

• 论著 •

乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用

邵义明 张良清 邓烈华 姚华国

【摘要】 目的 探讨乌司他丁在阻断全身炎症反应综合征(SIRS)向多器官功能障碍综合征(MODS)发展中的作用及其机制。**方法** 60例符合SIRS诊断标准3项以上的患者随机分为试验组($n=30$)和对照组($n=30$),并选取15名正常体检者作为正常组。试验组接受常规抗感染治疗,对照组在试验组用药基础上静脉注射乌司他丁100 kU, 8 h 1次,连用5 d。常规监测患者心率(HR)、呼吸频率(RR)、体温(T)、白细胞计数(WBC)、SIRS症状改善时间和病死率;并于治疗前和治疗后5 d抽取静脉血检测血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平。正常组于体检时抽血检测的结果作为正常对照。**结果** 试验组T、RR、HR及WBC治疗后改善情况均明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。SIRS患者入院时炎性细胞因子水平均明显高于正常组(P 均 <0.01);两组患者治疗后5 d的CRP、IL-6和TNF- α 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但试验组下降较对照组更为明显。试验组治疗后5 d的IL-10较治疗前上升,治疗前后自身对照差异有显著性($P<0.01$);对照组治疗后5 d的IL-10水平与治疗前比较差异无显著性($P>0.05$)。另外,试验组患者治疗后SIRS炎性指标超过3 d无明显改善者明显少于对照组($P<0.01$),转为MODS者较对照组明显减少(10.00%比36.67%, $P<0.05$),病死率也明显减少(3.33%比20.00%, $P<0.05$)。**结论** 乌司他丁可能通过上调抗炎因子和下调促炎因子,调控机体炎症反应过程,从而阻断SIRS向MODS的发展。

【关键词】 乌司他丁; 全身炎症反应综合征; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素

Clinical study on effects of ulinastatin on patients with systemic inflammatory response syndrome SHAO Yi-ming, ZHANG Liang-qing, DENG Lie-hua, YAO Hua-guo. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of ulinastatin in hindering systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to proceed to multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** Sixty patients were randomly divided into routine treatment group ($n=30$) and ulinastatin treatment group ($n=30$). Both groups were given routine treatment, while the patients of the ulinastatin treatment group were given ulinastatin (100 kU intravenously drip, once every 8 hours, and continued for 5 days) in addition. Additionally, 15 healthy persons were enrolled as normal control group. Temperature (T), heart rate (HR), respiration rate (RR) and white blood cell (WBC) count were observed everyday. The duration of SIRS, the number of organ dysfunction, and mortality were also compared. Serum C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and IL-10 levels were measured before treatment and 5 days after in ulinastatin treatment group, routine treatment group, and in normal control group at the time of health examination. **Results** All of the SIRS markers were not different both in ulinastatin group and routine treatment group before treatment. T, RR, HR and WBC were reduced significantly after 3 days in ulinastatin group ($P<0.05$ or $P<0.01$), but HR was not lowered significantly after 5 days and WBC after 7 days of treatment in regular treatment group ($P<0.05$ or $P<0.01$). All of the cytokines in ulinastatin treatment group and routine treatment group were higher than normal control group before treatment. Serum CRP, TNF- α and IL-6 levels were reduced significantly after 5 days of treatment in both ulinastatin treatment group and routine treatment group ($P<0.01$), but in ulinastatin treatment group the reduction was faster than routine treatment group (both $P<0.01$). IL-10 level was elevated significantly after treatment in ulinastatin treatment group ($P<0.01$), but it showed no significant change in routine treatment group ($P>0.05$). The number of patients with duration of SIRS longer than 3 days were fewer and the incidence of MODS was lower in ulinastatin treatment group than those in routine treatment group (10.00% vs. 36.67%, $P<0.05$), and the fatality rate was reduced significantly with ulinastatin (3.33% vs. 20.00%, $P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin significantly improves the inflammatory symptom and signs of SIRS, such as T, HR, RR, and WBC, inhibits the production of inflammatory cytokines, and enhance the anti-inflammatory cytokines in the treatment of SIRS. It can effectively prevent SIRS to proceed to MODS.

【Key words】 ulinastatin; systemic inflammatory response syndrome; C reactive protein; tumor necrosis factor; interleukin

基金项目:广东省湛江市科技攻关项目(SKW0102)

