

引用本文: 昌震, 韩冬, 黄铭. 重组人脑利钠肽治疗急性肺损伤的临床效果及对 NLRP3/6、白细胞介素水平的影响 [J]. 安徽医药, 2021, 25(11): 2290-2293. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.11.040.



◇ 药物与临床 ◇

重组人脑利钠肽治疗急性肺损伤的临床效果及对 NLRP3/6、白细胞介素水平的影响

昌震, 韩冬, 黄铭

作者单位: 江南大学附属医院急诊重症监护室, 江苏 无锡 214041

通信作者: 韩冬, 男, 副主任医师, 研究方向为脓毒症的中西医结合治疗, Email: lwhbing@126.com

基金项目: 江苏省医学会/康缘药业临床医学科研专项基金(2015JKY07)

摘要: **目的** 探讨重组人脑利钠肽治疗急性肺损伤的临床效果及对 NLRP3/6 及白细胞介素水平的影响。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月江南大学附属医院诊治的急性肺损伤病人 80 例。按照治疗方法采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组给予常规治疗, 观察组在对照组基础上给予重组人脑利钠肽治疗。分析两组治疗前后 Murray 评分及氧合指数的变化, 并检测治疗前后血清中 NLRP3/6 及白细胞介素(IL)水平的变化。**结果** 对照组和观察组治疗后 Murray 评分 [(2.36±0.43)分、(1.19±0.33)分]、NLRP3 [(94.6±10.3)pg/mL、(77.7±11.3)pg/mL]、IL-1β [(38.6±12.3)pg/mL、(30.7±12.5)pg/mL]、IL-2 [(42.4±12.5)pg/mL、(36.5±10.4)pg/mL]及 IL-6 [(39.5±13.7)pg/mL、(30.8±11.6)pg/mL]水平明显降低($P<0.05$), 而氧合指数 [(283.4±18.2)、(309.4±24.3)]和 NLRP6 [(88.9±15.1)pg/mL、(97.8±13.3)pg/mL]明显升高($P<0.05$), 且观察组治疗后上述项目变化更显著($P<0.05$); NLRP6 与急性肺损伤呈负相关性而 NLRP3、IL-1β、IL-2 及 IL-6 水平与急性肺损伤呈正相关性。**结论** 重组人脑利钠肽能改善急性肺损伤病人 Murray 评分及氧合指数效果可能与调节 NLRP3/6 及白细胞介素水平有关。

关键词: 急性肺损伤; 重组人脑利钠肽; 白细胞介素; NLRP3 炎性小体

Clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide on acute lung injury and its influence on NLRP3/6 and interleukin level

CHANG Zhen, HAN Dong, HUANG Ming

Author Affiliation: Department of Emergency Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214041, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical effects of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) on acute lung injury and its effects on NLRP3/6 and interleukin levels. **Methods** Eighty patients with acute lung injury who were diagnosed and treated in Affiliated Hospital of Jiangnan University from Sep 2016 to Sep 2018 were selected as the research objects. They were randomly assigned into control group and observation group according to the treatment method, with 40 cases in each group. The patients in the control group were given routine treatment, while the patients in the observation group were treated with recombinant human brain natriuretic peptide on the basis of routine treatment. The changes of Murray score and oxygenation index in two groups before and after treatment were analyzed. The serum levels of NLRP3/6 and interleukin were measured before and after treatment. **Results** After treatment, Murray score [(2.36±0.43) vs. (1.19±0.33)], NLRP3 [(94.6±10.3) pg/mL vs. (77.7±11.3) pg/mL], IL1beta [(38.6±12.3) pg/mL vs. (30.7±12.5) pg/mL], IL2 [(42.4±12.5) pg/mL vs. (36.5±10.4) pg/mL] and IL6 levels [(39.5±13.7) pg/mL vs. (30.8±11.6) pg/mL] in the control group and the observation group decreased significantly ($P<0.05$), while oxygenation index [(283.4±18.2) vs. (309.4±24.3)] and NLRP6 [(88.9±15.1) pg/mL vs. (97.8±13.3) pg/mL] increased significantly ($P<0.05$). The changes of the above indexes were more significant in the observation group after treatment ($P<0.05$). NLRP6 was negatively correlated with acute lung injury, while NLRP3, IL1beta, IL2 and IL6 levels were positively correlated with acute lung injury. **Conclusion** The effect of recombinant human brain natriuretic peptide on Murray score and oxygenation index in patients with acute lung injury may be related to the regulation of NLRP3 / 6 and interleukin level.

