

乌司他丁联合间歇性血液透析对脓毒症急性肾损伤患者尿 IGFBP-7 及 HMGB1 水平的影响

延安大学附属医院 郑娜 程延娜* 杨海燕,延安 716000

摘要 目的:探讨乌司他丁联合间歇性血液透析(IHD)对脓毒症急性肾损伤(AKI)患者尿胰岛素样生长因子结合蛋白7(IGFBP-7)及高迁移率族蛋白1(HMGB1)水平的影响。方法:选择脓毒症AKI患者128例,随机分为对照组和观察组,每组64例。对照组采用IHD治疗,观察组采用乌司他丁联合IHD治疗,比较治疗前、后2组患者的急性生理学及慢性健康评估(APACHE II)评分、多器官功能障碍评分系统(Marshall)评分,血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、胱抑素(CysC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平以及尿IGFBP-7和HMGB1水平的变化。结果:治疗后2组APACHE II、Marshall评分、血BUN、SCr、CysC、hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平、尿IGFBP-7、HMGB1水平均显著降低,且观察组显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:乌司他丁联合IHD对脓毒症AKI患者具有更好的疗效,可保护肾功能,降低炎症因子水平,并具有下调尿IGFBP-7及HMGB1分泌的作用。

关键词 乌司他丁; 脓毒症; 急性肾损伤; 胰岛素样生长因子结合蛋白7; 高迁移率族蛋白1

中图分类号 R631+.2;R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200212

Effect of urinastatin and intermittent hemodialysis on the levels of urinary IGFBP-7 and HMGB1 in patients with sepsis-induced acute kidney injury ZHENG Na, CHENG Yan-na*, YANG Hai-yan. Yan'an University Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract Objective: To investigate the effects of ulinastatin and intermittent hemodialysis (IHD) on urine insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) and high mobility group proteins (HMGB1) levels in patients with sepsis-induced acute kidney injury (AKI). Methods: 128 patients with sepsis-induced AKI were randomly divided into two groups with 64 patients in each group. The control group received IHD treatment and the observation group received ulinastatin combined with IHD. APACHE II and Marshall scores, serum BUN, SCr, CysC, hs-CRP, TNF- α and IL-6 levels, and urinary IGFBP-7 and HMGB1 levels before and after treatment were compared between the two groups. Results: After treatment, the APACHE II and Marshall scores decreased significantly in both groups, the serum levels of BUN, SCr and CysC, and hs-CRP, TNF- α and IL-6, the levels of urinary IGFBP-7 and HMGB1 were lower in both groups, and those were significantly lower in the observation group than in the control group (all $P < 0.05$). Conclusion: Ulinastatin combined with IHD has satisfactory curative effect on AKI induced by sepsis, protects renal function, reduces the level of inflammatory factors, and has the effect of down-regulating urinary IGFBP-7 and HMGB1 secretion.

Key words Urinastatin; Sepsis; Acute kidney injury; Insulin-like growth factor binding protein 7; High mobility group proteins

脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是导致脓症患者死亡的主要原因^[1,2]。间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)是治疗脓毒症AKI的常用方法^[3]。乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂,可清除氧自由基,抑制炎症介质的释放,对脓毒症AKI疗效较好^[4]。胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP-

7)和高迁移率族蛋白1(high mobility group proteins, HMGB1)均参与AKI的发生、发展,可用来判断脓毒症的疗效和预后^[5,6]。本文探讨乌司他丁联合IHD对脓毒症AKI患者尿IGFBP-7及HMGB1水平的影响。

资料与方法

一般资料 选择2014年3月~2017年3月延安大学附属医院的脓毒症AKI患者128例(男68,女60),年龄44~75岁。根据2001年国际脓毒症

* 通信作者:程延娜, E-mail: 2876119948@qq.com

定义会议关于脓毒症诊断的新标准^[7],一般脓毒症 52 例,全身脓毒症 76 例。按照随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组 64 例。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

