

乌司他丁对泌尿系脓毒性休克患者血清 PCT 及 IL-6 水平的影响

郑兴国 尤丁营*

(江西上饶市曙光医院, 江西 上饶 334000)

[摘要] 目的: 探讨乌司他丁对泌尿系脓毒性休克患者血清中前降钙素(procalcitonin, PCT) 及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 水平的影响。方法: 选取 30 例泌尿系脓毒性休克患者, 随机分为两组, 每组 15 例, 均给予常规抗休克和病因治疗。在此基础上, 治疗组加用乌司他丁 20 万 U 溶于 20 mL 生理盐水中静脉注射, 每天 1 次, 连续 3 d; 对照组予以等量生理盐水作为安慰剂对照。另设正常对照组 30 例。应用双抗体夹心免疫发光法及双抗体夹心酶联免疫吸附法分别测定三组血清 PCT 及 IL-6 的含量。结果: PCT 和 IL-6 水平在泌尿系脓毒性休克患者组显著高于正常对照组, 且急性期显著高于恢复期, 死亡组高于存活组。与安慰剂对照组相比, 治疗组应用乌司他丁后, 不同时相点的 PCT、IL-6 均明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: PCT 和 IL-6 在泌尿系脓毒症发病机制中起预警作用, 对该疾病的早期诊断及预后判断有重要应用价值。乌司他丁可降低泌尿系脓毒性休克患者血清 PCT、IL-6 水平, 可改善泌尿系脓毒性休克患者的病情

[关键词] 乌司他丁; 泌尿系脓毒性休克; 前降钙素; 白细胞介素

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010) 13-0212-03

Effect of Ulinastatin on Level of Serum Procalcitonin and IL-6 in Patients with Urological Septic Shock

ZHENG Xin-guo, YOU Ding-ying*

(Jiangxi Shangrao Shuguang Hospital, Shangrao 334000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Ulinastatin on the level of serum procalcitonin and IL-6 in patients with urological septic shock. **Method:** Thirty patients with urological septic shock were randomly divided into 2 groups-the test group and the control group. The control group accepted the general treatment, such as anti-shock, anti-infection and ICU. The test group accepted Ulinastatin injection in addition. The levels of serum PCT and IL-6 in 30 patients with urological septic shock were serially measured at different time points by ICA and ELISA. And 20 health controls were included as well. **Result:** PCT and IL-6 level were significantly higher in patient group than health controls. PCT and IL-6 level in acute phase were higher than in recovery phase and higher in the death group than in survival group. The PCT and IL-6 level in the test group were significantly lower than in the control group at every selected time points. **Conclusion:** PCT and IL-6 play important roles in the pathogenesis of sepsis and are valuable for early diagnosis and prognosis. Ulinastatin has protective effect on patients with Urological septic shock.

[Key words] Ulinastatin; Urological septic shock; PCT; IL-6

[收稿日期] 20100723006
[第一作者] 郑兴国, 副主任医师, 主要从事临床泌尿外科疾病诊治、男科学研究, Tel: 15007932979, E-mail: srszg@ sina. com
[通讯作者] * 尤丁营, 主治医师, 主要从事临床泌尿外科疾病诊治、男科学研究

重症泌尿系感染患者容易并发脓毒血症, 脓毒血症(Sepsis) 特别是脓毒性休克(Septic shock) 是危重患者最主要的死亡原因之一, 其病理生理特征是一系列炎症细胞被相继激活, 并释放出大量的促炎因子, 呈“瀑布效应”, 损伤全身脏器, 威胁患者生命。乌司他丁是肝脏分泌的一种广谱蛋白酶, 属于内源性抑炎物质, 经过人体代谢后最终进入尿液, 与各种酶结合后能抑制酶的活性, 促使各种酶的降解; 乌司他丁还可以调节炎症细胞因子的释放, 对溶酶体膜具有稳定作用, 抑制溶酶体酶的释放; 此外乌司他丁还能清除氧自由基, 改善休克时的微循环状态, 缓解缺血再灌注损伤, 对保护肝脏、肺和肾脏功能起重要作用^[1]。为提高脓毒症患者抢救存活率, 验证乌司他丁对泌尿系脓毒症的治疗作用, 本文通过测定泌尿系脓毒性休克患者使用乌司他丁前后血清 PCT(前降钙素) 和 IL-6(白介素-6) 的水平, 探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 对象 泌尿系脓毒性休克组为 2005 年 6 月—2010 年 6 月我院泌尿科收治的患者, 均符合泌尿系脓毒性休克的诊断标准。共入选患者 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例, 年龄 15 ~88 岁, 平均 40.6 岁; 治愈出院 28 例, 死亡 2 例; 血培养阳性 24 例, 血培养阴性 6 例。将此 30 例患者随机分为治疗组和安慰剂对照组, 其中治疗组入选男 9 名, 女 6 名, 年龄 24 ~76 岁, 平均 39.5 岁; 剩余 15 名为安慰剂对照组, 其年龄、性别、一般情况及并发症情况与治疗组相匹配。另设正常对照组 30 名, 男 16 名, 女 14 名; 年龄 20 ~80 岁, 平均 41.5 岁, 为同期本院健康查体人员, 其年龄、性别及并发症情况与脓毒性休克组相匹配, 并且同样排除下述可能影响血清 PCT 和 IL-6 含量的疾病。

