doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.012 ◇临床医学◇

血液净化联合乌司他丁治疗脓毒症急性肺损伤的疗效和对基质金属蛋白酶水平的影响

吴哲乾,戴李华

作者单位:上海市杨浦区市东医院急诊科,上海 200438

通信作者:戴李华,女,副主任医师,研究方向为急诊危重病医学,E-mail:13818332052@139.com

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会课题资助项目(201840373)

摘要:目的 分析血液净化联合乌司他丁对脓毒症急性肺损伤病人肺功能的改善效果及对病人基质金属蛋白酶及其抑制剂(MMPs/TIMPs)水平的影响,为临床治疗提供参考。**方法** 上海市杨浦区市东医院2017年1月至2018年1月收治的脓毒症急性肺损伤150例,采用随机数字表法分为对照组($n=70$)和观察组($n=80$)。两组研究对象入院时均进行常规的抗感染、器官功能保护、维持水、电解质、酸碱平衡和营养支持,对照组给予持续性血液净化,观察组给予持续性血液净化联合乌司他丁治疗10 d,每次注射30万单位,每日3次。分析两组病人接受治疗前后肺功能的改善情况及血清中MMPs/TIMPs水平的变化。**结果** 对照组和观察组病人随着治疗时间的延长,肺功能指数肺活量[对照组和观察组病人治疗前/治疗10 d后分别为(1.27±0.27)L /(1.71±0.65)L和(1.26±0.33)L /(1.90±0.44)L]、氧合指数[对照组和观察组病人治疗前/治疗10 d后分别为(225.5±23.8) mmHg/(271.7±34.6) mmHg和(222.5±38.7) mmHg /(291.5±43.2) mmHg]及最大通气量[MVV,对照组和观察组病人治疗前/治疗10 d后分别为(33.3±4.3) L/min /(43.8±5.4) L/min和(33.2±6.7) L/min /(49.3±5.1) L/min]均明显升高($P<0.05$),急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)及序贯器官衰竭评分(SOFA)评分均明显降低($P<0.05$),且治疗相同时间点时观察组病人的上述指标比对照组病人变化更显著($P<0.05$);两组病人经治疗后基质金属蛋白酶2/9(MMP2/9)及基质金属蛋白酶抑制剂1/2(TIMP1/2)水平均明显降低($P<0.05$),且观察组病人的上述指标降低更明显($P<0.05$)。**结论** 血液净化联合乌司他丁能有效改善脓毒症急性肺损伤病人肺功能、降低血清中基质金属蛋白酶及其抑制剂水平。

关键词:脓毒症; 急性肺损伤; 血液透析滤过; 呼吸功能试验; 基质金属蛋白酶类,分泌; 血液净化; 乌司他丁

Effect of blood purification combined with ulinastatin on pulmonary function and MMPs/TIMPs in patients with sepsis-induced acute lung injury

WU Zheqian, DAI Lihua

Author Affiliation: Department of Emergency, East Hospital of Yangpu District, Shanghai City, Shanghai 200438, *China*

Abstract: Objective To explore the effects of blood purification combined with ulinastatin on pulmonary function and the level of matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with sepsis-induced acute lung injury. **Methods** Sepsis patients with acute lung injury were taken as research subjects in this part from January 2017 to January 2018 in East Hospital of Yangpu District, Shanghai City. 150 patients were divided into two groups based on numerical list method, control group ($n=70$) and observation group ($n=80$). Both groups received routine anti-infection, organ function protection, maintenance of water, electrolyte, acid-base balance and nutritional support at admission. Patients in the control group were given continuous blood purification. The patients in the observation group were treated with continuous blood purification combined with ulinastatin. The improvement of pulmonary function and the change of serum MMPs/TIMPs concentration were analyzed before and after treatment. **Results** The pulmonary function index VC[The patients in the control group and the observation group were (1.27±0.27) L/ (1.71±0.65)L and (1.26±0.33) L / (1.90±0.44) L before and 10 days after treatment, respectively.] PaO_2/FiO_2[The patients in the control group and the observation group were (225.5±23.8) mmHg /(271.7±34.6) mmHg and (222.5±38.7) mmHg /(291.5±43.2) mmHg before and 10 days after treatment, respectively.] and MVV[The patients in the control group and the observation group were(33.3±4.3) L/min / (43.8±5.4) L/min and (33.2±6.7) L/min /(49.3±5.1) L/min before and 10 days after treatment, respectively.] were significantly increased ($P<0.05$) and APACHE II and SOFA scores were significantly decreased ($P<0.05$) with the prolongation of treatment time in the control group and the observation group. At the same time point of treatment, the above indexes in the observation group changed more significantly than those in the control group ($P<0.05$). The levels of MMP 2/9 and TIMP 1/2 in both groups were

significantly decreased after treatment ($P<0.05$). In the observation group, the above indexes decreased more significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Blood purification combined with ulinastatin can effectively improve pulmonary function and reduce the level of matrix metalloproteinase and its inhibitors in serum of patients with acute lung injury caused by sepsis.