纳入和排除标准 纳入标准:①符合《国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准》^[7];②符合改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)急性肾损伤临床实践指南关于 AKI 的诊断标准^[8];③年龄 18 ~ 75 岁。排除标准:①合并慢性肾病;②合并糖尿病、高血压、血液疾病和自身免疫疾病;③接受过肾移植手术者;④近 3 个月内使用过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情并签署同意书。

方法 所有患者均给予常规治疗和护理,包括重症监护、抗感染治疗、呼吸和营养支持。对照组采用血液透析机(4008B,费森尤斯,德国)治疗,透析膜为聚砜膜,膜面积为 1.4 m^2 ,置换液为威高,置换流速为 $40 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,血流量为 $150 \sim 200 \text{ mL}$ 。根据患者实际情况进行调整,每次 4 h,1 次/3 d。观察组在对照组治疗的基础上采用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)治疗,每次将 100 单位乌司他丁溶解于 2 mL 生理盐水缓慢静脉推注,3 次/d。2 组均治疗 9 d。

1. 临床资料:观察并记录病死率、透析时间、住院时间以及尿量恢复时间。

2. APACHE II、Marshall 评分:分别在治疗前、后检测 2 组患者急性生理学及慢性健康评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分^[9]和多器官功能障碍评分系统(Marshall 评分

系统)^[10]。APACHE II 评分总分 0 ~ 71 分,分数越高表示病情越重,预后越差;Marshall 评分总分 24 分,分数越高提示病死率越高。

3. 肾功能与血清炎症指标:分别在治疗前、后采集 2 组患者清晨空腹外周静脉血,离心取上层血清在 -80°C 保存以备后续实验。检测每份样本中血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、胱抑素(CysC)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)水平。

4. 尿 IGFBP-7 及 HMGB1 水平:分别在治疗前、后采集 2 组患者中段尿 10 mL,离心取上层清液置于 EP 管中,在 -80°C 保存以备后续实验。使用酶联免疫法检测每份尿样本中 IGFBP-7 及 HMGB1 水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,严格按照说明书操作进行。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,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

临床资料 2 组死亡率和透析时间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),观察组住院时间及尿量恢复时间明显短于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

APACHE II、Marshall 评分 治疗前 2 组 APACHE II、Marshall 评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均显著降低,且观察组 APACHE II、Marshall 评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄(岁)	性别(例)		病程(月)	严重程度(例)	
			男	女		一般脓毒症	全身脓毒症
对照组	64	57.48 ± 4.65	35	29	5.65 ± 2.21	25	39
观察组	64	58.37 ± 4.97	33	31	5.43 ± 2.38	27	37

组别	例	AKI 分级(例)			脓毒症病因(例)			
		1 级	2 级	3 级	胰腺炎	肺炎	胆管炎	其他
对照组	64	15	31	18	21	28	9	6
观察组	64	14	33	17	19	27	11	7

表 2 2 组患者临床资料比较

组别	例	病死率[例(%)]	透析时间(d)	ICU 住院时间(d)	尿量恢复时间(d)
对照组	64	4(6.25)	5.21 ± 1.21	10.62 ± 3.54	8.94 ± 3.25
观察组	64	3(4.69)	4.95 ± 1.19	$7.24 \pm 4.13^*$	$6.12 \pm 3.06^*$

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

肾功能和炎症指标 治疗前 2 组肾功能和炎症指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均显著降低,且观察组血 BUN、SCr、CysC、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 4。

尿 IGFBP-7 及 HMGB1 水平 治疗前 2 组尿 IGFBP-7、HMGB1 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后均显著降低,且观察组尿 IGFBP-7、HMGB1 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 3 2 组患者 APACHE II、Marshall 评分比较

(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	APACHE II 评分		Marshall 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	24.43 $\pm$ 3.19	19.76 $\pm$ 2.61 *	11.27 $\pm$ 2.15	7.36 $\pm$ 1.89 *
观察组	64	24.07 $\pm$ 3.24	13.98 $\pm$ 2.47 * Δ	11.13 $\pm$ 2.17	4.76 $\pm$ 1.73 * Δ

