

乌司他丁对婴幼儿重症肺炎外周血 APC、IL-1R1 表达的影响

曹雪涛, 官莉, 沈珍

(四川省仁寿县人民医院 儿科, 四川 眉山 620500)

【摘要】 目的: 探讨乌司他丁联合常规治疗对婴幼儿重症肺炎外周血 APC、IL-1R1 表达的影响。**方法:** 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月来四川省仁寿县人民医院进行治疗重症肺炎患儿 120 例, 按照随机数字表法将其分为试验组和对照组。给予对照组患儿常规治疗, 在常规治疗的基础上给予试验组患儿乌司他丁治疗。比较 1 个疗程后两组患儿的治疗有效率; 对比两组患儿治疗前后免疫球蛋白水平; 检测两组患儿治疗不同时间点外周血活化蛋白 C (activated protein C, APC) 和 IL-1R1 水平。**结果:** 1 个疗程后试验组患儿的治疗有效率显著高于对照组患儿 (93.33% vs 76.67%, $P < 0.05$)。治疗前两组患儿 3 种免疫球蛋白水平没有显著差异 ($P > 0.05$) 1 个疗程后对照组患儿 IgA 和 IgM 没有显著变化 ($P < 0.05$), 但试验组患儿 IgG 水平显著上升 [$(8.94 \pm 1.51 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$ vs $(12.15 \pm 0.92 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$, $P < 0.05$]。治疗前患儿体内炎症因子水平没有显著差异 ($P > 0.05$); 治疗 3 d 和 5 d, 试验组患儿 APC 水平更高且 IL-1R1 水平更低。**结论:** 因乌司他丁可以有效缓解婴幼儿重症肺炎病情, 调节患儿免疫系统功能, 缓解炎症反应, 值得临床推广。

【关键词】 乌司他丁; 重症肺炎; 活化蛋白 C; IL-1R1

【中图分类号】 R725.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0066-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.016

Effects of ulinastatin therapy on APC and IL-1R1 expression in peripheral blood of pediatric patients with severe pneumonia

CAO Xue-tao, GUAN Li, SHEN Zhen

(Department of Pediatrics, People's Hospital of Renshou County in Sichuan Province, Sichuan Meishan 620500, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effects of ulinastatin combined with conventional therapy on APC and IL-1R1 expression in peripheral blood of pediatric patients with severe pneumonia. **Methods:** One hundred and twenty children with severe pneumonia coming to our hospital from February 2014 to February 2016 were selected. According to the random number table method, they were divided into two groups, the experimental group and the control group. In the control group, children were treated with conventional regimen. The patients in the experimental group were treated with ulinastatin on the basis of routine treatment. The efficacies of the two groups after a course of treatment were compared. The levels of immunoglobulin were compared between the two groups before and after the treatment. The levels of activated protein C (APC) and IL-1R1 in peripheral blood were measured at different time points. **Results:** The effective rate of treatment in the experimental group was significantly higher than that in the control group (93.33% vs 76.67%, $P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of three kinds of immunoglobulins between the two groups before treatment ($P > 0.05$). There was no significant change in IGA and IGM levels in the control group after a course of treatment ($P < 0.05$). The level of IgG in the experimental group was significantly increased after a course of treatment [$(8.94 \pm 1.51 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$ vs $(12.15 \pm 0.92 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$, $P < 0.05$]. There was no significant difference in the levels of inflammatory cytokines between the two groups before treatment ($P > 0.05$). At 3 and 5 days after treatment, the APC level was higher in the experimental group and the IL-1R1 level was lower. **Conclusion:** Ulinastatin treatment can effectively alleviate the condition of children with severe pneumonia, regulate the immune system function and relieve inflammatory response. It is worthy of clinical promotion.

【Key words】 ulinastatin; severe pneumonia; activated protein C; IL-1R1

[收稿日期] 2017-06-15

[作者简介] 曹雪涛, 女, 主治医师; 研究方向: 婴幼儿重症肺炎; Tel: (028)36208019; E-mail: masu_532@sina.com

肺炎是幼龄患者常见的一种呼吸道感染,且幼龄患者免疫功能发育不完全,患儿更有可能出现重症肺炎,出现生命危险^[1]。婴幼儿的重症肺炎发病急、病程短、病势凶险^[2]。活化蛋白 C (activated protein C, APC) 和 IL-1R1 均被认为与重症肺炎的发生发展有关^[3-4]。其中,APC 具有抗凝和抗炎作用^[3],而 IL-1R1 则被认为与体内多种炎症因子的募集和炎症反应的启动相关^[4]。两者均在重症肺炎中发挥作用。乌司他丁是一种用于急性循环衰竭的抢救辅助用药,研究表明,它对缓解机体炎症反应具有一定作用,且它还具有细胞保护功能^[5]。目前,国内将乌司他丁运用到小儿重症肺炎治疗中的研究还比较少见。本文旨在探讨乌司他丁联合常规治疗对婴幼儿重症肺炎外周血 APC、IL-1R1 表达的影响,以期为将来临床治疗小儿重症肺炎提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性研究模式,选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月四川省仁寿县人民医院进行治疗的重症肺炎患儿作为研究对象,按照纳入标准和排除标准选择其中 120 例作为研究对象进行分组。根据患儿入院时间将其完全随机分为试验组和对照组,每组 60 例。

