

· 感染与免疫 ·

不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者全身炎症反应综合征及肝肾功能的影响

石龙杰 常朋飞 刘建刚 王志永 许明月 王卫华

【摘要】 目的 探讨不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者 SIRS 及肝肾功能的影响。方法 选择河北友爱医院烧伤整形科 2014 年 10 月—2016 年 1 月收治的符合入选标准的严重烧伤患者 60 例,按随机数字表法分为对照组、常规剂量组及大剂量组,每组 20 例。对照组患者入院后给予抗休克、抗感染、植皮、营养支持等治疗;常规剂量组、大剂量组患者在对照组治疗的基础上,入院后即刻开始静脉滴注乌司他丁,每日 3 次,每次分别 10 万 U、40 万 U,连续 12 d。入院后即刻及 1、3、7、12 d,抽取 3 组患者外周静脉血,ELISA 法检测血清 TNF- α 、IL-10 含量,记录 3 组患者的 SIRS 发生率;全自动生化分析仪检测血清 ALT、尿素氮含量。对数据行 χ^2 检验、单因素方差分析、重复测量方差分析、LSD 检验及 Bonferroni 校正。结果 (1)入院后即刻、1 d,3 组患者血清 TNF- α 含量相近(F 值分别为 0.08 和 0.702, P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 TNF- α 含量分别为(1 384 \pm 165)、(1 462 \pm 168)、(961 \pm 179) ng/L,高于常规剂量组的(1 263 \pm 212)、(1 326 \pm 217)、(820 \pm 213) ng/L和大剂量组的(1 142 \pm 167)、(1 081 \pm 171)、(684 \pm 182) ng/L(P 值均小于 0.05);常规剂量组患者血清 TNF- α 含量显著高于大剂量组(P 值均小于 0.05)。(2)入院后即刻、1 d,3 组患者血清 IL-10 含量相近(F 值分别为 0.530 和 1.992, P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 IL-10 含量均低于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05)。入院后 3、7 d,常规剂量组患者血清 IL-10 含量显著低于大剂量组(P 值均小于 0.05);入院后 12 d,常规剂量组患者 IL-10 含量与大剂量组相近($P > 0.05$)。(3)入院后即刻、1 d,3 组患者均未发生 SIRS。入院后 3、7、12 d,对照组患者 SIRS 发生率显著高于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05);大剂量组患者 SIRS 发生率显著低于常规剂量组(P 值均小于 0.05)。(4)入院后即刻、1 d,3 组患者血清 ALT、尿素氮含量相近(P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 ALT、尿素氮含量显著高于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05);常规剂量组患者血清 ALT、尿素氮含量显著高于大剂量组(P 值均小于 0.05)。**结论** 乌司他丁可减少严重烧伤患者发生 SIRS,可能是由于其降低血清 TNF- α 含量、提高血清 IL-10 含量;可降低血清 ALT、尿素氮含量,减轻肝、肾功能损害,其中大剂量乌司他丁临床治疗效果更显著。

【关键词】 烧伤; 系统性炎症反应综合征; 肝; 肾; 乌司他丁

严重烧伤可诱发机体内环境紊乱、释放各种炎症介质等病理生理改变,这些改变以及烧伤后休克、感染等因素可引起 SIRS,如治疗不当,可发展为 MODS 甚至 MOF,由 SIRS 引发的 MOF 是烧伤患者死亡的主要原因之一^[1-3]。抑制炎症反应的早期启动、减少全身炎症介质的释放,是改善严重烧伤患者预后的关键。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,具有较广的抑酶谱和抑酶活性,可抑制炎症介质的释放,近年来被应用于严重烧伤患者的治疗中,疗效显著^[4-6],但该药物治疗严重烧伤患者的有效剂量尚不明确。本研究旨在探讨不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者机体炎症反应的影响,为其临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 主要材料来源

乌司他丁注射液购自广东天普生化医药股份有限公司, TNF- α 、IL-10 ELISA 检测试剂盒购自美国 R&D 公司。Biofuge Pico 型离心机购自德国贺利氏有限公司,1680 型酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司,AU680 型全自动生化分析仪购自日本 Olympus 公司。

