

乌司他丁对危重患者器官功能保护作用的研究

吴 骅, 余小云, 雷 涌, 朱建明, 高 燕, 朱 雯, 李爱容, 万晓珍, 乐美成

(江西省景德镇市第二人民医院危重病科, 江西 景德镇 333000)

【摘要】 目的 探讨乌司他丁对危重患者器官功能的保护作用及其机制。方法 将 2005 年 10 月—2007 年 7 月入住本院重症加强治疗病房(ICU)的 60 例危重患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例)。对照组接受常规治疗;治疗组在常规治疗基础上加用乌司他丁,依病情每次静脉给予 200~400 kU,每日 2~4 次,疗程 5~7 d。均于两组患者入 ICU 即刻及 3、5 和 7 d 清晨抽取肘静脉血检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)及氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);并记录是否使用呼吸机辅助呼吸、是否进行血液透析治疗以及终点结果。结果 治疗组呼吸机使用率(23.3%)、肝功能障碍率(3.3%)、肾功能异常率(10.0%)及病死率(3.3%)均明显低于对照组(分别为 63.3%、23.3%、46.7%、10.0%, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组上述各指标的改善程度也明显好于对照组,其中 5 d 和 7 d 时 AST、BUN、Cr 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 ALT、APTT、FIB 则差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。仅对照组有 1 例进行血液透析。结论 乌司他丁对危重患者肝、肾、肺功能有明显保护作用,能降低危重患者多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率及病死率。

【关键词】 乌司他丁;危重症;器官功能

中图分类号:R259 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)05-0269-03

Investigation of ulinastatin on protection of organ functions in patients with severe disease WU Fei, YU Xiao-yun, LEI Yong, ZHU Jian-ming, GAO Yan, ZHU Wen, LI Ai-rong, WAN Xiao-zhen, LE Mei-cheng. Intensive Care Unit, The Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi, China
Corresponding author: LE Mei-cheng

【Abstract】 **Objective** To study the mechanism and protection of ulinastatin on organ functions in patients with severe disease. **Methods** Sixty patients in the intensive care unit (ICU) from October 2005 to July 2007 were randomly divided into a control group and an ulinastatin treatment group (each 30 cases). The patients in the control group received the conventional therapy, and the cases in the other treatment group accepted ulinastatin and conventional therapy. According to the disease situations, ulinastatin was administered 200-400 kU once, 2-4 times a day, sequentially for 5-7 days. On the day of admission and 3, 5, and 7 days after admission in ICU respectively, blood samples were obtained for measuring alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$); whether breathing machine or hemodialysis was used and the end results were recorded. **Results** The rate of usage of breathing machine (23.3%), the incidences of hepatitis (3.3%) and renal dysfunction (10.0%) and fatality (3.3%) in ulinastatin treatment group were obviously lower than those of the control group (63.3%, 23.3%, 46.7%, 10.0%, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Amelioration level of each index in the ulinastatin treatment group was better than that of the control group, at the time points of 5th and 7th day, there were statistical significant differences between the two groups in AST, BUN, Cr and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), however, there were no noticeable differences in ALT, APTT, FIB (all $P > 0.05$). Only one patient received hemodialysis in control group. **Conclusion** Ulinastatin can protect liver, renal and lung functions markedly and lower the incidence of multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with severe disease.

【Key words】 ulinastatin; severe disease; organ function

基金项目:江西省景德镇市科技局基金项目(景科字[2006]25号)

通讯作者:乐美成,兼职教授,主任医师

作者简介:吴 骅(1968-),男(汉族),江西省人,副主任医师,

Email:wufei6810@163.com.

当机体受到严重感染、创伤、烧伤等严重损伤 24 h 后,同时或序贯出现 2 个或 2 个以上器官或系统功能障碍是导致患者死亡的常见原因。而导致多器官功能障碍综合征(MODS)的根本原因是失控的

全身炎症反应,即非特异性炎症反应亢进,特异性免疫抑制^[1]。乌司他丁不仅对炎症反应过程中造成组织、细胞损伤的毒性介质有拮抗作用,同时还可促进特异性免疫功能恢复,从而对机体器官起到保护作用^[1]。本研究旨在探讨乌司他丁对危重患者器官功能的保护作用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2005 年 10 月—2007 年 7 月收入本院重症加强治疗病房(ICU)患者 60 例。器官功能衰竭诊断符合文献^[2]标准。排除标准:临床判定即将死亡或已发展为终末期器官功能衰竭者;乌司他丁过敏者;治疗未超过 48 h 或其他原因不能继续治疗者。将入院的患者按随机原则分为两组。治疗组 30 例中男 20 例,女 10 例;年龄 26~72 岁,平均(47.1±6.6)岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分(22.3±6.7)分;其中严重多发伤、特重度和重度颅脑损伤 17 例,脓毒症、脓毒性休克及其他休克 5 例,重症急性胰腺炎(SAP)5 例,其他危重症 3 例。对照组 30 例中男 21 例,女 9 例;年龄 22~76 岁,平均(46.3±5.9)岁;APACHEⅠ评分(21.5±5.9)分;其中严重多发伤、特重度和重度颅脑损伤 17 例,脓毒症、脓毒性休克及其他休克 5 例,SAP 2 例,其他危重症 6 例。