作者单位:524001 湛江,广东医学院附属医院 ICU

作者简介:邵义明(1972-),男(汉族),湖北省十堰市人,硕士研究生,主治医师(Email:shaoyiming@sina.com)。

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是指各种感染或非感染性的因素作用于机体,引起各种炎症介质过量释放和炎症细胞过度激活而产生的一种病理生理状态,最终可导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。如何调控机体的炎症反应,及时、有效地阻断这一途径,是危重病患者治疗成功的关键环节^[1,2]。蛋白水解酶抑制剂乌司他丁(ulinastatin, UTI)作为良好的免疫调节剂已广泛应用于临床治疗急性胰腺炎、重症胆管炎等,并取得了显著的疗效^[3]。但将其广泛用于 SIRS 患者的治疗,国内外均未见相关报道。本研究拟探讨将 UTI 用于重症监护治疗病房(ICU)内 SIRS 患者的治疗效果,报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例:符合 SIRS 诊断标准^[4]中 3 项以上、入住 ICU 的危重患者 60 例,其中男 39 例,女 21 例;年龄 23~81 岁,平均(43.3±9.2)岁。原发疾病:全身感染 36 例(其中呼吸道感染 26 例,败血症 5 例,胆道感染 4 例,泌尿系感染 1 例),多发外伤 9 例,外科术后 8 例,中毒 2 例,低血容量性休克 2 例,急性胰腺炎 3 例。MODS 诊断参考 1995 庐山全国危重病学术会议标准^[5]。对 60 例患者采用均衡设计随机数字表法分为试验组和对照组,各 30 例。

1.1.2 正常组:另选 15 例正常体检者作为正常组,其中男 9 例,女 6 例;年龄 26~58 岁,平均(45.2±5.7)岁。

1.1.3 3 组对象的性别、年龄、体重、身高等差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法:对照组接受常规性抗 SIRS 治疗,包括根据痰培养药敏试验结果选用敏感抗生素,125.52~167.36 kJ/kg 营养支持,补充各种维生素,维持水、电解质及酸碱平衡,治疗原发病等,并根据病情进行相应器官功能支持治疗。试验组在对照

组治疗基础上静脉注射 UTI 100 kU 加生理盐水 10 ml, 8 h 1 次,连用 5 d。治疗用 UTI 由广东天普生化医药股份有限公司生产。

1.3 观察指标:常规监测患者的心率(HR)、呼吸频率(RR)、体温(T)、白细胞计数(WBC)、SIRS 症状改善时间及 MODS 发生情况等,并于治疗前和治疗后 5 d 各抽静脉血 5 ml,注入含质量分数为 2%的乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na₂)试管中,3 000 r/min 离心 30 min,分离血清,于-70℃冰箱保存,检测血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 C 反应蛋白(CRP)水平,检测用试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供,操作严格按试剂盒说明书进行。CRP 检测采用免疫浊度法,使用 CT-7200 型全自动分析仪测定;IL-6、IL-10、TNF-α 的检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定。

1.4 统计学分析:采用 SASV8.2 统计软件包对所得数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分别采用配对 t 检验和方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在疾病种类、抗生素及其他治疗药物使用、SIRS 诊断标准符合项目、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 的评分上差异均无显著性($P > 0.05$);治疗前所有炎症指标差异也均无显著性($P > 0.05$),有可比性。

2.2 全身炎症反应指标的变化(表 1):试验组治疗后 3 d 患者 T、RR、HR 均较治疗前有明显改善($P < 0.01$);而对照组治疗后 5 d 患者 T、HR、RR 才有明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。试验组治疗后 5 d WBC 明显下降($P < 0.01$);而对照组治疗后 7 d WBC 才有明显下降($P < 0.01$)。试验组 RR 下降较对照组明显加快,治疗后 3 d 两组间比较差异有显著性($P < 0.01$)。

2.3 炎性细胞因子的变化(表 2):SIRS 患者入院

表 1 两组患者治疗前后 T、RR、HR 和 WBC 变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of T, RR, HR and WBC before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 5 d	治疗后 7 d
T(°C)	试验组	30	38.65±0.54	37.59±0.72**▲▲	37.20±0.60**▲	36.82±0.61**
	对照组	30	38.53±0.61	38.43±0.56	37.66±0.63**	36.90±0.40**
RR(次/min)	试验组	30	22.68±5.01	20.02±2.21**▲▲	18.45±2.16**▲	18.67±2.34**
	对照组	30	23.00±5.10	23.27±3.80	19.90±2.23**	18.70±2.23**
HR(次/min)	试验组	30	106.84±12.91	90.69±11.52**	81.27±7.01**	79.50±6.08**
	对照组	30	102.43±11.55	97.43±10.23	84.98±10.60*	79.79±7.08**
WBC($\times 10^9/L$)	试验组	30	13.96±3.67	13.19±3.12	11.37±2.90**	9.01±2.03**▲▲
	对照组	30	13.82±3.59	13.26±4.47	12.68±2.97	11.21±2.78**

注:与本组治疗前比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组相应时间点比较:▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

时炎症因子水平明显高于正常组(P 均 <0.01),且两治疗组间差异无显著性(P 均 >0.05)。两组治疗后 5 d 血浆 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平较治疗前均明显下降(P 均 <0.05),但试验组较对照组下降更为明显(P 均 <0.01);试验组治疗后 5 d 血浆 IL-10 水平较治疗前显著上升($P<0.01$),而对对照组治疗前后差异无显著性。