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 4 2 组患者肾功能和炎症指标比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	BUN (mmol/L)		SCr (μ mol/L)		CysC (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	12.54 $\pm$ 2.65	9.54 $\pm$ 1.76 *	310.64 $\pm$ 54.24	231.58 $\pm$ 46.42 *	3.26 $\pm$ 0.74	2.21 $\pm$ 0.71 *
观察组	64	12.31 $\pm$ 2.77	6.42 $\pm$ 1.54 * Δ	316.47 $\pm$ 55.29	121.76 $\pm$ 32.84 * Δ	3.19 $\pm$ 0.77	1.16 $\pm$ 0.43 * Δ
组别	例	hs-CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	17.83 $\pm$ 2.11	13.75 $\pm$ 1.53 *	215.64 $\pm$ 31.35	132.37 $\pm$ 25.88 *	121.57 $\pm$ 22.65	65.78 $\pm$ 19.32 *
观察组	64	17.45 $\pm$ 2.65	6.86 $\pm$ 1.57 * Δ	212.73 $\pm$ 31.05	88.43 $\pm$ 21.76 * Δ	119.57 $\pm$ 23.14	41.54 $\pm$ 18.65 * Δ

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 5 2 组患者尿 IGFBP-7 及 HMGB1 水平比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	IGFBP-7		HMGB1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	4.04 $\pm$ 0.84	2.89 $\pm$ 0.69 *	874.45 $\pm$ 225.35	504.46 $\pm$ 132.65 *
观察组	64	3.97 $\pm$ 0.88	1.94 $\pm$ 0.64 * Δ	883.75 $\pm$ 216.65	395.46 $\pm$ 89.54 * Δ

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

讨论

脓毒症是 ICU 的常见疾病,调查显示全球每年有 1800 万新发患者,并且其发病率和病死率呈逐年上升趋势。AKI 发生率高达 50%,并且脓毒症合并 AKI 的病死率是脓毒症未合并 AKI 的 2 倍,严重影响患者的生存^[1,2]。目前研究认为血液动力学改变、应激激素改变、内毒素损伤以及炎症递质异常均会引起脓毒症 AKI 的发生和发展^[11]。

人工透析设备可代替肾功能,对清除体内代谢产物和维持正常的肾功能指标有着重要作用,但其单独应用时效果并不理想^[2]。乌司他丁是新鲜尿液纯化出来的一种糖蛋白,可抑制胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶等丝氨酸蛋白酶及纤溶酶,从而发挥清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用^[4]。本文结果显示观察组 APACHE II、Marshall 评分以及肾功能和炎症指标显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。孙小聪等^[12]研究显示乌司他丁对脓毒症 AKI 小鼠的肾功能具有保护作用,提示血液透析联合乌司他丁治疗

脓毒症,能改善患者肾功能损伤。脓毒症患者体内的炎性介质会引起肾血液动力学异常,造成肾血管内皮细胞和实质细胞损害以及肾微血管血栓,从而引起肾损伤,同时肾损伤又会增加炎性介质的释放,进一步加重肾损伤^[13]。乌司他丁可抑制多种水解酶活性,并减少超氧化物的产生,抑制炎性介质的释放,保护肾功能。刘宏等^[14]报道乌司他丁可有效降低脓毒症 AKI 患者体内炎性因子水平,说明其可能是通过减少炎性介质释放而发挥对肾脏的保护作用。

Lautrette 等^[15]认为肾小管上皮细胞凋亡异常及周围的炎性反应是导致 AKI 的主要发病机制。IGFBP-7 主要由血管平滑肌细胞、内皮细胞分泌,发挥抑制肾小管上皮细胞的作用^[5]。HMGB1 是一种炎性递质,参与脓毒症晚期加重炎症反应和器官损伤^[6]。本文显示治疗后 2 组尿 IGFBP-7、HMGB1 水平显著降低,且观察组显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。有研究发现 AKI 患者尿 IGFBP-7 和 HMGB1 水平显著高于健康人群^[5,6]。IGFBP-7

