

穿心莲内酯联合氨苄青霉素对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠治疗作用的研究

吴 斐 刘新平

摘要 **目的** 探讨穿心莲内酯(AG)联合氨苄青霉素(AMP)对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠的治疗作用及其机制。方法将100只SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、AG组(50mg/kg)、AMP组(200mg/kg)和联合组(AG 50mg/kg + AMP 200mg/kg)共5组,每组各20只。除正常对照组外,其余各组大鼠通过小延髓池注射奈瑟球菌悬液复制脑膜炎大鼠模型。造模后,各组均1次/12小时给药,共给药5次。统计各组大鼠存活率,行症状评分,检测脑组织含水量,ELISA法检测血浆脂多糖和脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量,Western blot法检测脑组织p65、IkB α 蛋白表达。**结果** 与模型组比较,AG组、AMP组、联合组大鼠存活率显著升高($P < 0.01$),症状评分、脑组织含水量显著降低($P < 0.05$),血浆脂多糖和脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量显著降低($P < 0.01$),p65表达显著下调而IkB α 表达显著上调($P < 0.01$)。与AG组和AMP组比较,联合组大鼠存活率显著升高($P < 0.01$),症状评分和脑组织含水量显著降低($P < 0.05$)。与AMP组比较,AG组和联合组血浆脂多糖和脑组织TNF- α 、IL-6含量显著降低($P < 0.05$),p65表达显著下调而IkB α 表达显著上调($P < 0.05$)。**结论** AG联合AMP能够降低奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠病死率,改善神经症状,抑制脑组织水肿。其机制可能与抑制内毒素血症和NF- κ B炎症通路,进而抑制炎症反应有关。

关键词 穿心莲内酯 氨苄青霉素 奈瑟球菌 脑膜炎 炎症

中图分类号 R742 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.026

Therapeutic Effect of Andrographolide Combined with Ampicillin on Neisseria Meningitidis Infected Rats. Wu Fei, Liu Xinping. Fourth Department of Neurology, Handan Central Hospital, Hebei 056008, China

Abstract Objective To investigate the therapeutic effect and mechanism of Andrographolide (AG) combined with Ampicillin (AMP) on neisseria meningitidis rats. **Methods** 100 SD rats were randomly divided into normal control group, model group, AG group (50mg/kg), AMP group (200mg/kg) and combined group (AG 50mg/kg + AMP 200mg/kg), $n = 20$. Except the normal control group, the rats in other groups were injected neisseria suspension into the medulla oblongata to establish the meningitis rat models. After modeling, the drugs were given once per 12 hours for five times. The survival rate of the rats in each group was calculated; the symptom score and the water content of brain tissue were measured; the contents of lipopolysaccharide in plasma and TNF- α , IL-1 β , IL-6 in brain tissue were detected by ELISA method. The expression of P65, IkB α were detected by Western blot method. **Results** Compared with the model group, the survival rate in AG group, AMP group and combined group were significantly increased ($P < 0.01$), and the symptom score and the water content of brain tissue were significantly decreased ($P < 0.05$). The contents of lipopolysaccharide in plasma and TNF- α , IL-1 β , IL-6 in brain tissue were significantly decreased ($P < 0.01$). The expression of P65 was significantly down-regulated while the IkB α was up-regulated ($P < 0.01$). Compared with the AG group and AMP group, the survival rate in combined group was significantly increased ($P < 0.01$), and the symptom score and water content were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the AMP group, the contents of lipopolysaccharide in plasma and TNF- α , IL-6 in brain tissue of AG group and combined group were significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression of P65 was significantly down-regulated while the IkB α was significantly up-regulated ($P < 0.05$). **Conclusion** AG combined with AMP can reduce the mortality rate of neisseria meningitidis rats, improve neurological symptoms and inhibit brain tissue edema. The mechanism may be related to the inhibition of endotoxemia and NF- κ B inflammation pathway, and thus inhibiting inflammatory response.

