

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.021

灯盏花素对感染性休克合并肾损伤患者的临床疗效分析

侯洪,王地梅,施露,朱利君

(重庆市东南医院重症监护室,重庆 401336)

[摘要] **目的** 探讨灯盏花素对感染性休克合并肾损伤患者尿肾损伤分子-1(Kim-1)与中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)表达的影响,以及其对肾功能的保护作用。**方法** 选取该院 2013 年 5 月至 2015 年 5 月重症监护室(ICU)收治的感染性休克合并急性肾损伤(AKI)确诊患者 66 例,按随机数字表法将其分为干预组与对照组,各 33 例。所有患者均行感染性休克的规范化治疗,干预组在此基础上给予灯盏花素静脉滴注,比较两组的临床治疗效果。**结果** 干预组患者尿 Kim-1、NAGL 水平治疗后 1 d 均上升,从治疗 3 d 开始 Kim-1、NAGL 水平逐渐下降,治疗 3、5、7、9 d 后尿 Kim-1、NAGL 水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);干预组中 5 例患者死亡,对照组中 6 例死亡;对照组 ICU 住院时间、需要透析的患者例数、透析治疗次数及透析治疗时间均多于干预组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 灯盏花素可以降低感染性休克合并肾损伤患者尿 Kim-1 与 NGAL 的表达,促进肾功能的恢复。

[关键词] 感染性休克;急性肾损伤;灯盏花素;临床效果

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)19-2658-03

Analysis on clinical effect of breviscapine in patients with septic shock complicating acute renal injury

Hou Hong, Wang Dimei, Shi Lu, Zhu Lijun

(ICU, Chongqing Dongnan Hospital, Chongqing 401226, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of breviscapine on the expression of urine Kim-1 and NGAL in the patients with septic shock complicating renal injury. **Methods** A total of 66 cases patients with septic shock complicating acute kidney injury(AKI) in our hospital from May 2013 to May 2015 were selected and randomly divided into the intervention group and control group according to the random number table, 33 cases in each group. All cases were given the standardized therapy of septic shock. On this basis the intervention group was given the intravenous drip of breviscapine. The clinical curative effects were compared between the two groups. **Results** The level of Kim-1 and NAGL were risen after 1 d of treatment, but began to gradually drop on 3 d of treatment, the levels of Kim-1 and NAGL on 3, 5, 7, 9 d had statistical differences between the two groups ($P < 0.05$); in the intervention group, 5 cases died, while 6 cases in the control group died. The ICU stay time, cases number needing dialysis, dialysis times and dialysis curative time in the control group were more than those in the intervention group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Breviscapine could reduce the expression of Kim-1 and NGAL in the patients with septic shock complicating AKI and promote the recovery of renal function.

[Key words] septic shock; acute kidney injury; breviscapine; clinical effect

感染性休克常并发多器官功能衰竭,肾脏是最常见的受累器官。感染性休克导致的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)病情多较为危重^[1]。AKI 的发生导致感染性休克患者在重症监护室(ICU)的住院时间延长,治疗费用增加,同时临床病死率可高达 71%~84%^[2]。目前,导致感染性休克患者发生 AKI 的具体病因尚不明确,有研究认为感染性休克可能引起肾脏局部微循环障碍,导致肾脏缺血进而发生 AKI^[3]。灯盏花素来源于灯盏花,主要药效成分是灯盏乙素,有扩张血管、改善微循环、降低血黏度等作用,已证实灯盏花素在肾损伤模型中有保护作用^[4]。本研究进一步设计临床试验,通过对比分析本院 90 例 ICU 患者的临床资料,探讨灯盏花素在感染性休克并 AKI 患者中的临床运用效果,评价其对 AKI 患者肾功能的保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 ICU 在 2013 年 5 月至 2015 年 5 月收治的感染性休克合并 AKI 患者 66 例为研究对象,按随机数字表法将其分为干预组与对照组,各 33 例。感染性休克诊断标准参照拯救严重脓症与感染性休克治疗指南^[5], AKI 诊断