Key words: Sepsis; Acute lung injury; Hemodiafiltration; Respiratory function tests; Matrix metalloproteinases, secreted; Blood purification; Ulinastatin

脓毒症多是由感染诱发的全身性的炎症反应综合征,其最常累及的器官为肺[1-2]。急性肺损伤是脓毒症最常见的并发症,会增加病人肺部毛细血管通透性和血管外肺水量,并提高病人肺部感染病原菌的风险[3]。持续血液净化能够有效清除体内代谢毒素及炎性因子,保护细胞的正常屏障功能,在脓毒症病人改善预后方面发挥着积极的作用[4];乌司他丁属于蛋白酶抑制剂,具有稳定溶酶体膜和抑制炎症反应的作用[5]。基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)家族调控细胞外基质的降解和重构过程,其水平的异常与多种肺损伤病理过程的发生及修复密切相关[6-7]。本研究分析血液净化联合乌司他丁对脓毒症急性肺损伤病人肺功能的改善效果及对病人基质金属蛋白酶及其抑制剂水平的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以上海市杨浦区市东医院2017年1月至2018年1月期间收治的脓毒症急性肺损伤病人为研究对象。纳入标准:所有研究对象均符合《中国严重脓毒症性休克治疗指南(2014)》中关于脓毒症的诊断标准;所有病人均发生急性肺损伤,且均符合持续性血液净化和持续性血液净化联合乌司他丁的指征;无血液净化禁忌证;临床资料完整.本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,且病人或其近亲属知情同意。排除标准:恶性肿瘤病人;严重的心脏、肝脏功能异常病人;严重的代谢系统疾病病人;既往肺部损伤史病人;临床资料不完整病人;有出血倾向或凝血功能障碍病人;未达到10 d观察研究时间的相关治疗病人。150例病人采用随机数字表法分为两组:对照组($n=70$)和观察组($n=80$)。对照组年龄范围为43~66岁,其中腹腔感染35例,胆系感染21例,泌尿系统感染14例;观察组年龄范围为43~68岁,其中腹腔感染40例,胆系感染24例,泌尿系统感染16例。两组研究对象在性别、年龄、心率、平均动脉压(MAP)及急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)及序贯器官衰竭评分(SOFA)一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 治疗方法 两组研究对象入院时均进行常规的抗感染、器官功能保护、维持水、电解质、酸碱平衡和营养支持。对照组病人给予持续性血压净化:病人采用连续静脉-静脉血液透析滤过模式接受连续床边血液净化治疗(multiFiltrate system,费森尤斯,德国),置换量为3 L/h,滤器为Ultraflux@AV600S型,24 h更换1次。观察组病人在对照组治疗的基础上给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,生产批号LOT20171116)连续治疗10 d,每次注射30万单位,每日3次。

1.3 观察指标 本研究采用肺功能检测仪(安科,FGC-A+型)分析两组病人接受治疗前及治疗不同时间后肺功能指数肺活量、氧合指数及最大通气量(MVV)的改善情况,分析两组病人治疗前后APACHE Ⅱ及SOFA评分的变化,酶联免疫吸附测定法检测血清基质金属蛋白酶2(MMP2)(检测试剂盒购自CST公司)、基质金属蛋白酶9(MMP9)(检测试剂盒购自Santa Cruz公司)、基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP1)(检测试剂盒购自CST公司)及基质金属蛋白酶抑制剂2(TIMP2)(检测试剂盒购自R&D公司)水平的变化。所有检测操作均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计学分析。计数资料采用百分比(%)表示,两组间比较采用χ^2检验,计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用成组t检验,多时间点观测资料比较采用重复测量设计的方差分析,组间存在差异时两两比较

