

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00644

乌司他丁使用剂量和时间与严重脓毒症患者预后的关系

陈 坤,李文放*,林兆奋*

第二军医大学长征医院急救科,上海 200003

[摘要] **目的** 探讨乌司他丁使用剂量和时间与严重脓毒症患者预后的相关性。**方法** 回顾性分析从2010年1月至2014年4月长征医院重症监护室收治的脓毒症患者,收集入院24 h内血常规、C反应蛋白(CRP)、胆红素、降钙素原(PCT)、凝血功能等,并统计APACHE II。依据是否使用乌司他丁分为乌司他丁组及对照组,比较两组间患者病死率差异;并通过亚组分析探讨乌司他丁使用剂量、疗程与病死率的相关性。**结果** 134例患者中,共死亡36例(26.9%)。其中39例使用乌司他丁,乌司他丁组与对照组病死率分别为33.3%(13/39)和24.2%(23/95),差异无统计学意义;亚组分析提示APACHE II评分 ≥ 25 的患者中,乌司他丁组和对照组病死率分别为44.4%(4/9)和90.0%(9/10),差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡病例与存活病例乌司他丁使用总量分别为(698.46 \pm 253.57)万U和(1 030.38 \pm 633.19)万U,使用时间分别为(7.54 \pm 3.02) d和(14.57 \pm 6.14) d,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 对于APACHE II评分 ≥ 25 的脓毒症患者早期足量使用乌司他丁可以改善预后。

[关键词] 脓毒症;乌司他丁;APACHE II评分;死亡率

[中图分类号] R 631 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)06-0644-05

Relationship between ulinastatin administration and prognosis of patients with severe sepsis

CHEN Kun, LI Wen-fang*, LIN Zhao-fen*

Department of Emergency, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To study the relation of ulinastatin administration (dose and course) with the prognoses of patients with severe sepsis. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of selected patients with sepsis, who were treated in the ICU of Changzheng Hospital from January 2010 to April 2014. The blood routine examination, C-reactive protein (CRP), bilirubin, procalcitonin (PCT), and coagulation function were collected within 24 hours after hospitalization, and APACHE II was calculated. The patients were grouped into ulinastatin group or the control group. The survival rates were compared between the two groups, and the relationship between ulinastatin (dose/course) and death rate was discussed. **Results** A total of 134 patients were included, with a mean age of (53.8 \pm 17.2) years old. Thirty-six patients (26.9%) died. Thirty-nine patients used ulinastatin; the death rates in the ulinastatin group and the control group were 33.3%(13/39) and 24.2%(23/95), respectively, showing no significant difference ($P > 0.05$). The death rates of the patients with APACHE II ≥ 25 were 44.4%(4/9) in the ulinastatin group and 90.0%(9/10) in the control group, showing significant difference ($P < 0.05$). The total dose of ulinastatin was (6.984 6 \pm 2.535 7) million unit in the death group and (10.303 8 \pm 6.331 9) million unit in the survival group, and the application course was (7.54 \pm 3.02) days vs (14.57 \pm 6.14) days, both showing significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Megadosing ulinastatin at an early stage can improve the prognosis of sepsis patients with APACHE II ≥ 25 .

[Key words] sepsis; ulinastatin; APACHE II; mortality

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(6): 644-648]

脓毒症(sepsis)是烧伤、创伤、外科手术、感染、中毒及心肺复苏术后常见的并发症,其病死率高达30%~70%,发病率以每年1.5%~8.0%的速度上升^[1-2]。多项动物实验及临床研究已证实促炎因子的过度激活是脓毒症发病的重要机制之一^[1,3-4]。乌司他丁(ulinastatin)是从血液、尿液中分离纯化而得

的一种具有多种作用的Kunitz-型丝氨酸蛋白酶抑制剂,能够抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶等多种丝氨酸蛋白酶活性,抑制炎症因子的释放,对脑、肺、胰腺等重要器官均具有保护作用^[5-7]。在脓毒症中,乌司他丁通过抗炎、免疫调节等发挥治疗作用^[3]。但关于重症监护室(intensive care unit, ICU)内严重脓毒症及

[收稿日期] 2014-10-13 **[接受日期]** 2015-03-04

[作者简介] 陈 坤, 博士生. E-mail: chenkunmd0825@foxmail.com

*通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-81886271, E-mail: chzhedwlf@163.com; Tel: 021-81886999, E-mail: linzhaofen@sina.com

