

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.030

乌司他丁对脓毒症急性肾损伤的临床疗效观察*

陈波¹ 邱敏¹ 荣冬靖¹ 王婷¹ 杨玉琼² 保红云² 张扬³

(1 云南省第三人民医院 肾内科 云南 昆明 650011; 2 大理学院昆明附属医院 肾内科 云南 昆明 650011;

3 昆明医科大学第五附属医院 肾内科 云南 个旧 661000)

摘要 目的:探讨乌司他丁治疗脓毒症急性肾损伤的临床效果及其可能机制。**方法:**选择我院 2014 年 2 月 2016 年 8 月收治的 114 例脓毒症急性肾损伤患者,按抽签法分为对照组(n=57)与实验组(n=57),对照组采用常规治疗,实验组基于对照组加以乌司他丁治疗,比较两组治疗前后尿液尿损伤分子-1(KIM-1)、心钠肽(ANP)、血清胱抑素-c(CYS-C)、白细胞介素 1、6(IL-1、IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、免疫球蛋白 A、G、M(IgA、IgG、IgM)、APACHE-II 评分。**结果:**治疗后,实验组尿液 KIM-1、ANP、血清 CYS-C、IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 、ET-1、APACHE-II 评分水平均显著低于对照组(P<0.05),血清 NO、IgA、IgG、IgM 水平均明显高于对照组(P<0.05)。**结论:**乌司他丁治疗可显著减轻脓毒症时急性肾损伤,可能与其抑制机体炎症反应,改善肾脏血流灌注,提高免疫功能有关。

关键词:脓毒症急性肾损伤;乌司他丁;尿损伤分子-1;心钠肽;胱抑素-c

中图分类号:R631.2;R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4529-04

Clinical Observation on Efficacy of Ulinastatin in Treatment of Sepsis Induced Acute Renal Injury*

CHEN Bo¹, QIU Min¹, RONG Dong-jing¹, WANG Ting¹, YANG Yu-qiong², BAO Hong-yun², ZHANG Yang³

(1 Department of Nephrology, Yunnan Third People's Hospital, Kunming, Yunnan, 650011, China;

2 Department of Nephrology, Kunming Affiliated Hospital, Dali University, Kunming, Yunnan, 650011, China;

3 Department of Nephrology, the Fifth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Gejiu, Yunnan, 661000, China)

ABSTRACT Objective: To research the clinical effects of ulinastatin in the treatment of sepsis induced acute renal injury and its possible mechanisms. **Methods:** 114 cases of patients with sepsis induced acute kidney injury from 2014.02 ~ 2016.08 were selected and randomly divided into the control group (n=57) and experimental group (n=57) according to the draw method, the control group was given conventional treatment, while the experimental group was treated by ulinastatin based on the control group, the urine urinary injury molecule-1(KIM-1), atrialnatriuretic peptide (ANP), cyscatin-c (CYS-C), interleukin 1, 6 (IL-1, IL-6), c-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO), endothelin 1 (ET-1), immunoglobulin A, G, M (IgA, IgG, IgM) levels, APACHE-II score were compared between two groups before and after the treatment. **Results:** After treatment, the urine of KIM-1, ANP, serum of CYS-C, IL-1, IL-6, CRP, TNF- α , ET-1 levels and APACHE-II score of experimental group were significantly lower than those of the control group (P<0.05). The serum NO, IgA, IgG, IgM levels of experimental group were significantly higher than those of the control group (P<0.05). **Conclusion:** Ulinastatin could significantly relieve sepsis induced acute renal injury, which might be related to the inhibition of inflammatory response, improvement of the renal blood flow and immune function.