标准参照 2005 年在荷兰阿姆斯特丹由 AKI 网络制订的标准^[6]。排除标准:(1)不同意随机分配入组者;(2)既往有严重肝、肾疾病,恶性肿瘤,免疫系统疾病及其他严重急慢性疾病者;(3)既往有心脑血管疾病史者。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究纳入的 66 例患者均按照拯救严重脓症与感染性休克治疗指南进行感染性休克的规范化治疗^[5],所有患者禁止使用肾毒性药物,随机分组后对照组患者给予标准的抗感染性休克治疗;干预组患者在抗感染性休克治疗的基础上给予灯盏花素治疗(50 mg,加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次),连续 7 d。

1.2.2 标本采集、保存及检测 收集患者治疗前及治疗后第 1、3、5、7、9 天血液、尿液标本,采用 BS-330E 全自动生化仪(武汉盛世达医疗设备有限公司)检测患者血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿液标本中肾损伤分子-1(Kim-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NAGL)水平,ELISA 试剂盒由武汉 Elabscience 提供,检测范

表 1 入组时两组患者一般情况比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$)	NE 百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
干预组	33	17/15	48.5 ± 18.6	56.5 ± 16.2	38.8 ± 0.2	15.5 ± 3.2	89.5 ± 12.2	4.5 ± 1.6
对照组	33	16/17	47.9 ± 17.9	55.9 ± 15.9	38.7 ± 0.5	15.2 ± 4.7	88.5 ± 15.2	5.1 ± 1.6

续表 1 入组时两组患者一般情况比较

组别	n	BUN ($\bar{x} \pm s$, mol/L)	Cr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	KIm-1 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	NGAL ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	Lac ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
干预组	33	14.2 ± 7.2	183 ± 67	1 470 ± 348	1 530 ± 657	5.6 ± 1.1	12.46 ± 1.67
对照组	33	15.1 ± 6.7	185 ± 62	1 375 ± 385	1 578 ± 769	4.9 ± 1.3	12.75 ± 2.43

表 2 两组患者各时间点尿 Kim-1 与 NAGL 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	Kim-1					
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d	治疗 7 d	治疗 9 d
干预组	33	1 470.0 ± 348.0	1 542.0 ± 543.0 [#]	1 125.0 ± 234.0 ^{* #}	937.0 ± 187.0 ^{* #}	754.0 ± 156.0 ^{* #}	725.0 ± 134.0 ^{* #}
对照组	33	1 375.0 ± 385.0	1 854.0 ± 654.0 [#]	1 729.0 ± 310.0 [#]	1 430.0 ± 278.0 [#]	1 345.0 ± 297.0	1 215.0 ± 331.0 [#]

续表 2 两组患者各时间点尿 Kim-1 与 NAGL 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	NAGL					
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d	治疗 7 d	治疗 9 d
干预组	33	1 530.0 ± 657.0	1 647.0 ± 759.0 [#]	1 234.0 ± 578.0 ^{* #}	1 013.0 ± 431.0 ^{* #}	896.0 ± 257.0 ^{* #}	834.0 ± 198.0 ^{* #}
对照组	33	1 578.0 ± 769.0	1 936.0 ± 894.0 [#]	1 854.0 ± 82.01 [#]	1 534.0 ± 727.0 [#]	1 435.0 ± 623.0	1 240.0 ± 538.0 [#]

*: $P < 0.05$, 与对照组同期比较; #: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患者各时间点肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cr(μ mol/L)					
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d	治疗 7 d	治疗 9 d
干预组	33	183.0 ± 67.0	279.0 ± 79.0 [#]	288.0 ± 76.0 ^{* #}	207.0 ± 34.0 ^{* #}	173.0 ± 31.0 ^{* #}	165.0 ± 29.0 [#]
对照组	33	185.0 ± 62.0	356.0 ± 89.0 [#]	367.0 ± 81.0 [#]	269.0 ± 76.0 [#]	234.0 ± 75.0	224.0 ± 42.0