Key words Andrographolide; Ampicillin; Neisseria; Meningitis; Inflammation

基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1823208091ZC)

作者单位:056008 邯郸市中心医院神经内四科

通讯作者:刘新平,电子邮箱:wwff2012@163.com

细菌性脑膜炎是一种中枢神经系统重度感染性疾病,以急性发热、惊厥、颅内压升高等为主要临床表现,儿童患者居多^[1]。细菌性脑膜炎病死率仍高达20%,并且约30%存活者留有脑麻痹、癫痫、听力损伤、认知障碍等神经系统后遗症^[2,3]。奈瑟球菌是细菌性脑膜炎常见致病菌之一,属革兰阴性菌,其被杀灭解体后,细胞壁中的脂多糖将释放入血而引发内毒素血症,破坏脑组织结构,是导致患者死亡的主要因素^[4,5]。抗生素是临床治疗细菌性脑膜炎的首选方案,但抗生素并不能有效控制脂多糖水平的升高。单用抗生素治疗奈瑟球菌感染脑膜炎效果并不理想^[6]。因此,在合理应用抗生素抗感染治疗的同时,寻找新的辅助治疗药物与治疗方案,对改善细菌性脑膜炎预后具有重要意义。氨苄青霉素(ampicillin, AMP)是临床治疗革兰阴性菌感染脑膜炎的一线用药。穿心莲内酯(andrographolide, AG)是中药穿心莲的主要活性成分,具有良好的抗炎活性和抗菌作用^[7-9]。本研究探讨了AG联合AMP对奈瑟球菌感染脑膜炎的治疗作用及其机制,现将研究结果汇报如下。

材料与方 法

1. 材料:(1)药物与试剂:穿心莲内酯胶囊购自丽珠集团利民制药厂(批号:190527);注射用氨苄西林钠购自齐鲁制药有限公司(批号:6130104BF);脂多糖(货号:H255,批号:20190612)、TNF- α (货号:H052,批号:20190531)、IL-1 β (货号:H002,批号:20190507)、IL-6(货号:H007,批号:20190416)试剂盒(ELISA法)购自南京建成生物工程研究所;p65(货号:K200045M)、I κ B α (货号:K000498P)、 β -actin(货号:K200058M)一抗和IgG二抗(货号:SW1040)购自北京索莱宝科技有限公司。(2)实验动物:SPF级SD系雄性大鼠120只,2周龄,体质量 80 ± 5 g,购自河北医科大学实验动物中心,实验动物许可证号:SCXK(冀)2018-004;实验前适应性饲养3天(温度 25 ± 1 ℃、相对湿度 $60\% \pm 5\%$ 、光照黑暗各12h交替)。(3)奈瑟球菌株由笔者医院微生物室提供,于肉汤培养基中培养24h后(恒温37℃),划线接种于固体培养基,取单菌落接种于肉汤培养基,取对数生长期菌体,0.9% NaCl注射液稀释为浓度 1×10^8 个/升的菌悬液,备用。

2. 动物分组、造模与给药:将100只大鼠按照数字表法随机分为正常对照组、模型组、AG组(50mg/kg)、AMP组(200mg/kg)和联合组(AG 50mg/kg + AMP

200mg/kg)共5组[药物剂量:根据人和大鼠药物剂量换算公式,大鼠剂量为毫克/千克(mg/kg) = $6.3X$ mg/kg(X为人临床剂量)],按照成人体重65kg计算可得,AG大鼠剂量为29.08~65.42mg/kg,AMP大鼠剂量为193.85~387.69mg/kg;并参照蔡媛媛等^[6]报道的大鼠实验剂量,确定本实验AG剂量为50mg/kg、AMP剂量为200mg/kg,每组各20只。参照郦铮铮等^[2]报道,采用小延髓池注射10 μ l奈瑟球菌悬液(浓度 1×10^8 个/升)的方法复制奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠模型。造模后,AG组1次/12小时灌胃给药,AMP组1次/12小时皮下注射给药,联合组1次/12小时灌胃给予AG、皮下注射给予AMP,正常对照组和模型组灌胃给予0.9% NaCl注射液,共给药5次。本研究方案经笔者医院医学伦理学委员会批准,伦理批件号为HDZXLL[K]字2019-016。

3. 各组大鼠存活率统计:分别于造模后第12、24、36、48、60h时统计各组大鼠存活率,60h时正常对照组存活20只、模型组存活0只、AG组存活12只、AMP组存活10只、联合组存活16只。因此,模型组于12h时行各指标检测(大鼠尚未死亡),其余各组于60h时行各指标检测^[6]。