Key words: Sepsis acute kidney injury; Ulinastatin; Urinary injury molecules-1; Atrial natriuretic peptide; Cyscatin-c

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)23-4529-04

前言

脓毒症是由于脱落的感染血栓或者细菌栓子进入机体的血液循环,并于其脏器内部产生转移性的脓肿所致,可累及多个器官,其中急性肾损伤是其常见严重并发症之一^[1,2]。研究表明脓毒症急性肾损伤是 ICU 重症患者死亡的首要因素,其病死率约为 32.1%至 55%,与患者病情严重程度呈正相关^[3],目前尚无特效疗法。乌司他丁可对多种蛋白酶起到抑制作用,使细

胞受损几率降低,可促进机体微循环的改善,且对肾脏有一定的保护作用^[4]。临床研究小鼠尿肾损伤分子-1(KIM-1)、心钠肽(ANP)及胱抑素-c(CYS-C)与脓毒症急性肾损伤存在明显的相关性,其水平变化可反映疾病的进展程度^[5]。因此,本研究主要探讨了乌司他丁治疗脓毒症急性肾损伤的临床效果及对尿液 KIM-1、ANP、CYS-C 水平的影响。

1 资料与方法

* 基金项目:云南省自然科学基金项目(2005J517)

作者简介:陈波(1975-),女,硕士,副主任医师,研究方向:肾脏内科,电话:15631821245

(收稿日期:2016-12-31 接受日期:2017-01-27)

1.1 一般资料

选择我院 2014 年 2 月~2016 年 8 月收治的 114 例脓毒症急性肾损伤患者, 纳入与脓毒症急性肾损伤相关诊断标准相符; 既往无慢性肾脏疾病; 未接受免疫抑制剂治疗; APACHE-II 评分在 12 分以上。排除恶性肿瘤; 既往伴炎症内科疾病。本研究已签署家属知情同意书, 且符合医院伦理委员会相关规定, 按抽签法予以分组。对照组有 32 例男性, 有 25 例女性; 年龄 25~73 岁, 平均(65.41±2.15)岁; 原发病类型: 有 9 例腹腔感染, 有 4 例血源性感染, 有 44 例肺部感染, 致病菌类型: 有 13 例革兰阳性杆菌, 有 28 例革兰阴性杆菌, 有 16 例混合感染。实验组有 30 例男性, 有 27 例女性; 年龄 23~71 岁, 平均(64.86±2.23)岁; 原发病类型: 有 11 例腹腔感染, 有 5 例血源性感染, 有 41 例肺部感染, 致病菌类型: 有 15 例革兰阳性杆菌, 有 29 例革兰阴性杆菌, 有 13 例混合感染。脓毒症诊断标准^[6]: 高度怀疑感染或者明确感染, 同时伴低体温或者高热; 心率在 90 次/分钟以上; 呼吸在 20 次/分钟以上或者需机械通气; 白细胞计数在 $4 \times 10^9/L$ 以下或者在 $12 \times 10^9/L$ 以上。急性肾损伤诊断标准^[7]: 持续 6 h 以上的尿量低于 0.5 mL/kg·h 或者血清肌酐在 48 h 内增加至基线值的 1.5 倍。

1.2 治疗方法

对照组采用常规治疗, 入院后积极予以抗感染、保持电解质平衡、保护神经、营养支持、重症监护等综合治疗。实验组基于对照组加以乌司他丁治疗, 将 10 万 IU 乌司他丁(山西威奇达药业有限公司, 规格: 10 IU, 国药准字: H19990134, 批号: 140115)与 2 mL 氯化钠注射液混合后予以患者静脉注射, 每天 3 次。两组均持续治疗 7 天。

1.3 观察指标

采集患者治疗前后 10 mL 中段晨尿, 并采集空腹外周静脉血 4 mL, 予以血清分离后保存待检。尿液 KIM-1、ANP 予以酶联免疫双抗体夹心法检测, 试剂盒: 江西国药有限责任公司、安徽恒星制药有限公司; 血清 CYS-C 予以酶联免疫吸附法检测, 试剂盒: 四川江川制药有限公司。予以放射免疫法检测白细胞介素 1、6(IL-1、IL-6), 试剂盒: 河北北海药业有限公司、四川凯京制药有限公司; C 反应蛋白(CRP), 试剂盒: 四川海思科制药有限公司; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 试剂盒: 广西康华药业有限公司。予以电化学发光法检测一氧化氮(NO), 试剂盒: 邯郸康业制药有限公司; 内皮素-1(ET-1), 试剂盒: 江西长江药业有限公司。予以免疫比浊法检测免疫球蛋白 A(IgA), 试剂盒: 浙江安宝药业有限公司; 免疫球蛋白 G(IgG), 试剂盒: 广东华卫药业有限公司; 免疫球蛋白 M(IgM), 试剂盒: 昆明奇龙制药有限公司。评估治疗前后 APACHE-II 评分; 总分为 0 至 71 分, 病情程度与分数呈正比。