续表 3 两组患者各时间点肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿量[mL · kg ⁻¹ · h ⁻¹]					
		治疗前	治疗 1 d	治疗 3 d	治疗 5 d	治疗 7 d	治疗 9 d
干预组	33	20.5 ± 6.2	22.3 ± 5.9 [#]	35.8 ± 11.3 ^{* #}	52.6 ± 15.2 ^{* #}	58.5 ± 16.7 ^{* #}	59.3 ± 17.8 ^{* #}
对照组	33	20.5 ± 6.2	19.3 ± 7.8	25.5 ± 8.9 [#]	36.9 ± 10.4 [#]	40.7 ± 11.6 [#]	35.5 ± 12.3

*: $P < 0.05$, 与对照组同期比较; #: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

围为 0.03~5.00 ng/mL, 严格按试剂盒说明进行操作。

1.2.3 其他评价指标 记录患者入院时白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(NE)百分比、动脉血乳酸(Lac)水平、急性生理学和慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等一般资料。观察患者治疗前后尿量、ICU 住院时间, 两组透析治疗患者例数、持续时间及 ICU 住院期间病死例数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布计量资料组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 采用 χ^2 检验进行比较; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 两组患者性别、年龄及入组时感染性休克相关指标(WBC、NE 百分比、PET、Lac), 尿 Kim-1、NAGL 及肾功能指标(Cr、BUN) 比较, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。见表 1。

2.2 两组患者各时间点尿 Kim-1、NAGL 水平及肾功能指标比较

2.2.1 两组患者尿 Kim-1 及 NAGL 水平比较 干预组患者 Kim-1、NAGL 水平变化基本一致, 治疗 1 d 均上升, 从治疗 3 d 开始 Kim-1、NAGL 水平逐渐下降; 干预组治疗 3、5、7、9 d 后, Kim-1、NAGL 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 9 d 两组患者 Kim-1、NAGL 较治疗前下降明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2.2 两组患者尿量及血 Cr 水平比较 干预组患者尿量逐渐增加、Cr 水平逐渐下降, 治疗 3、5、7、9 d 后尿量明显多于对照组, Cr 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗后 Cr 水平及尿量较治疗前缓解不明显。见表 3。

2.3 两组患者的 ICU 住院时间及透析治疗情况比较 干预

组中 5 例患者病死,对照组中 6 例死亡;对照组 ICU 住院时间 $[35.2 \pm 17.5]d$ 明显长于干预组,且对照组中需要透析治疗患者例数、透析治疗次数、透析治疗时间均明显多于干预组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 ICU 住院时间及透析治疗情况比较

组别	n	病死患者 (n)	ICU 住院 时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	透析治 疗患者(n)	透析治 疗次数 ($\bar{x} \pm s, 次$)	透析治 疗时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
干预组	33	5	21.6 \pm 13.6	11	21.6 \pm 13.6	10.6 \pm 1.6
对照组	33	6	35.2 \pm 17.5*	19*	34.5 \pm 18.6*	16.5 \pm 2.4*

*: $P < 0.05$, 与干预组比较。

2.4 两组不良反应情况 两组患者均未出现与药物治疗有关的不良反应。

3 讨论

感染性休克相关 AKI 的发病率与病死率均较高, Kim-1 与 NAGL 被认为是诊断肾损伤的早期指标,其中 NAGL 是脂质运载蛋白家族的成员之一,当肾小管上皮细胞受损时高度表达于肾小管上皮, NAGL 可促进肾脏祖细胞向早期肾小管上皮细胞分化,抑制炎症反应损伤^[7-8]。NAGL 可高度表达于肾损伤患者的血、尿中,采用 ELISA 可检测出。有研究报道, NAGL 诊断 AKI 的灵敏度为 90%, 特异度为 99.5%^[9]。Kim-1 是近年来发现的一种诊断 AKI 的早期标志物, Kim-1 在正常肾脏组织中表达低下,主要表达于缺血-再灌注损伤及毒物损伤的肾小管上皮中,特异度较高^[10]。此外, Kim-1 联合 NAGL 监测可以及时准确地反映患者的肾功能损伤程度,而二者的表达均有时间依耐性。

