

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.04.015

文章编号: 1005-8982(2016)04-0071-05

新进展研究

乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者心钠肽、尿肾损伤分子 -1 以及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂的影响

姚艳粉

(山东省交通医院, 山东 济南 250031)

摘要:目的 探讨乌司他丁对脓毒症急性肾损伤(AKI)患者心钠肽(ANP)、尿肾损伤分子-1(KIM-1)以及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂(CYS)的影响。**方法** 将患者随机分为对照组和观察组,对照组患者在入院后及时进行抗感染、重症监护、呼吸辅助及营养支持等常规治疗;观察组患者采用常规治疗基础上联合乌司他丁治疗,两组患者均进行1个疗程的治疗;检测患者尿液样本中 ANP 和 KIM-1 含量及血液样本中 CYS 含量,并对患者治疗前后急性生理与慢性健康评分进行评估分析。**结果** 对照组患者尿液样本中 ANP 水平逐渐增加,而观察组则于治疗第3天时达到峰值之后逐渐下降,且在治疗3d后两组间差异具有统计学意义($t=2.91$ 及 $8.59, P<0.05$);对照组患者尿液样本中 KIM-1 及血液样本中 CYS 水平逐渐递增,而观察组则于治疗第5天时达到峰值之后逐渐下降,在治疗第7天时两组间差异具有统计学意义($t=11.23$ 及 $35.89, P<0.05$);此外,两组组内及组间不同时间点比较,其尿液样本中 ANP、KIM-1 及血液样本中 CYS 水平均存在显著性差异($F=7.32、10.16、5.89$ 及 $19.74、21.05、11.63, P<0.05$);治疗前后两组患者 APACHE II 存在显著性差异($t=16.04$ 及 $35.49, P<0.05$),且治疗后两组间亦存在显著性差异($t=18.80, P<0.05$),但治疗前两组间差异无统计学意义($t=0.71, P>0.05$)。**结论** 乌司他丁能够显著降低脓毒症急性肾损伤患者体内 ANP、KIM-1 以及 CYS 水平,对肾损伤具有一定的保护作用。

关键词: 乌司他丁;脓毒症;肾损伤

中图分类号: R692

文献标识码: B

Impact of Ulinastatin on ANP, CYS and KIM-1 in sepsis patients with acute kidney injury

Yan-fen Yao

(Shandong Traffic Hospital, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To study the impact of Ulinastatin on ANP, CYS, KIM-1 in sepsis patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** The patients were randomly divided into control group and observation group, control group patients in a timely manner after admission anti-infection, intensive care, breathe, and nutritional support and other conventional treatment; Observation group of patients in the conventional treatment combined Ulinastatin treatment, two groups of patients were treated for a period of treatment; Detection of patients with ANP and KIM-1 content in urine samples, blood samples CYS content and the before and after treatment in patients with acute physiology and chronic health evaluation assessment analysis. **Results** Control group gradually increased in ANP levels in the urine samples while the observation group in the treatment of the third day after the peak gradually decline, and in the treatment of three days later the statistically significant difference between the two groups ($t = 2.91$ and $8.59, P < 0.05$); Control group the KIM-1 and CYS levels increases gradually and the observation group in treatment 5

收稿日期: 2015-11-07

days after the peak gradually decline, and in the treatment of seven days statistically significant difference between the two groups ($t = 11.23$ and 35.89 , $P < 0.05$); In addition, Different time points within two way and different time points between groups compare the ANP, KIM-1 and CYS level are significant differences ($F = 7.32, 10.16, 5.89$ and $19.74, 21.0, 11.63$, $P < 0.05$); Before and after treatment between two groups of patients with APACHE II there were significant differences ($t = 16.04$ and 35.49 , $P < 0.05$) and also exist significant differences between the two groups after treatment ($t = 18.80$, $P < 0.05$), but treatment there was no statistically significant difference between the two groups ($t = 0.71$, $P > 0.05$). **Conclusions** Ulinastatin on sepsis patients with AKI in ANP, KIM-1 and CYS level has certain protective effect on renal injury.