Key words: Acute lung injury; Recombinant human brain natriuretic peptide; Interleukin; Inflammatory body NLRP3

急性肺损伤是临床上的常见病症, 主要是病人在严重感染、创伤、休克或烧伤等非心源性疾病过

程中由于肺部毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤引起的弥漫性肺泡水肿和肺间质水肿^[1-2]。急

性肺损伤会引起病人的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭^[3]。脑利钠肽是由心室肌细胞分泌的参与人体代谢的重要物质,而重组人脑利钠肽是基于基因工程的方法设计的与脑利钠肽蛋白具有相同氨基酸序列和生理功能的重组蛋白。NLRP(nod-like receptor pyrin domain, NLRP 炎性小体)及其下游的白细胞介素炎性因子是机体内炎症反应的主要参与者和调控者,与多种肺组织损伤过程密切相关^[4-5]。本研究分析重组人脑利钠肽治疗急性肺损伤的临床效果及对 NLRP3/6 及白细胞介素水平的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月江南大学附属医院急性肺损伤病人 80 例为研究对象。所有病人均符合急性肺损伤/呼吸窘迫综合征的诊断标准(2006 年中华医学会重症医学分会制定的急性肺损伤的诊断标准):急性起病,氧合指数范围为 200~300 mmHg,正位 X 线胸片显示双肺均有斑片状阴影,肺动脉嵌顿压 ≤ 18 mmHg。排除标准:伴休克或收缩压低于 90 mmHg;严重的心肾功能异常;临床资料不完整或不同意本研究;上气道损伤;严重的认知功能障碍;恶性肿瘤;高血压、糖尿病等基础性疾病。80 例病人按照治疗方法采用随机数字表法分为对照组与观察组,每组 40 例,对照组男 21 例,女 19 例,年龄(35.8 ± 11.4)岁,年龄范围为 21~49 岁,病程(25.5 ± 6.5)h,范围为 12~48 h,氧合指数(256.6 ± 26.5) mmHg,肺动脉嵌顿压(16.7 ± 2.6) mmHg,均为脓毒症并发急性肺损伤,无外科干预;观察组男 20 例,女 20 例,年龄(35.2 ± 11.9)岁,年龄范围为 21~48 岁,病程(25.4 ± 6.9)h,范围为 12~48 h,氧合指数(256.9 ± 24.3) mmHg,肺动脉嵌顿压(16.5 ± 2.9) mmHg,均为脓毒症并发急性肺损伤,无外科干预。两组病人在性别、年龄、病程等一般资料方面差异性无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。病人或其近亲属对本研究方案已签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 对照组病人给予常规治疗:包括镇静、机械通气、抗炎、祛痰及对症治疗。观察组病人在常规治疗的基础上给予重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司,批号 S20050033)治疗:初始

计量 $1.5 \mu\text{g/kg}$,静脉注射,然后以 $0.0075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率进行静脉泵入,连续治疗 3 d。

1.3 观察指标 观察两组治疗前及治疗后第 3 天 Murray 评分及氧合指数变化,采用酶联免疫吸附测定(Infinite2000 多功能酶标仪,瑞士 Tecan 公司)检测治疗前及治疗后第 3 天支气管肺泡灌洗液中 NLRP3/6(检测试剂盒购自 R&D 公司)、白细胞介素(IL)-1 β (检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)、IL-2(检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)及 IL-6(检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)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 统计软件完成。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 Murray 评分及氧合指数比较 与治疗前比较,两组治疗后 Murray 评分明显降低,氧合指数明显升高($P < 0.05$),观察组较对照组变化更显著($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组治疗前后 NLRP3/6 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后 NLRP3 明显降低而 NLRP6 明显升高($P < 0.05$),观察组较对照组变化更显著($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组治疗前后白细胞介素水平比较 与治疗前比较,两组治疗后 IL-1 β 、IL-2 及 IL-6 水平均明显降低($P < 0.05$),观察组较对照组变化更显著($P < 0.05$),见表 4。

2.4 NLRP3/6 及白细胞介素水平与急性肺损伤相关性分析 NLRP6 与急性肺损伤呈负相关,NLRP3、IL-1 β 、IL-2 及 IL-6 水平与急性肺损伤呈正相关,见表 5。

3 讨论

3.1 重组人脑利钠肽与急性肺损伤 重组人脑利钠肽是利用基因工程手段合成的、与内源性 BNP 具有相同的一级和一级生物学活性的重组蛋白,具有减少中性粒细胞激活、降低活性氧生成以及抑制炎症信号通路的作用。急性肺损伤是各种内外因素