1.2 入选标准

纳入标准:年龄 15~60 岁,伤后 8 h 内入院,烧伤总面积大于或等于 30% TBSA 或 III 度面积大于或等于 10% TBSA,烧伤后在河北友爱医院烧伤整形科完成治疗。排除标准:有严重心、肝、肾等脏器功能障碍者,有严重糖尿病或其他内分泌疾病者,有颅脑外伤、腹部外伤、肺爆震伤等复合伤者,妊娠期或哺乳期妇女,精神障碍者,拒绝配合治疗者。

1.3 临床资料及分组

选择河北友爱医院烧伤整形科 2014 年 10 月—2016 年 1 月收治的符合入选标准的严重烧伤患者 60 例,其中男

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.04.007

作者单位:050000 石家庄,河北友爱医院烧伤整形科(石龙杰、常朋飞、刘建刚、王志永),检验科(王卫华);石家庄市第一医院普通外科(许明月)

通信作者:常朋飞,Email:hdepf1986@163.com

33 例、女 27 例;年龄 21 ~ 58 (35 ± 9) 岁;烧伤总面积 35% ~ 68% [(51 ± 18)%] TBSA, III 度面积 12% ~ 27% [(19 ± 7)%] TBSA。按随机数字表法将患者分为对照组 20 例、常规剂量组 20 例和大剂量组 20 例。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义 (P 值均大于 0.05)。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准(批准文号: HBYH-SS-2014081902),患者均签署知情同意书。

表 1 3 组严重烧伤患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	烧伤总面积 (% TBSA, $\bar{x} \pm s$)	III 度面积 (% TBSA, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
对照组	20	12	8	44 ± 16	50 ± 19	20 ± 6
常规剂量组	20	10	10	36 ± 16	50 ± 18	19 ± 6
大剂量组	20	11	9	41 ± 12	51 ± 18	21 ± 8
χ^2 值		0.400		—	—	—
F 值		—		1.529	0.172	0.504
P 值		0.817		0.226	0.842	0.607

注:“—”表示无此统计量值

1.4 治疗方法

对照组患者入院后即刻给予抗休克、抗感染、植皮、营养支持等常规治疗。常规剂量组、大剂量组患者在对照组患者治疗的基础上,入院后即刻开始静脉滴注乌司他丁,每日 3 次,每次分别为 10 万 U、40 万 U,连续 12 d。

1.5 标本采集与处理

入院后即刻、1、3、7、12 d 早晨 6 点,分别抽取 3 组患者外周静脉血 5 mL。注入体积分数 2% 乙二胺四乙酸二钠抗凝试管中,以离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 30 min,分离血清, -70 °C 储存备用。

1.6 检测指标

1.6.1 血清 TNF- α 及 IL-10 含量 取 3 组患者 50 μ L 储存备用的抗凝血清,ELISA 法检测血清 TNF- α 及 IL-10 含量。

1.6.2 SIRS 发生率 入院后即刻及 1、3、7、12 d,计算 3 组患者的 SIRS 发生率。具有以下 2 项或以上临床表现即可诊断为 SIRS。(1)体温大于 38 °C 或小于 36 °C。(2)心率大于 90 次/min。(3)呼吸频率大于 20 次/min 或过度通气, PaCO₂ < 32 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。(4)静脉血白细胞计数大于 12 × 10⁹/L 或小于 4 × 10⁹/L,或未成熟粒细胞大于 0.1。

1.6.3 血清 ALT、尿素氮含量 取 3 组患者 2 mL 储存备用的抗凝血清,以离心半径 10 cm,4 000 r/min 离心 3 min,采用全自动生化分析仪检测血清 ALT 和尿素氮含量。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理。计数资料行 χ^2 检验、LSD 检验(软件自动略去该统计量值)并行 Bonferroni 校正。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间总体比较行重复测量方差分析、单因素方差分析,组间多重比较行 LSD 检验(软件自动略去该统计量值)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TNF- α 含量

入院后即刻、1 d,3 组患者血清 TNF- α 含量相近(P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 TNF- α 含量显著高于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05),常规剂量组患者血清 TNF- α 含量显著高于大剂量组(P 值均小于 0.05)。见表 2。

