

乌司他丁辅助高容量血液滤过对脓毒症患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平的影响

江苏省如皋市人民医院 丁小山* 吴亚军¹, 如皋 226500

摘要 目的:探讨乌司他丁辅助高容量血液滤过(HVHF)对脓毒症患者血清 Toll 样受体家族(TLRs)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的影响。方法:130 例脓毒症患者依据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 65 例,观察组采用乌司他丁辅助 HVHF 治疗,对照组采用 HVHF 治疗,比较 2 组疗效及血清 TLR4、NT-proBNP 水平变化。结果:治疗后 2 组患者 APACHE II、Marshall 和 SOFA 评分均显著降低(均 $P < 0.05$),且观察组降低幅度更大($P < 0.05$);治疗前,2 组 PT、APTT、FIB、PLT 值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后 PT、APTT 明显降低,FIB、PLT 明显升高(均 $P < 0.05$),但观察组变化更为明显($P < 0.05$)。治疗前 2 组患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后 2 组均有不同程度的下降(均 $P < 0.05$),观察组治疗后血清 TLR4、NT-proBNP 水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组多器官功能障碍综合征(MODS)、弥漫性血管内凝血(DIC)发生率和病死率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:乌司他丁辅助 HVHF 能够改善脓毒症患者凝血功能,降低患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平,提高脓毒症治疗效果。

关键词 乌司他丁; 高容量血液滤过; 脓毒症

中图分类号 R631

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180216

Effect of ulinastatin adjuvant to high-volume hemofiltration on serum levels of TLR4 and NT-proBNP in patients with sepsis DING Xiao-shan*, WU Ya-jun¹. Rugao People's Hospital, Rugao 226500, China

Abstract Objective: To explore the effect of Ulinastatin adjuvant to high-volume hemofiltration on serum levels of TLR4 and NT-proBNP in patients with sepsis. Methods: 130 patients with sepsis were divided into observation group and control group randomly. The observation group was treated with Ulinastatin adjuvant to high-volume hemofiltration, and the control group was given high-volume hemofiltration only. The curative effectiveness and changes of serum TLR4 and NT-proBNP were compared between two groups. Results: APACHE II score, Marshall score and SOFA score were significantly lower in two groups after treatment than those before treatment ($P < 0.05$), but the decreased degree in observation group was significantly higher than in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in PT, APTT, FIB and PLT before treatment between the two groups ($P > 0.05$), and after treatment, the PT and APTT decreased ($P < 0.05$), and FIB and PLT increased ($P < 0.05$), but the changes in observation group were more obvious ($P < 0.05$). The levels of serum TLR4 and NT-proBNP showed no significant difference between the two groups before treatment ($P > 0.05$), and those in observation group were significantly lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). The incidence of MODS and DIC, and mortality rate in the observation group were significantly lower than in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Ulinastatin adjuvant to high-volume hemofiltration can improve the therapeutic effectiveness by improving the coagulation function, and reducing the levels of serum TLR4 and NT-proBNP in sepsis patients.

Key words Ulinastatin; High volume hemofiltration; Sepsis

脓毒症是由休克、创伤、感染和外科大手术等引起的全身炎症反应综合征,进一步发展可导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[1]。随着脓毒症发病机制研究的深入,人们发现炎症反应、低组织灌注及其引起的器官功能衰竭是脓毒症发生和发展的关键因素,其中,炎症反应表现为炎症信号通路的激活及相关炎症因子

如血清 Toll 样受体家族(TLRs)水平的高表达,心脏功能障碍则表现为氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平增高,因此,抗炎和改善低灌注状态是抑制脓毒症进展的关键。高血容量滤过(high volume hemofiltration, HVHF)是在标准连续性肾脏替代治疗基础上发展起来的血液进化技术,能够下调脓毒症患者炎症反应,改善血液动力学状态,提高存活率,是脓毒症治疗的重要方式,但疗效有限。本研究采用乌司他丁辅助 HVHF 治疗脓毒症患者,观察疗效及其对患者 TLR4、NT-proBNP 水平的影响,以期为