1.2 入选及排除标准 纳入标准: ①符合重症脓毒症的诊断标准; ②急性生理和慢性健康状况评分 APACHEII≥12 分; ③Marshall 器官功能障碍评分≥6 分。排除标准: ①慢性心、肝、肺、肾、凝血等器官系统疾病; ②恶性肿瘤; ③艾滋病感染; ④结缔组织病; ⑤对乌司他丁过敏。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 30 例泌尿系脓毒性休克患者均予以常规抗休克及监护治疗, 如积极补充有效血容量、使用血管活性药物、积极改善微循环、纠正水电

解质紊乱和酸碱失衡、补充营养和对症支持治疗等; 并积极控制原发感染, 如感染病灶的清除、引流、抗生素的联合应用等。治疗组加用乌司他丁治疗(广东天普生物化学制药有限公司生产, 批号 H19990134), 使用方法: 乌司他丁 20 万 U 溶于 20 mL 0.9% 生理盐水中, 使用微量注射泵静脉注射, 时间持续 5 min, 每 24 h 1 次, 连续 3 d; 对照组则以 20 mL 0.9% 生理盐水作为安慰剂。

1.3.2 血标本的采集及处理 晨间取空腹肘静脉血 3 ~4 mL, 室温下离心取血清, 于 - 70 ℃冰箱保存待测。脓毒性休克组患者分别于入院后 12 h 内, 1, 2, 3, 5, 7 d 各采血 1 次。

1.3.3 血清 PCT 及 IL-6 检测方法 双抗体夹心免疫发光法(ICA) 及双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)。操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 软件进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 脓毒性休克患者血清 PCT 及 IL-6 水平的动态变化 患者急性期(入院 1 ~3d) 血清 PCT 及 IL-6 水平较正常对照组显著升高(*P* < 0.05); 经常规抗休克、抗感染及监护治疗后, 患者血清 PCT 及 IL-6 逐渐下降, 至入院第 7 天血清 PCT 及 IL-6 水平均显著低于入院第 1 天时水平(*P* < 0.05), 但仍高于正常对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

血清 PCT 及 IL-6 持续不降者预后较差。死亡患者入院第 7 天血清 PCT 及 IL - 6 浓度平均为 (28.58 ±10.57) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (269 ±95) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 显著高于存活组水平(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 脓毒性休克患者血清 PCT 及 IL-6 水平动态变化

($\bar{x} \pm s$, *n* = 30)

时间 / d	组别	PCT / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
1	脓毒症	23.45 ±5.64	258 ±88
	正常对照	0.07 ±0.01 ¹⁾	6.34 ±1.09 ¹⁾
3	脓毒症	24.18 ±8.57	231 ±56
	正常对照	0.06 ±0.03 ¹⁾	5.58 ±1.59 ¹⁾
5	脓毒症	18.35 ±6.54	159 ±63
	正常对照	0.07 ±0.05 ¹⁾	5.87 ±1.35 ¹⁾
7	脓毒症	15.68 ±8.36 ²⁾	108 ±72 ²⁾
	正常对照	0.05 ±0.04 ¹⁾	5.85 ±1.02 ¹⁾

注: 1) 与同日相应组别比较 *P* < 0.05, 2) 与第 1 天比较 *P* < 0.05

2.2 治疗组患者与安慰剂组患者血清 PCT 及 IL-6

水平比较 在不同时相点上, 治疗组患者血清 PCT 及 IL-6 水平均显著低于安慰剂对照组($P < 0. 05$)。见表 3。

表 2 死亡病例与存活病例血清 PCT 及 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
死亡组	2	28. 58 $\pm$ 10. 57	269 $\pm$ 95
存活组	28	15. 68 $\pm$ 8. 36 ¹⁾	108 $\pm$ 72 ¹⁾