Keywords: Ulinastatin; sepsis; kidney injury

临床中将由感染诱发的全身炎症反应综合征称为脓毒症^[1], ICU 病患常由感染脓毒症而致死亡率居高不下。临床工作中常以尿量及血肌酐(Scr)作为主要诊断指标,但其存在敏感性低、特异性差等弊端,因而在临床应用中受到一定限制^[2-3]。近年来有研究表明,心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、尿肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)及血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatin, CYS)的分泌量常伴随脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生而增加,且呈现良好的相关性。因此,采用 ANP、KIM-1 和 CYS 评价脓毒症合并 AKI 患者早期肾损伤具有极其重要的临床意义^[4-5]。乌司他丁为经典的广谱蛋白酶抑制剂,能够减少细胞损伤几率,改善组织灌注及微循环而对组织起保护作用,其具有抑制炎症反应等诸多药理作用,且其对脓毒症所致肾损伤的大鼠具有肾脏保护作用^[6]。

本研究采用前瞻性研究方法,采用乌司他丁联合常规治疗方案治疗脓毒症合并 AKI 患者,观察乌司他丁对 ANP、KIM-1 以及 CYS 的影响,探讨乌司他丁对肾损伤的保护作用,以期对脓毒症合并 AKI 患者临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究对 2013 年 12 月-2014 年 11 月间来山东省交通医院进行治疗的 120 例脓毒症合并 AKI 损伤患者进行研究。将所有患者依照随机对照原则分为两组,即采用常规治疗合并乌司他丁治疗的观察组及仅采用常规方案治疗的对照组,每组 60 例。观察组志愿者中,男性 47 名,女性 13 名,年龄 22~89 岁,平均(48.7 ± 4.1)岁,其中 11 例为腹腔感染,37 例为肺部感染,2 例为皮肤软组织感染,3 例为尿路感染,7 例为其他原因致病;对照组志愿者中,男性 49 名,女性 11 名,年龄 20~90 岁,平均($49.7 \pm$

3.8)岁,其中 13 例为腹腔感染,31 例为肺部感染,3 例为皮肤软组织感染,2 例为尿路感染,11 例为其他原因致病。经统计学检验表明两组患者基本资料相似($P > 0.05$),分组合理。此次研究经本院伦理委员会批准,所有患者或其家属均对此次研究知情且签署知情同意书。

1.2 患者入选标准

患者入选标准:①所有患者临床检查结果均符合 ACCP/SCCM 临床诊断标准;②所有患者 APACHE II 评分均 ≥ 12 分;③所有患者均无肾移植史或肾脏肿瘤;④所有患者均于治疗前 90 d 内未接受免疫治疗;⑤所有患者均无由梗阻而诱发的 AKI;⑥所有患者均无肾血管炎、间质性肾炎、肾小球肾炎等肾脏炎症;⑦所有患者均无低血容量性休克史;⑧所有患者心脏及甲状腺功能均正常。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 参与此次研究的对照组患者均在入院后及时进行抗感染、重症监护、呼吸辅助及营养支持等常规综合护理及治疗。观察组患者在采用常规治疗的基础上联合乌司他丁治疗,乌司他丁治疗方案为:使用 2 ml 氯化钠注射液溶解 105 单位的乌司他丁,3 次/d 缓慢推注,两组患者均进行 1 个疗程(7 d)的治疗。

1.3.2 样本收集 分别收集所有患者治疗前、治疗第 3、5 及 7 天时与治疗 8 d 后晨尿的中段 10 ml 尿液样本,同时采集 5 ml 外周血静脉血液样本,其中血液样本均离心 10 min,转速为 3 000 转/min,后将上清进行分装置于 -80°C 冰箱中保存。