可使肾小管上皮细胞停留在 G1 期加重肾损害。高 IGFBP-7 水平反应了更加严重的肾损伤^[16]。IGFBP-7 的下调可以减轻炎症反应,从而降低 HMBG1 水平。动物实验研究发现 HMBG1 或促进缺氧-复氧介导的肾小管上皮细胞凋亡^[17]。这说明乌司他丁可通过直接作用于多种水解酶减少炎症反应,也可直接间接降低尿 IGFBP-7 和 HMGB1 水平,从而保护肾脏细胞,对 AKI 具有更好的疗效。

综上所述,乌司他丁对脓毒症 AKI 的肾功能具有保护作用,可降低炎症因子,这可能与乌司他丁可降低尿 IGFBP-7 和 HMGB1 的水平有关。

参考文献

- Gucyetmez B, Atalan HK. C-reactive protein and hemogram parameters for the non-sepsis systemic inflammatory response syndrome and sepsis: what do they mean[J]. Plos One, 2016, 11(2): e0148699.
- Lindner HA, Balaban Ü, Sturm T, et al. An algorithm for systemic inflammatory response syndrome criteria-based prediction of sepsis in a polytrauma cohort[J]. Crit Care Med, 2016, 44(12): 2199-2204.
- Bitker L, Bayle F, Yonis H, et al. Prevalence and risk factors of hypotension associated with preload-dependence during intermittent hemodialysis in critically ill patients[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 44-47.
- Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(1): 2-11.
- Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. Crit Care Med, 2016, 44(10): 1851-1860.
- Chen Q, Guan X, Zuo X, et al. The role of high mobility group box 1

(HMGB1) in the pathogenesis of kidney diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(3): 183-188.

- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. [J]. Crit Care Med, 1981, 9(8): 591-597.
- Marshall JC. A scoring system for multiple organ dysfunction syndrome [M]. Sepsis. Springer Berlin Heidelberg, 1994. 38-490.
- 亢宏山, 白艳, 刘淑红, 等. 严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(4): 445-448.
- 孙小聪, 邵义明, 黄河, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤肾功能的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 910-912.
- Wang H, Zhang M, Mao H, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and proinflammatory cytokines in pigs with septic versus non-septic acute kidney injury[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 413-420.
- 刘宏, 田达. 乌司他丁对脓毒症患者肾损伤的保护作用及对免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(1): 75-78.
- Lautrette A, Aniot J, Souweine B. Pronostic à long terme de la défaillance rénale aiguë en réanimation [J]. Réanimation, 2014, 23(6): 595-602.
- Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, et al. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 21(8): 693-699.
- Su Y, Gong Z, Yan W, et al. Diagnostic value of urine tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis [J]. Plos One, 2017, 12(1): e0170214.

(2018-04-16 收稿 2019-12-25 修回)

(上接第 121 页)

- 柯耀棋, 李向阳, 杨帅, 等. 不同时期慢性阻塞性肺疾病患者呼出气冷凝液及血清 IL-17、IL-18、IL-32、KL-6 表达水平[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 173-175.
- 袁雪丰, 孙宝迪, 李亮, 等. 血浆白介素-18 和单核细胞趋化蛋白-1 在急性呼吸窘迫综合征患者中的水平改变及临床意义[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(11): 805-808.
- Landsem A, Fure H, Christiansen D, et al. The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 182(1): 81-89.

- 张春玲, 张利娟, 董福实, 等. 肺栓塞大鼠肺组织中 TF、TFPI、IL-18、IL-10 的表达变化及相互关系的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(19): 1483-1487.
- Makabe H, Kojika M, Takahashi G, et al. Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. J Anesth, 2015, 26(5): 658-663.
- Borthwick LA. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(4): 517-534.

(2019-03-28 收稿 2019-07-30 修回)