

· 论著 ·

乌司他丁对颅脑创伤合并多发伤患者的治疗作用

涂悦 刁云锋 杨细平 孙洪涛 张赛

【摘要】 目的 观察乌司他丁(UTI)对颅脑创伤合并多发伤患者的疗效。**方法** 将 60 例颅脑创伤合并多发伤患者按随机数字表法分为两组,对照组(28 例)仅给予西医常规治疗;UTI 组(32 例)在对照组基础上于入院当日起静脉滴注 UTI 200 kU,8 h 1 次。两组分别在治疗前及治疗 10 d 后测定颅内压(ICP),取血测定白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-2、IL-6)含量。**结果** UTI 组治疗后 ICP 有下降趋势,但与对照组比较无差异;两组肝肾功能及炎症因子水平明显降低,且 UTI 组 WBC($\times 10^9/L$)、CRP (mg/L)、PCT($\mu g/L$)、ALT(U/L)、AST(U/L)、Cr($\mu mol/L$)、BUN(mmol/L)、TNF- α ($\mu g/L$)、IL-2($\mu g/L$)、IL-6($\mu g/L$)均较对照组明显下降(WBC:12.3 $\pm$ 4.5 比 15.9 $\pm$ 6.3,CRP:46.12 $\pm$ 11.47 比 64.24 $\pm$ 18.31,PCT:4.51 $\pm$ 1.27 比 10.51 $\pm$ 4.27,ALT:47.26 $\pm$ 8.23 比 60.94 $\pm$ 8.39,AST:42.67 $\pm$ 7.63 比 68.51 $\pm$ 10.17,Cr:79.62 $\pm$ 15.36 比 102.36 $\pm$ 16.82,BUN:6.35 $\pm$ 2.36 比 8.39 $\pm$ 1.67,TNF- α :93.6 $\pm$ 31.5 比 195.8 $\pm$ 23.9,IL-2:12.3 $\pm$ 4.5 比 15.9 $\pm$ 6.3,IL-6:52.36 $\pm$ 12.46 比 69.34 $\pm$ 26.13,均 $P<0.05$);全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率明显低于对照组(21.88%比 46.43%,9.38%比 28.57%,均 $P<0.05$)。**结论** UTI 通过抑制炎症介质的释放,减轻机体对创伤侵袭的反应,从而较好地保护颅脑创伤合并多发伤患者的脑、肝、肾等重要器官功能,减少 SIRS 及 MODS 的发生。

【关键词】 乌司他丁; 颅脑创伤; 多发伤; 炎症因子

Effect of ulinastatin in traumatic brain injury with multiple injuries TU Yue, DIAO Yun-feng, YANG Xi-ping, SUN Hong-tao, ZHANG Sai. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Chinese People's Armed Police Force Logistics College, Tianjin 300162, China

Corresponding author: ZHANG Sai, Email: zhangsai718@yahoo.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ulinastatin (UTI) in traumatic brain injury (TBI) with multiple injuries. **Methods** A prospective analysis of TBI patients with multiple injuries was performed. Sixty cases of cranial trauma with multiple injuries patients were randomly divided into two groups. There were 28 cases in control group while 32 cases in treatment group. Control group underwent conventional treatment while intravenous infusion of UTI was performed in treatment group. The dose of UTI was 200 kU every 8 hours. Patients' intracranial cerebral pressure (ICP) were monitored at admission and 10 days after treatment. At the same time levels of white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL-2, IL-6) were detected. **Results** ICP was downtrend after treatment in UTI group, but there was no statistical difference compared with the control group. Hepatic and renal function and inflammation factor levels were significantly decreased in both groups. WBC ($\times 10^9/L$), CRP (mg/L), PCT ($\mu g/L$), ALT (U/L), AST (U/L), Cr ($\mu mol/L$), BUN (mmol/L), TNF- α ($\mu g/L$), IL-2 ($\mu g/L$), IL-6 ($\mu g/L$) were significantly lower in UTI group than those in control group (WBC:12.3 $\pm$ 4.5 vs. 15.9 $\pm$ 6.3, CRP:46.12 $\pm$ 11.47 vs. 64.24 $\pm$ 18.31, PCT:4.51 $\pm$ 1.27 vs. 10.51 $\pm$ 4.27, ALT:47.26 $\pm$ 8.23 vs. 60.94 $\pm$ 8.39, AST:42.67 $\pm$ 7.63 vs. 68.51 $\pm$ 10.17, Cr:79.62 $\pm$ 15.36 vs. 102.36 $\pm$ 16.82, BUN:6.35 $\pm$ 2.36 vs. 8.39 $\pm$ 1.67, TNF- α :93.6 $\pm$ 31.5 vs. 195.8 $\pm$ 23.9, IL-2:12.3 $\pm$ 4.5 vs. 15.9 $\pm$ 6.3, IL-6:52.36 $\pm$ 12.46 vs. 69.34 $\pm$ 26.13, all $P<0.05$). The incidence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in UTI group were significantly lower than those in control group (21.88% vs. 46.43%, 9.38% vs. 28.57%, both $P<0.05$). **Conclusion** Application of UTI treatment in TBI with multiple trauma patients can potentially protect the brain, liver and other organ function, thus significantly reduce incidence rate of SIRS and MODS by reducing the release of inflammatory mediators and systemic reaction to the trauma invasion.