1.2 治疗方法:对照组接受常规治疗,包括积极处理原发病,选用敏感抗生素,维持内环境稳定,积极抗休克,营养支持,以及针对器官功能损害情况进行常规治疗。治疗组在对照组治疗基础上自患者入住 ICU 起即给予乌司他丁(广东天普生物化学制药有限公司,国药准字:H19990134),依据病情每次静脉给予 200~400 kU,每日 2~4 次,疗程为 5~7 d。

1.3 观察指标:在患者入住 ICU 即刻及 3、5 和 7 d 各抽取空腹肘静脉血,常规方法检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维

蛋白原(FIB)及氧合指数(PaO₂/FiO₂),同时观察并记录是否使用呼吸机辅助呼吸、是否进行血液透析以及终点结果。

1.4 统计学分析:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组均衡性比较:两组患者性别、年龄、入住 ICU 时一般临床资料及肝、肾、凝血、肺等各项检测指标比较差异均无统计学意义(*P*均>0.05),具有可比性。

2.2 临床疗效(表 1):治疗组病死率、呼吸机使用率、肝功能障碍[ALT 和(或)AST 值≥正常参考值 2 倍]率及肾功能异常率均较对照组显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。对照组有 1 例进行血液透析治疗,而治疗组均未进行。

表 1 两组患者临床疗效比较 % (例)

组别	例数	呼吸机使用率	肝功能障碍率	肾功能异常率	血液透析率	病死率
治疗组	30	23.3(7) ^b	3.3(1) ^b	10.0(3) ^b	0(0)	3.3(1) ^a
对照组	30	63.3(19)	23.3(7)	46.7(14)	3.3(1)	10.0(3)

注:与对照组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01

2.3 两组治疗后各检测指标结果(表 2):治疗组 AST、BUN、Cr 均较对照组有明显降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01);ALT 虽较对照组有所降低,但差异无统计学意义(*P*均>0.05);PaO₂/FiO₂ 较对照组明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。两组间 APTT 及 FIB 比较差异无统计学意义。

3 讨论

目前普遍认为,MODS 是导致严重感染、创伤、大手术后患者死亡的主要原因。正常情况下,感染和组织创伤时,局部发生炎症反应以清除细菌和修复损伤组织。当炎症反应异常放大或失控时,则导致组

表 2 两组患者治疗前后不同时间点各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	入 ICU 时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	APTT(s)	FIB(g/L)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)
治疗组	即刻	30	47.1±5.2	39.5±8.4	5.9±1.8	79.0±9.2	37.2±5.2	2.01±0.70	311.2±9.8
	3 d	30	84.6±3.8	162.0±8.2	6.9±2.7	110.6±8.2	41.9±5.2	2.58±1.10	319.9±14.3
	5 d	30	73.2±4.2	92.2±9.8	6.6±1.7 ^a	92.8±12.7 ^a	45.1±4.5	2.22±0.80	324.3±12.5 ^a
	7 d	30	51.9±7.7	55.5±11.0 ^a	6.3±1.9 ^a	77.5±10.9 ^b	39.2±5.7	2.14±0.90	347.7±11.6 ^b
对照组	即刻	30	45.3±4.6	45.2±7.6	4.9±2.0	81.1±10.1	36.8±4.7	1.98±0.50	301.4±11.4
	3 d	30	136.7±4.5	196.3±10.4	8.3±2.2	135.4±9.2	40.2±6.3	1.93±1.30	307.9±12.8
	5 d	30	92.0±3.8	108.2±9.9	10.1±1.9	137.1±10.5	42.8±5.4	1.77±0.70	292.3±9.8
	7 d	30	77.1±5.8	103.8±9.6	10.4±1.7	142.4±9.8	39.8±3.4	2.06±0.39	262.7±13.4

注:与对照组同期比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;1 mm Hg=0.133 kPa

织细胞死亡和器官功能障碍或衰竭。感染和创伤是炎症反应的促发因素,而机体炎症反应失控后,最终导致机体自身性破坏是发生 MODS 的根本原因。Bone^[3]近年来进行了大量研究,认为 MODS 是全身炎症反应综合征(SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(CARS)免疫失衡的严重后果。CARS 作为 SIRS 的对立面,两者常常是不平衡的,如果保持平衡,则内环境稳定得以维持,不会引起器官功能损伤。一旦 SIRS 和 CARS 失衡,则表现为大量炎症介质释放入血循环,刺激炎症介质“瀑布样”释放,或表现为内源性抗炎介质释放过多,从而导致 SIRS 或免疫抑制,最终引起内环境失去稳定性,导致组织器官损伤,发生 MODS。林洪远等^[1]认为,机体在病理损害打击下可通过两条不同途径同时造成特异性免疫抑制和非特异性炎症反应亢进,进而导致 MODS。

