

乌司他丁在急性中毒救治中的作用

李 冬 韩文文 卢中秋

[中图分类号] R595

[文献标识码] A

乌司他丁(ulinastatin, UIT)是一种广谱的蛋白酶抑制剂,临床上已经广泛应用于急性胰腺炎、脓毒症休克的治疗、严重创伤和器官移植术中重要器官的治疗和保护等。近几年来,国内外多项研究将乌司他丁应用于百草枯、有机磷和刺激性气体光气、 H_2S 等多种急性化学中毒的救治,本文就其研究进展综述如下。

一、乌司他丁生化与药理学作用

1. 生化性质:乌司他丁是从健康成年男性尿液中分离纯化得到的一种酸性糖蛋白,由143个氨基酸组成,相对分子质量约6700kDa。乌司他丁具有两个活性功能区,两个活性功能区不完全重叠,且具有多种酶的结合位点,是一种典型的Kuniz型的广谱蛋白酶抑制剂,能够抑制多种水解酶活性。

2. 药代动力学:乌司他丁来源于人体,无免疫原性,安全性高。临床主要通过静脉给药,生物利用度为100%,半衰期约为40min,给药后在肾与肝迅速积累,5min达到峰值。药物主要通过肾脏排泄,给药后12h,通过尿液和粪便排泄分别为73.0%和2.3%,30min内在尿中主要以原形排泄,4h后尿中几乎全部为其代谢分解产物。

3. 药理学作用:乌司他丁能有效抑制多种蛋白水解酶和脂类水解酶的活性,并能稳定细胞膜和溶酶体膜,目前被广泛应用于多种水解酶功能亢进引起的胰腺炎和失血性休克的治疗^[1,2]。此外乌司他丁能抑制中性粒细胞活性,减少中性粒细胞蛋白酶的释放,抑制其活性^[3]。动物实验发现,乌司他丁可通过抑制肺组织中性粒细胞和炎性介质的过度释放,从而减轻中性粒细胞介导的炎症反应和氧化损伤,对大鼠急

性肺损伤有一定的保护作用^[4]。临床工作中,乌司他丁也广泛用于各种原因所致的急性肺损伤。乌司他丁还能抑制促凝血酶原激酶的活性,减少血栓形成,从而改善循环和组织灌注,对休克、缺血再灌注损伤的治疗有重要意义^[5]。此外,乌司他丁还具有清除氧自由基,减少炎性因子的释放的药理学作用。研究表明,乌司他丁能够有效地降低促炎因子的生成,降低百草枯中毒大鼠的死亡率,对百草枯的救治有重要意义^[6]。炎性反应在脓毒症所致脏器损害的重要机制,乌司他丁这一药理作用,在临床上也广泛应用于脓毒症的治疗。此外,乌司他丁还能改善免疫功能,可用于肿瘤的辅助治疗。

二、乌司他丁在急性中毒救治中的临床应用

1. 乌司他丁对急性百草枯中毒的干预作用:百草枯是目前使用范围最广的除草剂之一,属二联吡啶类除草剂,对人畜具有极强的毒性。百草枯进入机体,在传递链中起着催化剂的效应,不断地消耗NADPH,生成大量的活性氧,对机体造成氧化损伤。此外,氧化应激损伤产生的大量氧自由基还能直接刺激许多炎性细胞的表达,诱导组织内中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞聚集、浸润,并释放更多炎性因子,进一步加重组织器官损害,形成涉及全身多器官系统的一个炎性反应。对此临床上尚缺乏有效的治疗药物,病死率>50%。孙明莉等^[7]给大鼠50mg/kg的百草枯灌胃染毒制造百草枯急性中毒模型,并用不同剂量的乌司他丁进行干预,发现乌司他丁可以抑制促炎因子TNF- α 的表达,明显减轻百草枯引起的肺出血水肿,延缓百草枯中毒中晚期引起的肺纤维化,并呈现出剂量依赖性。有研究发现,在建立的百草枯中毒家兔急性肺损伤模型中,乌司他丁早期干预可以降低血清血管内皮生长因子(VEGF)水平和改善肺血管通透性,表明乌司他丁对肺血管内皮细胞有一定的保护作用^[8]。此外,乌司他丁还能下调炎性因子热休克蛋白70、NF- κ B、IL-1 β ,上调抑炎因子IL-10的表