¹ 如皋市第四人民医院

* 通信作者:丁小山, E-mail:rgsdxs@163.com

脓毒症患者的治疗提供指导。

资料与方法

一般资料 江苏省如皋市人民医院 2013 年 1 月~2015 年 1 月收治的 130 例脓毒症患者(男 74, 女 56), 年龄 26~60 岁, 平均(51.2 ± 6.4) 岁, 病程 0.5~4 d, 平均(2.3 ± 0.4) d, 原发疾病: 腹膜炎 23 例, 重症胰腺炎 18 例, 重症肺部感染 73 例, 创伤后继发感染 16 例。依据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 65 例, 观察组采用乌司他丁辅助 HVHF 治疗, 对照组采用 HVHF 治疗。2 组患者基线资料具有可比性($P > 0.05$), 见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准: ①符合《中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南 2014》^[2] 中脓毒症诊断标准; ②Marshall 器官功能障碍评分 ≥ 6 分; ③急性生理和慢性健康状况 II 评分(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II) ≥ 12 分。排除标准: ①近 1 月接受免疫治疗者; ②合并肝、肾、心、脑肿瘤及自身免疫性疾病者; ③合并血液系统疾病或长期使用抗凝剂患者; ④激素治疗者; ⑤治疗 7 d 内出院或死亡者; ⑥乌司他丁过敏者。本研究获得我院伦理委员会批准。患者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

治疗方案 所有患者入院后, 依据病因给予相应的手术、胃肠减压、禁食、广谱抗生素抗感染、补充血容量、维持水电解质平衡和营养支持等治疗。2 组患者均进行 HVHF 治疗, 设备为德国 Diapact 连续性肾脏替代治疗机, AV600 型聚砜膜滤器(德国 Frensius), 37°C , 超滤系数 $70 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 每天滤过 12 h 治疗 3 d。观察组在 HVHF 基础上静脉注射乌司他丁注射液(20 万 U + 20 mL 生理盐水, 广东天普生化医药股份有限公司, 批号: 03070202) 治疗, 3 次/d, 治疗 7 d。

观察指标 ①疗效评价: 治疗前后, 分别采用 APACHE II、Marshall 器官功能障碍评分和全身感染相关器官功能障碍评分(sequential organ failure assessment, SOFA) 量表对患者进行疗效评价, 分值越高, 疗效越好; ②凝血功能: 治疗前后测定纤维蛋白原、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和血小板(PLT); ③TLR4 和 NT-proBNP 水平测定: 治疗前后取空腹肘静脉血, 置于抗凝管中, 低温 $3\ 000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 5~7 min, 分离血清。采用 ELISA 法测定血清 TLR4 水平, 具体参照试剂盒说明书进行(美国 R&D 公司); 应用 PATHFAST 系统分析仪(日本三棱公司), 采用化学免疫发光法测定血清 NT-proBNP 水平, 正常参考值 $1 \sim 400 \text{ pg}/\text{mL}$; ④记录患者治疗 28 d 内的 MODS 发生率、弥散性血管内凝血(disseminated intra-vascular coagulation, DIC) 发生率及病死率。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以百分数(%) 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

疗效 治疗后 2 组患者 APACHE II 评分、Marshall 评分和 SOFA 评分均显著降低(均 $P < 0.05$), 但观察组降低幅度更大($P < 0.05$), 见表 2。

凝血功能 治疗前 2 组 PT、APTT、FIB、PLT 值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 治疗后 PT、APTT 明显降低(均 $P < 0.05$), FIB、PLT 明显升高(均 $P < 0.05$), 但观察组变化更为明显($P < 0.05$), 见表 3。

血清 TLR4、NT-proBNP 水平 治疗前 2 组患者血清 TLR4、NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 治疗后均有不同程度的下降(均 $P < 0.05$), 观察组血清 TLR4、NT-proBNP 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 4。

表 1 2 组患者基本资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	病程 (d)	原发疾病(例)			
		男	女			腹膜炎	创伤后继发感染	重症胰腺炎	重症肺部感染
观察组	65	35	30	51.0 ± 6.1	2.4 ± 0.7	13	7	10	35
对照组	65	39	26	51.8 ± 6.8	2.3 ± 0.3	10	9	8	38

表 2 2 组疗效比较

(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	APACHE II 评分		Marshall 评分		SOFA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	21.9 ± 5.7	$13.3 \pm 3.5^{* \Delta}$	11.5 ± 3.4	$5.2 \pm 1.7^{* \Delta}$	8.7 ± 2.9	$4.4 \pm 1.2^{* \Delta}$
对照组	65	22.4 ± 5.1	$16.2 \pm 5.4^{*}$	11.9 ± 3.5	$7.5 \pm 3.2^{*}$	8.5 ± 2.6	$6.3 \pm 1.7^{*}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*} P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表3 2组患者凝血功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	20.2 $\pm$ 4.7	13.1 $\pm$ 3.0 ^{*△}	48.6 $\pm$ 5.6 [△]	40.1 $\pm$ 3.8 ^{*△}	1.9 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.5 ^{*△}	53.5 $\pm$ 10.2	122.8 $\pm$ 16.0 ^{*△}
对照组	65	20.4 $\pm$ 4.4	17.8 $\pm$ 3.8 [*]	48.5 $\pm$ 6.1	43.2 $\pm$ 4.2 [*]	1.9 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4 [*]	53.6 $\pm$ 9.7	89.3 $\pm$ 13.5 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 表4 2组患者血清TLR4、NT-proBNP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TLR4(ng/mL)		NT-proBNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	3.9 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.5 ^{*△}	389.9 $\pm$ 74.2	265.6 $\pm$ 51.4 ^{*△}
对照组	65	3.8 $\pm$ 0.9	2.2 $\pm$ 0.4 [*]	396.9 $\pm$ 63.7	309.2 $\pm$ 58.6 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