2.2 血清 IL-10 含量

入院后即刻、1 d,3 组患者血清 IL-10 含量相近(P 值均大于 0.05);入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 IL-10 含量均低于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05)。入院后 3、7 d,常规剂量组患者血清 IL-10 含量显著低于大剂量组(P 值均小于 0.05);入院后 12 d,常规剂量组患者血清 IL-10 含量与大剂量组相近($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 SIRS 发生率

入院后即刻、1 d,3 组患者均未发生 SIRS;入院后 3、7、12 d,对照组患者 SIRS 发生率显著高于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05),大剂量组患者 SIRS 发生率显著低于常规剂量组(P 值均小于 0.05)。见表 4。

2.4 血清 ALT 含量

入院后即刻、1 d,3 组患者血清 ALT 含量相近(P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清 ALT 含量显著高于常规剂量组和大剂量组(P 值均小于 0.05),常规剂量组患者血清 ALT 含量显著高于大剂量组(P 值均小于 0.05)。见表 5。

2.5 血清尿素氮含量

入院后即刻、1 d,3 组患者血清尿素氮含量相近(P 值均大于 0.05)。入院后 3、7、12 d,对照组患者血清尿素氮含量

表 2 3 组严重烧伤患者各时相点血清 TNF- α 含量(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院后即刻	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 12 d
对照组	20	335 ± 65	955 ± 124	1 384 ± 165	1 462 ± 168	961 ± 179
常规剂量组	20	334 ± 56	946 ± 101	1 263 ± 212 ^a	1 326 ± 217 ^a	820 ± 213 ^a
大剂量组	20	340 ± 49	915 ± 113	1 142 ± 167 ^{ab}	1 081 ± 171 ^{ab}	684 ± 182 ^{ab}
F 值		0.008	0.702	8.797	21.372	10.404
P 值		0.992	0.500	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:处理因素主效应, $F = 21.636$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 458.241$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 6.771$, $P < 0.01$;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与常规剂量组比较, ^b $P < 0.05$

表 3 3 组严重烧伤患者各时相点血清 IL-10 含量 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院后即刻	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 12 d
对照组	20	141 ± 38	522 ± 89	739 ± 109	810 ± 1670	461 ± 182
常规剂量组	20	144 ± 36	522 ± 68	819 ± 94 ^a	953 ± 235 ^a	591 ± 219 ^a
大剂量组	20	132 ± 41	567 ± 89	893 ± 78 ^{ab}	1 089 ± 186 ^{ab}	617 ± 186 ^a
<i>F</i> 值		0.530	1.992	13.152	9.758	3.660
<i>P</i> 值		0.591	0.146	<0.001	<0.001	0.032

注:处理因素主效应, $F = 9.494$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 430.829$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 4.941$, $P < 0.01$;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与常规剂量组比较, ^b $P < 0.05$

表 4 3 组严重烧伤患者各时相点 SIRS 发生率 (%)

组别	例数	入院后即刻	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 12 d
对照组	20	0	0	70	80	75
常规剂量组	20	0	0	55 ^a	60 ^a	35 ^a
大剂量组	20	0	0	30 ^{ab}	40 ^{ab}	25 ^{ab}
χ^2 值		—	—	6.541	6.667	11.313
<i>P</i> 值		—	—	0.038	0.036	0.003

注:“—”表示未进行统计分析;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与常规剂量组比较, ^b $P < 0.05$

表 5 3 组严重烧伤患者各时相点血清 ALT 含量 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院后即刻	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 12 d
对照组	20	83 ± 19	88 ± 21	103 ± 24	78 ± 22	66 ± 16
常规剂量组	20	82 ± 21	89 ± 24	75 ± 21 ^a	65 ± 24 ^a	48 ± 18 ^a
大剂量组	20	87 ± 14	80 ± 24	61 ± 24 ^{ab}	50 ± 15 ^{ab}	37 ± 16 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.335	0.930	16.259	9.415	15.262
<i>P</i> 值		0.717	0.400	<0.001	<0.001	<0.001