基金项目:浙江省医学创新学科计划项目(11-CX26);浙江省中医药重点学科计划项目(2012-XK-A28)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院急诊医学中心

通讯作者:卢中秋,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:

luzq640815@163.com

达^[9,10]。多项研究结果显示,乌司他丁可以提高血清和肺组织抗氧化酶 SOD、GSH - Px、MPO 的活性,减少血清中脂质过氧化产物丙二醛、4 - 羟基壬烯醛的含量,表明乌司他丁对维持百草枯中毒氧化 - 抗氧化平衡具有重要作用^[11,12]。此外,百草枯进入机体后,主要以原形排出体外,肾是主要的排泄器官。对肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞均有局部的损害。研究证实,乌司他丁可以提高肾脏组织 Livin 蛋白的表达,减少细胞凋亡关键酶 caspase - 3 的表达,明显减少肾脏组织凋亡细胞数^[13,14]。狄敏等^[15]给予日本大耳兔腹腔百草枯染毒,发现乌司他丁能通过调节基质金属蛋白酶的表达及炎症因子的释放,增加 TIMP - 1 转录水平,有效地改善心肌细胞功能,减轻心肌损伤。在临床研究方面,一项随机对照试验,将 46 名百草枯中毒患者随机分为两组,常规治疗组和在常规治疗基础上联合应用乌司他丁 30 万 U 每天两次和甲泼尼龙 500mg 每天一次的治疗组,两组患者在入院时的性别、年龄、服毒量、服药后至就诊时间和入院时呼吸窘迫综合征和 MODS 发生率均无统计学差异^[16]。经过治疗后,两组病死率 (69.6% vs 48.4%, $P = 0.025$)、低氧血症发生率 ($P = 0.032$)、ARDS 发生率 ($P = 0.015$)、需要机械通气发生率 ($P = 0.018$)、胸部 CT 表现均存在统计学差异 ($P < 0.05$),证实乌司他丁联合甲泼尼龙对百草枯急性中毒患者具有显著的治疗效果。另外,多项研究结果表明,在常规治疗的基础上加用乌司他丁进行干预能明显减少患者血清中 TNF - α 、IL - 1β 、IL - 6 等炎症因子的表达量^[17,18]。因此可以得出结论乌司他丁对百草枯中毒所致肺、肾、心脏损伤有一定的保护作用,对临床上百草枯中毒患者具有显著的治疗效果,对百草枯的救治有重要意义。

2. 乌司他丁对急性有机磷中毒的干预作用:急性有机磷中毒迄今仍然是我国最常见的急性农药中毒,由于各地医疗水平和条件不同,抢救措施规范性不一,各地救治成功率差别较大,特别是重症有机磷中毒者,因易并发呼吸衰竭和 MODS 而导致预后不良。文献报道,重度有机磷中毒患者在常规治疗的基础上,联合应用乌司他丁治疗,可加快胆碱酯酶活力的恢复,对照组和乌司他丁治疗组在第 7 天两者胆碱酯酶活力存在统计学差异 ($P < 0.05$)^[19]。另外,胆碱酯酶恢复至 80% 所需的时间、并发症事件发生率、住院时间 3 项指标存在统计学差异 ($P < 0.05$)。另有临床研究表明,乌司他丁干预改善重症有机磷农药中

