

血必净对烧伤合并急性肾损伤中的临床疗效及部分机制探析

黄玉平 陈志忠 陈 红

(南京军区福州总医院第地一附属医院<九五医院>,福州,351100)

摘要 目的:观察血必净对烧伤合并急性肾损伤的临床作用,并探析相关作用机制。方法:对本院2012年9月至2015年9月85例不同程度烧伤患者资料进行回顾性分析,根据不同是否使用血必净将85例患者分为治疗组(使用血必净)39例,余下46例设为常规组(未使用血必净),同时将25例健康体检者设为对照组,分别采集3组尿液和血液,检测尿KIM-1及NAG水平及血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平。结果:1)与健康对照组相比,烧伤合并肾损伤患者BUN及Cr明显升高,具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和常规组,治疗前BUN及Cr比较无统计学意义($P > 0.05$),经过治疗后治疗组BUN及Cr下降的趋势较常规组明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2)治疗前相比,治疗后治疗组和常规治疗组患者尿KIM-1及NAG水平均有明显下降($P < 0.01$),其中治疗组上述指标均显著低于常规治疗组($P < 0.05$)。3)尿KIM-1与BUN、Cr均呈正相关关系;尿NAG与BUN、Cr亦呈正相关关系,尿KIM-1与尿NAG也具有正相关性,结论:血必净对烧伤患者合并急性肾损伤具有理想疗效,其机制可能与降低尿KIM-1和NAG的表达有关。

关键词 烧伤;急性肾损伤;肾损伤因子-1;N-乙酰- β -葡萄糖苷酶;血必净注射液

Curative Effect and Mechanism of Xuebijing Injection on Burn Injury Complicated with Acute Kidney Injury

Huang Yuping, Chen Zhizhong, Chen Hong

(First Affiliated Hospital to Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command
<Ninty-Fifth hospital>, Nanjing 351100, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect and mechanism of Xuebijing injection in burn injury complicated with acute kidney injury. **Methods:** A total of 85 patients (enrolled during September 2012 to September 2015) with different degrees of burning were retrospectively analyzed, and were divided into observation group (used Xuebijing injection, 39 cases) and conventional group (unused Xuebijing injection, 49 cases). Also, 25 healthy people were set as control group. To collect urine and blood, detect urine KIM-1, NAG levels and blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr) levels in the three groups. **Results:** 1) compared with healthy group, BUN and Cr increased significantly in patients with burning injury complicated with renal injury, ($P < 0.05$). Before treatment, BUN and Cr were of no statistical difference in the observation group and conventional group, ($P > 0.05$). After treatment, the downward trend of BUN and Cr in the observation group were more obvious than than of the healthy group, and the differences were with statistically significance ($P < 0.05$). 2) after treatment, urinary KIM-1 and NAG levels were significantly decreased in the observation group and conventional group ($P < 0.01$), and the indexes of observation group were significantly lower than that of the conventional treatment group ($P < 0.05$); 3) urine KIM-1 were both positive correlated with BUN and Cr, and also, urine NAG had positive correlation with BUN and Cr, and urine NAG also had positive correlation with urine KIM-1. **Conclusion:** Xuebijing injection has an ideal curative effect for patients with burns and acute kidney injury. This might be related to its inhibition on the expression of urine NAG and KIM-1.

Key Words Burns; Acute kidney injury; Kidney injury molecule-1; N-acetyl-beta-glycosidase; Xuebijing injection

中图分类号:R278;R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.12.015

急性肾衰竭是严重烧伤的并发症并导致死亡率增加的重要因素之一^[1],根据急性肾损伤国际组织(AKIN)诊断标准对AKI的诊断标准:48 h内Cr水平升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$)或超过基础值的1.5倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在

7 d之内或持续6 h尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ^[2]。由于影响Cr结果因素较多,为了缓解烧伤患者的症状,早期发现及早干预以延缓甚至逆转肾功能损害尤为重要。KIM-1是近年来发现的一种新的跨膜糖蛋白,在正常肝、肾、脾微量表达,而在缺血及肾毒性

损伤后的肾去分化近曲小管上皮细胞中表达显著增强^[3-4]。NAG 是肾小管损害的指标,也是小管功能改变的指标,研究发现尿 NAG 比其他指标有更高的特异性及敏感性^[5-6]。