注:处理因素主效应, $F = 6.447$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 122.683$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 15.850$, $P < 0.01$;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与常规剂量组比较, ^b $P < 0.05$

表 6 3 组严重烧伤患者各时相点血清尿素氮含量 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院后即刻	入院后 1 d	入院后 3 d	入院后 7 d	入院后 12 d
对照组	20	7.1 ± 2.0	7.2 ± 3.6	9.2 ± 1.3	7.7 ± 1.4	7.5 ± 1.3
常规剂量组	20	7.0 ± 2.1	7.1 ± 3.2	6.1 ± 1.4 ^a	5.4 ± 2.1 ^a	5.6 ± 1.5 ^a
大剂量组	20	7.2 ± 2.3	7.3 ± 3.4	4.9 ± 1.9 ^{ab}	4.1 ± 1.9 ^{ab}	4.4 ± 1.4 ^{ab}
<i>F</i> 值		0.045	0.017	40.179	20.028	25.168
<i>P</i> 值		0.956	0.983	<0.001	<0.001	<0.001

注:处理因素主效应, $F = 8.353$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 13.994$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 11.027$, $P < 0.01$;与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与常规剂量组比较, ^b $P < 0.05$

显著高于常规剂量组和大剂量组 (P 值均小于 0.05), 常规剂量组患者血清尿素氮含量显著高于大剂量组 (P 值均小于 0.05)。见表 6。

3 讨论

严重烧伤常引起机体应激反应、内环境失调、缺血-再灌注损伤等, 导致炎症介质如 TNF- α 等大量释放, 抗炎介质如 IL-10 等分泌不足, 促炎与抗炎失衡, 炎症反应失控诱发 SIRS, 最终导致 MODS 或 MOF, 病死率极高。及时、有效地控制炎症反应, 是减轻严重烧伤后肝肾等脏器功能损害、降低严重烧伤病死率的有效措施之一。研究表明, 乌司他丁可以抑制 TNF- α 的释放, 且能促进 IL-10 的生成, 从而减轻机体

的炎症反应^[7]。近年来, 乌司他丁被广泛应用于烧伤治疗中, 能够显著地改善烧伤后机体炎症反应^[8-9], 而且早期应用乌司他丁可以降低烧伤患者 SIRS 及 MODS 的发生率, 改善患者预后, 提高患者的生存率^[10]。

TNF- α 是重要的早期促炎介质, 也是 SIRS 发生过程中的重要因子, 其血清含量可以反映机体炎症反应, 因此可以通过控制其含量, 及时地改善患者 SIRS^[11-12]。在临床治疗感染性休克及脓毒症时, 同样有研究观察到大剂量乌司他丁较常规剂量乌司他丁能更好地抑制 TNF- α 等炎症介质的释放, 降低 MOF 发生率及病死率^[13]。与此相一致的是, 本研究中应用乌司他丁治疗严重烧伤, 常规剂量组和大剂量组患者血清 TNF- α 含量明显低于未应用乌司他丁治疗的对照组,

且大剂量乌司他丁效果优于常规剂量。IL-10 是重要的抗炎介质之一,上调 IL-10 有助于降低 SIRS 的发生率^[14]。本研究入院后 3、7 d 常规剂量组和大剂量组患者血清 IL-10 含量显著高于对照组,大剂量组患者血清 IL-10 含量高于常规剂量组,说明乌司他丁可以通过促进 IL-10 生成,有效控制炎症反应,对于严重烧伤的治疗具有重要意义,且大剂量乌司他丁治疗效果优于常规剂量。入院后 12 d,大剂量组与常规剂量组患者血清 IL-10 含量相近,可能是因为部分烧伤程度相对较轻的创面已经愈合。本研究观察到应用乌司他丁治疗后患者 SIRS 的发生率降低,是因为乌司他丁能通过下调血清 TNF- α 和上调血清 IL-10 含量而使机体炎症和抗炎反应处于平衡状态,减轻机体炎症反应,降低严重烧伤患者 SIRS 的发生率。常规剂量组患者 SIRS 的发病率在入院后 3、7、12 d 高于大剂量组,说明大剂量乌司他丁较常规剂量乌司他丁的临床治疗效果显著。