表 2 3 组治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of CRP, TNF- α , IL-6 and IL-10 before and after treatment in three groups($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	治疗前	治疗后 5 d
CRP(mg/L)	试验组	30	63.27 \pm 17.70 $\Delta\Delta$	19.03 \pm 6.18 $^{**}\Delta\Delta$
	对照组	30	60.43 \pm 15.22 $\Delta\Delta$	50.43 \pm 19.89 *
	正常组	15	7.40 \pm 3.50	
TNF- α (μ g/L)	试验组	30	77.76 \pm 19.82 $\Delta\Delta$	36.10 \pm 11.28 $^{**}\Delta\Delta$
	对照组	30	77.22 \pm 20.03 $\Delta\Delta$	66.79 \pm 17.73 *
	正常组	15	19.52 \pm 4.39	
IL-6(μ g/L)	试验组	30	279.80 \pm 26.68 $\Delta\Delta$	108.00 \pm 13.61 $^{**}\Delta\Delta$
	对照组	30	282.00 \pm 20.82 $\Delta\Delta$	247.80 \pm 30.53 **
	正常组	15	37.39 \pm 5.40	
IL-10(μ g/L)	试验组	30	82.73 \pm 16.62 $\Delta\Delta$	89.91 \pm 18.85 $^{**}\Delta\Delta$
	对照组	30	78.23 \pm 19.33 $\Delta\Delta$	79.79 \pm 20.41
	正常组	15	31.50 \pm 3.45	

注:与本组治疗前比较: $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$;与对照组同指标比较: $\Delta\Delta P<0.01$;与正常组各对应值比较: $\Delta\Delta P<0.01$

2.4 其他(表 3):试验组治疗后 SIRS 炎性指标改善时间明显短于对照组($P<0.01$),且 MODS 发生率及病死率也较对照组显著降低(P 均 <0.05)。

表 3 两组患者 SIRS 症状改善情况、MODS 发生率及病死率比较

Table 3 Comparison of improvement of SIRS syndromes, occurrence rate of MODS and mortality 例(%)

组别	例数(例)	SIRS 症状改善时间 <3 d	MODS 发生率	病死率
试验组	30	23(76.67)	3(10.00)	1(3.33)
对照组	30	10(33.33)	11(36.67)	6(20.00)
χ^2 值		11.380	5.963	4.043
P 值		<0.01	<0.05	<0.05

3 讨论

目前普遍认为 SIRS 与 MODS 存在密切的联系,当机体受到各种严重感染、创伤、烧伤、休克、胰腺炎及再灌注损伤等感染或非感染性因素刺激时,血管内皮细胞、中性粒细胞激活并释放大量的炎症介质,作用于全身重要器官,诱发 SIRS。这与本研究中所观察到的 SIRS 患者 IL-6、TNF- α 、IL-10、CRP 均明显高于正常对照组结果一致。此时炎症如

果不及时控制,极易失控,这种失控的全身炎症反应一旦触发,即使启动因素已消除或减弱,反应仍可继续,最终发展为 MODS,而后者是导致 ICU 内患者死亡的主要原因,并因此成为 SIRS 向 MODS 发展的转折点。及时控制 SIRS 是这些患者治疗成败的关键^[6],并成为近年来普遍关注的焦点。

UTI 是一种广谱的蛋白水解酶抑制剂,具有抗炎、减少细胞与组织损伤、改善微循环与组织灌注等作用,最早被应用于临床治疗急性胰腺炎,近年来又被广泛应用于体外循环、急性肺损伤等的治疗,均取得了良好疗效^[7,8]。本研究中将其应用于 SIRS 患者的临床治疗,结果发现,UTI 能有效调控 SIRS 患者血浆 CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平,试验组在使用 UTI 治疗后 5 d 血浆 CRP、TNF- α 、IL-6 较治疗前明显下降,而 IL-10 显著升高,SIRS 患者症状改善明显,MODS 的发生率明显下降,疗效明显优于对照组。表明 UTI 可能通过上调抗炎因子和下调促炎因子,从而在调控机体炎症反应过程中较早地阻断 SIRS 向 MODS 的发展,在降低 MODS 的发生率中发挥重要作用。

参考文献:

- 1 Ono S, Ichikura T, Mochizuki H. The pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome and compensatory antiinflammatory response syndrome following surgical stress [J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 2003, 104: 499-505.
- 2 Levels J H, Lemaire L C, van den Ende A E, et al. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1647-1653.
- 3 Matsukawa H, Hara A, Ito T, et al. Continuous arterial infusion of protease inhibitor with supplementary therapy for the patients with severe acute pancreatitis - clinical effect of arterial injection of ulinastatin [J]. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1998, 95: 1229-1234.
- 4 Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. The ACCP/SCCM consensus conference on sepsis and organ failure [J]. Chest, 1992, 101: 1644-1655.
- 5 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准 [J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7: 346-347.
- 6 郭爱华, 姜勇. 从全身炎症反应综合征到脓毒性休克 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 500-503.
- 7 Masuda T, Sato K, Noda C, et al. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on myocardial mitochondria during hemorrhagic shock and reperfusion [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1987-1992.
- 8 王晓琳, 张宏, 刘荣, 等. 乌司他丁对肝缺血-再灌注后急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 432-434.

(收稿日期: 2005-01-23)

(本文编辑: 李银平)