近年来,在 MODS 的治疗过程中,人们逐渐认识到对器官功能衰竭前的状况应进行早期干预,对患者进行免疫调理治疗,即免疫刺激和抗炎治疗并举,可减少或逆转器官功能障碍,从而降低 MODS 的发生率和病死率。乌司他丁是从健康人尿液中提取的精制糖蛋白,是一种高效、广谱的酶抑制剂,它不仅具有稳定细胞溶酶体膜、清除自由基、抑制溶酶体释放并抑制蛋白酶活性、减少炎症渗出及组织损伤的抗炎作用,而且能促进特异性免疫系统功能恢复,在对 MODS 患者进行免疫调理治疗中具有重要价值^[1,4-5]。

本研究中采用乌司他丁对 ICU 重症患者进行免疫调理治疗,可使病死率明显下降,其机制可能与调节患者免疫功能有关^[6]。同时本研究中还观察到,治疗组呼吸机使用率、肾功能异常率、肝功能障碍率均明显低于对照组,AST、BUN、Cr、PaO₂/FiO₂ 也均明显优于对照组,说明乌司他丁对重症患者的器官功能具有保护作用。因此,我们认为乌司他丁用于治疗严重感染、严重多发伤、SAP 等危重症患者具有器官功能保护作用,可降低这类患者 MODS 的发生率和病死率。

参考文献

- [1] 林洪远,盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗的新思路[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(2):67-69.
- [2] Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al. Multiple system organ failure, the role of uncontrolled infection[J]. Arch Surg, 1980, 115(2):136-140.
- [3] Bone RC. Immunologic dissonance; a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. Ann Intern Med, 1996, 125(8):680-687.
- [4] 方强,陈朴. 乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效及其作用机制的研究[J]. 中国抗感染化疗杂志,2005,5(1):13.
- [5] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(2):117-120.
- [6] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组. 多器官功能障碍综合征/严重脓毒症的中西医结合治疗方案[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(10):577-579.

(收稿日期:2008-05-16 修回日期:2008-08-08)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

中度低温疗法对大鼠肠组织缺血/再灌注损伤的保护作用

英国学者最近对中度低温疗法(28~32℃)治疗肠缺血/再灌注损伤效果进行了研究。他们采用雄性 SD 大鼠,按前瞻性和随机对照原则设计实验。常温 36~38℃ 缺血 1 h 后,进行 5 h 的常温或中度低温再灌注,观察血流动力学变化和存活率,并处死动物取组织和血液进行检测。结果显示:所有常温再灌注组动物由于严重的心动过速和低血压在 197 min 内死亡;而低温组全部存活,并且血流动力学稳定。常温再灌注组肠组织病理损害,肝功能衰竭和肺脏炎症细胞浸润;低温组上述损伤显著减轻。因此研究者得出结论:中度低温疗法可降低肠组织缺血/再灌注损伤大鼠的死亡率,其作用机制可能与减少肠和肺组织中粒细胞浸润、降低氧化应激反应、保护心肌和肝脏的能量代谢有关。

侯经元,编译自《Crit Care Med》,2008,36(5):1564-1572;胡森,审校

前列环素/前列环素受体系统激活诱发内毒素休克大鼠循环衰竭

在脓毒症患者或脓毒性休克动物模型中,前列环素(PGI₂)水平升高。德国学者研究了脂多糖(LPS)诱导循环衰竭进程中 PGI₂ 和 PGI₂ 受体(IP)的特殊作用。静脉注入 LPS(10 mg/kg)后雌性 SD 大鼠血浆 PGI₂ 水平升高,血压下降、心率加快,心、大动脉、肺、肝、肾上腺和肾组织 IP mRNA 表达增加,上述变化量呈平行关系;应用 IP 拮抗剂 CAY-10441 后可逆转上述变化,其变化程度与 CAY-10441 的剂量呈正相关。在体外实验时,大鼠血管平滑肌细胞产生的细胞因子诱导 IP 的表达作用呈时间与剂量依赖关系;在磷酸二酯酶抑制剂存在条件下,经 IP 显效剂伊洛前列素培育的细胞应用细胞因子诱导后,环磷酸腺苷(cAMP)的水平比诱导前有较大升高。因此他们认为:PGI₂/IP 系统在 LPS 诱发循环衰竭的过程中起一定作用。

侯经元,编译自《Hypertension》,2008,52(2):330-335;胡森,审校