研究获得了我院医学伦理委员会的批准,所有患儿家长均对研究内容知情同意并签署了知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①本研究采用的诊断标准为 2013 年修订的《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[6],所有入选患儿均符合该诊断标准;②患儿同时具备以下体征:体温持续 24 h 高于 38.5℃,胸部 X 线片可见明显渗出,呼吸困难。排除标准:①还存在心肝肾脑肾等其他主要脏器耗损性疾病患儿;②具有自发性出血倾向患儿;③对研究所用治疗药物过敏者。

1.3 试验方法

1.3.1 治疗方法 两组患儿均接受相同的常规护理治疗干预,具体治疗措施如下:均给与常规抗菌和抗病毒治疗、维持患儿机体水电解质平衡、强心、缓解支气管痉挛并扩张支气管等。在此基础之上,试验组患儿同时接受乌司他丁治疗,具体治疗措施如

下:患儿入院当天即开始使用注射用乌司他丁(商品名天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司,剂量:5 万单位;生产批号 14012394)静脉注射治疗,每次使用剂量为 5 000 u·kg⁻¹,将其溶解在 50 mL 生理盐水中,通过微量泵进行静脉注射给药,每次给药时间持续 1 h,共持续 7 d。患儿接受的所有治疗均以 7 d 为一个疗程。

1.3.2 观察指标 ①比较 1 个疗程后两组患儿的治疗有效率:显效:患儿在接受治疗 2 d 内全身中毒症状明显改善,呼吸暂停现象完全消失,PaO₂ 较治疗前改善超过 15 mmHg;有效:患儿在接受治疗 3 d 内全身中毒症状有所改善,呼吸暂停现象完全消失,PaO₂ 较治疗前改善超过 10 mmHg;无效:患儿在接受治疗 5 d 后全身中毒症状、呼吸暂停现象依然存在,PaO₂ 较治疗前改善低于 10 mmHg。治疗有效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数^[7]。②两组患儿治疗前后免疫球蛋白水平:对比两组患儿治疗前和治疗 1 个疗程后外周血中 IgG、IgA 和 IgM 水平变化,采用免疫速率散射比浊法检测。③检测两组患儿治疗不同时间点外周血 APC 和 IL-1R1 水平:采用双抗体夹心法测定两组患儿治疗前、开始治疗 3 d 和 5 d 后外周血。IL-1R1 的检测:使用 IL-1R1 预先包被微孔板,按如下顺序向其中加入检测样本、标准品、标记染色的检测抗体,温育、洗涤,使其中的染色物质显色,采用酶标仪测定样品在 450 nm 处的吸光值,吸光值与其中待测物 IL-1R1 浓度呈正相关,计算样品中 IL-1R1 浓度;APC 检测:使用纯化的 APC 抗体预先包被微孔板,按如下顺序向其中加入检测样本和标记染色的 APC 抗体,洗涤、显色,采用酶标仪测定样品在 450 nm 处的吸光值,吸光值与其中待测物 APC 浓度呈正相关,计算样品中 APC 浓度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计分析软件对本研究治疗前后各项指标之间的差异进行评价。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,患儿各项计量指标两个时间点之间和组间的对比均采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

试验组男性患儿 33 例,女性患儿 27 例,年龄

分布在0.5~1.5岁,平均年龄(0.8 ± 0.1)岁,平均病程(3.2 ± 0.6)d,患儿平均腋温(39.2 ± 0.4) $^{\circ}\text{C}$,平均心率(82.3 ± 2.5)次 $\cdot\text{min}^{-1}$,有43例患儿出现紫绀;对照组男性患儿32例,女性患儿28例,年龄分布在0.4~1.6岁,平均年龄(0.8 ± 0.1)岁,平均病程(3.1 ± 0.8)d,患儿平均腋温(39.1 ± 0.6) $^{\circ}\text{C}$,平均心率(83.1 ± 1.7)次 $\cdot\text{min}^{-1}$,有45例患儿出现紫绀。经检验,两组患儿在性别、年龄、体温、心率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 患儿治疗有效率比较