感染性休克患者乌司他丁使用剂量和使用时间等方面的研究未见报道。

本研究回顾性分析134例脓毒症患者的临床资料,结合急性生理和慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、外周血白细胞(WBC)及细菌学指标,探讨乌司他丁使用剂量及时间对严重脓毒症预后的影响。

1 材料和方法

1.1 实验设计及分组 脓毒症患者数据来自第二军医大学长征医院急救科ICU 2010年1月至2014年4月收治的病例。依据患者病程中是否使用乌司他丁分为乌司他丁组及对照组,并记录乌司他丁的日使用量和使用时间。记录患者有无创伤以及是否伴有重要器官的损伤或休克。PCT、CRP、WBC、血乳酸取入院24 h内检测值,病原学检查结果取入院第1次留取标本的检测值,APACHE II评分所涉及的生化指标均为入院24 h内检测的最差值。同时记录患者出院时结局以及患者住院时间和入住ICU时间。

1.2 病例选择 纳入标准:依据2001年危重症学会/欧洲危重病学会/美国胸科医师协会/美国胸科协会/外科感染会关于全身性感染定义国际会议所制定的标准(SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001)^[8]制定。(1)已有明确感染;(2)符合以下任意两项及以

上:①体温高于38℃或低于36℃,②心率90次/min以上,③呼吸频率>30次/min, PaCO₂<32 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),④外周血WBC>12×10⁹/L或<4.0×10⁹/L或未成熟粒细胞>10%。排除标准:(1)年龄18岁以下;(2)有癫痫病史;(3)有自身免疫疾病;(4)长期服用免疫抑制剂;(5)伴有活动性出血;(6)急性左心衰致肺水肿。

1.3 统计学处理 数据采用SPSS 19.0(SPSS Corp, Chicago, IL, USA)软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,乌司他丁组与对照组组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用[M(P25, P75)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U -Wilcoxon非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 乌司他丁组与对照组基线情况比较 共纳入134例患者,所有患者的平均年龄为(53.8±17.2)岁,73例(54.5%)患者伴有多器官功能障碍,51例(38.1%)存在严重创伤。乌司他丁组39例(29.1%),对照组95例(70.9%),两组之间性别、年龄、ICU入住天数、住院天数等基线资料差异无统计学意义,入院第1天氧合指数(PO₂/FiO₂)、血乳酸水平、WBC、血小板等差异无统计学意义。42例(31.3%)患者血培养阳性。详见表1。

表1 乌司他丁组与对照组患者基线情况比较

Tab 1 The baseline data of ulinastatin group and control group

	Ulinastatin $n=39$	Control group $n=95$	All patients $n=134$	P
Age(year), $\bar{x}\pm s$	53.5±17.9	53.8±17.1	53.8±17.2	0.912
Sex				0.404
Male $n(\%)$	30(31.6)	65(68.4)	95(70.1)	
Female $n(\%)$	9(23.1)	30(76.9)	39(29.1)	
Stay in ICU t/d , Median(Q ₁ , Q ₃)	19.0(10.0, 28.0)	18.0(7.0, 30.0)	18.0(7.8, 30.0)	0.839
Stay in hospital t/d , Median(Q ₁ , Q ₃)	25.0(13.0, 38.0)	23.0(11.0, 36.0)	24.0(12.0, 38.0)	0.752
MODS $n(\%)$	19(48.7)	54(56.8)	73(54.5)	0.391
Severe trauma $n(\%)$	19(48.7)	32(33.7)	51(38.1)	0.103
PO ₂ /FiO ₂ $p/mmHg$, Median(Q ₁ , Q ₃)	172.0(132.2, 218)	200.0(146.0, 245.0)	184.5(136.0, 230.0)	0.052
Lactic acid $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$, Median(Q ₁ , Q ₃)	2.0(1.0, 3.2)	1.6(0.8, 2.6)	1.7(0.8, 2.8)	0.080
White blood cell($\times 10^9 \cdot L^{-1}$), Median(Q ₁ , Q ₃)	13.9(7.4, 19.3)	10.4(7.0, 14.8)	10.9(7.4, 16.4)	0.243
Platelet($\times 10^9 \cdot L^{-1}$), Median(Q ₁ , Q ₃)	167.0(71.0, 242)	178.0(113.0, 232.0)	175.5(98.8, 233.2)	0.463
Total bilirubin $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$, Median(Q ₁ , Q ₃)	22.0(15.0, 41.0)	15.0(10.0, 27.0)	17.0(11.0, 34.2)	0.027
CRP $c_B/(mg \cdot L^{-1})$, Median(Q ₁ , Q ₃)	77.5(19.8, 158.8)	62.9(20.8, 112.1)	63.3(20.7, 122.8)	0.256
Hemoculture positive $n(\%)$	17(43.6)	25(26.3)	42(31.3)	0.050
Infection source ^a				<0.01
Lung $n(\%)$	11(28.2)	38(40.0)	49(36.6)	0.198
Urine $n(\%)$	17(43.6)	0(0)	17(12.7)	
Abdominal cavity $n(\%)$	7(17.9)	15(15.8)	22(16.4)	0.759
Other $n(\%)$	21(53.8)	32(33.7)	53(39.6)	0.030