表1 两组脓毒症急性肺损伤150例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	心率/(次/分钟,$\bar{x}\pm s$)	MAP/(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	APACHE Ⅱ评分/(分,$\bar{x}\pm s$)	SOFA评分/(分,$\bar{x}\pm s$)
对照组	70	42/28	56.5±10.4	127.7±15.6	56.5±6.5	23.3±3.23	15.4±2.44
观察组	80	50/30	56.9±10.6	129.3±16.5	56.6±6.8	23.9±3.33	15.5±2.65
$t(\chi^2)$值		(0.098)	0.897	0.467	0.712	0.785	0.673
P值		0.754	0.223	0.174	0.265	0.412	0.226

注:MAP为平均动脉压,APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分,SOFA为序贯器官衰竭评分

采用LSD-t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象治疗前后肺功能变化分析 研究发现对照组和观察组病人随着治疗时间的延长，肺功能指数肺活量、氧合指数及MVV均明显升高（$P<0.05$），且治疗同时间点时观察组病人的上述指标比对照组病人改善更显著（$P<0.05$），见表2。

表2 脓毒症急性肺损伤150例治疗前后肺功能变化分析/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	肺活量/L	氧合指数/mmHg	最大通气量/(L/min)
对照组	70			
治疗前		1.27±0.27	225.5±23.8	33.3±4.3
治疗1 d后		1.38±0.43[a]	237.9±30.6[a]	36.3±5.8[a]
治疗4 d后		1.50±0.49[a]	254.5±19.4[a]	40.1±5.8[a]
治疗10 d后		1.71±0.65[a]	271.7±34.6[a]	43.8±5.4[a]
观察组	80			
治疗前		1.26±0.33	222.5±38.7	33.2±6.7
治疗1 d后		1.45±0.40[ab]	250.6±42.5[ab]	39.9±6.2[ab]
治疗4 d后		1.69±0.65[ab]	267.6±48.6[ab]	42.6±7.8[ab]
治疗10 d后		1.90±0.44[ab]	291.5±43.2[ab]	49.3±5.1[ab]
组间F,P值		21.365,0.002	19.745,0.001	23.745,0.006
时间F,P值		31.025,0.008	27.465,0.004	19.735,0.004
交互F,P值		34.754,0.001	39.452,0.005	26.365,0.001

注：MVV为最大通气量。与同组治疗前相比，[a]$P<0.05$；与同时间点对照组相比，[b]$P<0.05$

2.2 两组研究对象治疗前后APACHE Ⅱ及SOFA评分变化分析 研究发现对照组和观察组病人随着治疗时间的延长，APACHE Ⅱ及SOFA评分均明显降低（$P<0.05$），且治疗同时间点时观察组病人的上述指标比对照组病人降低更显著（$P<0.05$），见表3。

表3 脓毒症急性肺损伤150例治疗前后急性生理学与慢性健康状况评分（APACHE Ⅱ）及序贯器官衰竭评分（SOFA）变化分析/(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	APACHE Ⅱ评分	SOFA评分
对照组	70		
治疗前		23.3±3.2	15.4±2.4
治疗1 d后		19.4±2.8[a]	13.5±2.9[a]
治疗4 d后		17.8±1.5[a]	11.8±1.8[a]
治疗10 d后		13.2±2.8[a]	8.9±1.4[a]
观察组	80		
治疗前		23.9±3.3	15.5±2.7
治疗1 d后		14.4±2.6[ab]	11.1±1.9[ab]
治疗4 d后		10.5±1.7[ab]	8.44±1.8[ab]
治疗10 d后		5.7±0.8[ab]	6.8±1.5[ab]
组间F,P值		41.289,0.005	29.846,0.007
时间F,P值		23.154,0.002	36.458,0.014
交互F,P值		26.485,0.004	29.174,0.002

注：与同组治疗前相比，[a]$P<0.05$；与同时间点对照组相比，[b]$P<0.05$

2.3 两组研究对象治疗前后MMPs/TIMPs水平变化分析 研究发现两组病人经治疗后MMP2/9及TIMP1/2水平均明显降低（$P<0.05$），且观察组病人的上述指标比对照组降低更明显（$P<0.05$），见表4。

表4 脓毒症急性肺损伤150例基质金属蛋白酶及其抑制剂（MMPs/TIMPs）水平变化分析/(μg/mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP2	MMP9	TIMP1	TIMP2
对照组	70				
治疗前		12.3±2.5	18.5±3.7	5.66±1.08	6.89±1.14
治疗10 d后		10.3±1.7	12.7±3.9	4.13±0.96	5.11±1.65
t值		3.767	6.437	5.432	4.439
P值		0.004	0.000	0.000	0.002
观察组	80				
治疗前		12.8±3.1	19.1±4.2	5.71±1.47	6.98±1.65
治疗10 d后		6.8±1.3[a]	8.9±1.5[a]	3.30±0.43[a]	4.43±1.11[a]
t值		5.343	4.556	4.090	5.505
P值		0.000	0.001	0.003	0.000