1.3.3 考察指标 对收集到的患者尿液及血液样本使用购买自 BIOMEDICA 公司的酶联免疫检测试剂盒进行检测,其具体操作过程严格遵照操作说明书开展。利用尿液样本检测 ANP 和 KIM-1 含量,利用血液样本检测 CYS 含量。此外,对患者治疗前后急性生理与慢性健康评分进行评估分析。

1.4 统计学方法

此次研究的数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, t 检验比较计量资料, 重复测定数据比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乌司他丁对脓毒症合并 AKI 患者 ANP 水平影响

通过此次研究可发现, 对照组患者尿液样本中 ANP 水平逐渐增加而观察组则于治疗第 3 天时达到峰值之后逐渐下降, 且在治疗 3d 后两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 ANP 水平组内不同时间点及组间不同时间点比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

2.2 乌司他丁对脓毒症合并 AKI 患者 KIM-1 水平影响

通过此次研究可发现, 对照组患者尿液样本中

KIM-1 水平逐渐递增, 观察组则于治疗第 5 天时达到峰值之后逐渐下降, 在治疗第 7 天时两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 KIM-1 水平组内及组间不同时间点比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

2.3 乌司他丁对脓毒症合并 AKI 患者 CYS 水平影响

通过此次研究可发现, 对照组患者血液样本中 CYS 水平逐渐递增, 观察组则于治疗第 5 天时达到峰值之后逐渐下降, 且在治疗第 7 天时两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 KIM-1 水平组内及组间不同时间点比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

2.4 治疗前后两组患者 APACHE II 评分比较

此次研究结果显示, 于治疗前后两组患者间 APACHE II 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后两组间差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 1 两组患者尿液样本中 ANP 水平变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗第 3 天 | 治疗第 5 天 | 治疗第 7 天 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组 ($n=60$) | 339.05 ± 95.47 | 397.97 ± 83.82 | 426.03 ± 93.62 | 493.48 ± 88.06 |
| 观察组 ($n=60$) | 340.12 ± 97.03 | 390.34 ± 85.65 | 377.33 ± 89.79 | 356.77 ± 86.09 |
| t 值 | 0.056 | 0.494 | 2.908 | 8.588 |
| P 值 | 0.949 | 0.623 | 0.000 | 0.000 |

注: 组内不同时间点比较, $F=7.32$, $P=0.017$; 组间不同时间点比较, $F=19.74$, $P=0.000$

表 2 两组患者尿液样本中 KIM-1 水平变化 ($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗第 3 天 | 治疗第 5 天 | 治疗第 7 天 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照组 ($n=60$) | 4.11 ± 0.27 | 4.39 ± 0.25 | 5.10 ± 0.30 | 5.37 ± 0.32 |
| 观察组 ($n=60$) | 4.12 ± 0.32 | 4.42 ± 0.28 | 5.02 ± 0.31 | 4.79 ± 0.24 |
| t 值 | 0.187 | 0.621 | 1.439 | 11.231 |
| P 值 | 0.854 | 0.543 | 0.149 | 0.000 |

注: 不同时间点比较, $F=10.164$, $P=0.015$; 组间不同时间点比较, $F=21.053$, $P=0.000$

表 3 两组患者血液样本中 CYS 水平变化 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗第 3 天 | 治疗第 5 天 | 治疗第 7 天 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照组 ($n=60$) | 3.51 ± 0.57 | 5.66 ± 0.41 | 7.83 ± 0.47 | 9.33 ± 0.50 |
| 观察组 ($n=60$) | 3.64 ± 0.45 | 5.72 ± 0.34 | 7.75 ± 0.38 | 7.37 ± 0.42 |
| t 值 | 1.393 | 0.871 | 1.034 | 35.890 |
| P 值 | 0.166 | 0.385 | 0.313 | 0.000 |