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome; CRP: C-reactive protein. ^a: A patient may have more than 1 source of infection. Culture positive included any culture that is non-blood (eg, urine, sputum, or any body fluid).

2.2 乌司他丁对病死率的影响 乌司他丁组病死率为 33.3%(13/39),对照组病死率为 24.2%(23/95),两组间差异无统计学意义。根据脓毒症的严重程度指标,以 APACHE II 评分取亚组分析,APACHE II ≥ 25 的乌司他丁组与对照组病死率分别为 44.4% 和 90.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。然而,以 PCT > 0.5 ng/mL、血浆白蛋白 ≤ 30 g/L、总胆红素 > 17 mmol/L、丙氨酸转氨酶(ALT)

与天冬氨酸转氨酶(AST)之比 ≥ 0.8 、凝血酶原时间(PT) > 15 s 进行亚组分析,两组间病死率差异均无统计学意义。详见表 2。

2.3 乌司他丁用量与病死率的关系 在 39 例使用乌司他丁的患者中,生存组与死亡组乌司他丁日用量差异无统计学意义。生存组乌司他丁使用总量高于死亡组($P < 0.05$),使用天数多于死亡组($P < 0.01$,表 3)。

表 2 乌司他丁组与对照组病死率差异(亚组分析)

Tab 2 The mortality of ulinastatin group and control group(subgroup analysis)

Subgroup	Ulinastatin group	Control group	All patients	OR(95% CI)	P
APACHE II ≥ 25	4/9(44.4)	9/10(90.0)	13/19(68.4)	0.09(0.01-1.03)	0.033
PCT > 0.5 ng/mL	11/32(34.4)	19/66(28.8)	30/98(30.6)	1.46(0.60-3.59)	0.407
Albumin ≤ 30 g/L	8/27(29.6)	17/44(38.6)	25/71(35.2)	0.67(0.24-1.86)	0.440
Tatal bilirubin > 17 mmol/L	9/25(36.0)	13/41(31.7)	22/66(33.3)	1.21(0.42-3.46)	0.720
AST/ALT ≥ 0.8	10/28(35.7)	19/64(29.7)	29/92(31.5)	1.32(0.51-3.37)	0.567
PT > 15 s	5/9(55.6)	8/17(47.1)	13/26(50.0)	1.41(0.28-7.13)	0.680

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; PCT: Procalcitonin; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate transaminase; PT: Prothrombin time

表 3 乌司他丁使用剂量、时间与预后的关系

Tab 3 The relationship between ulinastatin dosage, time and prognosis of patients with severe sepsis

	Survival group $n=13$	Death group $n=26$	All patients $n=39$	P
Ulinastatin dosage per day (ten thousand U)	78.84 \pm 48.19	102.31 \pm 46.22	86.67 \pm 48.25	0.155
Ulinastatin dosage(ten thousand U)	1 030.38 \pm 633.19	698.46 \pm 253.57	919.74 \pm 556.06	0.026
Ulinastatin days t/d	14.57 \pm 6.14	7.54 \pm 3.02	12.23 \pm 6.24	< 0.001

3 讨论

严重脓毒症是 ICU 患者常见的死亡原因,且其发病率持续上升^[9-10]。其发病机制极其复杂,目前认为发病机制包括病原相关分子模式和宿主免疫系统的模式识别受体的交联作用。这一过程涉及包括细胞因子、补体和趋化因子的合成及释放,中性粒细胞的激活以及高凝状态在内的许多促炎机制^[11-13]。而系统炎症反应综合征进展到严重脓毒症则是由于促炎因子的过度激活,同时抑制抗炎机制,进而导致血管、内皮细胞和组织器官功能紊乱^[11-14]。全身炎症反应过程涉及的大多数介导因子包括胰蛋白酶、