4. 症状评分及脑组织含水量检测:分别随机取正常对照组和模型组各10只、AG组6只、AMP组5只、联合组8只大鼠,参照刘成业等^[10]报道的方法行症状评分:活动和行走未见异常计0分,活动和行走迟缓计1分,直立动作缓慢计2分,不能直立计3分。麻醉后脊椎脱臼处死,取脑组织称重为湿重(W_1),置105℃烤箱至恒重后称量为干重(W_2),含水量(%) = $[(W_1 - W_2) / W_1] \times 100\%$ 。

5. 血浆脂多糖和脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量检测:取各组剩余的大鼠,麻醉后经腹主动脉取血,按照ELISA试剂盒操作说明检测血浆脂多糖含量。脊椎脱臼处死后,取脑组织,去除小脑、脑干,加入9倍量4℃预冷裂解液、研磨匀浆,3000r/min离心15min后取上清液,按照ELISA试剂盒说明检测脑组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量。

6. 脑组织p65、I κ B α 蛋白表达检测:取脑组织匀浆液,4℃、12000 $\times g$ 离心20min后取上清液,提取总蛋白,行凝胶电泳、转膜,5%脱脂牛奶37℃封闭1h后,滴加p65、I κ B α 、 β -actin一抗后4℃过夜,洗膜后滴加二抗、室温孵育1h,洗膜后滴加ECL化学发光溶液显色,以 β -actin为内参半定量p65、I κ B α 相对表达量。

7. 统计学方法:运用 SPSS 15.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素 χ^2 分析,两组间比较采用 *LSD-t* 检验;Western blot 法检测蛋白半定量数据采用单因素方差分析,两组间比较采用 *LSD-t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠存活率比较:正常对照组大鼠 60h 内全部存活,模型组大鼠 24h 内全部死亡;与模型组比较,AG 组、AMP 组、联合组存活率显著升高 ($P < 0.01$);与 AG 组和 AMP 组比较,联合组存活率显著升高 ($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 各组大鼠存活率比较 [$n(\%)$]

组别	12h	24h	36h	48h	60h
正常对照组	20(100)	20(100)	20(100)	20(100)	20(100)
模型组	20(100)	0(0)*	0(0)**	0(0)*	0(0)*
AG 组	20(100)	17(85) Δ	12(60) Δ	12(60) Δ	12(60) Δ
AMP 组	20(100)	15(75) Δ	13(65) Δ	10(50) Δ	10(50) Δ
联合组	20(100)	20(100) $\Delta\#$	18(90) $\Delta\#\#$	16(80) $\Delta\#\#$	16(80) $\Delta\#\#$

与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与 AG 组比较, $\Delta P < 0.01$;与 AMP 组比较, $\#P < 0.01$

2. 各组大鼠症状评分及脑组织含水量比较:与正常对照组比较,模型组大鼠症状评分和脑组织含水量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,AG 组、AMP 组、联合组症状评分和含水量显著降低 ($P < 0.05$);与 AG 组和 AMP 组比较,联合组症状评分和含水量显著降低 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 各组大鼠症状评分及脑组织含水量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	症状评分(分)	含水量(%)
正常对照组($n=10$)	0.00 \pm 0.00	39.88 \pm 2.01
模型组($n=10$)	2.37 \pm 0.39**	48.63 \pm 2.54**
AG 组($n=6$)	1.45 \pm 0.34 $\Delta\Delta$	44.26 \pm 2.38 $\Delta\Delta$
AMP 组($n=5$)	1.62 \pm 0.31 $\Delta\Delta$	45.39 \pm 2.41 Δ
联合组($n=8$)	0.96 \pm 0.22 $\Delta\Delta\Delta\#\#\#$	41.15 \pm 2.26 $\Delta\Delta\Delta\#\#\#$

与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 AG 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 AMP 组比较, $\#P < 0.01$

3. 各组大鼠血浆脂多糖和脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量比较:与正常对照组比较,模型组大鼠血浆脂多糖与脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,AG 组、AMP 组、联合组血浆脂多糖与脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量显著降低 ($P < 0.01$);与 AMP 组比较,AG 组和联合组血浆脂多糖和脑组织 TNF- α 、IL-6 含量显著降低 ($P < 0.05$),详见表 3。

