

# 乌司他丁对严重脓毒症患者远期预后及体内降钙素原的影响

王伟,常平,李夏西,岑仲然

**摘要** 目的 观察乌司他丁(UTI)对严重脓毒症患者 60 d 预后及体内降钙素原(PCT)的影响。方法 收集符合标准的患者 151 例,根据患者 60 d 预后情况分为生存组( $n=84$ )和死亡组( $n=67$ );再根据患者是否予 UTI 治疗分为 UTI 组( $n=69$ )和非 UTI 组( $n=82$ )。患者的性别、年龄、预后、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、乳酸、白细胞(WBC)、淋巴细胞(LY)、血小板(PLT)、PCT 等指标被收集。结果 确诊脓毒症第 1 天死亡组年龄、APACHE II 评分、乳酸、PCT 均显著高于生存组,LY、UTI 治疗例数显著低于生存组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),UTI 治疗是患者 60 d 死亡保护因素( $RR=0.504, P=0.008$ );UTI 组与非 UTI 组患者的一般指标比较,差异均无统计学意义,第 6 天与第 1 天各指标动态变化值两组比较,APACHE II 评分、乳酸、WBC、LY、PLT 差异均无统计学意义,PCT 变化值两组比较,UTI 组降低更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。UTI 组患者 60 d 生存率及生存时间均显著高于非 UTI 组( $P<0.05$ )。结论 UTI 是严重脓毒症患者 60 d 死亡保护因素,常规治疗联合 UTI 能够显著提高严重脓毒症患者 60 d 生存率、延长患者生存时间,显著降低患者体内感染指标 PCT。

**关键词** 乌司他丁;脓毒症;降钙素原;APACHE II 评分

**中图分类号** R 631

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2016)05-0744-04

目前,严重脓毒症已成为重症监护病房(ICU)中患者的主要死因,尽管人们一直致力于脓毒症的预防与治疗研究,严重脓毒症的病死率仍高达 20%~50%<sup>[1]</sup>。随着研究的深入,人们逐渐认识到高炎症反应和免疫功能紊乱是导致脓毒症患者死亡的重要因素。脓毒症时,大量的炎症介质与抗炎介质同时释放入血,导致多器官功能损伤、淋巴细胞凋亡、免疫麻痹<sup>[2]</sup>。乌司他丁(ulinastatin, UTI)是在尿中发现的一种蛋白酶抑制剂,可抑制多种蛋白酶。研

究<sup>[3]</sup>显示,UTI 可清除氧自由基及抑制炎症介质释放,提高淋巴细胞数量及活性,改善患者的免疫功能。降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体,已作为诊断细菌感染及脓毒症的可靠生物标志物之一<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,UTI 治疗可以改善脓毒症患者的 28 d 生存率,但 UTI 是否改善脓毒症患者的远期预后,临床研究罕有报道。该研究主要观察 UTI 对严重脓毒症患者 60 d 生存率及患者体内 PCT 的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2014 年 8 月~2015 年 7 月住入南方医科大学珠江医院重症医学科,符合 2001 年国际脓毒症定义会议制定的严重脓毒症诊断标准的患者。排除标准:年龄<18 岁,患有病毒性肝炎、急性心肌梗死、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、或在过去 1 个月使用过激素、免疫抑制剂或免疫刺激剂的患者。最终 151 例患者纳入本研究。其中男 98 例,女 53 例,年龄 19~96( $60.4 \pm 17.3$ )岁。引起严重脓毒症的原发感染灶为:肺部感染 99 例、腹部感染 29 例、泌尿系感染 8 例、其他部位感染 15 例。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准。

**1.2 数据收集** 收集患者的性别、年龄、引起脓毒症的原发感染灶、预后,确诊严重脓毒症第 1、6 天的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、乳酸、白细胞(white blood cell, WBC)、淋巴细胞(lymphocyte, LY)、血小板(platelet, PLT)计数、PCT 等指标(以上监测指标均有我院检验科及重症医学科完成)。

**1.3 分组** 根据患者确诊严重脓毒症后 60 d 的生存情况分为生存组和死亡组,两组患者除 UTI 治疗例数不同外,均根据 2008 年国际脓毒症诊疗指南采用相同的常规治疗方案,包括早期液体复苏、敏感抗菌药物应用、机械通气、血液净化等;根据患者确诊严重脓毒症后是否给予 UTI 治疗分为 UTI 组和非 UTI 组,两组在采用相同常规治疗的基础上,同时 UTI 组在确诊严重脓毒症 24 h 内联合应用 UTI(天

2016-02-22 接收

基金项目:广东省科技计划项目(编号:2013B021800147);广州市科技项目(编号:2014J4100133)

作者单位:南方医科大学珠江医院重症医学科,广州 510282

作者简介:王伟,男,硕士研究生;