两组患儿治疗有效率比较如表1所示。结果显示,1个疗程后试验组患儿的治疗有效率显著高于对照组患儿($\chi^2=7.942, P<0.05$)。

表1 治疗有效率比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效
试验组	37 (11.2)	19 (31.7)	4 (6.7)
对照组	21 (35.0)	25 (41.7)	14 (23.3)

2.3 患儿治疗前后免疫球蛋白水平比较

两组患儿治疗前后外周血免疫球蛋白水平变化如表2所示。结果显示,治疗前两组患儿3种免疫球蛋白水平没有显著差异($P>0.05$),治疗1个疗程后两组患儿IgA和IgM水平均没有显著变化($P>0.05$),但试验组患儿IgG水平显著上升,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表2 治疗前后免疫球蛋白水平比较($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IgG	IgA	IgM
试验组	治疗前	8.94 ± 1.51	0.51 ± 0.11	0.81 ± 0.25
	治疗后	$12.15 \pm 0.92^{1)2)}$	0.57 ± 0.13	0.89 ± 0.17
对照组	治疗前	8.66 ± 1.89	0.49 ± 0.13	0.83 ± 0.22
	治疗后	8.71 ± 1.12	0.55 ± 0.16	0.86 ± 0.19

注: 与同组治疗前相比, $^{1)}P<0.05$; 与对照组相比, $^{2)}P<0.05$

2.4 患儿治疗不同时间点外周血 APC 和 IL-1R1 水平

两组患儿治疗不同时间点外周血 APC 和 IL-1R1 水平比较如表3所示,结果显示,治疗前患儿体内炎性因子水平没有显著差异($P>0.05$);治疗后两组患儿 APC 水平均显著上升,IL-1R1 水平均显著下降($P<0.05$)。组间比较显示,治疗后相同时间点,试验组患儿 APC 水平更高且 IL-1R1 水平更低($P<0.05$)。

2.5 患儿治疗过程中不良反应情况比较

在治疗过程中,对照组患儿出现3例呕吐、1

表3 治疗不同时间点外周血 APC 和 IL-1R1 水平比较

指标	组别	治疗前	治疗后3d	治疗后5d
APC ($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	对照组	161.14 ± 22.5	$210.34 \pm 37.63^{1)}$	$320.3 \pm 27.9^{1)}$
	试验组	147.45 ± 30.9	$368.73 \pm 46.73^{1)2)}$	$418.3 \pm 38.5^{1)2)}$
IL-1R1 ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	对照组	0.76 ± 0.18	$0.53 \pm 0.12^{1)}$	$0.37 \pm 0.09^{1)}$
	试验组	0.77 ± 0.16	$0.37 \pm 0.14^{1)2)}$	$0.21 \pm 0.10^{1)2)}$

注: 与同组治疗前相比, $^{1)}P<0.05$, 与对照组相比, $^{2)}P<0.05$

例皮疹,试验组患儿出现2例呕吐、3例皮疹,所有出现的不良反应症状均较轻,一段时间后均自行缓解。

3 讨论

儿科多发肺炎,婴幼儿一方面由于自身免疫系统发育不完善,另一方面由于季节性病原体入侵,肺炎的发病率一向较高。可引起婴幼儿肺炎的病原体较多,可分为细菌、病毒、真菌、衣原体和支原体几类。有些患儿由于自身免疫能力弱还有可能同时被多种病原体感染。婴幼儿肺炎如不及时对症治疗极有可能发展为重症肺炎,重症肺炎患儿临床表现有其他循环系统症状,如心律不齐、心力衰竭、心率增快等^[8]。

乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂,研究发现它具有多种生理功能,包括调节机体的炎性介质从而抑制机体炎性反应、清除机体多余的氧自由基、修复损伤的组织细胞、有效改善组织微循环和灌注等^[9-10]。乌司他丁已被广泛用于成人多种疾病的辅助治疗,且未见严重不良反应,有报道显示,乌司他丁可以有效保护大鼠受损肺组织^[11]。

在本研究中,我们采用一定剂量乌司他丁对婴幼儿重症肺炎进行治疗,取得了良好效果。采用乌司他丁进行辅助治疗的患儿在一段时间内治疗有效率更高。为了探究原因,研究进一步考察了乌司他丁对患儿免疫系统和体内炎性反应的影响。从患儿的免疫系统功能上来看,婴幼儿自身免疫系统发育不完善,感染病原体后免疫系统功能进一步被抑制下降,这也是婴幼儿肺炎容易进一步发展为重症肺炎的原因。两组患儿治疗前后 IgA 和 IgM 之间的水平没有显著差异,但试验组患者治疗后 IgG 的水平显著提高,说明乌司他丁不仅具有抗炎和保护组织细胞的作用,还能进一步增强患儿的免疫功能。推测原因可能是乌司他丁通过调节机体免疫细胞的功能