4. 各组大鼠脑组织 p65、I κ B α 蛋白表达比较:与正常对照组比较,模型组大鼠脑组织 p65 表达显著上调而 I κ B α 显著下调 ($P < 0.01$);与模型组比较,AG 组、AMP 组、联合组 p65 表达显著下调且 I κ B α 显著上调 ($P < 0.01$);与 AMP 组比较,AG 组和联合组 p65 表达显著下调且 I κ B α 显著上调 ($P < 0.05$),详见图 1、表 4。

表 3 各组大鼠血浆脂多糖和脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	脂多糖 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
正常对照组($n=10$)	9.24 \pm 1.85	24.53 \pm 3.14	36.08 \pm 5.26	57.46 \pm 6.08
模型组($n=10$)	36.73 \pm 5.81**	77.40 \pm 8.63**	119.46 \pm 13.71**	141.35 \pm 13.92**
AG 组($n=6$)	22.93 \pm 3.79 $\Delta\Delta\#$	38.27 \pm 5.49 $\Delta\Delta\#\#$	56.70 \pm 7.84 $\Delta\Delta$	87.54 \pm 9.62 $\Delta\Delta\#$
AMP 组($n=5$)	28.25 \pm 4.06 $\Delta\Delta$	54.29 \pm 7.05 $\Delta\Delta$	58.16 \pm 9.03 $\Delta\Delta$	104.61 \pm 12.74 $\Delta\Delta$
联合组($n=8$)	15.64 \pm 2.58 $\Delta\Delta\#\#$	32.85 \pm 4.51 $\Delta\Delta\#\#$	49.39 \pm 5.97 $\Delta\Delta$	70.25 \pm 8.34 $\Delta\Delta\#\#$

与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 AMP 组比较, $\#P < 0.05$, $\#\#P < 0.01$

讨 论

细菌性脑膜炎具有多种致病菌,其中奈瑟球菌是最常见的革兰阴性病原菌之一,AMP 是临床治疗革兰阴性菌感染脑膜炎的一线用药,而单用 AMP 治疗效

果并不理想。因此,寻找新的辅助治疗药物与 AMP 联合应用或许是改善奈瑟球菌感染脑膜炎预后的有效途径。AG 是中药穿心莲的主要活性成分,具有抗菌、抗病毒、提高免疫力等多种生物学活性^[11-13]。

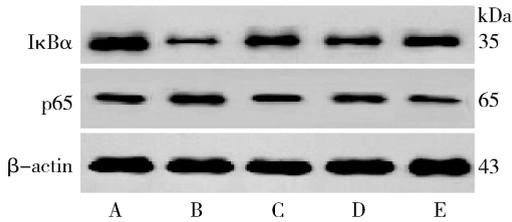


图1 各组大鼠脑组织 p65、IκBα 蛋白表达

A. 正常对照组; B. 模型组; C. AG 组; D. AMP 组; E. 联合组

表4 各组大鼠脑组织 p65、IκBα 蛋白相对表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	p65/ β -actin	IκBα/ β -actin
正常对照组(n=10)	0.18 ± 0.04	0.97 ± 0.21
模型组(n=10)	0.46 ± 0.09**	0.11 ± 0.03**
AG 组(n=6)	0.21 ± 0.05 $\Delta\Delta\#$	0.49 ± 0.10 $\Delta\Delta\#$
AMP 组(n=5)	0.29 ± 0.06 $\Delta\Delta$	0.34 ± 0.07 $\Delta\Delta$
联合组(n=8)	0.14 ± 0.04 $\Delta\Delta\#\#$	0.52 ± 0.12 $\Delta\Delta\#$

与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 AMP 组比较, $\#P < 0.05$, $\#\#P < 0.01$

AG 联合 AMP 治疗奈瑟球菌感染脑膜炎的文献报道尚不多见, 本研究旨在探讨 AG 与 AMP 联合用药能否改善奈瑟球菌感染脑膜炎治疗效果以及提高存活率, 并探索其相关机制。

本研究采用小延髓池注射奈瑟球菌悬液的方法制备脑膜炎大鼠模型, 结果显示未给药干预的模型组大鼠于 24h 内全部死亡, 该结果与杨新娟^[14]的报道一致。单用 AG 或 AMP 治疗、AG 联合 AMP(联合组)治疗能够明显提高奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠存活率, 其中联合组存活率达 80%, 明显高于 AG 组的 60% 和 AMP 组的 50%, 并且联合组大鼠症状评分、脑组织含水量均明显低于 AG 组和 AMP 组; 说明 AG 联合 AMP 对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠具有较好的治疗作用。