1.4 统计学分析

选用 SPSS18.0 行数据统计, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 用 t 检验比较, 计数资料用[(例)%]表示, 用 χ^2 检验比较, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后尿液 KIM-1、ANP 和血清 CYS-C 水平的比较

治疗前, 两组患者尿液 KIM-1、ANP 及血清 CYS-C 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者尿液 KIM-1、ANP 及血清 CYS-C 水平均较治疗前降低, 且实验组以上指标下降更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后尿液 KIM-1、ANP 及血清 CYS-C 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of urine KIM-1, ANP and serum CYS-C levels between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	KIM-1(mg/L)	ANP(ng/L)	CYS-C(mg/L)
Control group(n=57)	Before treatment	5.16±0.64	498.41±71.10	8.53±1.06
	After treatment	4.32±0.53 ^b	337.50±42.96 ^b	5.26±0.65 ^b
Experimental group(n=57)	Before treatment	5.23±0.66	496.50±62.05	8.79±1.09
	After treatment	3.85±0.49 ^{ab}	301.28±37.61 ^{ab}	4.48±0.64 ^{ab}

Note: Compared with control group, ^a $P < 0.05$; Compared with before treatment, ^b $P < 0.05$.

2.2 两组患者治疗前后血清 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平的比较

治疗前, 两组血清 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平比较差异均

无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组血清 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平均较治疗前降低, 且实验组以上指标均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum levels of IL-1, IL-6, CRP and TNF- α between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	CRP(ng/L)	TNF- α (ng/L)
Control group(n=57)	Before treatment	43.17±6.15	257.40±32.15	138.95±17.25	323.85±40.36
	After treatment	13.11±1.63	217.60±27.10 ^b	15.38±1.91 ^b	239.50±29.87 ^b
Experimental group(n=57)	Before treatment	42.06±5.25	255.43±31.89	136.51±17.05	320.78±40.06
	After treatment	10.25±1.29 ^a	172.58±21.54 ^{ab}	7.20±0.93 ^{ab}	203.65±25.26 ^{ab}

Note: Compared with control group ^a $P < 0.05$; Compared with before treatment ^b $P < 0.05$.

2.3 两组患者治疗前后血清 NO、ET-1 水平的比较

治疗前, 两组血清 NO、ET-1 水平比较差异均无统计学意

义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组血清 NO 水平均较治疗前显著上升, 且实验组以上指标均明显高于对照组, 两组 ET-1 水平均较治

疗前降低,且实验组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后血清 NO、ET-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum levels of NO and ET-1 between two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1(ng/L)
Control group($n=57$)	Before treatment	19.47 $\pm$ 2.39	7.68 $\pm$ 0.95
	After treatment	27.69 $\pm$ 3.37 ^b	5.23 $\pm$ 0.65 ^b
Experimental group($n=57$)	Before treatment	18.60 $\pm$ 2.32	7.44 $\pm$ 1.06
	After treatment	30.47 $\pm$ 3.76 ^{ab}	4.27 $\pm$ 0.60 ^{ab}

Note: Compared with control group ^a $P<0.05$; Compared with before treatment ^b $P<0.05$.

2.4 两组患者治疗前后血清 IgA、IgG、IgM 水平的比较

治疗前, 两组血清 IgA、IgG、IgM 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组血清 IgA、IgG、IgM 水平均较治

疗前显著上升, 且实验组以上指标均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表4。

表4 两组患者治疗前后血清 IgA、IgG、IgM 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the serum levels of IgA, IgG, IgM between two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)
Control group($n=57$)	Before treatment	2.11 $\pm$ 0.30	8.74 $\pm$ 1.23	1.83 $\pm$ 0.22
	After treatment	2.28 $\pm$ 0.28 ^b	10.25 $\pm$ 1.28 ^b	2.08 $\pm$ 0.26 ^b
Experimental group($n=57$)	Before treatment	2.10 $\pm$ 0.26	8.85 $\pm$ 1.10	1.80 $\pm$ 0.23
	After treatment	2.49 $\pm$ 0.31 ^{ab}	11.36 $\pm$ 1.42 ^{ab}	2.74 $\pm$ 0.39 ^{ab}

Note: Compared with control group ^a $P<0.05$; Compared with before treatment ^b $P<0.05$.