注：与同时间点对照组相比，[a]$P<0.05$

3 讨论

3.1 脓毒症及急性肺损伤的发病机制及治疗思路 脓毒症的发病机理尚不完全明确，可能与细菌内毒素、免疫功能紊乱、炎性介质或凝血功能异常有关。脓毒症是目前临床上引起急性肺损伤常见原因，而脓毒症病人伴随的全身性炎症反应可能是急性肺损伤的主要机制。因此，治疗脓毒症急性肺损伤的主要思路要一方面治疗原发疾病改善肺功能，另一方面控制病人的全身的炎症反应。

3.2 血液净化及乌司他丁治疗脓毒症的情况及相关机制 血液净化是目前临床上治疗脓毒症的常用方法。急性肺损伤为脓毒症最常见的并发症，而乌司他丁具有减少肺组织含水量、抑制炎症反应的药理活性。研究表明，乌司他丁对脓毒症病人炎性因子及肺功能的异常具有一定的治疗作用：乌司他丁可降低重症肺炎病人的血清炎性因子水平、改善肺功能[8]，且乌司他丁辅助治疗脓毒症病人可有效降低自然杀伤细胞（NK）水平，调节炎症细胞因子水平，积极发挥免疫调节作用，促进预后恢复[9]。同时，对于严重脓毒症，采取乌司他丁联合血必净注射液治疗的临床效果显著，且CRRT联合乌司他丁能改变重症脓毒症病人的血流动力学状况，显著改善脓毒症病人的肺、肾功能[10-11]。另外，乌司他丁联合参麦注射液能改善脓毒症病人心肌抑制作用，抑制炎性因子释放[12]，且乌司他丁联合胸腺肽α1对调节脓毒症病人机体免疫、减轻炎症反应、控制病情有积极作用，可改善病人预后[13]。本研究也证实两组病人治疗后肺功能指数肺活量、氧合指数及MVV均明

显升高,APACHE Ⅱ及SOFA评分均明显降低,且治疗同时间点时观察组病人的上述指标比对照组病人变化更显著,提示血液净化联合乌司他丁能有效改善脓毒症急性肺损伤病人肺功能。基质金属蛋白酶及其抑制剂调控了肺组织的基质重构过程,且参与了肺组织损伤及修复过程[14-15]。自拟清肺承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎合并肺损伤具有较好临床疗效,可改善病人肺功能,增强免疫功能,降低低氧诱导因子-1(HIF-1α)和MMP9表达水平[16],且药物能通过调节血浆和肺组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及MMP9、TIMP1活性或含量改善急性肺损伤大鼠肺部病理损伤[17]。另外,乌司他丁可抑制MMP9等细胞因子的表达,改善肺毛细血管通透性、减少渗出,减轻水下爆炸致家兔急性肺损伤的程度,可有效治疗急性肺损伤[18]。乌司他丁是丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有抗炎作用,且乌司他丁可通过减弱Toll样受体4/核因子κB(TLR4/NF-κB)通路的激活来改善脂多糖诱导的急性肺损伤[19]。同时,乌司他丁也通过抑制HMGB1在大鼠体内的表达而减弱脂多糖诱导的急性肺损伤,此过程也与其调控病人体内炎症反应过程有关[20]。另外,百草枯中毒急性肺损伤的机制主要与氧化应激、细胞膜脂质过氧化及免疫系统炎症级联放大效应有关,丙酮酸乙酯可通过抑制该过程从而减轻急性肺损伤程度[21]。但是这些研究均未对治疗和干预过程中基质金属蛋白酶及其抑制剂的表达进行分析。

3.3 本研究的主要结论及下一步工作 本研究在分析血液净化联合乌司他丁对脓毒症急性肺损伤病人肺功能的改善效果时也发现血液净化联合乌司他丁能有效改善脓毒症急性肺损伤病人肺功能。但应当指出的是本研究纳入的病例数相对较少,且采用的是单中心研究。在以后的研究中我们将进一步增大纳入的样本量,并采用多中心进行研究,为获得更准确的结论提供临床治疗提供更多数据参考。

参考文献

[1] 邓欣雨,赵燕,罗成玲,等.脓毒症急性肺损伤患者外周血Th22和Th17细胞水平变化及临床意义[J].中华医院感染学杂志,2019,29(4):498-502.

