

# 回顾性分析氨茶碱注射液对脓毒性休克患者毛细血管渗漏的影响

黎海燕, 李波, 刘俊, 李泰兴, 陈敏, 刘跃昆\*

安宁市第一人民医院, 云南 安宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月16日

## 摘要

目的: 分析常规剂量氨茶碱注射液对脓毒性休克患者毛细血管渗漏的影响。方法: 采用回顾性分析, 选取我院2018年08月~2021年07月收治的脓毒性休克患者共83例, 按照治疗过程中是否使用氨茶碱注射液分为A组(n = 41)及B组(n = 42)。A组接受常规治疗(液体复苏、抗感染、稳定血流动力学、呼吸功能支持等措施), B组在常规治疗的基础上静脉泵注氨茶碱注射液500 mg·qd, 比较两组患者治疗前及治疗48 h后的毛细血管渗漏指数(CLI)变化。结果: 经治疗48小时后, B组CLI较A组下降更明显(P < 0.05), 死亡率低于A组。结论: 氨茶碱注射液可减轻脓毒性休克患者毛细血管的渗漏, 降低死亡率。

## 关键词

氨茶碱, 脓毒性休克, 毛细血管渗漏

# The Effect of Aminophylline Injection on Capillary Leakage in Patients with Septic Shock Was Retrospectively Analyzed

Haiyan Li, Bo Li, Jun Liu, Taixing Li, Min Chen, Yuekun Liu\*

Anning First People's Hospital, Anning Yunnan

Received: May 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Jun. 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To analyze the effect of aminophylline on capillary leakage influence in patients with

\*通讯作者。

文章引用: 黎海燕, 李波, 刘俊, 李泰兴, 陈敏, 刘跃昆. 回顾性分析氨茶碱注射液对脓毒性休克患者毛细血管渗漏的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5370-5374. DOI: 10.12677/acm.2022.126778

**septic shock. Methods:** A total of 83 patients with septic shock admitted to our hospital from August 2018 to July 2021 were retrospectively analyzed and divided into group A (n = 41) and group B (n = 42) according to whether aminophylline injection was used in the treatment process. Group A received routine treatment (fluid resuscitation, anti-infection, hemodynamics stabilization, respiratory function support, etc.), and group B received intravenous infusion of aminophylline injection 500 mg·qd on the basis of routine treatment. The changes of capillary leakage index (CLI) between the two groups were compared before treatment and 48 h after treatment. **Results:** After 48 hours of treatment, the capillary leakage index (CLI) in group B decreased more significantly than that in group A (P < 0.05). **Conclusion:** Aminophylline injection can reduce capillary leakage in patients with septic shock.

## Keywords

Aminophylline, Septic Shock, Capillary Leakage

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脓毒症患者因病原微生物在体内释放大量内毒素及炎性介质损伤毛细血管内皮细胞, 增加血管通透性, 引起毛细血管渗漏, 大量血浆小分子蛋白渗透到组织间隙, 从而出现全身水肿、低蛋白血症、低血容量休克等一系列并发症, 加速病情恶化。脓毒症合并毛细血管渗漏综合征是最危险、最复杂的疾病之一, 给予及时的减轻及治疗毛细血管渗漏综合征对患者预后意义重大[1]。本文主要回顾性分析氨茶碱注射液对脓毒症休克患者毛细血管渗漏的影响。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 纳入与排除标准

纳入标准: 诊断脓毒性休克的患者。排除标准: 1) 对氨茶碱注射液及其相关成分过敏患者; 2) 活动性消化性溃疡患者; 3) 未经控制的惊厥性疾病患者; 4) 妊娠期患者; 5) 年龄未满 18 岁患者。

### 2.2. 一般资料

按纳入标准收集我院 2018 年 08 月~2021 年 07 月共 83 例脓毒性休克患者临床资料, 按治疗过程是否使用氨茶碱注射液分为 A 组(n = 41)及 B 组(n = 42)。两组患者的性别、年龄、体重、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)的评分上差异均无统计学意义(P > 0.05)。

### 2.3. 研究方法

A 组接受常规治疗(液体复苏、抗感染、稳定血流动力学、呼吸功能支持等措施), B 组在常规治疗基础上静脉泵注氨茶碱注射液 500 mg + 48 ml GS·qd, 收集患者治疗前、治疗后 48 小时 2 个时间点的 C-反应蛋白(CRP)及血浆白蛋白(ALB)值, 计算 CLI 值(即 CRP/ALB)变化。

### 2.4. 统计学分析

采用 SPSS (26 版本)进行数据处理、分析。A、B 两组治疗前和治疗后 48 小时的 CLI 差值均符合正

态性分布,使用配对 t 检验确定两组组内 CLI 变化的统计学意义。变量采用四分位数范围的“平均值  $\pm$  标准差”来描述。采用 logistic 回归分析确定 A、B 两组组间好转率、死亡率以及 CLI 的统计学意义。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