【Key words】 Ulinastatin; Traumatic brain injury; Multiple injury; Inflammatory mediator

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872668)

作者单位:300162 天津,武警后勤学院附属医院脑系科(涂悦现为天津中医药大学博士研究生)

通信作者:张赛,Email:zhangsai718@yahoo.com

临床上颅脑创伤常合并全身其他部位的多发伤,极易引发全身炎症反应,严重者常导致多器官功能障碍综合征(MODS)。近年来,随着神经外科学及危重病医学的发展,颅脑创伤合并多发伤的并发

症明显减少,但病死率仍较高。因此,寻求一种减轻创伤后炎症反应及控制严重并发症发生的救治手段,是提高颅脑创伤合并多发伤抢救成功率的关键措施之一。本研究旨在通过观察治疗前后患者颅内压(ICP)、肝肾功能及炎症因子等指标,评价颅脑创伤合并多发伤患者使用乌司他丁(UTI)的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性随机对照研究方法。选择 2009 年 6 月至 2011 年 12 月本院急性颅脑创伤合并多发伤患者 60 例。纳入标准:入院时头颅 CT 提示颅脑创伤性病变;多发伤指同一致伤因素造成的 2 个或 2 个以上解剖部位或器官的损伤,其中至少有 1 处是危及生命的。入组患者中男性 36 例,女性 24 例;年龄 24~78 岁,平均(63.32 ± 8.18)岁;致伤原因:车祸伤 39 例,坠落伤 15 例,其他 6 例。按随机数字表法将患者分为两组,UTI 组 32 例中男性 18 例,女性 14 例;平均年龄(57.21 ± 15.09)岁;伴多发性肋骨骨折 18 例,合并肺挫伤伴血气胸 12 例,伴下肢骨折 12 例,伴骨盆骨折 6 例,伴腹部闭合性损伤 10 例;其中脑疝形成 13 例。对照组 28 例中男性 18 例,女性 10 例;平均年龄(56.89 ± 16.67)岁;伴多发性肋骨骨折 16 例,下肢骨折 13 例,肺挫伤合并血气胸 8 例,骨盆骨折 6 例,腹部闭合性损伤 9 例;其中脑疝形成 11 例。两组基本情况比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法:两组患者均采用常规治疗方案,包括:有手术适应证者行开颅手术,控制感染,营养支持,器官功能支持,维持内环境稳定及其他对症治

疗。UTI 组在常规治疗基础上给予 UTI(广东天普生化医药股份有限公司)200 kU 静脉滴注,8 h 1 次,连续用药 10 d。

1.3 观察指标及方法:观察两组患者住院当日及治疗 10 d 后的 ICP 及全身炎症反应综合征(SIRS)、MODS 的发生率。入院当日及治疗 10 d 后采血,检测白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-2、IL-6)。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 ICP 及血中 WBC、CRP、PCT、ALT、AST、Cr、BUN 变化比较(表 1):两组治疗后 ICP 有降低趋势,但与治疗前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组比较,UTI 组治疗后 WBC、CRP、PCT、ALT、AST、Cr、BUN 均明显下降(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平变化比较(表 1):UTI 组治疗后 TNF- α 、IL-2、IL-6 表达水平较治疗前降低,且明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组患者 SIRS、MODS 发生率比较:UTI 组治疗后 7 例(21.88%)发生 SIRS,3 例(9.38%)发生 MODS。对照组 13 例(46.43%)发生 SIRS,8 例(28.57%)发生 MODS。对照组 SIRS 及 MODS 的发生率均明显高于 UTI 组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