毒患者全血胆碱酯酶、肌酸激酶同工酶、动脉血气、血流动力学、降低呼吸机相关性肺炎、心肌缺血和心律失常发生率,明显降低了重度有机磷患者发生 MODS 的风险和病死率。重度急性有机磷农药中毒的患者治疗过程中应用乌司他丁干预,患者血清中炎症因子 TNF - α 、IL - 6、CRP、ICAM - 1 水平明显下降。因此,笔者推测,在联合应用胆碱酯酶复能药和抗胆碱药物的同时,应用乌司他丁通过抑制全身炎症反应,保护各脏器功能,提高急性有机磷中毒患者的治疗效果。

3. 乌司他丁对急性 H₂S 中毒的治疗作用:H₂S 进入机体后主要影响呼吸链的细胞氧化过程,造成组织缺氧,短时间高浓度吸入 H₂S 可引起以中枢神经系统、呼吸系统为主的多器官功能损害的全身性疾病。笔者的前期实验以 SD 大鼠制造 H₂S 气体急性中毒模型,染毒浓度为 284mg/m³,染毒时间 2h,然后以乌司他丁 10 万 U/kg 进行干预,发现在 2、6、12、24、48h 各时间点肺组织炎症因子蛋白水平和基因水平 TNF - α 、IL - 6、IL - 10 和核因子 NF - κ B 表达均明显降低。另外,机体最重要的内源性二相解毒酶核因子 Nrf2 表达亦明显升高,其下游调控的抗氧化酶 SOD、GSH - Px、CAT、HO - 1、NQO - 1 的活力较 H₂S 气体染毒组明显升高。肺组织病理结果显示,乌司他丁干预后肺组织损伤明显减轻,肺损伤评分较模型组明显降低。覃卫平等关于 H₂S 中毒救治体会,积极防治脑水肿,有效控制肺水肿是抢救成功的关键。乌司他丁能控制炎症介质的过度释放,改善微循环和组织灌注,以乌司他丁 40 万 U/d 分 2 次静脉滴注,连用 1 周,对 H₂S 急性中毒救治有着积极的作用。

4. 乌司他丁对一氧化碳中毒的救治作用:一氧化碳与血红蛋白的亲合力较氧与血红蛋白高 240 倍,人体一氧化碳中毒后产生的临床症状与脑细胞缺氧后能量代谢障碍致脑细胞损伤、细胞毒性损伤、自由基损伤等多种发病机制有关。临床工作中多在早期给予高压氧治疗,并采取降低颅压、防治脑水肿、保护神经细胞等对症综合治疗措施。吕慧汇等的回顾性临床分析将 70 名一氧化碳中毒患者随机分为两组,基础治疗组 (35 例) 与基础治疗加乌司他丁治疗组 (35 例),分别在 1、3、7 天测定两组患者血清中 SOD、GSH - Px、MDA 水平。结果显示,乌司他丁干预组患者治疗有效率 (临床症状消失,患者生活能部分或全部自理) (94.2% vs 80.0%)、显效时间明显优于对照组 (15 ± 3.4 vs 28.1 ± 6.3 h),血清中 SOD、GSH - Px 酶活力水平明显高于对照组,过氧化产物 MDA 低于对

对照组。李湘民等的研究发现一氧化碳中毒患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平明显升高,而乌司他丁可以明显抑制这种升高趋势,对一氧化碳中毒的救治有着重要的临床意义。

综上所述,乌司他丁对急性中毒治疗效果已得到基础研究和临床研究的肯定。然而,乌司他丁作用靶点广泛,其在各个中毒过程中的具体作用靶点还需要基础实验进一步研究,提供更加详细和深入的解毒机制,为临床应用提供更加明确的依据。