### 3. 结果

1) 统计 A 组治疗前、治疗后 48 h 的 CLI 值分别是  $4.96 \pm 0.51$ 、 $4.12 \pm 0.55$ , 差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。统计 B 组治疗前、治疗后 48 h 的 CLI 值分别是  $6.34 \pm 0.47$ 、 $3.12 \pm 0.41$ , 差别有极显著统计学意义( $t = 5.37$ ,  $P < 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Changes in CLI values of the two groups before and after treatment

**表 1.** 两组患者治疗前后 CLI 值的变化

组别	例数	治疗前	治疗后 48 h	差值及 95%置信区间	t 检验	
					t 值	P 值
A 组	41	$4.96 \pm 0.51$	$4.12 \pm 0.55$	/	/	/
B 组	42	$6.34 \pm 0.47$	$3.12 \pm 0.41$	2.42 (2.01~4.43)	5.37	0.00

2) 采用 logistic 回归分析发现:氨茶碱对患者 CLI 的影响具有统计学意义( $OR = 1.178$ ,  $OR$  的 95% CI 为 1.04~1.34,  $P = 0.011$ ), A 组治疗前、治疗后 48 h 的 CLI 差值为  $-0.84 \pm 0.61$ , B 组治疗前、治疗后 48 h 的 CLI 差值为  $-3.22 \pm 0.60$ ; A、B 两组相比, B 组具有更高的应答率。另外,氨茶碱对脓毒性休克患者死亡率的影响也具有统计学意义( $OR = 0.387$ ,  $OR$  的 95% CI 0.16~0.95,  $P = 0.038$ ), A 组中 41 例患者中有 22 例(53.7%)死亡, B 组中 42 例患者中有 13 例(31.0%)死亡; A、B 两组相比, B 组死亡率低于 A 组。见表 2。

**Table 2.** Comparison of CLI values and mortality rates between the two groups before and after treatment

**表 2.** 两组患者治疗前后 CLI 值的变化及死亡率比较

队列终点	A 组 (n = 41)	B 组 (n = 42)	P	OR	OR 的 95% CI	
					下限	上限
治疗前、后 CLI 差值	$-0.84 \pm 0.61$	$-3.22 \pm 0.60$	0.011	1.178	1.04	1.34
死亡: no. (%)	22 (53.7)	13 (31.0)	0.038	0.387	0.16	0.95
好转: no. (%)	19 (46.3)	29 (69.0)	0.038	2.583	1.05	6.34

### 4. 讨论

脓毒症一直是全球医疗保健的主要问题,每年影响数百万人,其死亡率约为 26.7% [2]。而脓毒性休克是脓毒症的一个子集,死亡率更高。一项荟萃分析显示[3],脓毒性休克死亡率约为 33%。本研究中共 83 例患者,其中 35 名死亡,死亡率高达 42.2%。因此,脓毒性休克是全球主要的死亡原因之一。

研究发现[4] [5],脓毒症与机体炎症反应密切相关,CRP 是一种急性期蛋白,它是机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用,清除入侵机体的病原微生物和损伤,坏死,凋亡的组织细胞,其值大小通常反应炎症的严重程度。而炎症过程中机体释放大血管活性介质(炎症细胞因子、弹性酶和氧自由基)使血管内皮细胞损伤或凋亡,引起毛细血管渗漏,导致白蛋白丢失。研究显示,脓毒性休克患者白蛋白丢失率较健康人群上升了 300%以上[6]。对

于脓毒性休克患者,炎症反应及白蛋白丢失导致其全身严重水肿加重、低蛋白血症、低血容量休克等一系列毛细血管渗漏综合征,加重病情。毛细血管渗漏指数(CLI)即 C-反应蛋白/白蛋白通常可用来反映毛细血管渗漏的严重程度 [7]。且研究表明[8], CLI 与感染呈正相关,它的值越高表明炎症状态越高,感染越重。因此,我们将毛细血管渗漏指数(CLI)作为评价毛细血管渗漏程度的一个参数。