颅脑损伤是一个复杂的病理过程,炎症、免疫功能障碍在其中也扮演了重要的角色,且常合并其

表 1 两组颅脑创伤合并多发伤患者治疗前后 ICP 及血 WBC、CRP、PCT、ALT、AST、Cr、BUN、TNF- α 、IL-2、IL-6 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ICP(mm Hg)	WBC(× 10 ⁹ /L)	CRP(mg/L)	PCT(μg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
UTI 组	治疗前	32	21.3 ± 2.4	18.6 ± 6.2	103.23 ± 28.16	12.65 ± 5.36	79.32 ± 15.14	82.74 ± 13.06
	治疗后	32	19.6 ± 3.5	12.3 ± 4.5 ^{ab}	46.12 ± 11.47 ^{ab}	4.51 ± 1.27 ^{ab}	47.26 ± 8.23 ^{ab}	42.67 ± 7.63 ^{ab}
对照组	治疗前	28	20.9 ± 3.2	19.3 ± 7.4	96.69 ± 23.63	14.15 ± 6.46	80.91 ± 12.65	78.67 ± 11.81
	治疗后	28	19.8 ± 2.9	15.9 ± 6.3	64.24 ± 18.31 ^b	10.51 ± 4.27 ^b	60.94 ± 8.39	68.51 ± 10.17

组别	时间	例数	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	TNF-α(μg/L)	IL-2(μg/L)	IL-6(μg/L)
UTI 组	治疗前	32	129.56 ± 32.10	9.69 ± 1.36	201.3 ± 23.4	18.6 ± 6.2	87.25 ± 16.89
	治疗后	32	79.62 ± 15.36 ^{ab}	6.35 ± 2.36 ^{ab}	93.6 ± 31.5 ^a	12.3 ± 4.5 ^{ab}	52.36 ± 12.46 ^{ab}
对照组	治疗前	28	132.91 ± 26.49	10.03 ± 2.81	215.9 ± 30.2	19.3 ± 7.4	89.65 ± 31.20
	治疗后	28	102.36 ± 16.82 ^b	8.39 ± 1.67 ^b	195.8 ± 23.9	15.9 ± 6.3 ^b	69.34 ± 26.13

注:ICP:颅内压,WBC:白细胞计数,CRP:C-反应蛋白,PCT:降钙素原,ALT:丙氨酸转氨酶,AST:天冬氨酸转氨酶,Cr:肌酐,BUN:尿素氮,TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,IL-2、IL-6:白细胞介素,UTI:乌司他丁;与对照组比较,^a $P < 0.05$,与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa

他器官损伤,进一步加重了病情。颅脑创伤合并严重多发伤时,启动氧应激、菌血症或内毒素血症等全身炎症反应,并激活和释放炎症介质,在这些炎症介质作用下,可出现 SIRS。基础研究已表明,TNF- α 是最重要的促炎因子,也是脓毒症的启动因子,它能刺激单核/巨噬细胞分泌 IL-2、IL-6 等炎症介质;IL-6 可诱导多种急性期蛋白的合成与分泌,促进炎症进展^[1-3]。

UTI 是一种从人尿液中分离纯化的广谱酶抑制剂,不仅对胰蛋白酶、糜蛋白酶等多种水解酶有明显的抑制作用,还能稳定溶酶体和细胞膜,抑制多种炎症介质释放,从而显著减轻器官和组织受损的程度,保护 SIRS 所引起的继发器官损伤^[4-6]。近年研究发现,UTI 可以通过抑制炎症反应,清除氧自由基,抑制神经元细胞凋亡等途径减轻缺血缺氧性脑损伤,有显著的脑保护作用^[7-8]。