能和数量来达到调节免疫的作用^[12]。

重症肺炎的患儿病原体经多种途径进入呼吸道后,除了直接损伤肺组织外,还对肺泡组织内部的巨噬细胞产生刺激作用,造成巨噬细胞合成和分泌多种炎性因子,这些因子会进一步介导后续炎症反应,产生更多炎性因子,导致炎症细胞从肺组织迁徙到其他健康组织,造成病情的进一步加重^[8]。本研究主要研究的两种炎性因子是 APC 和 IL-1R1,结果显示,重症肺炎患儿治疗前 IL-1R1 水平显著高于治疗后,而 APC 水平显著低于治疗后,由此可说明,APC 和 IL-1R1 均参与了肺炎的病理发展和变化过程。IL-1R1 是白介素 1 受体家族中的一员,它可以激活与其结合的细胞因子并介导后续免疫应答反应^[13]。有研究显示,机体调节细胞因子产生的机制失衡将导致异常的免疫细胞活化,从而出现异常的炎症反应和相应病症^[14-15]。IL-1 家族是机体调节细胞因子产生的重要因子,几乎所有组织细胞的表面都可以表达 IL-1R1。随着治疗的进行,两组患儿外周血中 IL-1R1 水平均呈现下降趋势,由此说明患儿体内炎症反应减弱,病情好转。APC 具有抗凝血和抗炎的双重作用,它作为一种丝氨酸蛋白酶可以介导机体血栓的形成过程,还可以通过抑制炎性因子的生产和阻断中性粒细胞的异常聚集来发挥抗炎作用^[16-17]。本研究结果显示,随着治疗的进行,患儿外周血中 APC 水平呈现上升趋势,说明早期对机体 APC 的消耗具有保护正常组织细胞的作用。

综上所述,对婴幼儿重症肺炎进行乌司他丁治疗可以有效缓解病情,调节患儿免疫系统功能,缓解炎症反应,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] Xiao X, Xue L, Sheng H L, et al. Correlation between serum levels of C-reactive protein and infant pneumonia: A meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6):2331-2338.
- [2] Fox M P, Thea D M, Sadruddin S, et al. Low rates of treatment failure in children aged 2-59 months treated for severe pneumonia: a multisite pooled analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(7):978-987.
- [3] Cohen M J, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(2):379-385.
- [4] Song C, He L, Zhang J, et al. Fluorofenidone attenuates pulmonary inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NALP3 inflammasome and IL-1 β /IL-1R1/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(11):2064-2077.
- [5] 王旨,吴寒冰.乌司他丁对重症肺炎患者肺表面活性蛋白及抗炎、促炎介质的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(3):43-45.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10):745-752.
- [7] 朱凯,张文俊,宋显相,等.多巴胺辅助治疗婴幼儿重症肺炎疗效观察[J]. *中国医刊*, 2014, 49(3):84-85.
- [8] 王永明.婴幼儿肺炎并发心功能不全临床特点回顾性分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(26):143-144.
- [9] 曾庆玲,唐培佳,徐月秀,等.乌司他丁在婴幼儿体外循环时的抗炎和肺功能的保护作用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(10):819-822.
- [10] 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):830-838.
- [11] 周从阳,谢姝,罗雅娟,等.百草枯中毒大鼠肺组织中的 4-羟基壬烯醛表达和乌司他丁的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(6):457-459.
- [12] Hou J, Zhu M W, He X W, et al. Effect of hyperbaric oxygen and ulinastatin on plasma endotoxin, soluble CD14, endotoxin-neutralizing capacity and cytokines in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Can J Surg*, 2010, 53(4):241-245.
- [13] 宋成.氟非尼酮抑制 NALP3/IL-1R1/MyD88 通路减轻 BLM 诱导的小鼠肺炎症及纤维化[D].长沙:中南大学,2014.
- [14] 任蓉蓉,任晓楠,秦波音,等.白细胞介素-1 受体 1 在 H1N1 流感病毒感染中发挥促炎症病理应答作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2016, 36(12):887-893.
- [15] 王鹿,蔡海峰,胡万宁,等.白细胞介素 1 受体辅助蛋白在疾病中的作用研究进展[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(4):439-441.
- [16] 杨家清,孔祥林,杨福海,等.乌司他丁佐治成人重症肺炎并对炎性因子与细胞免疫功能的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(11):2076-2079.
- [17] 周建明,胡若愚,靖胜杰,等.活化蛋白 C 对体外循环大鼠肺的保护作用[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2014, 33(6):756-760.