

• 综述 •

乌司他丁治疗全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的研究进展

吴静 汪剑威 胡森

乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种广谱的胰蛋白酶抑制剂,1985年由日本首先开发上市,在临床上应用于急性胰腺炎、急性循环衰竭(出血、细菌、外伤、烧伤等休克)、胸外及腹外手术、器官移植及心肺分流手术等。在机体受到严重损伤诱发全身炎症反应时,UTI可以对机体起到保护作用,提高治疗成功率。本文综述 UTI 应用于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)治疗的作用机制及研究进展。

1 UTI 的化学性质及药理作用

1.1 化学性质 UTI是由 Beuer 和 Reich 于1909年首先从男性尿液中分离纯化的一种广谱胰蛋白酶抑制剂,为糖蛋白,含有143个氨基酸,分子量约67ku, N末端为丙氨酸, C末端为亮氨酸,第10位的丝氨酸和第45位的天冬酰胺上有糖链,是一种典型的 Kuniz 型的蛋白酶抑制剂,具有两个活性功能区。由于两个活性功能区均有很广的抑酶谱,且不完全重叠,能有效、广谱地抑制多种蛋白酶,同时抑制胰蛋白酶、磷脂酶 A₂、 α -糜蛋白酶及粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、纤溶酶等多种酶的活性;另一特性是 UTI 在体内降解产物仍对酶有高效抑制作用且抑制能力更强^[1,2]。

1.2 药理作用 UTI 除对多种蛋白酶、糖和脂水解酶有抑制作用外,它还具有稳定溶酶体膜,抑制溶酶体酶释放,抑制心肌抑制因子产生,清除氧自由基及抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症介质释放,阻止细胞因子、炎症介质与白细胞之间的作用,保护机体重要脏器的功能^[3~5]。动物实验表明,UTI 可显著延长胰蛋白酶或磷脂酶引起的实验性胰腺炎的狗或鼠的寿命;可抑制出血性休克大鼠的肝溶酶体膜破坏和空泡形成;可以防止受手术刺激的小白鼠

脾脏产生抗体细胞数和降低腹腔内巨噬细胞对羊红细胞的吞噬率^[1,2]。

2 UTI 对脏器的保护作用

2.1 UTI 对肠黏膜的保护作用 肠黏膜屏障的结构完整在防止 SIRS 中细菌及内毒素移位和 MODS 的发生中起着非常重要的作用,而肠道本身在严重创伤后是一个最易受损伤的靶器官,大量炎性介质,氧自由基释放等在肠黏膜组织损伤中起到重要作用,因此抑制这些介质的产生对减轻肠黏膜损伤有一定作用,也是抢救患者生命保证营养的重要一关。UTI 保护肠黏膜的作用机制可能为^[6]:(1)通过过氧自由基的清除,去除了急性胃黏膜损伤的起始因子,减少过氧化物的损伤;(2)通过抑制蛋白的分解,减轻消化道黏膜的缺损和萎缩;(3)通过抑制机体炎性介质的释放,减轻这些炎症介质对自身体上消化道的打击;(4)通过改善微循环,来改善上消化道的血流灌注模式。由于上述几个方面的协同作用,UTI 可维护上消化道内黏膜屏障的完整性。

2.2 UTI 对肝肾功能的保护作用 研究发现,在肾功能受损害动物模型注射 UTI,血浆肌酐、乳酸、内皮素-1、尿 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平比对照组均降低,血气分析提示酸中毒情况减轻,缺氧状况改善,肾脏组织病理学损害减轻,显示 UTI 对肾脏功能具有保护作用^[7]。体外循环内直视手术后的急性肾功能衰竭,主要是由于长时间的灌注流量不足和灌注压低引起肾脏的缺血性损伤。Nakakuki 等^[8]和 Ueki 等^[9]通过基础实验研究表明,UTI 因其有稳定溶酶体膜的作用,因此有明显的防止术后急性肾功能衰竭的作用。Ueki 等^[9]还通过另一组临床实验得出,UTI 不仅能有效地保护肾功能,而且能抑制体外循环对肾功能不全患者的进一步损伤。UTI 能抑制缺血再灌注所致的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平升高,减轻肝组织瘀血。

收稿日期:2006-12-18

基金项目:军队十一五计划课题(编号 06Z055)

作者单位:100037 北京市,解放军总医院第一附属医院,全军烧伤研究所(吴静、胡森);010059 呼和浩特市,内蒙古医学院基础医学院(汪剑威)

作者简介:吴静,女,1981年7月生,河北任邱市人,内蒙古医学院在读硕士研究生

通讯作者:胡森, Tel:010-66867397, E-mail:hs82080@yahoo.com.cn

2.3 UTI对肺功能的保护作用 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是多种炎性介质(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8等)共同参与导致的呼吸功能障碍^[10], Ito等^[5]研究表明, UTI对急性肺损伤(acute lung injury, ALI)大鼠肺部TNF- α 、髓过氧化物酶水平的急剧升高具有一定的抑制作用,能明显改善肺泡间隔炎性细胞浸润、水肿以及出血症状。动物实验表明,UTI对脓毒症诱导的ALI/ARDS具有明显的改善作用,能减少炎性细胞激活,降低肺湿重/干重比值,维持血氧分压。