岑仲然,男,博士,主治医师,责任作者,E-mail: cenzh2014@163.com

表1 患者60 d生存情况分组后的一般资料

指标	生存组 (n=84)	死亡组 (n=67)	t/Z/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女,n)	52/32	46/21	0.746	0.388
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	57.04 ± 15.94	64.55 ± 18.15	-2.706	0.008
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	23.29 ± 6.44	27.88 ± 7.62	-3.940	<0.001
乳酸[mmol/L,M(Q,R)]	1.45 (1.03, 1.98)	1.80 (1.30, 3.00)	-2.499	0.012
WBC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	15.65 ± 6.80	13.91 ± 6.81	1.561	0.121
LY [ $\times 10^9/L, M(Q,R)$ ]	1.17 (0.81, 1.88)	0.90 (0.70, 1.30)	-2.259	0.024
PLT [ $\times 10^9/L, M(Q,R)$ ]	158.00 (83.25, 240.50)	162.00 (88.00, 230.00)	-0.034	0.973
PCT [ $\mu g/L, M(Q,R)$ ]	5.02 (1.14, 17.58)	9.01 (2.53, 29.34)	-2.008	0.045
UTI 治疗(是/否,n)	45 / 39	24 / 43	4.733	0.030

普洛安,广东天普生化医药股份有限公司)静脉注射20万单位,每日3次,连用5 d。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 19.0软件进行分析,对计量资料进行正态性检验,成正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本均数的t检验;呈偏态分布者用中位数与四分位数表示[M(Q,R)],采用两独立样本的Mann-Whitney U秩和检验;分类变量采用 $\chi^2$ 检验。评估影响患者生存情况用多因素逐步Cox回归分析,患者的生存时间用Kaplan-Meier分析并使用log-rank进行检验。

## 2 结果

**2.1 生存组与死亡组患者一般资料比较** 生存组84例,死亡组67例患者,确诊脓毒症第1天两组间性别、WBC、PLT比较,差异均无统计学意义;死亡组年龄、APACHE II评分、乳酸、PCT均显著高于生存组,LY显著低于生存组( $P < 0.05$ ),生存组UTI治疗例数显著高于死亡组( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 60 d死亡相关因素分析** 多因素逐步Cox回归分析结果显示:APACHE II评分是严重脓毒症患者60 d死亡危险因素,UTI治疗是60 d死亡保护因素。见表2。

**2.3 UTI组与非UTI组患者一般资料比较** 两组间比较,患者的性别、年龄、APACHE II评分、乳酸、

WBC、LY、PLT、PCT差异均无统计学意义。UTI组患者60 d生存率显著高于非UTI组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 60 d死亡相关因素的多因素逐步Cox回归分析

指标	偏回归系数	标准误	Wald统计量	RR值	RR 95%可信区间	P值
APACHE II评分	0.078	0.017	20.710	1.081	1.046~1.118	<0.001
UTI治疗	-0.685	0.258	7.072	0.504	0.304~0.835	0.008

## 2.4 UTI组与非UTI组各指标动态变化值比较

诊断脓毒症后第6天与第1天乳酸、WBC、LY、PLT变化值,两组间比较差异均无统计学意义;APACHE II评分UTI组比非UTI组下降明显,但APACHE II评分变化值两组比较差异无统计学意义;PCT变化值两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),UTI组降低更显著。见表4。

**2.5 患者生存时间比较** UTI组患者生存时间显著长于非UTI组,差异有统计学意义( $P = 0.028$ )。见图1。

## 3 讨论

脓毒症发病率逐年增高,已成为ICU病房中最常见死亡原因之一。目前认为,高炎症反应和随后出现的免疫抑制是导致脓毒症患者死亡的主要原因

表3 患者是否用UTI治疗分组后的一般资料

指标	UTI组 (n=69)	非UTI组 (n=82)	t/Z/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女,n)	46/23	52/30	0.174	0.677
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	61.64 ± 17.24	59.30 ± 17.40	0.824	0.411
APACHE II 评分[分,M(Q,R)]	26.00 (21.00, 29.00)	24.00 (19.75, 30.25)	-0.533	0.594
乳酸[mmol/L,M(Q,R)]	1.50 (1.10, 2.10)	1.65 (1.20, 2.42)	-1.006	0.314
WBC [ $\times 10^9/L, M(Q,R)$ ]	13.80 (9.95, 17.97)	13.40 (10.19, 17.76)	-0.347	0.728
LY [ $\times 10^9/L, M(Q,R)$ ]	1.00 (0.73, 1.66)	1.00 (0.70, 1.40)	-0.174	0.862
PLT [ $\times 10^9/L, M(Q,R)$ ]	146.00 (83.50, 232.50)	165.00 (86.00, 239.50)	-0.770	0.442
PCT [ $\mu g/L, M(Q,R)$ ]	7.83 (2.28, 27.90)	6.15 (1.11, 22.29)	-1.208	0.227
60 d生存(是/否,n)	45/24	39/43	4.733	0.030