2.5 两组患者治疗前后 APACHE II 评分的比较

治疗前, 两组 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组 APACHE II 评分均较治疗前显著降低, 实验组 APACHE II 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表5。

表5 两组患者治疗前后 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the APACHE II score between two groups before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	APACHE II score (points)
Control group($n=57$)	Before treatment	23.56 $\pm$ 2.87
	After treatment	18.95 $\pm$ 2.25 ^b
Experimental group ($n=57$)	Before treatment	22.87 $\pm$ 3.14
	After treatment	16.80 $\pm$ 2.29 ^{ab}

Note: Compared with control group ^a $P<0.05$; Compared with before treatment ^b $P<0.05$.

3 讨论

脓毒症多见于外科手术后、严重烧伤、多发性创伤等, 能够引起反复性发作的寒战、发热、贫血等系列症状, 同时能够导致肾脏产生急性损伤, 对患者生命安全构成严重威胁^[8]。早期通过控制感染、营养支持、保护神经等基础治疗虽可起到一定的改善作用, 但疗效仍欠佳^[9]。乌司他丁作为一种糖蛋白, 是由新鲜尿液中所提取分化, 可起到多种药物学功效。

脓毒症急性肾损伤发病期间可有多种细胞因子参与, KIM-1 作为一种跨膜蛋白, 在正常组织中几乎不表达, 肾组织

缺血后其浓度可显著上升, 且近曲小管受损后其可持续表达^[10]。ANP 受体可于机体多种器官中广泛分布, 但多集中于肾脏与肾上腺皮质, 可结合特定受体后经级联放大反应作用于肾脏, 其水平可直观反映机体急性肾损伤, 且准确性高^[11]。CYS-C 主要由肾脏所排泄, 其稳定性好, 肾前性等因素对 CYS-C 无影响, 肾小球出现微小病变时其滤过与重吸收可产生异常, 导致其浓度上升, 可反映脓毒症所致的肾功能损伤状态^[12]。本结果显示, 乌司他丁治疗后 KIM-1、ANP、CYS-C 水平显著降低, 表明乌司他丁可减轻肾脏损伤, 可能与其能够使肾小管和肾小球细胞膜的稳定性有关^[13]。

脓毒症时, 机体产生系列炎症因子, 可影响水解酶、蛋白酶等活性, 导致肺、肾等组织器官损伤^[14]。IL-1 及 TNF- α 是典型的促炎性因子, 可刺激机体启动免疫反应, 参与脓毒症的整个发病过程, 并引起肾脏的病理性损伤^[15]。IL-6 为多功能细胞因子, 可干扰血管内皮细胞的平衡状态, 促使血管收缩功能与凝血过程紊乱, 加重血管内皮细胞受损^[16]。CRP 作为机体的急性时相蛋白, 能够于机体产生炎症刺激时显著上升, 其稳定性较好, 水平不因药物因素等产生波动^[17]。本结果显示乌司他丁治疗后血清 IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平显著降低, 表明乌司他丁可降低机体炎性因子水平, 缓解其对机体造成的损伤^[18]。

国外研究显示急性肾损伤与肾脏血流量减少有着紧密联系, NO 作为一种血管舒张因子, 可调节肾脏的血液供应, 保持肾脏的正常生理功能, 其浓度减少可导致血管出现病理性受损, 使肾脏损伤加剧^[19]。ET-1 可引起血管出现收缩, 肾小球系膜细胞可形成大量的 ET-1 受体, 减少肾血流量, 诱导急性肾损伤, 同时内毒素可诱导机体 ET-1 水平上升, 使肾血管的收缩性增强^[20]。本结果显示乌司他丁治疗后 NO 水平上升, ET-1 水平

相应降低,表明乌司他丁可利于机体血管内皮功能的恢复,利于肾脏的血液循环改善,可能与其能够使机体炎性因子的表达受体抑制,同时可缓解肾脏的缺血-再灌注损伤,从而减轻其对内皮细胞的损伤。