注: 不同时间点比较, $F=5.896$, $P=0.025$; 组间不同时间点比较, $F=11.634$, $P=0.005$

表 4 治疗前后两组患者 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | t 值 | P 值 |
|-----------|-------------|-------------|--------|-------|
| 对照组(n=60) | 25.48± 1.88 | 20.42± 1.56 | 16.043 | 0.000 |
| 观察组(n=60) | 25.25± 1.68 | 15.46± 1.32 | 35.492 | 0.000 |
| t 值 | 0.714 | 18.803 | | |
| P 值 | 0.484 | 0.000 | | |

3 讨论

临床中将由感染诱发的全身炎症反应综合征称为脓毒症,有大量研究对其发病机制进行深入探讨^[7]。当患者感染脓毒症时,其体内内毒素大量释放诱发单核巨噬细胞、血管内皮及中性粒细胞的免疫应答反应,后释放众多内源性炎症因子,最终对肾脏功能造成严重损害^[8]。还有研究指出,脓毒症患者的血液动力学亦受到一定影响,动脉血管舒张造成患者血管充盈严重不足,激活患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统,导致患者肾脏血管收缩,最终诱发患者肾脏损伤,患者炎症反应及凝血系统同时异常则加速肾脏功能损害^[9]。乌司他丁为经典的广谱蛋白酶抑制剂,其可与炎症因子产生拮抗作用,还可以对心肌抑制因子产生抑制作用,稳定溶酶体膜,因而乌司他丁可能在脓毒症合并 AKI 患者中具有保护肾损伤的功能^[10]。

ANP 主要是由心房肌细胞合成与释放的人体必不可少的体内活性物质,以往的大量研究大都集中在心功能不全、心脏疾病等诸多方面,但在肾损伤方面的研究尚未深入开展。Dieplinger 等^[11]研究发现,ANP 可以较为准确地对不同进展期的慢性肾功能不全进行预测,本次研究发现,患者尿液样本中 ANP 的含量在脓毒症合并 AKI 患者体内量显著升高,与前人研究结果相吻合。

KIM-1 是近年来的一个研究热点,其组织分布存在着极其显著的特异性,在正常生理组织中 KIM-1 处于低表达甚至不表达状态,但在由缺血而造成损失的肾脏组织中呈现明显的高表达状态,且 KIM-1 可在肾小管受损后大量且迅速向尿液释放,因而其可在患者尿液中被检测出^[12]。本研究结果显示脓毒症合并 AKI 患者尿液样本中的 KIM-1 含量显著升高,亦与前人研究结果相一致。

CYS 是目前公认的对肾小球滤过功能进行评价时,较为敏感且可靠的临床指标,其可以提高肾功能

评价的准确性,在早期肾功能损害的诊断应用中具有重大意义。在对 AKI 患者的病例资料进行分析时发现,CYS 可以作为诊断 AKI 的临床指标^[13]。此次研究结果也显示脓毒症合并 AKI 患者血液样本中的 CYS 含量亦显著升高,与前人研究结果一致。

本研究中联合乌司他丁治疗脓毒症合并 AKI 患者治疗 3~5 d 后,患者体内的 ANP、KIM-1 和 CYS 水平达到最大值,随后出现下降,说明乌司他丁能够防治患者体内各项肾损伤指标升高,具有一定的肾损伤保护作用^[14-15]。分析认为,其可能与乌司他丁为丝氨酸蛋白水解酶的特异性抑制剂有密切关系。乌司他丁可对诸多水解酶产生特异性的抑制作用,进而降低水解酶的激活对患者正常组织产生损伤的几率。与此同时,其还具有稳定溶酶体膜的药理作用,可以抑制超氧化物产生的同时,对体内多余的超氧化物进行及时而高效的清除,因而产生了此类临床治疗效果。此外,本研究中治疗前后两组患者间 APACHE II 评分均存在显著性差异,且治疗后两组间亦存在显著性差异,经分析认为,采用常规治疗方案及常规合并乌司他丁治疗方案对脓毒症合并 AKI 患者进行治疗均可取得一定疗效,对患者肾损伤产生一定程度的保护作用。进一步分析发现,使用常规合并乌司他丁治疗方案对患者进行治疗时,其临床治疗效果明显优于仅采用常规治疗方案,也提示乌司他丁有利于治疗和保护脓毒症合并 AKI 患者的肾脏,将肾脏的受损程度进一步降低^[16]。