注: 1) 与同日相应组别比较 $P < 0. 05$ 。

表 3 脓毒性休克患者治疗组和安慰剂组血清 PCT、IL-6 水平动态变化($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

时间 /h	组别	PCT($\mu\text{g/L}$)	IL-6($\mu\text{g/L}$)
12	治疗	20. 35 $\pm$ 6. 24	238 $\pm$ 46
	安慰剂	21. 46 $\pm$ 5. 14	236 $\pm$ 38
24	治疗	21. 35 $\pm$ 8. 57	247 $\pm$ 57
	安慰剂	25. 55 $\pm$ 7. 44 ¹⁾	268 $\pm$ 58 ¹⁾
48	治疗	24. 35 $\pm$ 6. 54	203 $\pm$ 63
	安慰剂	25. 63 $\pm$ 5. 64	257 $\pm$ 45
72	治疗	22. 64 $\pm$ 8. 16	144 $\pm$ 58
	安慰剂	25. 72 $\pm$ 8. 27 ¹⁾	187 $\pm$ 48 ¹⁾

注: 1) 与安慰剂组别比较 $P < 0. 05$ 。

3 讨论

在生理情况下, PCT 是由甲状腺 C 细胞生成的, 并在细胞内经过特异性蛋白水解后生成降钙素^[2]。正常情况下 PCT 有极少量释放入血液循环, 健康人的基础血清 PCT 极低, 浓度 $< 0. 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 一般情况下难以测出。而在严重细菌感染时, 血 PCT 明显增高, 此时主要由甲状腺以外的组织产生^[3]。因此, PCT 与目前常用炎症诊断指标相比有其独特优势, 被认为与感染的严重程度及临床预后密切相关, 是目前脓毒症诊断最敏感和最具特异性的指标。IL-6 是多功能的炎性细胞因子, 也是炎性介质网络的关键成分。作为抗炎细胞因子, IL-6 可平衡前炎症细胞因子的损伤效应, 也可以抑制巨噬细胞产生 IL-1 和肿瘤坏死因子, 对机体起到一定保护作用。有报道显示, 当机体出现炎症、感染和某些肿瘤时, 血清中 IL-6 的含量会有不同程度上升, 所以, IL-6 的水平可作为判别病情严重程度的灵敏指标^[4-6]。

1992 年, 美国胸科学会与危重病医学会将脓毒症定义为感染合并全身炎症反应综合征(SIRS)。SIRS 诊断标准包括①体温 $> 38 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $< 36 \text{ }^{\circ}\text{C}$; ②心率 $> 90 \text{ 次/min}$; ③呼吸 $> 20 \text{ 次/min}$ ④二氧化碳分压(PaCO_2) $< 43 \text{ kPa}$; ⑤白细胞总数 $> 12 \text{ 0} \times 10^9 / \text{L}$ 或 $< 4 \text{ 0} \times 10^9 / \text{L}$, 或杆状核细胞 $> 0. 10$ 。细菌性或真菌性感染引起以上两项及以上表现, 可诊断为脓毒症。而脓毒性休克是在脓毒症基础上, 出现液体复苏难以纠正的低血压。当泌尿系统出现重症脓毒症时, 细菌内毒素将激活体内多种炎症介质如 PCT、IL-6 等, 各种酶类从活化的白细胞中释放, 直接破坏细胞膜, 从而加重机体各器官组织的损伤。乌司他丁具有蛋白酶抑制作用和溶酶体膜稳定作用, 能降低炎症反应, 起到保护机体内环境稳定的作用^[7]; 在泌尿系脓毒症的治疗中可逆转病情, 值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Park W Y, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome [J] . Am J Resp Crit Care Med, 2001, 164(15) : 1896.

[2] Tani T. Treatment of septic shock with a protease inhibitor in a canine model: a prospective, randomized, controlled trial[J] . Crit Care Med, 1993, 21(6) : 925.

[3] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of esevere sepsis in the United States: a analysis of incidence, outcome and associated costs of care[J] . Crit Care Med, 2001, 29: 1303.

[4] 盛志勇, 姚咏明. 脓毒症与多器官功能障碍综合征[J] . 中华急诊医学杂志, 2003, 12(10) : 653.

[5] Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis[J] . N Engl J Med, 1997, 336: 352.

[6] 田卓民. 感染炎症多器官损伤[J] . 中国危重病急救医学, 2002, 14(8) : 504.

[7] 杨勇, 柴艳芬. 降钙素原在危重病医学中的应用[J] . 中国急救医学, 2003, 10: 698.

[责任编辑 顾雪竹]