凝血酶、糜蛋白酶、激肽缓释酶、胞浆素、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶、中性粒细胞蛋白酶 3 在内的丝氨酸蛋白酶^[15-16]。这些酶除了能水解蛋白外,还能通过细胞内或细胞外的信号转导通路来调节炎症反应^[17]。为了降低这些蛋白激酶的活性,肝脏产生一些蛋白激酶抑制剂,包括急性期反应蛋白如 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶和 α 抑制蛋白家族。尿胰蛋白酶抑制剂就是在人体尿液和血液中存在的蛋白激酶抑制家族中的一种,即通常文献中所报道的乌司他丁或双库尼茨抑制剂(bikunin)^[18-19]。乌司他丁是一种酸性糖蛋白(相对分子质量约 30 000)Kunitz-型丝氨酸蛋白酶抑制剂,由 143 个氨基酸组成,包含两个

Kunitz 型功能域^[15, 17-18]。在炎症反应时从 α -胰蛋白酶抑制子分子上裂解而来,在抗炎反应中起着重要作用^[17-20]。

目前的临床研究发现,脓毒症患者血清中乌司他丁水平是下降的,在严重脓毒症和感染性休克患者中其水平更低^[20]。在动物实验中,敲除尿胰蛋白酶抑制子的脓毒症小鼠相比野生型脓毒症小鼠死亡率更高^[19, 21]。与此同时,一些临床前研究也显示使用乌司他丁治疗脓毒症动物,可以有效减轻系统炎症反应及器官功能不全发生情况^[22]。少量的临床研究显示,在严重脓毒症患者中使用乌司他丁可以减少死亡率及住院天数^[23],因此有学者建议乌司他丁可以考虑用于治疗严重脓毒症^[24-25],但是关于乌司他丁具体的使用时间及其剂量未见报道。

在本回顾性病例对照研究中,所纳入的 134 例脓毒症患者,治疗过程中使用乌司他丁的患者有 39 例,乌司他丁组与对照组基线情况基本一致,可认为两组间均衡可比。乌司他丁组病死率与对照组差异无统计学意义,通过单一生理学指标进行亚组分析,总胆红素、肝酶、血浆白蛋白、PCT 以临床异常值分组,乌司他丁组与对照组病死率差异均无统计学意义。换言之,这些单一生理学指标均不具备提示使用乌司他丁之效能。然而以由多种生理学指标组成的 APACHE II 做亚组分析可发现,当 APACHE II 评分 ≥ 25 分时,乌司他丁组与对照组病死率差异有统计学意义(44.4% vs 90.0%, $P < 0.05$)。由于本研究样本量较小,APACHE II 评分 ≥ 25 分患者总计 19 例,死亡 13 例(68.4%),因此该结果还有待进一步证实。此外,患者自身经济因素一定程度上会对本研究结果造成干扰。但该结果一定程度上体现了乌司他丁的使用与患者死亡率相关。借鉴美国 APACHE II 评分达 25 分使用重组人类活性蛋白(recombinant human activated protein C, rhAPC)的经验^[26],建议患者 APACHE II 评分达 25 分使用乌司他丁。

在使用剂量方面,至今仍无明确的剂量推荐。在本研究中日用量 20~100 万 U 不等;通过 χ^2 检验得出乌司他丁日用量在生存组与死亡组之间差异无统计学意义,但使用乌司他丁的时间长短和总剂量与预后有关,生存组使用乌司他丁的时间长于死亡组,乌司他丁的总剂量也较死亡组高,该结果在一定

程度上提示足量、足疗程使用乌司他丁最终患者获益可能更大。但这一结果尚存在其他影响因素:(1)部分患者病情较重,乌司他丁使用天数不足便死亡;(2)本研究 APACHE II 评分为入院 24 h 内结果,提示入院时的疾病严重程度,并未准确反映乌司他丁使用前的情况,有些患者并非一入院就开始使用乌司他丁,因此也可能存在偏倚。

本研究回顾性分析了长征医院近年来收治的脓毒症患者资料,显示 APACHE II 评分达 25 分以上无禁忌可考虑使用乌司他丁,使用时需注意足剂量、长疗程。限于本研究属于单中心、小样本,证据强度不足,偏倚较大,要明确乌司他丁对于脓毒症患者的疗效,还需要更多、更好的严格控制的随机临床试验证实。

[参考文献]