表 1 急性肺损伤病人 80 例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/岁	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	氧合指数/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	病程/(h, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	21/19	35.8 ± 11.4	256.6 ± 26.5	25.5 ± 6.5
观察组	40	20/20	35.2 ± 11.9	256.9 ± 24.3	25.4 ± 6.9
$t(\chi^2)$ 值		(0.421)	0.532	0.776	0.845
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 急性肺损伤病人80例治疗前后Murray评分及氧合指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Murray 评分/分	氧合指数
对照组	40		
治疗前		3.19±0.25	256.6±26.5
治疗后		2.36±0.43	283.4±18.2
<i>t</i> 值		1.564	1.847
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
观察组	40		
治疗前		3.21±0.47	256.9±24.3
治疗后		1.19±0.33	309.4±24.3
<i>t</i> 值		2.456	2.639
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
组间 <i>t</i> 值		1.915	2.136
组间 <i>P</i> 值		<0.05	<0.05

表3 急性肺损伤病人80例治疗前后NLRP3/6水平比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NLRP3	NLRP6
对照组	40		
治疗前		103.3±11.2	53.4±11.3
治疗后		94.6±10.3	88.9±15.1
<i>t</i> 值		1.575	1.785
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
观察组	40		
治疗前		104.3±18.6	52.5±10.5
治疗后		77.7±11.3	97.8±13.3
<i>t</i> 值		2.125	2.226
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05
组间 <i>t</i> 值		1.745	1.568
组间 <i>P</i> 值		<0.05	<0.05

表4 急性肺损伤病人80例治疗前后白细胞介素(IL)水平比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1 β	IL-2	IL-6
对照组	40			
治疗前		46.5±13.2	53.3±12.4	44.6±12.2
治疗后		38.6±12.3	42.4±12.5	39.5±13.7
<i>t</i> 值		1.452	1.356	1.845
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05
观察组	40			
治疗前		47.3±12.0	54.5±11.9	44.9±11.2
治疗后		30.7±12.5	36.5±10.4	30.8±11.6
<i>t</i> 值		2.456	2.623	2.086
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05
组间 <i>t</i> 值		1.875	1.817	1.636
组间 <i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

引起的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞的损伤过程,表征为肺容积减少、顺应性降低以及通气/血流比例失调。重组人脑利钠肽是采用DNA重组技术生产的生物活性物质,与内源性的BNP具有相同

表5 NLRP3/6及白细胞介素(IL)水平急性肺损伤的相关性分析

项目	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NLRP3	0.352	<0.05
NLRP6	-0.436	<0.05
IL-1 β	0.331	<0.05
IL-2	0.402	<0.05
IL-6	0.345	<0.05

的氨基酸序列与空间结构,其能够减少中性粒细胞的激活发挥降低活性氧生成和抑制炎症因子水平升高的药理活性。本研究发现对照组和观察组治疗后Murray评分、NLRP3、IL-1 β 、IL-2及IL-6水平明显降低而氧合指数和NLRP6明显升高,且观察组病人治疗后上述项目变化更显著,提示重组人脑利钠肽能改善急性肺损伤病人Murray评分及氧合指数效果可能与调节NLRP3/6及白细胞介素水平有关。

3.2 NLRP3蛋白与肺组织的病理生理过程及药物治疗 以往的研究发现NLRP3蛋白水平的异常参与了多种肺组织的病理及生理学过程,且与药物干预治疗密切相关^[6,7]。以往的研究发现炎性小体复合物NLP3促炎反应的控制是改善早期感染的重要措施^[8]。以往的研究也发现鲍曼不动杆菌感染完全依赖于NLRP3-ASC-caspase-1/caspase-11通路,NLRP3炎性小体通路在对抗临床相关鲍曼原虫感染免疫中的新作用差异,并强调炎性小体通路是一个潜在的免疫调节靶点^[9]。另外,NLRP3炎性小体在肺泡上皮细胞中被激活,NLRP3可能作为肺纤维化治疗的靶点发挥作用^[10]。另外,在感染H5N1病毒的BMMs中,NLRP3相互作用,内源性半乳糖苷-3通过与NLRP3相互作用,促进宿主炎症反应,调节巨噬细胞的产生,从而增强感染的效果^[11]。本研究也发现急性肺损伤病人经重组人脑利钠肽联合常规治疗后Murray评分、NLRP3水平明显降低而氧合指数和NLRP6明显升高,且效果优于常规治疗,提示重组人脑利钠肽能改善临床治疗急性肺损伤的效果可能与其增强常规对病人NLRP3/6水平的下调作用有关。

