

两种剂量乌司他丁辅助治疗急性肾损伤患儿的效果对比

刘伟, 孙学东

(深圳大学总医院 急诊科, 广东 深圳 518055)

摘要:目的 探究两种剂量乌司他丁辅助治疗急性肾损伤患儿的临床效果。方法 选取82例急性肾损伤患儿作为研究对象,按照随机数表法将其82例患儿平均分为对照组与研究组各41例。对照组给予乌司他丁常规剂量治疗,研究组给予乌司他丁大剂量治疗,两组均治疗20d。比较两组治疗前后肾功能指标、炎症指标及不良反应发生情况。结果 治疗后,研究组肌酐和降钙素原水平明显低于对照组,24小时尿量高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);研究组IL-6及TNF- α 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);研究组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对于急性肾损伤患儿,实施大剂量的乌司他丁静脉推注相比于常规剂量更能推进患儿肾功能的自愈功能及有效抑制炎症,且能有效减少不良反应的发生。

关键词: 乌司他丁; 剂量; 急性肾损伤; 肾功能; 炎症反应

本文引用格式: 刘伟,孙学东.两种剂量乌司他丁辅助治疗急性肾损伤患儿的效果对比[J].智慧健康,2021,7(13):139-141.

Comparison of Efficacy of two Doses of Ulinastatin in Adjunctive Treatment of Patients with Acute Kidney Injury

LIU Wei, SUN Xue-dong

(Emergency department, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong 518055)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the clinical effects of two doses of eustadine-assisted treatment in pediatric patients with acute kidney injury. **Methods** Eighty-two pediatric patients with acute kidney injury were selected as the study subjects. According to the random number table method, the 82 pediatric patients were divided into the control group and the study group, each with 41 pediatric patients. The control group was given regular dose of ulinastatin, while the research group was given large dose of ulinastatin both of which were treated with 20 d. The kidney function index, inflammation index and adverse reaction occurred before and after treatment of the two groups. **Results** After treatment, the level of creatinine and calcium-reducing substance in the study group were significantly lower than those in the control group, the urine volume was higher in 24 hours than in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the levels of IL-6 and TNF- α in the study group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that of the control group. Statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** For pediatric patients with acute renal injury, the implementation of large doses of ulinastatin intravenous injection can promote the self-healing function of the pediatric patient's kidney function and effectively inhibit inflammation compared to the regular dose, and can effectively reduce the occurrence of adverse reactions.

KEYWORDS: Ulinastatin; Dose; Acute kidney injury; Renal function; The inflammatory response

0 引言

急性肾损伤常由于肾脏发生血流障碍或肾脏周围静脉系统出现血栓等原因而导致的肾功能衰竭,肾脏的排泄代谢废物及水分、维持酸碱平衡的能力受损以及多种内分泌功能紊乱导致多起临床综合征,是儿科重症监护室常见疾病之一^[1-2]。有报道显示,乌司他丁作为身体系统紊乱的急性抢救药物,可改善因手术对周围组织负面影响而引起的肾功能紊乱等,同时它可有效维持免疫系统的内环境稳态,对多种毒素及致病菌有清除作用,现可应用于脓毒血症及急性胰腺炎等严重炎症疾病治疗^[3]。该药物理化性质虽被研究透彻,但在医学界对该药物剂量使用机理研究较少,本文观察两种剂量乌司他丁辅助治疗急性肾损伤患儿的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年2月至2020年2月深圳大学总医院急诊科收治的82例急性肾损伤患儿作为研究对象,按照随机数表法将其82例患儿平均分为对照组与研究组各41例。纳入标准:所有患儿符合《中医内科常见病诊疗指南》^[4];经血液及尿量检查血清肌酐绝对值升高大于等于26.5 $\mu\text{mol/L}$;每小时尿量小于0.5mL/Kg。排除标准:对乌司他丁药物过敏者;患儿家属不服从既定治疗目标或中途终止者;泌尿系感染和结石者。患儿家属对本研究内容了解并自愿签署知情同意书,研究经深圳大学总医院临床医学伦理委员会审批通过。对照组:男20例,女21

例；年龄2~15岁，平均(6.37±2.34)岁；急性肾损伤诊断分级标准(R-criteria, I-criteria, F-criteria, L-criteria, E-criteria, RIFLE)肌酐标准：处于R(危险)级别9例，处于I(损伤)级别18例，处于F(衰竭)级别14例。研究组：男18例，女23例；年龄2~15岁，平均(6.88±2.10)岁；肌酐标准：处于R(危险)级别14例，处于I(损伤)级别15例，处于F(衰竭)级别12例。两组年龄、性别等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