血必净由赤芍、川芎、丹参、红花及当归五种中药组合而成,具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪,据目前研究可知血必净具有明显抗内毒素作用,临床中我们发现血必净对烧伤合并肾损伤患者具有明显的肾功能保护作用,可明显降低患者的 Cr 水平,有文献认为血必净作用途径与多种细胞因子相关,因此我们提出设想:血必净发挥肾保护疗效是否通过 KIM-1 及 NAG 进行桥接? 本文将检测不同程度烧伤患者尿中 KIM-1 和 NAG 水平,进一步研究血必净治疗 AKI 的疗效及部分机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2012 年 10 月至 2014 年 9 月在我院就诊的 85 例烧伤合并 AKI 的患者的资料进行回顾性分析,根据不同是否使用血必净将 85 例患者分为治疗组(使用血必净)39 例,余下 46 例设为常规组(未使用血必净),其中男 46 例,女 39 例,平均年龄(35.8 ± 6.7)岁。同时将 25 例健康体检者设为对照组,其中男 15 例,女 10 例,平均年龄(36.3 ± 6.4)岁,均无肝、肾、心血管、血液及内分泌系统病史。2 组患者在性别、年龄等一般情况方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:1) 烫伤原因均为热水烫伤火焰烧伤;2) 烧伤后至入院时间不超过 6 h;3) 年龄在 12 ~ 60 岁。排除标准:1) 化学试剂等烧伤;2) 烧伤后入院时间超过 6 h;3) 年龄小于 12 岁或大于 60 岁;4) 既往有心脏病、肾功能不全者;5) 入院前接受血必净治疗者。

1.3 治疗方法 2 组治疗组患者均接受常规抗感染、清创、营养支持、补液等处理,治疗组患者在常规处理方案基础上加用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批号为 06072101) 50 mL + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,3 次/d,连续使用 7 d。

1.4 方法

1.4.1 标本采集 患者入院收集尿液(中间段)10 mL,以 1 500 r/min 离心 10 min,取上清 2 mL 置于 EP 管中,保存于 -20 °C,集中测定 KIM-1 和 NAG。同时采集血液做血常规检查,主要检查指标为血 BUN、SCr、WBC、ALT、AST 等。

1.4.2 检测方法 收集健康对照组,治疗组及常规

组患者治疗前及治疗后连续 24 h 尿液,在 4 °C 14 000 rpm 条件下离心 5 min,用高压枪头吸取离心后的上清液,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,人肾损伤分子-1 酶联免疫分析试剂盒(上海联硕生物科技有限公司,货号 BS-1140),N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)ELISA 检测试剂盒(上海酶联实业有限公司,货号 ELISA-05271),操作步骤严格按照说明书进行,试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供,显色后采用 492 nm 波长,TMB 反应产物检测需要 450 nm 波长。检测时一定要首先进行空白孔系统调零,用测定标本孔的吸收值与一组阴性标本测定孔平均值的比值(P/N)表示。以空白对照孔调零后测各孔 OD 值,若大于规定的阴性对照 OD 值的 2.1 倍,即为阳性。

1.5 统计学方法 对本组研究的数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,采用 t 检验,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布则采用两个独立样本秩和检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血生化指标 治疗组患者、对照组的 BUN 值分别为(4.94 ± 1.96) mmol/L 和(4.24 ± 0.78) mmol/L,Cr 值分别为(105.88 ± 21.93) μmol/L 及(18.73 ± 5.62) μmol/L,结果显示,与健康对照组相比,烧伤合并肾损伤患者 BUN 及 Cr 明显升高,具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和常规组,治疗前 BUN 及 Cr 比较无统计学意义($P > 0.05$),经过治疗后治疗组 BUN 及 Cr 下降的趋势较常规组明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组 BUN、Cr 测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
健康对照组	25	-	4.24 ± 0.78	18.73 ± 5.62
治疗组	39	治疗前	4.89 ± 2.15*	113.24 ± 15.43*
		治疗后	4.39 ± 0.85* [△]	57.62 ± 18.35* [△]
常规组	46	治疗前	5.02 ± 1.01*	102.88 ± 21.93*
		治疗后	4.53 ± 1.63*	84.83 ± 18.05*

注:*表示与健康对照组比较 $P < 0.05$;[△]表示与常规组治疗后比较 $P < 0.05$ 。

2.2 尿 KIM-1 和 NAG 水平 对不同治疗组患者 24 h 尿液中 KIM-1 和 NAG 进行 ELISA 检测结果显示:2 组治疗组患者治疗前尿液中 KIM-1 和 NAG 表达无明显差异,但与健康对照组相比,治疗组患者治疗前的 KIM-1(43.20 ± 8.89) pg/mL vs (16.81 ± 3.01) pg/mL, $|t| = 5.24, P = 0.002 4 < 0.05$ 、NAG

(102.99 ± 20.39) pg/mL vs (42.91 ± 6.49) pg/mL, |t| = 4.67, p = 0.001 1 < 0.05), 表达均明显增加; 经过血必净注射液治疗后治疗组的 KIM-1 (25.59 ± 4.79) pg/mL vs (43.20 ± 8.89) pg/mL, |t| = 8.92, P = 0.000 9 < 0.001)、NAG (49.33 ± 9.67) pg/mL vs (102.99 ± 20.39) pg/mL, |t| = 6.67, P = 0.000 8 < 0.001), 表达显著低于治疗前, 也低于常规组治疗后 (P < 0.05) 见图 1 及图 2。