3.3 白细胞介素与肺部损伤的病理过程的关系及药物干预的作用 白细胞介素是细胞内炎症反应的主要参与和调控分子,在肺部损伤的病理过程中发挥着关键的作用^[2,12]。以往的研究也发现先天性免疫应答可能与IPF的发生有关,而BAL液中IL-33水平可能有助于鉴别肺间质纤维化与其他慢性肺间质疾病^[13]。在分析王氏连朴饮对急性肺损伤大鼠血清IL-1 β 的影响时证实药物对急性肺损伤大鼠肺、肠组织具有一定的保护作用,可能通过控制炎

症反应,从而抑制其肠-肺轴转移实现的^[14]。以往的研究也发现 IL-37 在大鼠急性肺损伤发病过程中起重要作用,该作用可能与调控 IL-18 转导有关^[15]。吉瑜虹等^[16]也发现人参皂苷预处理对急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 和 IL-6 及 IL-10 水平的调控是其发挥治疗作用的关键。本研究也发现常规治疗联合重组人脑利钠肽治疗后 Murray 评分 IL-1 β 、IL-2 及 IL-6 水平明显降低及氧合指数明显升高程度明显强于常规治疗病人,提示重组人脑利钠肽改善临床治疗急性肺损伤的效果与其增强常规治疗对病人白细胞介素水平的下调作用有关。

因此,重组人脑利钠肽能改善急性肺损伤病人 Murray 评分及氧合指数效果可能与调节 NLRP3/6 及白细胞介素水平有关。在以后的研究中我们将从动物模型中采用相关蛋白的抑制剂和细胞水平上采用基因敲除对该结论进行分析验证,为相关诊断及治疗通过更多数据。

参考文献

- [1] 李英,刘佳宁.急性一氧化碳中毒后发生急性肺损伤的相关危险因素分析[J].安徽医药,2018,22(8):1472-1474.
- [2] WU Z, HU Z, CAI X, et al. Interleukin 22 attenuated angiotensin II induced acute lung injury through inhibiting the apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2210.
- [3] SVEDOVA J, MENORET A, MITTAL P, et al. Therapeutic blockade of cd54 attenuates pulmonary barrier damage in T cell-induced acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 313(1):L177-L191.
- [4] LV Z, WANG Y, LIU YJ, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to mechanical stretch-induced endothelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis [J/OL]. Crit Care Med, 2018, 46(1):e49-e58. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002799.
- [5] LI Y, LI H, LIU S, et al. Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation [J]. Mol Immunol, 2018, 99: 134-144.
- [6] WANG H, LV C, WANG S, et al. NLRP3 inflammasome involves in the acute exacerbation of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Inflammation, 2018, 41(4): 1321-1333.
- [7] LYU JJ, MEHTA JL, LI Y, et al. Mitochondrial autophagy and NLRP3 inflammasome in pulmonary tissues from severe combined immunodeficient mice after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(10):1174-1184.
- [8] GUGLIANDOLO E, FUSCO R, GINESTRA G, et al. Involvement of TLR4 and ppar-alpha receptors in host response and NLRP3 inflammasome activation, against pulmonary infection with pseudomonas aeruginosa[J]. Shock, 2019, 51(2):221-227.
- [9] DIKSHIT N, KALE SD, KHAMENEH HJ, et al. NLRP3 inflammasome pathway has a critical role in the host immunity against clinically relevant acinetobacter baumannii pulmonary infection [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(1):257-272.
- [10] TIAN R, ZHU Y, YAO J, et al. NLRP3 participates in the regulation of EMT in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Exp Cell Res, 2017, 357(2):328-334.
- [11] CHEN YJ, WANG SF, WENG IC, et al. Galectin-3 enhances avian H5N1 influenza A virus-induced pulmonary inflammation by promoting NLRP3 inflammasome activation [J]. Am J Pathol, 2018, 188(4):1031-1042.
- [12] RIPAMONTI C, BISHOP LR, KOVACS JA. Pulmonary interleukin-17-positive lymphocytes increase during pneumocystis murina infection but are not required for clearance of pneumocystis [J/OL]. Infect Immun, 2017, 85(7): e00434-16. DOI: 10.1128/IAI.00434-16.
- [13] LEE JU, CHANG HS, LEE HJ, et al. Upregulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin levels in the lungs of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1):39.
- [14] 师为人,褚璨灿,陈雅婷,等.王氏连朴饮对急性肺损伤大鼠血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(21):1868-1872.
- [15] 孙云晖,王一新,马雪梅,等.白细胞介素-37 及相关因子在急性肺损伤大鼠模型中的作用及意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(6):586-590.
- [16] 吉瑜虹,黄仲伸,巩秀丽,等.人参皂苷预处理对急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 及白细胞介素-10 水平的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(16):1552-1555.

(收稿日期:2019-10-21,修回日期:2019-12-09)