两组均进行常规住院治疗，主要通过防治并发症如服用噻嗪类利尿药维持电解质平衡、服用聚苯乙烯磺酸钠控制血钾水平、输注钙剂如葡萄糖酸钙恢复血钙水平等治疗。

对照组行乌司他丁常规剂量治疗。入院初期给予每次10万单位乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司，国药准字H19990133，5万单位)，与5%葡萄糖注射液500mL混合使用，进行缓慢静脉注射，时间掌控在1.5h左右，2次/d，之后根据RIFLE分级标准降为R、I级或正常可适当减少剂量，治疗20d后停止注射。

研究组行乌司他丁大剂量治疗。入院初期给予每次100万单位乌司他丁，注射方法与对照组相同，之后根据RIFLE分级标准降为R、I级或正常可适当减少剂量，治疗20d后停止注射。

1.3 观察指标

①比较两组肾功能指标。于治疗前、治疗20d后取患儿空腹静脉血，离心时间约5min，放置于室温，采用血肌酐检测试剂盒(上海抚生实业有限公司生产)检测肌酐、采用MAGEA4试剂盒-降钙素基因相关肽1 ELISA检测试剂盒(上海沪震实业有限公司)检测降钙素原，并记录患儿24小时尿量。②比较两组炎症指标，包括白介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)。使用酶联免疫试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司)检测两组IL-6、TNF- α 。③比较两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验，计数资料以频数和率表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肾功能比较

治疗前，两组肌酐、降钙素原、24h尿量水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组肌酐、降钙素原水平明显低于治疗前，且研究组明显低于对照组，两组24h尿量明显高于治疗前，且研究组明显高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

表1 两组急性肾损伤患儿肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肌酐($\mu\text{mol/L}$)		降钙素原($\mu\text{g/L}$)		24小时尿量(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	239.56±30.35	102.33±14.40 ①	8.26±2.37	6.58±2.59 ①	893.06±104.96	902.45±95.02 ①
研究组	41	241.14±29.24	79.21±9.29 ①	8.16±2.28	4.85±1.31 ①	893.96±103.67	1010.29±95.69 ①
t 值		0.240	8.639	0.195	3.817	0.039	5.120
P 值		0.405	<0.001	0.423	<0.001	0.484	<0.001

注：对照组，行乌司他丁常规剂量治疗，观察组，行乌司他丁大剂量治疗；与治疗前比较，① $P<0.05$ 。

2.2 两组炎症指标的比较

治疗前，两组IL-6和TNF- α 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组IL-6和TNF- α 水平明显低于治疗前，且研究组明显低于对

照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.3 两组不良反应发生情况比较

治疗后，研究组不良反应发生率明显低于对照组，差异具有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

表2 两组急性肾损伤患儿炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6($\mu\text{g/mL}$)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	208.56±24.35	78.34±9.28 ①	434.26±59.37	210.56±25.34 ①
研究组	41	210.14±25.24	62.05±8.12 ①	432.16±59.28	163.20±20.95 ①
t 值		0.288	8.459	0.160	9.223
P 值		0.387	0.000	0.437	0.000

注：对照组，行乌司他丁常规剂量治疗，观察组，行乌司他丁大剂量治疗；与治疗前比较，① $P<0.05$ 。

表3 两组急性肾损伤患儿不良反应发生情况比较 [n (%)]

组别	例数	恶心	呕吐	腹泻	发红瘙痒	总发生率
对照组	41	4 (9.76)	3 (7.32)	5 (12.20)	2 (4.88)	14 (34.15)
研究组	41	1 (2.44)	2 (4.88)	1 (2.44)	1 (2.44)	5 (12.20)
χ^2 值						5.549
P 值						0.018

注：对照组，行乌司他丁常规剂量治疗，观察组，行乌司他丁大剂量治疗

3 讨论

急性肾损伤患儿的病因较多，可发生于其它疾病导致肾脏血流缓慢、肾脏遭受直接的损伤或肾脏输尿管堵塞。患儿通常需要住院治疗，临床主要采取恢复肾脏血供、停用可能导致疾病的药物，严重者需要接受透析治疗直至肾脏恢复功能。有研究表明，乌司他丁作为其它消化道及代谢用药已被广泛应用肾脏急性恶化期，但现医学界并未统一规定乌司他丁的合理剂量，对如何最大限度使用该优势并未达成统一共识^[5]。研究显示，乌司他丁对消除血浆浓度效果显著，也可消除手术感染等带来的炎症反应，有效抑制胰蛋白水解酶对肽链相连的氨基酸类化合物的水解作用^[6]。对于急性肾损伤患儿而言，首先能够抑制炎症介质的释放及改善肾功能等，其次清除氧自由基使肾脏内环境趋于稳态。