- [1] Liu L, Min S, Li W, Wei K, Luo J, Wu G, et al. Pharmacodynamic changes with vecuronium in sepsis are associated with expression of $\alpha 7$ - and γ -nicotinic acetylcholine receptor in an experimental rat model of neuromyopathy[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112: 159-168.
- [2] Barochia A V, Cui X, Eichacker P Q. The surviving sepsis campaign's revised sepsis bundles[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15: 385-393.
- [3] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25: 219-223.
- [4] 曾朝涛,张萌,周天恩,蒋龙元. 乌司他丁对脓毒症大鼠脑组织的保护作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23: 885-889.
- [5] Leng Y X, Yang S G, Song Y H, Zhu X, Yao G Q. Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Crit Care Med*, 2014, 3: 34-41.
- [6] Wang G, Wen J, Wilbur R R, Wen P, Zhou S F, Xiao X. The effect of somatostatin, ulinastatin and *Salvia miltiorrhiza* on severe acute pancreatitis treatment[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346: 371-376.
- [7] Yoo J W, Ryu J K, Lee S H, Woo S M, Park J K, Yoon W J, et al. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, ran-

- domized, placebo-controlled trial[J]. *Pancreas*, 2008, 37:366-370.
- [8] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003,29:530-538.
- [9] Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. *PLoS One*, 2014,9:e107181.
- [10] Mayr F B, Yende S, Angus D C. Epidemiology of severe sepsis[J]. *Virulence*,2014,5,4-11.
- [11] van der Poll T, Opal S M. Host-pathogen interactions in sepsis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8: 32-43.
- [12] Rittirsch D, Flierl M A, Ward P A. Harmful molecular mechanisms in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8:776-787.
- [13] Levi M, van der Poll T. Endothelial injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2013,39:1839-1842.
- [14] Angus D C, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013,369:2063.
- [15] Sharony R, Yu P J, Park J, Galloway A C, Mignatti P, Pintucci G. Protein targets of inflammatory serine proteases and cardiovascular disease[J]. *J Inflamm (Lond)*,2010,7:45.
- [16] Rui M, Duan Y Y, Zhang X H, Wang H L, Wang D P. Urinary trypsin inhibitor attenuates seawater-induced acute lung injury by influencing the activities of nuclear factor- κ B and its related inflammatory mediators[J]. *Respiration*, 2012,83:335-343.
- [17] Kessenbrock K, Dau T, Jenne D E. Tailor-made inflammation: how neutrophil serine proteases modulate the inflammatory response[J]. *J Mol Med*,2011,89: 23-28.
- [18] Puglia M J, Lott J A. Pathophysiology and diagnostic value of urinary trypsin inhibitors[J]. *Clin Chem Lab Med*,2005,43:1-16.
- [19] Shigetomi H, Onogi A, Kajiwarra H, Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, et al. Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain[J]. *Inflamm Res*,2010,59:679-687.
- [20] Lim Y P, Bendelja K, Opal S M, Siryaporn E, Hixson D C, Palardy J E. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2003,188: 919-926.
- [21] Wakahara K, Kobayashi H, Yagyu T, Matsuzaki H, Kondo T, Kurita N, et al. Bikunin suppresses lipopolysaccharide-induced lethality through down-regulation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in macrophages[J]. *J Infect Dis*,2005,191:930-938.
- [22] 皇娜,朱佳丽,邓小明,李金宝,娄景胜,薄禄龙,等. 乌司他丁对脓毒症小鼠生存率及淋巴细胞凋亡的影响[J]. *第二军医大学学报*,2011,32:869-873.
- Huang N, Zhu J L, Deng X M, Li J B, Lou J S, Bo L L, et al. Impact of ulinastatin on survival and lymphocyte apoptosis in septic mice[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2011,32:869-873.
- [23] 邵义明,张良清,邓烈华,姚华国. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2005,17:228-230.
- [24] Opal S M, Lim Y P, Cristofaro P, Artenstein A W, Kessimian N, Delsesto D, et al. Inter-alpha inhibitor proteins: a novel therapeutic strategy for experimental anthrax infection[J]. *Shock*, 2011,35:42-44.
- [25] Antonopoulou A, Giamarellos-Bourboulis E J. Immunomodulation in sepsis: state of the art and future perspective[J]. *Immunotherapy*, 2011,3:117-128.
- [26] Anger K E, Degrado J R, Greenwood B C, Cohen S A, Szumita P M. Evaluation of recombinant activated protein C for severe sepsis at a tertiary academic medical center[J]. *Ther Clin Risk Manag*,2013,9:277-284.

[本文编辑] 孙岩