奈瑟球菌为革兰阴性菌, 被抗菌药物杀灭导致其解体后, 细胞壁中脂多糖将释放入血。脂多糖做为内毒素, 由 O-特异侧链、核心多糖、类脂 A 3 部分构成, 其中类脂 A 能够与 Toll 样受体 4 结合, 刺激单核细胞和巨噬细胞系统大量释放炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等, 导致系列炎症反应, 引发内毒素血症^[15-18]。NF- κ B 以 p50/p65 二聚体形式存在, 生理状态下与特异性酶抑制剂 IκBα 结合而无生理活性; IκBα 磷酸化使 p50/p65 与 IκBα 解离并位移至细胞核, p65 亚基与 DNA 特异性位点结合而诱导单核、巨噬细胞大量合成炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等, 进而介导炎症反应^[19, 20]。本研究发现, 经 AG 或

AMP 单药治疗、AG 联合 AMP(联合组)能够明显降低奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠血浆脂多糖和脑组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量, 下调 p65 表达并上调 IκBα 表达, 并且联合组和 AG 单药组对糖多糖、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量及 p65、IκBα 表达的调控作用优于 AMP 单药组, 说明 AG 联合 AMP 对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠的治疗作用可能与 AG 抑制内毒素血症和 NF- κ B 炎性通路有关。

综上所述, AG 联合 AMP 能够降低奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠病死率, 改善神经症状, 抑制脑组织水肿, 即 AG 联合 AMP 对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠具有良好的治疗作用, 其机制可能与 AG 抑制内毒素血症和 NF- κ B 炎性通路, 进而抑制炎症反应有关。本研究结果显示, 临床上应用抗生素治疗奈瑟球菌感染脑膜炎的同时, 可以给予抗炎、抑制内毒素血症和缓解脑水肿的药物进行辅助治疗, 或许能够提高治疗效果, 改善患者预后。

参考文献

- 张岩, 李漫时, 刘桂芳, 等. 2013-2016 年济南市急性细菌性脑膜炎及其常见致病菌流行病学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2): 179-184
- 郇铮铮, 陈瑾, 潘珍珍, 等. 槲皮素对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠继发内毒素血症的抑制作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(6): 658-664
- 刘梦迪, 徐发林, 段稳丽, 等. 新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1064-1068
- 杨欢, 邵丽佳, 李佳慧, 等. 细菌性脑膜炎患儿的病原菌分布特征及耐药性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(6): 655-657
- 刘仰东. 抗生素诱导内毒素血症研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(10): 1006-1009
- 蔡媛媛, 黄聚财, 黄芳. 穿心莲内酯对经抗生素治疗引发内毒素血症奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠存活率影响及作用机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3886-3888, 3941
- 童骄, 葛资宇, 蒋黎. 穿心莲内酯以及衍生物的体内分布和抗炎机制研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(8): 180-181
- 王瑶, 周薇, 沈犁, 等. 穿心莲内酯增强庆大霉素对小鼠烧伤创面感染的防治研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(11): 200-205
- 王丽娟, 谌立巍, 何巧, 等. 穿心莲内酯的协同抗菌作用及相关机制研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 45-49
- 刘成业, 周奋, 潘德岳, 等. 褪黑素对新型隐球菌感染脑膜炎大鼠的脑保护作用机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 961-966
- Nie X, Chen SR, Wang K, et al. Attenuation of innate immunity by andrographolide derivatives through NF- κ B signaling pathway