脓毒症患者对机体病原体清除的能力明显降低,可形成大量的免疫复活物,导致免疫功能出现紊乱,导致免疫球蛋白水平降低^[21]。本结果显示乌司他丁治疗后免疫球蛋白水平较常规治疗组更高,表明乌司他丁可纠正机体的免疫功能紊乱,增强其防御疾病的能力^[22]。APACHE-II评分系统能够准确评估机体的急性生理状态,反映机体的进展程度,本结果显示乌司他丁治疗后APACHE-II评分显著降低,表明乌司他丁可使疾病的进展得到有效控制,减缓病情,可能与其能够从多方面调节细胞因子造成的损伤,促进患者内环境的改善,利于患者肾脏毒性的清除,从而改善脓毒血症导致的肾脏损伤^[23]。

综上所述,乌司他丁治疗可显著减轻脓毒症时急性肾损伤,可能与其抑制机体炎症反应,改善肾脏血流灌注,提高免疫功能有关。

参考文献(References)

- [1] Rie M. Rural Sepsis Mortality: Patient Emergency Care Preference Impacts Resuscitation Outcome Value [J]. Crit Care Med, 2017, 45(1): 138-139
- [2] Chandrasekhara HB, Shariff MG, Ns R. Diagnostic value of plasma NGAL to predict acute kidney injury in patients with suspected sepsis admitted to emergency and MICU[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 59
- [3] Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, et al. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 315
- [4] Linder A, Russell JA. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(8): 1164-1167
- [5] Umbro I, Gentile G, Tinti F, et al. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. J Infect, 2016, 72(2): 131-142
- [6] Mira JC, Moldawer LL. Sepsis Diagnostics: From Discovery to Application[J]. Crit Care Med, 2017, 45(1): 129-130
- [7] Bienholz A, Kribben A. Acute kidney injury: A clinical syndrome[J]. Internist (Berl), 2016, 57(10): 983-993
- [8] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6): 546-553
- [9] Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability[J]. Crit Care Med, 2016, 44(12): 2241-2250
- [10] Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2014, 36(10): 1559-1563
- [11] Bae EH, Kim IJ, Ma SK, et al. Altered Regulation of Renal Nitric Oxide and Atrial Natriuretic Peptide Systems in Lipopolysaccharide-induced Kidney Injury[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2011, 15(5): 273-277
- [12] Al-Beladi FI. Cystatin C is an early marker of contrast-induced nephropathy in patients with sepsis in the intensive care unit[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(4): 718-724
- [13] Feng Z, Shi Q, Fan Y, et al. Ulinastatin and/or thymosin α 1 for severe sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 80(2): 335-340
- [14] Zhu L, Shi D. Early diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in patients with sepsis-induced acute kidney injury [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2016, 28(8): 718-722
- [15] Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 123(1-2): 67-73
- [16] Feng M, Sun T, Zhao Y, et al. Detection of Serum Interleukin-6/10/18 Levels in Sepsis and Its Clinical Significance [J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1037-1043
- [17] Sarathy V C Y. Comparison of eosinophil count and neutrophil/lymphocyte count ratio with C-reactive protein levels in patients with sepsis[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 96
- [18] Sun Y, Wang LX, Zhou YF, et al. Effects of glutamine combined with ulinastatin on inflammatory response of patients with severe burn injury[J]. Chinese Journal of Burns, 2013, 29(4): 349-354
- [19] Córdor JM, Rodrigues CE, Sousa Moreira Rd, et al. Treatment With Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Attenuates Sepsis-Induced Kidney Injury, Liver Injury, and Endothelial Dysfunction[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(8): 1048-1057
- [20] Chang YK, Choi H, Jeong JY, et al. Co-inhibition of Angiotensin II Receptor and Endothelin-1 Attenuates Renal Injury in Unilateral Ureteral Obstructed Mice [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(4): 450-459
- [21] Jang HR, Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(2): 88-101
- [22] Tian H, Zhang M, Du C, et al. Effects of Rhubarb combined with ulinastatin on T-cell subsets in sepsis rats [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1234-1240
- [23] Wu TJ, Zhang LN, Kang CC. The effect of ulinastatin on disbalance of inflammation and immune status in patients with severe sepsis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2013, 25(4): 219-223