氨茶碱为一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,早在 1979 年, Foy 及 Marion 等就证明了其可以降低血管内皮细胞的通透性[9]。后来, Harada 和 Moller 等也先后证明氨茶碱可以降低毛细血管的通透性[10] [11]。本文回顾性分析氨茶碱注射液对脓毒性休克患者毛细血管渗漏的影响,结果发现,治疗结束后 A 组的 CLI 较治疗前下降了  $0.84 \pm 0.61$ ; B 组的 CLI 较治疗前下降了  $3.22 \pm 0.60$ , 组内进行配对 t 检验分析  $P < 0.05$ , 具有统计学意义。B 组较 A 组治疗前后 48 小时的 CLI 的差值将近提高 0.178 倍, 死亡率将近降低 0.613 倍。因此,我们得出静脉泵注常规剂量氨茶碱注射液能更有效地降低脓毒性休克患者的 CLI 和死亡率。查阅文献[12] [13] [14] [15]发现,其产生该效应的机制可能包括: 1) 氨茶碱作为多种细胞中的腺苷受体拮抗剂,可间接减轻自由基产生引起的炎症反应; 2) 氨茶碱使细胞内 cAMP/cGMP 升高和/或抑制肿瘤坏死,从而减轻了肺血管内皮渗漏和肺水肿; 3) 氨茶碱对内皮细胞完整性和稳定性的保护作用与 HUVECs 中 Slit2、Robo4 和 VE-cadherin 的蛋白表达水平有关。

综上所述,氨茶碱是治疗脓毒性休克患者毛细血管渗漏的一个有效的药物。由于本研究是一个观察性的临床回顾性数据分析(RCR),样本量较小,存在一定的研究局限性,故该结论的进一步证实还需要后期更多的研究支持。

## 参考文献

- [1] 许小泽, 刘雪燕, 郑标林, 许智坤. 脓毒症毛细血管渗漏综合征的机制及临床治疗探究[J]. 当代医学杂志, 2020, 26(16): 189-191.
- [2] Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., Cassini, A., Rudd, K.E., Schlattmann, P., *et al.* (2020) Incidence and Mortality of Hospital- and ICU-Treated Sepsis: Results from an Updated and Expanded Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
- [3] Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N.K.J., Hartog, C.S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D.C. and Reinhart, K. (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-Treated Sepsis. *Current Estimates and Limitations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 259-272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
- [4] Shapiro, L. and Gelfand, J.A. (1993) Cytokines and Sepsis: Pathophysiology and Therapy. *New Horizons*, **1**, 13-22.
- [5] Bone, R.C., Grodzin, C.J. and Balk, R.A. (1997) Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest*, **112**, 235-243. <https://doi.org/10.1378/chest.112.1.235>
- [6] Fleck, A., Raines, G., Hawker, F., Trotter, J., Wallace, P.I., Ledingham, I.M. and Calman, K.C. (1985) Increased Vascular Permeability: A Major Cause of Hypoalbuminaemia in Disease and Injury. *Lancet*, **1**, 781-784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91447-3)
- [7] 中华医学会重症医学分会. 重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 29-33.
- [8] Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J. and Kelly, C. (2009) Evaluation of a Modified Early Warning System for Acute Medical Admissions and Comparison with C-Reactive Protein/albumin Ratio as a Predictor of Patient Outcome. *Clinical Medicine*, **9**, 30-33. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>
- [9] Foy, T., Marion, J., Brigham, K.L. and Harris, T.R. (1979) Isoproterenol and Aminophylline Reduce Lung Capillary Filtration During High Permeability. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, **46**, 146-151. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.46.1.146>
- [10] Harada, H., Ishizaka, A., Yonemaru, M., Mallick, A.A., Hatherill, J.R., Zheng, H., Lilly, C.M., O'Hanley, P.T. and Raffin, T.A. (1989) The Effects of Aminophylline and Pentoxifylline on Multiple Organ Damage after Escherichia Coli Sepsis. *American Review of Respiratory Disease*, **140**, 974-980. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.974>
- [11] Moller, A.D. and Grände, P.O. (1999) Low-Dose Prostacyclin Is Superior to Terbu Taline and Aminophylline in Reducing Capillary Permeability in Cat Skeletal Muscle *in Vivo*. *Critical Care Medicine*, **27**, 130-136. <https://doi.org/10.1097/00003246-199901000-00040>

- [12] Churchill, P.C. (1982) Renal Effects of 2-Chloroadenosine and Their Antagonism by Aminophylline in Anesthetized Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **222**, 319-323.
- [13] Sato, K., Stelzner, T.J., O'Brien, F.R., Weil, J.V. and Welsh, C.H. (1991) Pentoxiphylline Lessens the Endotoxemia-Induced Increase in Albumin Clearance across Pulmonary Artery Endothelial Monolayers with and without Neutrophils. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **4**, 219-227. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/4.3.219>
- [14] Stelzner, T.J., Weil, J.V. and O'Brien, R.F. (1989) Role of Cyclic Adenosine Monophosphate in the Induction of Endothelial Barrier Properties. *Journal of Cellular Physiology*, **139**, 157-166. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041390122>
- [15] Chen, Q., Zhou, X., Ruonan, H., Zhou, Z., Wang, Z., Chen, Y., Weng, J. and Xu, J. (2021) Aminophylline Modulates the Permeability of Endothelial Cells via the Slit2-Robo4 Pathway in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1042. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10474>