ALT 广泛存在于心、肝、肺、肾、骨骼肌等脏器或组织细胞中,其升高最常见于肝脏疾病的患者,是肝功能检查中的重要指标。尿素氮是机体内蛋白质的代谢产物,主要由肾脏排出。肾功能受损后,尿素氮往往升高,是反映肾功能的主要指标之一。本研究表明,入院后 3、7、12 d 时,常规剂量组、大剂量组患者血清 ALT、尿素氮含量显著低于对照组,说明严重烧伤后应用乌司他丁,可通过减少炎症介质释放,有效减轻肝、肾功能损害。

需要说明的是,乌司他丁药品说明书规定的最大剂量为每日 3 次,每次 10 万 U。本试验中大剂量组患者用药剂量超出药品说明书规定的剂量,已经本院医学伦理委员会批准,患者已签署知情同意书。本实验结果提示,在严重烧伤后应用乌司他丁甚至是大剂量乌司他丁,是控制 SIRS 发展的有效手段。但是由于本研究对象为严重烧伤患者,因烧伤患者早期体液渗出导致血液浓缩以及后期高分解代谢等,得不到肝、肾功能评价的准确资料,未观察到大剂量乌司他丁应用于临床治疗时会有哪些不良反应。此外,对严重烧伤患者来说,多大剂量是合适剂量以及这种剂量对患者有什么不良反应等尚不明确,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2004, 18(3): 385-405.
- [2] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new hori-

- zon for surgical intensive care[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [3] Tao K, Bai X, Jia W, et al. Effects of resveratrol on the treatment of inflammatory response induced by severe burn[J]. Inflammation, 2015, 38(3): 1273-1280. DOI: 10.1007/s10753-014-0097-6.
- [4] Shu H, Liu K, He Q, et al. Ulinastatin, a protease inhibitor, may inhibit allogeneic blood transfusion-associated pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome and improve postoperative recovery[J]. Blood Transfus, 2014, 12 Suppl 1: S109-118. DOI: 10.2450/2013.0224-12.
- [5] Luo HM, Hu S, Zhou GY, et al. The effects of ulinastatin on systemic inflammation, visceral vasopermeability and tissue water content in rats with scald injury[J]. Burns, 2013, 39(5): 916-922. DOI: 10.1016/j.burns.2012.11.004.
- [6] Fang Y, Xu P, Gu C, et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response[J]. J Trauma, 2011, 71(5): 1297-1304. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182127d48.
- [7] Li X, Li J, Ou YJ, et al. Hepatoprotective effect of ulinastatin in a rat model of major hepatectomy after obstructive jaundice[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(6): 1680-1689. DOI: 10.1007/s10620-015-3543-x.
- [8] 胡晓骅, 张会英, 葛艳玲, 等. 乌司他丁对严重烧伤后多脏器功能的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(41): 2889-2894. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2005.41.004.
- [9] 李俊聪, 胡超, 杨红明, 等. 乌司他丁对严重烧伤患者免疫功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(6): 345-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.06.009.
- [10] 李沫. 乌司他丁对早期烧伤患者全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征的影响[J]. 中国急救医学, 2014, 34(6): 518-520. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.06.010.
- [11] Huang N, Wang F, Wang Y, et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. J Surg Res, 2013, 182(2): 296-302. DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.043.
- [12] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues[J]. Am Surg, 2012, 78(1): 1-8.
- [13] 梁瑜. 不同剂量乌司他丁治疗严重脓毒症患者疗效评价[J]. 河北医药, 2013, 35(14): 2116-2117. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2013.14.015.
- [14] 何慧敏, 段美丽. 脓毒症血管内皮细胞损伤的研究进展[J]. 中国全科医学, 2010, 13(32): 3603-3606. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.32.005.

(收稿日期: 2016-10-25)

(本文编辑: 牟乾静)

本文引用格式

石龙杰, 常朋飞, 刘建刚, 等. 不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者全身炎症反应综合征及肝肾功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(4): 224-227. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.04.007.