急性肾损伤诊断主要通过尿检等指标或活检肾脏组织判断，治疗有恢复肾脏血供或停用可能导致疾病的药物等。肌酐过高代表了肾小球滤过功能出现障碍，降钙素代表了患有脓毒血症和肾功能衰竭，尿量过少则表示肾炎、慢性肾炎出现急性发作，以上可评价急性肾损伤的进程及预后。本文研究结果显示，治疗后，研究组肌酐水平、降钙素水平明显优于对照组，表明高剂量的治疗可有效缓解急性肾炎患儿的肾衰竭。这可能是该药物对活性氧自由基浓度过于敏感，活性氧自由基浓度过高会对肾脏细胞造成蛋白质变性、核酸受损，影响肾小管重吸收等功能，且加速肾脏细胞的老化过程。当该药物中的糖蛋白检测肾脏自由基浓度过高则会采取吞噬等清除方式或抑制单电子还原产物的生成，这对肾脏的正常细胞与组织起到保护作用，且高浓度的乌司他丁可减少肾脏细胞核酸的突变，效果更佳。

有研究显示，急性肾损伤会促进肾脏细胞的氧化应激及炎症，加速细胞凋亡与组织损伤^[7]。IL-6 主要调控肾脏免疫反应的炎症因子，TNF- α 是会使肾脏引发炎症并参与炎症过程的蛋白质。而检测以上两种指标则是对肾脏细菌感染的直接验证，本文研究结果显示，研究组 IL-6 和 TNF- α 水平均明显低于对照组。这可推测乌司他丁药物可有效阻断炎

症的连锁反应，作为生物制剂可显著阻止肿瘤坏死因子的产生或阻断细胞内与炎症有关的细胞通路^[8]，而高浓度的使用则会加强以上效果，防止肾脏进一步损伤。

某些患儿可能对乌司他丁药物剂量产生不良反应，可根据患儿产生的不良反应率证明药物的安全性^[9]。本研究结果显示，治疗后研究组发生恶心、呕吐、腹泻、发红瘙痒的不良反明显低于对照组，推测可能与该高剂量推注能进一步改善患儿肾功能及相关炎症反应有关，可以加快患儿康复进程，显著提高患儿肌体的调控能力，对肌体不适反应的抵抗力更强^[10]。

综上所述，针对急性肾损伤患儿，乌司他丁的高含量静脉推注，其浓度的增加可有效减轻炎症反应，显著缓解肾功能衰竭，使用高含量该药物后可大大缓解炎症反应且降低不良反应发生率。

参考文献

- [1] 孙文,李德勇,王道伟,等.不同剂量乌司他丁对急性肾损伤患者肾功能、炎症及氧化应激指标的改善作用[J].广西医学,2019,41(14):1753-1757.
- [2] 马天威,马明远,邓梦华,等.乌司他丁联合控温治疗心肺复苏后急性肾损伤患者疗效及对 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平的影响[J].现代诊断与治疗,2018,29(8):1242-1244.
- [3] 任亦频,吴艳梅,刘秀娟.乌司他丁对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤患者的临床治疗效果分析[J].中国医药指南,2018,16(32):47-48.
- [4] 韩学杰,刘孟宇,连智华,等.《中医内科常见病诊疗指南》临床应用评价研究[J].中国中药杂志,2017,42(17):3233-3237.
- [5] 韦蓉,谢友军,卢功志.乌司他丁对脓毒症幼鼠急性肾损伤的保护作用[J].中国临床药理学杂志,2020,36(6):636-646.
- [6] 鲁华,邵勤,刘倩,等.乌司他丁联合血液净化对儿童横纹肌溶解症伴肾衰竭的临床疗效分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(4):355-357.
- [7] 何梅英,陈文婷.乌司他丁对脓毒症急性肺损伤的保护作用研究[J].临床急诊杂志,2019,20(3):232-234.
- [8] 曹波,柴春香,张琳琳,等.乌司他丁对脓毒症致大鼠急性肾损伤作用的研究[J].中国医药导刊,2015,17(02):182-183+186.
- [9] 余剑雄,陆国玉,陶言言.乌司他丁联合血液灌流治疗急性百草枯中毒所致肾损伤的效果和预后[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(06):714-718.
- [10] 金红利,彭明清.乌司他丁器官保护作用的研究进展[J].医学综述,2016,22(19):3832-3835.