[2] 陈鑫,许惠芬,王林华,等.血管生成素及其受体与降钙素原联合检测在急性肺损伤诊治中的作用[J].安徽医药,2019,23(2):320-323.

[3] QIN XC,ZHU GF,HUANG LX,et al.LL-37 and its analog FF/CAP18 attenuate neutrophil migration in sepsis-induced acute lung injury[J].J Cell Biochem.2019,120(4):4863-4871.

[4] 伏晓琳,赵志林,段颖,等.血必净联合持续血液净化对重症脓毒症抢救效果及血气和炎症因子的影响[J].临床医学研究与实践,2018,3(13):18-19.

[5] 祁俊,吴杨炀.持续性血液净化联合乌司他丁治疗对烧伤并发脓毒症患者肺脏及肾脏功能的影响[J].中国医药导报,2019,16(1):82-85.

[6] SHI Z,YE W,ZHANG J,et al.LipoxinA4 attenuates acute pancreatitis-associated acute lung injury by regulating AQP-5 and MMP-9 expression,anti-apoptosis and PKC/SSeCKS-mediated F-actin activation[J].Mol Immunol,2018,103(12):78-88.

[7] 王薇,张玉想,李宏山,等.血必净对脓毒症早期大鼠急性肺损伤的作用及可能机制[J].现代生物医学进展,2017,17(25):4820-4823.

[8] 高莹,李丽,张云.乌司他丁可降低重症肺炎患者的血清炎性因子水平并改善肺功能[J].基因组学与应用生物学,2019,38(2):907-910.

[9] 杨勇,彭友林,王冉,等.乌司他丁辅助治疗对脓毒症患者炎症细胞亚群及分泌细胞因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(4):427-430.

[10] 李海深.乌司他丁联合血必净注射液治疗严重脓毒症效果与安全性[J].北方药学,2019,16(2):178-179.

[11] 祁俊,吴杨炀.持续性血液净化联合乌司他丁治疗对烧伤并发脓毒症患者肺脏及肾脏功能的影响[J].中国医药导报,2019,16(1):82-85.

[12] 刘文悦,魏晓华,杨丽丽,等.乌司他丁联合参麦注射液治疗脓毒症心肌抑制作用及其抗氧化机制研究[J].中国临床医生杂志,2018,46(12):1453-1456.

[13] 卢铭,李佳峻.乌司他丁联合胸腺肽α1对脓毒症患者外周血T淋巴细胞亚群及炎症因子水平影响[J].创伤与急危重病医学,2018,6(6):369-371.

[14] 李雪萍,齐晓林,叶长青,等.乌司他丁干预水下爆炸致兔急性肺损伤NF-κB、MMP-9的表达变化[J].中国实验诊断学,2017,21(11):2000-2002.

[15] 郑敏,柳月珍,邹春平,等.基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9在全氟异丁烯吸入性肺损伤中的作用[J].中国工业医学杂志,2017,30(5):323-327.

[16] 何峰.自拟清肺承气汤联合乌司他丁治疗重症胰腺炎合并肺损伤的疗效及对免疫功能、HIF-1α和MMP-9表达的影响[J].中国中医急症,2018,27(9):1606-1609.

[17] 田巍,赵斌.甲基泼尼松龙对急性肺损伤大鼠肺组织氧化应激和金属蛋白酶的调节作用[J].医学研究杂志,2018,47(9):39-43.

[18] 王前进,黄奕江,叶长青,等.乌司他丁对水下爆炸继发性急性肺损伤兔基质金属蛋白酶-9等的影响[J].创伤外科杂志,2018,20(1):34-38.

[19] CAO C,YIN CF,SHOU S,et al.Ulinastatin protects against lps-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NFκB pathway activation and reducing inflammatory mediators[J].Shock,2018,50(5):595-605.

[20] LUO Y,CHE W,ZHAO M.Ulinastatin post-treatment attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and human alveolar epithelial cells[J].Int J Mol Med,2017,39(2):297-306.

[21] 廖泳,吴晓飞,王芳莉,等.百草枯中毒急性肺损伤的作用机制及丙酮酸乙酯干预研究[J].安徽医药,2017,21(4):630-634.

(收稿日期:2019-03-15,修回日期:2019-04-10)