表4 第6天与第1天各指标动态变化值

指标	UTI组	非UTI组	t/Z值	P值
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	-2.96 ± 6.12	-1.23 ± 5.66	-1.749	0.082
乳酸[mmol/L, M(Q, R)]	-0.50 (-0.90, 0.10)	-0.20 (-0.90, 0.20)	-1.018	0.309
WBC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	-2.89 ± 6.70	-1.70 ± 5.86	-1.119	0.265
LY [ $\times 10^9/L, M(Q, R)$ ]	0.10 (-0.38, 0.45)	0.09 (-0.40, 0.43)	-0.299	0.765
PLT [ $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ ]	32.29 ± 130.13	2.67 ± 100.52	1.490	0.139
PCT [ $\mu g/L, M(Q, R)$ ]	-4.92 (-16.06, -0.70)	-1.38 (-9.77, 0.29)	-2.405	0.016

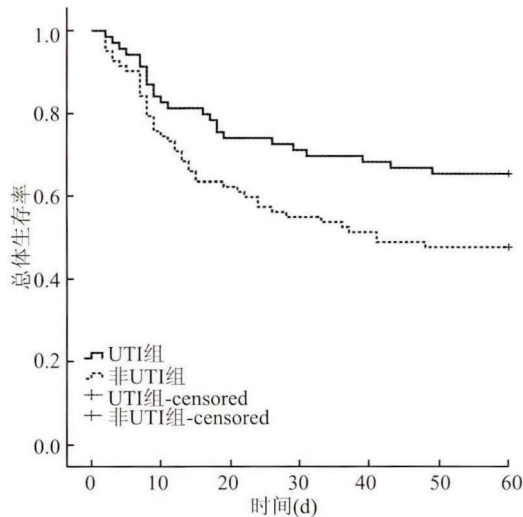


图1 UTI组与非UTI组两组患者生存时间比较

因<sup>[2]</sup>。

UTI 来源于人体,无免疫原性,临床应用安全性高,是临床上广泛应用的一种外源性蛋白酶抑制剂。研究<sup>[6]</sup>表明,UTI可抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1、6等多种炎症介质的释放,同时还可以提高自然杀伤细胞及B细胞的数量及活性,提高诱导性T细胞与抑制性T细胞的比率,对T细胞亚群功能和数量的改善有着积极的作用<sup>[3,7]</sup>,因此UTI能减轻脓毒症患者的高炎症反应,改善患者的免疫功能。理论上,UTI非常适合用于脓毒症的治疗。研究<sup>[8]</sup>表明,UTI对脓毒症动物实验模型的疗效和UTI治疗剂量相关。陈坤等<sup>[9]</sup>指出早期足量使用UTI可以改善严重脓毒症患者的预后。一个前瞻随机对照多中心临床研究<sup>[5]</sup>显示,给予严重脓症患者UTI静滴20万单位,每日2次,连用5d较对照组能够显著提高患者的28d生存率,而吴铁军等<sup>[3]</sup>发现UTI30万单位静脉滴注,每日3次,连用5d能改善患者的病情,但没有提高严重脓毒症患者的28d生存率,倪红英等<sup>[10]</sup>也发现,虽然UTI能改善严重脓毒症患者的28d生存率,但不同剂量UTI治疗其疗效不同,UTI2万单位/kg/d静滴,每日2次,连用5

d疗效优于UTI1万单位/kg/d静滴。在本研究UTI的治疗剂量下提示,UTI是严重脓症患者60d死亡保护因素,能显著提高患者的60d生存率,延长患者生存时间。以上研究表明,UTI治疗严重脓毒症的疗效是肯定的,但目前UTI临床治疗剂量仍没有统一标准,具体多大剂量更有利于提高严重脓毒症患者的生存率,有待于日后临床研究的进一步探讨。

PCT为无激素活性的降钙素前肽物质,属糖蛋白,半衰期25~30h,在体内外稳定性好,有利于检测。PCT是严重炎症时的早期标志物之一,Castelli et al<sup>[11]</sup>指出,PCT在脓毒症早期即可升高,且与脓毒症的严重程度呈正相关性,随着脓毒症的好转PCT会随之下降。Schneider et al<sup>[12]</sup>也指出PCT可以作为预测危重病患者病死率的指标之一。孙萍等<sup>[13]</sup>的临床研究也表明,PCT的动态变化可以预测脓毒症患者的预后,PCT的逐步下降提示脓症患者预后良好。黄增相等<sup>[14]</sup>发现给予严重脓症患者UTI治疗可以显著降低患者PCT、C反应蛋白等感染指标。本研究显示,两组PCT值较治疗前均有降低,但UTI组的下降值比非UTI组更显著,提示UTI组患者预后更好。UTI能够引起脓症患者感染指标PCT降低可能与UTI抑制多种炎症介质的释放,减轻患者高炎症反应有关。文献<sup>[13]</sup>报道,PCT与炎症反应的严重程度有较好的相关性。