灯盏花素的主要有效成分为灯盏乙素,经药理研究证实其具有较强的活血化瘀、抗血小板聚集作用,能扩张血管改善微循环,同时灯盏花素还被证实能抑制肾小管上皮细胞坏死、抑制肾脏纤维化^[11-13]。本研究运用灯盏花素的主要目的是改善肾脏局部微循环,促进肾小管上皮细胞功能的恢复^[14]。本研究干预组在给予标准抗感染性休克治疗的基础上运用灯盏花素,尿 Kim-1 及 NAGL 水平恢复较快,干预组患者治疗后 3 d, 尿 Kim-1 与 NAGL 水平明显下降,治疗后 9 d 患者 Kim-1 与 NAGL 水平基本恢复正常,提示灯盏花素可能具有修复损伤肾小管的作用。同时干预组患者尿量、血 Cr 水平等肾功能指标的恢复较对照组快,但是干预组患者 Cr 水平较尿 Kim-1 及 NAGL 恢复慢。

肾功能与感染性休克患者的预后密切相关,需要替代治疗的患者往往预后较差^[15]。本研究中干预组 11 例患者需要透析治疗,对照组 19 例患者需要透析治疗,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),可见灯盏花素能促进肾功能恢复,减少患者的透析治疗;而两组病死率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与本研究样本量较小尚不能体现差异性有关。AKI 的发生导致感染性休克患者 ICU 住院时间延长,加重患者的经济负担,干预组使用灯盏花素后 ICU 住院时间 $[21.6 \pm 13.6]d$ 明显短于对照组 ($P < 0.05$),可见灯盏花素可能通过促进肾功能恢复减少透析治疗时间,从而缩短患者的 ICU 住院时间。

综上所述,感染性休克是 ICU 常见的危急重症,容易并发 AKI,而 AKI 可导致患者住院时间延长,病死率上升。Kim-1 与 NAGL 是肾损伤的早期指标,早期使用灯盏花素干预可促进患者肾功能修复,减少肾脏替代治疗的时间及次数,促进患者病情康复,但是灯盏花素具体通过何种途径修复肾损伤,以

及其对感染性休克患者的预后及患者长期肾功能是否有影响,还需要大样本的临床研究进一步探讨。

参考文献

- [1] He F, Zhang J, Lu ZQ, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury after intracoronary stent implantation [J]. World J Emerg Med, 2012, 3(3): 197-201.
- [2] 杨荣利. 感染性休克所致急性肾损伤的临床和实验研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [3] Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(2): 251-261.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Q Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [5] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204-R212.
- [6] Goh CY, Vizzi G, De Cal M, et al. Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders [J]. Contrib Nephrol, 2011(174): 33-45.
- [7] Haase M, Bellomo R, Devarajan PA, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(6): 1012-1024.
- [8] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2008(241): 89-94.
- [9] 刘永锋, 邵义明, 姚华国, 等. 脓毒症患者肾损伤程度与肾损伤分子-1 表达水平的相关性研究 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(6): 507-509.
- [10] 石艳, 靳英丽, 王艳晶, 等. KIM-1 在 UUO 大鼠肾脏表达的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1545-1548.
- [11] 杨梅, 张岩, 陈必成, 等. 灯盏花素对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的保护作用 [J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(10): 1206-1210.
- [12] 杨梅, 张艳杰, 朱海萍, 等. 灯盏花素对脓毒症模型大鼠急性肾损伤保护作用的实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(12): 1060-1063.
- [13] 何新飙, 赵伟, 闫素英. 持续性肾脏替代治疗在脓毒症诱发多脏器功能失常综合征患者中的应用价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(6): 600-603.
- [14] 蒋波, 姜利, 席修明. 不同生物学标志物对感染性急性肾损伤肾脏替代治疗的预测作用 [J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 187-190.
- [15] 袁莉. CRRT 治疗感染性休克致急性肾功能衰竭的疗效分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(33): 131-132.