2.4 UTI对心脏的保护作用 UTI可以减轻缺血再灌注对心肌的损害^[11],改善心室功能,增加心输出量和升高血压。研究表明,在心脏围手术期,UTI可明显降低机体炎性介质IL-6、IL-8及TNF- α 的代谢水平,减轻炎性反应,可有心肌保护作用^[12]。Cao等^[13]在兔心脏温血灌注模型中研究了UTI对心肌的保护作用,结果显示UTI组心肌收缩性改善,冠状动脉内皮损伤减轻。Masuda等^[14]报道,UTI能抑制心肌细胞线粒体氧化磷酸化能力的减弱,维持线粒体功能,较快恢复细胞能量供应。

2.5 UTI对免疫功能的作用 Nosokawa等^[15]研究认为,UTI可诱导胃癌术前、术后T淋巴细胞和抑制型T淋巴细胞比例变化,提高机体免疫力。但有研究发现UTI可以抑制NK细胞的细胞毒性作用,表明可以引起免疫抑制^[16]。因此具体原因尚需进一步研究。

2.6 UTI对循环的改善作用 UTI可阻断缺血再灌注时钙超载所致的磷脂酶激活途径,保护细胞膜;抑制内皮细胞黏附分子表达过度升高,改善白细胞嵌塞所引发的毛细血管堵塞、血管通透性增高等病理变化;抑制炎症反应所致前列腺素H₂合酶2表达过度升高,降低血栓素(thromboxane, TX)B₂浓度,维持内源性血管活性物质的平衡。UTI还能抑制心肌抑制因子的生成,减少脏器缺血^[17]。

3 UTI对SIRS和MODS的干预作用

SIRS过程中参与全身炎症性反应的主要炎性介质有TNF- α 、IL-6、IL-8^[18]。炎症反应过程中TNF- α 是出现最早且最重要的炎性介质。它能激活中性粒细胞和淋巴细胞,改变血管内皮细胞的功能,调节其他组织代谢活性并促使其他细胞因子的释放。IL-6是急性期损伤的诱导物并作为炎症反应的促发剂。IL-8是中性粒细胞的趋化蛋白,其血液中的浓度被认为是组织损伤严重程度的标志物。研究不同时期血清TNF- α 、IL-6、IL-8浓度,可以反映机体炎症反应的严重程度^[19]。上世纪90年代,

提出并阐明了SIRS及MODS的概念及其相互关系,MODS是严重烧、创伤和休克造成机体自身炎症及免疫反应失控的结果^[20,21]。当机体受到各种严重烧、创伤、休克、胰腺炎及缺血再灌注损伤等感染和非感染等因素刺激时,机体内参与全身炎症反应的多种相关炎症介质被激活,当损伤或打击过大时,炎症反应失控,造成致炎因子瀑布样级联反应和白细胞过度激活,形成失控的SIRS。在这一反应过程中机体释放大量的氧自由基及溶酶体酶,破坏细胞膜及毛细血管内皮细胞,造成多个器官功能的损害,严重的发展为MODS,甚至会导致死亡^[22]。

全身炎症反应是网络状的、相互作用、相互影响的,传统的单纯抗炎治疗、器官支持疗法、治疗如针对单一介质或拮抗的介质为非关键因素就难以奏效。UTI的药理作用符合危重患者的SIRS、MODS的主要治疗原则:减少组织、细胞的损伤,改善循环、改善组织灌注,抗炎,抑制过度炎症反应。通过临床实验研究证明,UTI能够显著抑制中性粒细胞蛋白酶的释放,抑制内毒素(lipopolysaccharide, LPS)刺激原核细胞合成TXA₂和TXB₂,抑制TNF- α 、IL-6、IL-8的产生,减少氧自由基的释放和SOD的消耗,保护重要脏器,抑制过度炎症反应^[23]。实验研究表明,UTI能明显改善危重患者SIRS期血流动力学指数值,降低危重患者死亡率,在临床治疗SIRS起到良好作用^[24]。

UTI在一定程度上有保护SIRS对多个重要脏器的损害作用,降低MODS的发生率。UTI可通过抑制TNF- α 、磷脂酶A₂、IL-6、IL-8等的释放,阻止细胞因子、炎性介质与白细胞之间的作用,防止白细胞过度激活,阻断SIRS的发展及减少MODS的发生^[25]。

4 展望

研究显示,当人体受到感染、发热、肿瘤、妊娠、休克、手术、烧创伤等刺激时,人体尿液中尿胰蛋白酶抑制物活性升高。进一步研究发现,在人血浆内存在较高浓度的蛋白酶抑制物,在机体受到严重损伤时被迅速消耗,浓度明显下降,随机体的恢复,其浓度又回升。后续的研究证实了UTI在抗炎、改善组织灌注、保护重要脏器功能方面的作用。SIRS过程中释放的多种炎性介质使机体遭受第二次“打击”,是危重患者发展到MODS的前期改变,且经典的抗感染和器官支持治疗难以抑制SIRS的发生发展。UTI在治疗SIRS和MODS中发挥其重要的抑制炎性介质释放,降低血管通透性,减少组织缺血再灌注的损伤作用,其作用机制还不完全清楚,有待