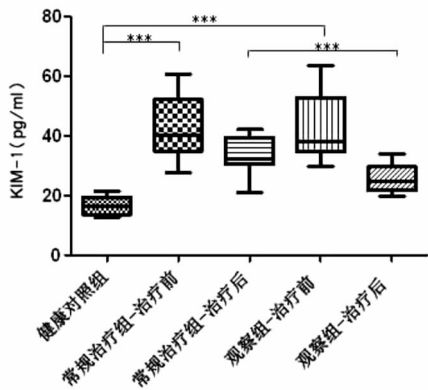


图 1 不同治疗组患者 24 h 尿液中 KIM-1 对比

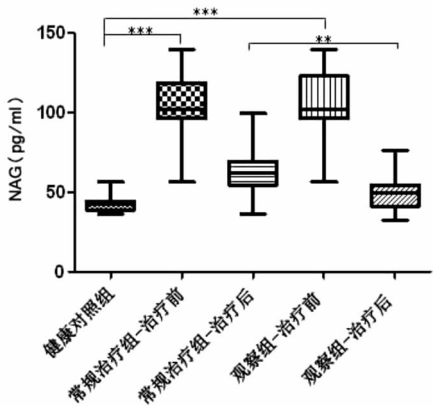


图 2 不同治疗组患者 24 h 尿液中 NAG 对比

2.3 烧伤合并肾损伤患者尿 KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 相关性分析 尿 KIM-1 与 BUN、Cr 均呈正相关关系; 尿 NAG 与 BUN、Cr 亦呈正相关关系, 尿 KIM-1 与尿 NAG 也具有正相关性, 结果见表 2 及图 1。

3 讨论

随着血必净在 90 年代的问世, 更为凸显活血化瘀法在治疗烧伤及其合并症的优势, 血必净是经典方血府逐瘀汤的现代合成, 其主要成分是赤芍、川芎、丹参、红花及当归, 均具有显著的活血化瘀之功。肾脏是严重烧伤后并发的多器官衰竭的主要受损靶器官之一, 病理学认为烧伤后由于微血管的血流变学发生变化、舒缩功能减弱、血管通透性增高, 以及炎症反应、烧伤引起的休克所致的重要器官的缺血

等原因, 均可引起 AKI。Colpaert K^[7-10] 等认为由于烧伤后自身产生的毒素如肌红蛋白等、肾毒性物质以及机体急性代谢障碍、感染和氧自由基损伤等引起肾脏损伤, 导致急性肾衰竭。现代药理学发现^[11-13]: 活血化瘀的中药能够通过减弱血小板的黏附聚集功能, 抑制成纤维细胞合成胶原而明显改善微循环, 可以通过改变通过改变毛细血管的通透性, 减少促炎递质的分泌, 促进炎症物质的吸收, 于此同时, 活血化瘀类中药可通过增强网状内皮细胞吞噬和吸附炎症反应因子的能力而发挥修复受损组织的功能。因此血必净可以通过改善微循环、清除烧伤后产生的毒害物质, 降低烧伤所致的病理性损伤, 从而对机体的肾脏发挥保护作用。

表 2 烧伤合并肾损伤患者 KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 相关性分析

指标	KIM-1		NAG	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN	0.207 *	<0.05	0.221 *	<0.05
Cr	0.475 **	<0.01	0.509 **	<0.01
KIM-1	-	-	0.796 **	<0.01