本研究中,两组颅脑创伤合并多发伤患者入院当日 WBC、CRP、PCT、ALT、AST、Cr、BUN 等炎症因子及肝肾功能指标均明显升高,反映了创伤状态下机体感染及应激反应的发生。治疗 10 d 后,UTI 组炎症反应、肝肾功能指标均有明显恢复,且与对照组比较有统计学差异,表明使用 UTI 治疗颅脑创伤合并多发伤符合其主要治疗原则,即减少组织和细胞损伤、改善循环和组织灌注、抗炎、抑制过度炎症反应^[9]。在颅脑创伤合并多发伤早期,UTI 抑制 TNF- α 、IL-2、IL-6 等炎症介质的产生,可能通过抑制中性粒细胞活性,并抑制中性粒细胞释放具有细胞毒性的氧自由基,从而起到保护脑、肝、肾等重要器官的作用^[8-9]。本研究结果显示,治疗 10 d 后,UTI 组 SIRS 及 MODS 的发生率较对照组明显减少,表明 UTI 通过减少颅脑创伤合并多发伤患者的全身炎症反应,进而减少了 SIRS 及 MODS 的发生,从而提高了患者的救治成功率。

基础研究结果显示,UTI 可能通过抑制水通道蛋白 4(AQP4)的表达而减轻脑水肿,在颅脑损伤早期具有显著的脑保护作用^[10]。另有研究发现,UTI 可以通过改善血液循环,减少脑血管内血栓形成,减轻脑组织损伤^[11]。UTI 可在基因水平对脑组织起保护作用;同时脓毒症时机体可能存在一定的自我调节作用,一定程度上对脑组织起保护作用^[12]。本研究表明,UTI 可能通过抑制器官缺血,减少细胞因子 IL-2、IL-6、TNF- α 的过度生成,减轻神经炎症

反应引起的神经元继发损害。本研究结果显示,UTI 组 ICP 虽有下降趋势,但由于 ICP 的变化受到许多因素的影响,且仅观察了两个时间点的 ICP,因此两组间 ICP 差异无统计学意义。认为 UTI 可能通过抑制炎症介质的释放,减少中性粒细胞向损伤脑组织聚集,抑制弹性蛋白酶对脑血管内皮细胞间结缔组织的破坏,从而降低脑组织的炎症反应,减轻脑组织损伤。

综上所述,UTI 作为一种内源性蛋白酶抑制剂,无免疫原性,可以抑制颅脑创伤后炎症介质的释放,减轻颅脑组织的充血、水肿程度,减轻神经元损伤,保护颅脑组织,并且减少多发伤造成的 SIRS 或 MODS 的发生,改善预后,值得在临床推广应用。UTI 在神经外科有很好的应用前景。

参考文献

- [1] Park KH, Lee KH, Kim H, et al. The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock. J Korean Med Sci, 2010, 25: 128-134.
- [2] 刁云锋, 杨细平, 涂悦, 等. 血必净注射液对重型颅脑创伤后肺部感染患者血浆炎症介质表达的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19: 200-202.
- [3] Zhao X, Sun X, Gao F, et al. Effects of ulinastatin and docataxel on breast tumor growth and expression of IL-6, IL-8 and TNF- α . J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30: 22.
- [4] 陈子盛, 傅应云, 林少雄, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗对脓毒症患者疗效的荟萃分析. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19: 16-20.
- [5] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 117-120.
- [6] 徐盈斌, 祁少海, 谢举临, 等. 乌司他丁对严重烧伤患者脏器功能的保护作用. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 39-41.
- [7] 李青, 白宏英, 曾志磊, 等. 乌司他丁对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障通透性和 MMP-9 活性的影响. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28: 123-125.
- [8] 刘勇, 林建东, 肖雄箭等. 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的影响. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 547-552.
- [9] 吴骝, 余小云, 雷涌, 等. 乌司他丁对危重患者器官功能保护作用的研究. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15: 269-271.
- [10] 张强, 张磊, 李兵, 等. 乌司他丁预处理对小鼠颅脑损伤保护的初步研究. 中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10: 197-199.
- [11] Umeadi C, Kandeel F, Al-Abdullah IH. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator. Transplant Proc, 2008, 40: 387-389.
- [12] 林建东, 林名瑞, 肖雄箭. 乌司他丁对脓毒症大鼠脑组织基因表达的影响. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 490-494.

(收稿日期: 2012-09-10)

(本文编辑: 李银平)