MODS、DIC发生率和病死率 观察组MODS、DIC发生率和病死率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表5。

表5 2组患者MODS、DIC发生率和病死率比较

[例(%)]

组别	例	MODS	DIC	死亡率
观察组	65	5(7.7) [*]	2(3.1) [*]	9(13.8) [*]
对照组	65	15(23.1)	11(16.9)	19(29.2)

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.01$

讨论

脓毒症病情危重,目前病死率仍在30%以上^[3]。HVHF能够有效降低脓毒症患者血清炎症因子水平,改善患者凝血功能,对脓毒症具有显著的疗效。然而,HVHF可导致患者机体本身的免疫能力和抗菌能力降低,使疗效下降^[4]。而且《中国严重脓毒症/脓毒性休克诊疗指南(2014年)》^[2]指出,HVHF与标准容量血液滤过相比并不能改善患者预后。乌司他丁是由肝脏分泌的广谱蛋白酶抑制剂,具有调控脓毒症患者炎症反应、改善凝血功能和低灌注状态,保护脏器功能的作用,治疗脓毒症疗效确切^[5]。

本研究中观察组凝血功能指标PT、APTT、FIB、PLT值等均优于对照组(均 $P < 0.05$)。脓毒症的发生和发展与凝血功能紊乱相关,凝血系统活化会加重患者机体内的炎症反应,加重脓毒症的病情^[6],说明HVHF和乌司他丁协同作用,通过清除水分和损伤内皮细胞,改善患者凝血功能障碍和炎症因子紊乱,提高临床疗效。

炎症介质是脓毒症恶化和病理变化放大的核心^[7]。TLR4作为参与炎症反应的重要介质,是脓毒症靶向治疗的潜在靶点之一^[8]。乌司他丁能够

有效抑制外周血中TLR4的表达,还可以通过降低TLR4水平来抑制炎症反应^[9]。本研究中治疗后2组患者TLR4水平下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),说明乌司他丁联合辅助治疗可降低血清TLR4水平,这可能与乌司他丁诱导TLR4mRNA及其蛋白表达,导致TLR4水平降低有关。

脓毒症能够引起心功能损伤,导致患者心功能下降。因此,评价患者的心功能状态,有助脓毒症患者病情判断和预后评估。NT-proBNP是心功能评价的生物指标,在患者心脏收缩或舒张功能障碍时,血清NT-proBNP水平会明显升高^[10]。本研究中,治疗后2组患者NT-proBNP水平下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),说明乌司他丁联合辅助治疗能够降低脓毒症患者血清NT-proBNP水平,保护患者心脏功能,改善预后。

本研究观察组患者治疗后APACHE II、Marshall和SOFA评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),MODS、DIC发生率和病死率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。表明乌司他丁辅助HVHF能够提高脓毒症患者疗效。但受样本量的影响,本研究结果有待于进一步研究验证。

参考文献

- 吴德军. 参附注射液应用于脓毒症休克治疗的临床效果分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 937-939.
- 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克诊疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.
- 葛晨, 董士民. 微小RNA在脓毒症临床实践中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 522-524.
- 陈伟, 胡志华, 杨远征. 乌司他丁辅助高容量血液滤过对严重脓毒症血清细胞黏附分子-1、胆碱酯酶和凝血功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(11): 54-58.
- Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 830.
- Aziz M, Jacob A, Yang WL, et al. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(3): 329-342.
- 桂兰兰. Toll样受体4与脓毒症急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(5): 455-459.
- 王叶舟, 谢良地, 韩英等. 乌司他丁对内毒素血症大鼠心肌TOLL样受体4表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4851-4853.
- 王锁柱, 李丽娟, 赵磊等. 感染性休克患者血浆N末端B型钠尿肽前体与血管外肺水指数的相关性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 58-62.
- 赵若愚, 鲍逸民, 杨永青等. 血清PCT、IL-6、NT-proBNP、CTnI和D-D测定水平在急诊脓毒症患者早期诊断中的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6): 613-616.

(2017-05-19 收稿 2017-11-02 修回)