深入研究。UTI在临床使用中安全性好,不良反应少,半衰期短,且价格低廉,适合中国国情。副作用不明显,仅偶见白细胞减少或嗜酸性粒细胞增多。临床已广泛用于急性胰腺炎、大手术或有炎症介质参与的疾病的治疗中,起到阻断炎症反应保护器官功能的作用,但用药的时机、剂量等因素对治疗效果的影响还没有统一的定论。UTI在烧伤中的应用和作用,与目前已有的研究结果是否一致,国内的相关研究不多,故需进一步观察和总结。

参考文献

- [1] Okuhami Y, Shiraishi M, Higa T, et al. Protective effects of ulinastatin against ischemia reperfusion injury. *J Surg Res*, 1999, 82; 34-42.
- [2] Sato Y, Ishikawa S, Otaki A, et al. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin, inhibiting cytokines and postoperative organ injury. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 40; 428-434.
- [3] Hamazaki K, Matsubara N, Yunoki Y, et al. Effects of ulinastatin on polymorphonuclear leukocyte elastase and intertenkin 6 levels after hepatectomy. *J Clin Ther*, 1994, 16; 680-685.
- [4] Shikimi TK, Uegaki J. Serum contents of the free forms of alpha(1)-microglobulin ulinastatin related to diseased states in patiens with disorders. *Neuropsychobiology*, 2001, 43; 145-149.
- [5] Ito K, Mizutani A, Kira S, et al. Effect of ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibitbn of activated leukocytes. *Injury*, 2005, 36; 387-394.
- [6] 王世富,高美,张伟平,等.乌司他丁对鼠应激性胃溃疡的保护作用. *河北医科大学学报*, 2001, 22; 214-215.
- [7] 汪波,陈旭岩,熊辉,等.蛋白酶抑制剂对内毒素致大鼠肾功能损害的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2005, 17; 603-605.
- [8] Nakakuki M, Yamasaki F, Shinkaw T, et al. Protective effect of human ulinastatin against gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 1996, 74; 104-111.
- [9] Ueki M, Yokono S, Taie S, et al. Supplement of ulinastatin on renal function after cardiopulmonary bypass. *Masui*, 2000, 49; 163-167.
- [10] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 15; 1896-1903.
- [11] 徐康清,黑子清,黄文起,等.乌司他丁在体外循环心脏手术中对氧自由基的影响. *广东医学*, 2001, 12; 1180-1181.
- [12] 王恒林,王卓强,刘秀珍,等.乌司他丁对不停跳冠状动脉搭桥术为手术期促炎性细胞因子的影响. *临床麻醉学杂志*, 2005, 21; 83-85.
- [13] Cao ZL, Okazaki Y, Naito K, et al. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in the isolated blood-perfused rabbit heart. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69; 1121-1126.
- [14] Masuda T, Sato K, Noda C, et al. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on myocardial mitochondria during hemorrhagic shock and reperfusion. *Crit Care Med*, 2003, 31; 1987-1992.
- [15] Nosokawa T, Horu Y, Nakagawa M, et al. Effect of ulinastatin on immunity during anesthesia and surgery for malignant diasease. *Masui*, 1989, 38; 1341-1348.
- [16] 张逊,韩兴鹏,张连祥,等.乌司他丁对普胸患者围手术期免疫功能的影响. *中华实验外科杂志*. 2003, 20; 951.
- [17] Zaitso M, Hamasaki Y, Tashiro K, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H₂ synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis*, 2000, 181; 1101-1109.
- [18] 盛志勇,胡森.多器官功能障碍综合征.北京:科技出版社,1999. 76.
- [19] Nouman J, Desouza GE. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34; 301-314.
- [20] Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Postinjury multiple organ failure; the role of the gut. *Shock*, 2001, 15; 1-10.
- [21] Bone RC. Immunologic dissonance; a continuing evolution in our understanding of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*, 1996, 125; 680.
- [22] 林洪远,盛志勇.全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状. *中国危重病急救医学*, 2001, 18; 643-646.
- [23] 胡晓骅,张会英,葛艳玲,等.乌司他丁对严重烧伤后多脏器功能保护作用的实验和临床研究. *中华医学杂志*, 2005, 85; 2889-2894.
- [24] 杨佳勇,卢君强,刘岩松,等.乌司他丁对全身炎症反应综合征病人无创血流动力学影响的临床研究. *中国急救医学*, 2005, 25; 137-138.
- [25] Matsukawa H, Hara A, Ito T, et al. Continuous arterial infusion of protease inhibitor with supplementary therapy for the patients with severe acute pancreatitis—clinical effect of arterial injection of ulinastatin. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 1998, 95; 1229-1234.