注: * 在 0.05 水平 (双侧) 上显著相关; ** 在 0.01 水平 (双侧) 上显著相关。

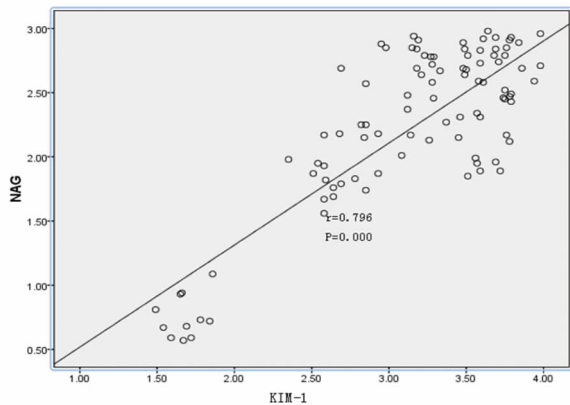


图 3 尿 KIM-1 与 NAG 相关性分析

一般情况下, 肾功能检查基本以 Cr、BUN 以及尿液为主, 但由于肾脏具有强大的贮备功能, 这些常用的指标升高的较晚, 不能充分诊断患者的肾功能损伤情况。近几年研究发现^[14-15], 在病理组织学发现肾毒性改变之前尿 KIM-1 即表现出高表达, 顺铂、叶酸造影剂等引起急性肾小管坏死发现均能使 KIM-1 的表达升高, 这些研究表明, KIM 作为肾小管近曲小管上皮细胞的一种跨膜蛋白, 可能更早的参与到肾脏损伤与修复中, 更有利于早期诊断 AKI, 其应用价值优于 BUN 和 Cr。NAG 作为近年来研究比较多的一个检测肾脏病变的酶, 是一种细胞内溶酶体酶, 以肾近曲小管含量最高, 正常情况下一般不易

被肾小管滤过,当近曲小管上皮细胞受损时,溶酶体破裂释放 NAG,是反映肾小管损害的特异性敏感指标^[15-16]。本研究表明,在烧伤合并肾损伤患者中,NAG 水平明显上升。因此我们认为尿液中 KIM-1 及 NAG 对于肾功能的评估具有较强的敏感性,我们在实验中发现烧伤合并肾损伤患者尿液中 KIM-1 及 NAG 均明显高于健康对照组,经过治疗干预后患者 KIM-1 及 NAG 在尿液中的浓度均有所下降,其中使用血必净的治疗组下降的趋势较常规组明显。因此我们认为血必净可明显抑制烧伤导致的瀑布样效应,抑制炎症反应递质的产生,抑制异常增加的血管通透性,修复受损的组织细胞及器官。

研究中我们对 KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 进行了相关性分析,结果表明,KIM-1 和 NAG 与 BUN、Cr 呈正相关,对 KIM-1 和 NAG 也做了相关性分析,二者之间的相关性系数达 0.796, $P < 0.01$,提示两者可以联合使用作为急性肾损伤早期的评估指标,且血必净对烧伤患者合并急性肾损伤具有理想疗效,其机制可能与降低尿 KIM-1 和 NAG 的表达有关。

参考文献

[1] Lopes JA, Jorge S, Neves FC, et al. Acute renal failure in severely-burned patients[J]. Resuscitation, 2007, 73(2):318.

[2] Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(6):1314-1319.

[3] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 290(2):517-529.

[4] van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease[J]. J Pathol, 2007, 212(2):209-217.

[5] Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury[J]. Kidney Int, 1999, 56(5):1627-1637.

[6] 姜疆, 刘毅. 严重烧伤后肾功能与损伤机制的研究进展[J]. 临床军医杂志, 2007, 35(3):456-459.

[7] Colpaert K, Hoste E A. Acute kidney injury in burns: a story of volume and inflammation[J]. Crit Care, 2008, 12(6):192.

[8] Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality[J]. Burns, 2010, 36(2):205-211.

[9] Coca SG, Bauling P, Schiffner T, et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(4):517-523.

[10] 蔡晓燕, 林联铎, 冯裕董, 等. 急性肾损伤 RIFLE 与 AKIN 标准在重度烧伤患者中的对比研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(19):3191-3193.

[11] 詹冰, 朱家潭, 束斌, 等. 血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1):14-16.

[12] 吴月艳. 血必净对严重烧伤患者凝血功能的保护作用[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5):113-114.

[13] 陈明, 陈睿璇, 黄勇波. 血越净注射联合抗生素治疗外科感染性疾病 46 例[J]. 中国药业, 2010, 19(9):63-65.

[14] Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality[J]. Burns, 2010, 36(2):205-211.

[15] Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2008, 109(4):c192-197.

(2015-08-16 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1889 页)

[8] 刘良, 王建华, 侯宁, 等. 党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究 VI: 党参部位提取物 VII- II 对胃分泌、胃血流与胃肠运动的影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(4):20-23.

[9] 韩朴生, 姜明瑛, 徐秋萍. 党参提取物对大鼠实验性胃溃疡和胃黏膜防御因子的影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(1):19.

[10] 刘良, 王建华, 侯宁, 等. 党参及其有效成分抗胃黏膜损伤作用与机制研究 V: 党参部位提取物 VII- II 对胃组织前列腺素含量的

影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(3):9.

[11] 戴建林. 灭幽灵治疗消化性溃疡伴幽门螺杆菌阳性 40 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(9):551.

[12] 张琳, 杨连久, 杨李君. 幽门螺杆菌与慢性萎缩性胃炎发病关系与防治研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(9):521.

[13] 朱生梁, 何玉辉, 叶洁星, 等. 健胃茶抗消化性溃疡复发的研究[J]. 中国中医急症, 1996, 5(6):258-259.

(2015-09-29 收稿 责任编辑:张文婷)