APACHE II评分是目前评价危重病患者病情严重程度公认的评分标准,APACHE II分值越高,患者危重程度越重,死亡率越高,随病情的好转,APACHE II评分也随之降低<sup>[15]</sup>。本研究显示死亡组患者APACHE II评分显著高于生存组,APACHE II评分是严重脓症患者60d死亡的危险因素。在UTI组APACHE II评分比非UTI组下降明显,但变化值两组间比较差异无统计学意义,出现这种情况的可能原因;本研究样本量小;动态观察的时间(6d)比较短。如果本研究样本量足够大及延长动态观察时间,两组间APACHE II评分变化值可能有显著性差异。

## 参考文献

- [1] Martin G S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(6): 701-6.
- [2] Boomer J S, Green J M, Hotchkiss R S. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? [J]. Virulence, 2014, 5(1): 45-56.
- [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(4): 219-23.
- [4] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.
- [5] Karnad D R, Bhadade R, Verma P K, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 830-8.
- [6] 卢欣, 毛一雷, 桑新亭, 等. 乌司他丁对肝脏手术后炎症介质释放的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(7): 496-9.
- [7] Hosokawa T, Hori Y, Nakagawa H, et al. Effect of ulinastatin on immunity during anesthesia and surgery for malignant disease[J]. Masui, 1989, 38(10): 1341-8.
- [8] 彭娜, 向定成, 罗国新, 等. 乌司他丁对脓毒症休克大鼠心功能及 p38MAPK 活化的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(11): 1620-2.
- [9] 陈坤, 李文放, 林兆奋. 乌司他丁使用剂量和时间与严重脓毒症患者预后的关系[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(6): 644-8.
- [10] 倪红英, 方强, 章云涛, 等. 乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价[J]. 中国急救医学, 2008, 28(4): 342-4.
- [11] Castelli G P, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. Minerva Anestesiol, 2006, 72(1-2): 69-80.
- [12] Schneider C P, Yilmaz Y, Kleespies A, et al. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients[J]. Shock, 2009, 31(6): 568-73.
- [13] 孙萍, 王东强, 刘伟, 等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 516-8.
- [14] 黄增相, 陶骅, 徐雯, 等. 乌司他丁对严重脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者血浆 C 反应蛋白、降钙素原及乳酸水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1692-4.
- [15] 范泉, 张泓. 脓毒症患者预后危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1479-81, 1501.

## Effect of ulinastatin on serum procalcitonin level and long-term prognosis of severe sepsis patients

Wang Wei, Chang Ping, Li Xiayi, et al

(Dept of Intensive Care Unit, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282)

**Abstract Objective** To determine the effect of ulinastatin (UTI) on serum procalcitonin (PCT) level and 60-day prognosis in severe sepsis patients. **Methods** 151 severe sepsis patients were included in this study. All the patients ( $n = 151$ ) were divided into survival group ( $n = 84$ ) and non-survival group ( $n = 67$ ), and all the patients ( $n = 151$ ) were also divided into UTI group ( $n = 69$ ) and non-UTI group ( $n = 82$ ). Gender, age, prognosis, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, lactate, leucocyte, lymphocyte, platelet and PCT were retrospectively collected. **Results** Compared with survival group, non-survival group was significantly higher in age, APACHE II score, lactate, PCT, and significantly lower in lymphocyte and the number of UTI treatment ( $P < 0.05$ ). Treatment with UTI was found to produce a significant decrease in death risk ( $RR = 0.504$ ,  $P = 0.008$ ). UTI group and non-UTI group were similar in age, sex, APACHE II score, lactate, leucocyte, lymphocyte, platelet and PCT. Dynamic changes on Day 6 and Day 1 (the day when patients were diagnosed with severe sepsis) in APACHE II score, lactate, leucocyte, lymphocyte, platelet were not significantly different in UTI group and non-UTI group. Decrease in PCT was more significant in UTI group than in non-UTI group ( $P < 0.05$ ). Survival rate at 60 days was significantly higher in UTI group than in non-UTI group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the survival analysis curves showed that patients in UTI group survived longer than patients in non-UTI group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The present study indicates that treatment with UTI can significantly reduce death risk in severe sepsis patients. Conventional therapy combined with UTI can significantly improve 60-day prognosis and reduce serum PCT level in severe sepsis patients.

**Key words** ulinastatin; sepsis; procalcitonin; APACHE II score