参考文献

- 1 Park KH, Lee KH, Kim H, *et al.* The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock[J]. J Korean Med Sci, 2010,25(1):128-134
- 2 Uemura K, Murakami Y, Hayashidani Y, *et al.* Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy[J]. J Surg Oncol, 2008,98(5):309-313
- 3 Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, *et al.* Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil mediated endothelial cell injury[J]. J Leukoc Biol, 2001,69(2):241-247
- 4 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 inhibition of activated leukocytes[J]. Injury, 2005,36(3):387-394
- 5 Aibiki M, Cook JA. Ulinastatin, a human trypsin inhibitor, inhibits endotoxin-induced thromboxane B2 production in human monocytes[J]. Crit Care Med, 1997,25(3):430-434
- 6 陈安宝,梁道明,袁勇,等. 乌司他丁对急性百草枯中毒大鼠炎症因子的影响[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2009,6(21):371-372
- 7 孙明莉,李海峰,袁媛,等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠肺脏病理变化的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2010,12(19):1291-1295
- 8 Song Z, Chen G, Lin G, *et al.* The ultra-early protective effect of

ulinastatin on rabbit acute lung injury induced by paraquat[J]. BMC Emerg Med, 2013,13(Suppl 1):S7

- 9 周从阳,张志坚,罗雅娟,等. 乌司他丁对百草枯染毒大鼠肺组织热休克蛋白 70 和 NF- κ B 的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 4(29):280-283
- 10 赵晓琴,唐静佳,邝晓聪. 乌司他丁对百草枯中毒致急性肺损伤大鼠炎症因子的影响[J]. 中华结核呼吸杂志, 2011, 2(34):143-145
- 11 周从阳,谢妹,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 6(30):457-459
- 12 张志坚,周从阳,龚少峰,等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠氧化应激及核因子 NF- κ B 的影响[J]. 实用临床医学杂志, 2010,8(11):5-8
- 13 张志坚,周从阳,罗雅娟,等. 百草枯中毒大鼠肾组织 Livin 蛋白与 Caspase-3 的表达及干预[J]. 中华急诊医学杂志, 2011,7(20):717-721
- 14 张志坚,周从阳,罗雅娟,等. 乌司他丁对百草枯中毒大鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国急救医学杂志, 2011,8(31):718-721
- 15 狄敏,李莉,兰超,等. 乌司他丁对兔急性百草枯中毒心肌的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2012,6(24):342-345
- 16 孙树印,刘云海,济宁. 乌司他丁联合甲泼尼龙对急性百草枯中毒患者肺损伤的保护作用的研究[J]. 内科急危重症, 2011, 3(17):188-189
- 17 张兆波,李强,李海,等. 早期应用乌司他丁对急性百草枯中毒病死率影响的实验研究[J]. 中国医学创新, 2009,28(6):136-137
- 18 谢东辉,章辉,郑兰荣. 乌司他丁对百草枯中毒全身炎症反应综合征治疗作用及其机制研究[J]. 实用医学杂志, 2008,8(24):1339-1340
- 19 景慧,刘晓璐,王新春. 乌司他丁对重症有机磷中毒患者胆碱酯酶活性的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012,5(46):472-474

(收稿日期:2013-08-26)

(修回日期:2014-05-05)

简讯

《医学研究杂志》入选第 3 届中国精品科技期刊

中国科学技术信息研究所主办的“中国科技论文统计结果发布会”于 2014 年 9 月下旬在北京举行,会上公布了“第 3 届中国精品科技期刊”评选结果。由国家卫生与计划生育委员会主管,中国医学科学院主办,中国医学科学院医学信息研究所承办的《医学研究杂志》入选“第 3 届中国精品科技期刊”。“中国精品科技期刊”由中国科学技术信息研究所每 3 年组织一次评选,旨在遴选出国内质量和水平较高且有一定发展潜力的 300 种科技期刊。“中国精品科技期刊”的评选结果经过严格的定量和定性指标综合分析,其中定量指标包括学术质量水平指标和国际竞争力指标,定性指标包括期刊可持续发展潜力指标。

《医学研究杂志》自创刊以来紧跟医学发展趋势,突出科学性、创新性和实用性,及时追踪医学热点,反映我国医学基础与临床研究的重大进展,促进医学科学领域的学术交流。在此,谨向多年来为《医学研究杂志》的发展做出不懈努力的各位领导、编委、审稿专家以及广大作者和读者致以最衷心的感谢!我们会继续努力,勇于创新,不断提高期刊质量!