- [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4738-4747
- 12 Gupta S, Mishra KP, Ganju L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide[J]. *Arch Virol*, 2017, 162(3): 611-623
- 13 谢璇, 任莹璐, 张惠敏, 等. 穿心莲内酯的药理作用和应用研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(19): 2809-2812
- 14 杨新娟. 穿心莲内酯对脑膜炎奈瑟球菌感染大鼠继发内毒素血症的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(3): 58-60
- 15 韩飞, 郑琼芝, 邝泽建. 根皮素对脂多糖诱导的内毒素血症的保护作用[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(5): 622-624
- 16 白光振, 张成生, 陈鹏, 等. 紫草素对脂多糖诱导的小鼠肺损伤的保护作用[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(10): 64-68
- 17 罗文涓, 陶俊宇, 杨剑, 等. 辣蓼黄酮对脂多糖诱导下 RAW264. 7 细胞活性氧及炎性因子分泌的影响[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(8): 1-6
- 18 蔡智慧, 吴琼, 王晋, 等. 栀子苷下调 Toll 样受体 4 表达并拮抗脂多糖诱导的小胶质细胞炎症反应[J]. *解剖学杂志*, 2017, 40(5): 549-552
- 19 杜成成, 尹婷, 任如静, 等. 基于脂多糖-Toll 样受体 4 信号通路抗内毒素血症机制研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(12): 1107-1112
- 20 Yazdi S, Naumann M, Stein M. Double phosphorylation-induced structural changes in the signal-receiving domain of I κ B α in complex with NF- κ B[J]. *Proteins*, 2017, 85(1): 17-29

(收稿日期: 2020-06-16)

(修回日期: 2020-07-20)

上尿路结石致尿脓毒血症的早期预警因素分析

赵贵成 储永波 叶盟 张开能 张涛 柯昌兴

摘要 **目的** 探讨上尿路结石致尿脓毒血症(US)的血液检测和影像检查的早期预警因素。**方法** 回顾性分析 2016 年 12 月~2019 年 12 月于笔者医院收治的上尿路结石并发 US 患者 60 例的血液及影像学资料,另选同期住院上尿路结石并尿路感染患者 309 例为对照组,通过单因素分析和多因素 Logistic 回归分析评价上尿路结石致 US 的危险因素。**结果** 单因素分析结果显示,性别、患侧肾积水平均 CT 值、血 WBC、血 NEU、血 Cr、尿 NIT 阳性、PCT、IL-6、CRP、泌尿系 CT 肾输尿管周围毛糙渗出以及泌尿系彩色超声显示肾积水回声混杂,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,PCT、IL-6、患侧肾积水 CT 平均值以及泌尿系 CT 显示肾输尿管周围毛糙渗出是上尿路结石导致 US 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,PCT 为 1.13 μ g/L、IL-6 为 9.27ng/L 时约登指数最大,对应的曲线下面积(AUC)分别为 0.977 和 0.897,敏感度分别为 95.0% 和 91.6%,特异性分别为 98.3% 和 79.0%。**结论** PCT、IL-6、患侧肾积水 CT 平均值高以及泌尿系 CT 显示肾输尿管周围毛糙渗出,是上尿路结石导致 US 的独立危险因素,联合血液检测和影像检查分析对早期发现、及时诊治上尿路结石导致的 US 意义重大。

关键词 上尿路结石 尿源性脓毒血症 危险因素

中图分类号 R691.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.027

Analysis of Early Multiple Warning Risk Factors in Urinary Sepsis Induced by Upper Urinary Tract Calculi. Zhao Guicheng, Chu Yongbo, Ye Meng, et al. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650101, China

Abstract Objective To explore the multiple risk factors in urinary sepsis(US)induced by upper urinary tract calculi. **Methods** The clinical data of 60 patients with upper urinary tract calculi complicated with US in our hospital from December 2016 to December 2019 were analyzed retrospectively, and 309 patients with upper urinary tract calculi complicated with urinary tract infection were set as the control group. Single factor analysis and Logistic regression analysis were performed to screen the risk factors of urinary sepsis induced by upper urinary tract calculi. **Results** Univariate results showed that sex, mean CT attenuation value of hydronephrosis, WBC, NEU, serum creatinine, urine nitrite positive, PCT, IL-6, CRP, roughness and exudation around kidney and ureter showed by CT scan of urinary system, and mixed echo of hydronephrosis showed by ultrasound were associated with urinary sepsis induced by upper urinary tract calculi, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that PCT, IL-6, roughness and exudation around kidney and ureter showed by CT scan of urinary system, and mixed echo of hydronephrosis showed by ultrasound were the independent risk factors for US in patients with upper urinary tract calculi. Subject operating characteristic curve analysis showed that the Yoden index was the largest when PCT was 1.13 μ g/L and IL-6 was 9.27ng/L. The area under the curve were 0.977 and

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科

通讯作者:柯昌兴,电子邮箱:kene126@126.com