综上所述,乌司他丁能够显著降低脓毒症急性肾损伤患者体内 ANP、KIM-1 和 CYS 水平,对脓毒症所致的急性肾损伤患者肾脏有一定的保护作用,因此其具有较好的临床应用及推广价值。

参 考 文 献:

- [1] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011[J]. 中华医学杂志(英文版), 2012, 125(5): 828-831.
- [2] Chen H, He MY, Li YM, et al. Treatment of patients with severe sepsis using Ulinastatin and Thymosin α 1: a prospective, randomized, controlled pilot study[J]. 中华医学杂志(英文版), 2009, 122(8): 883-888.
- [3] 刘华杰, 王平, 沈云琳, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子 1 和白介素 18 在诊断心肺分流术后急性肾损伤中的意义[J]. 临床儿科杂志, 2014, (6): 517-523.
- [4] 李远华, 宋秀婷, 戚应静, 等. 血浆 N 末端脑钠肽前体对严重脓毒

- 症和脓毒症休克患者预后判断的价值[J]. 重庆医学, 2013, (33): 4012-4013.
- [5] 许武军, 陈仙, 罗志刚, 等. H2S 对尿源性脓毒症肾损伤的影响[J]. 天津医药, 2014, (8): 769-773.
- [6] 陈达, 张洪颖, 贾浩, 等. 乌司他丁保护百草枯中毒大鼠肺免受损伤的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2015, (1): 166-171.
- [7] 范江花, 祝益民, 胥志跃, 等. 脓毒症患儿血清白蛋白水平变化[J]. 临床儿科杂志, 2013, (10): 941-945.
- [8] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变, 等. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.
- [9] Zhu W, LYU Q, Chen HW, et al. Protective Effect and Mechanism of Sodium Tanshinone II A Sulfonate on Microcirculatory Disturbance of Small Intestine in Rats with Sepsis[J]. 华中科技大学学报(医学)(英德文版), 2011, 31(4): 441-445.
- [10] Li WX, Chen HD, Wang XW, et al. Predictive value of RIFLE classification on prognosis of critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy[J]. 中华医学杂志(英文版), 2009, 122(9): 1020-1025.
- [11] Dieplinger B, Egger M, Gabriel C, et al. Analytical characterization and clinical evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of afamin in human plasma[J]. Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry and Applied Molecular Biology, 2013, 425: 236-241.
- [12] 徐慧玲, 程青虹, 李建华, 等. ANP 及 KIM-1 在脓症患者发生急性肾损伤中的变化及意义[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 503-506.
- [13] 刘蔚, 唐继海, 李峥嵘, 等. Cys-c、hs-CRP 和尿微量白蛋白在糖尿病患者肾功能早期损伤中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(12): 2260-2262.
- [14] Wu LY, Wang Q, Min T, et al. Preliminary study of the distribution and accumulation of GSH/Cys metabolites of hepatotoxic microcystins-RR in common carp from a lake with protracted cyanobacterial bloom (Lake Taihu, China)[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2013, 90(3): 382-386.
- [15] 国秀芝, 秦岩, 郑可, 等. 基于血肌酐和胱抑素 C 的四个 CKD-EPI 方程对我国慢性肾脏病患者的适用性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(9): 798-804.
- [16] 方卫刚. APACHE II 评分变化率与 ICU 危重病患者预后相关性研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(10): 919-921.

(张西倩 编辑)