

促红细胞生成素联合前列地尔治疗急性肾损伤疗效观察

刘 斌¹⁾, 李聘丹¹⁾, 钱 净²⁾, 杨 玲¹⁾, 于俊超¹⁾, 姜晓岚¹⁾, 白 帆¹⁾

(1) 昆明医科大学附属甘美医院血液净化中心; 2) 医学检验中心, 云南 昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨促红细胞生成素 (EPO) 联合前列地尔治疗急性肾损伤 (AKI) 的疗效. **方法** 将 2009 年 6 月至 2013 年 10 月间昆明医科大学附属甘美医院血液净化中心住院患者 120 例, 符合 AKI 的 AKIN 诊断标准而入组. 对照组 30 例, 仅常规血液透析 (HD) 治疗; 观察组分为: (1) 联合用药组 30 例: 在对照组基础上加用 EPO 3 000 U 皮下注射 3 次/周, 前列地尔 20 μ g 静脉滴注, 1 次/d, 用药 14 d; (2) EPO 组 30 例: 在对照组基础上予 EPO 3 000 U 皮下注射, 3 次/周, 用药 14 d; (3) 前列地尔组 30 例: 在对照组基础上予前列地尔 20 μ g 静脉滴注, 1 次/d, 用药 14 d. 以上 4 组共观察 28 d, 记录每组患者尿量变化情况, 分别在入组第 4 天、第 8 天、第 15 天送检血肌酐 (Crea), 尿 NGAL、尿 IL-18. **结果** (1) 与对照组相比较, 联合用药组少尿期持续时间较短 (5 ± 0.8) d vs (10 ± 2.3) d, 血肌酐恢复至正常所需时间较短 (10 ± 1.1) d vs (16 ± 2.3) d, $P < 0.05$; 尿 NGAL、尿 IL-18 亦均存在统计学意义 ($P < 0.05$); (2) 与对照组相比, 前列地尔组、EPO 组尿 NGAL、尿 IL-18 在统计学意义 ($P < 0.05$); 但 EPO 组与前列地尔组间尿 NGAL、尿 IL-18 无统计学意义 ($P > 0.05$); (3) 联合用药组与 EPO 组、前列地尔组比较, 尿 NGAL 有统计学意义 ($P < 0.05$). 但尿 IL-18 无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** (1) EPO 联合前列地尔治疗 AKI, 较单纯 HD 治疗可缩短少尿期时间和肾功能恢复所需时间, 促进受损肾小管上皮细胞的增生修复, 可在临床推荐; (2) 在 HD 基础上, 单独应用 EPO 或前列地尔疗效优于单独应用 HD 治疗 AKI. (3) 联合应用 EPO 与前列地尔治疗 AKI 疗效优于单独应用 EPO 或前列地尔.

[关键词] 急性肾损伤; 促红细胞生成素; 前列地尔

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0091-05

The Protective Effects of Recombinant Human Erythropoietin Combined with Alprostadil in Treatment of Acute Kidney Injury

LIU Bin¹⁾, LI Dan-dan¹⁾, QIAN Jing²⁾, YANG Ling¹⁾, YU Jun-chao¹⁾, JIANG Xiao-lan¹⁾, BAI Fan¹⁾

(1) Blood Purification Center; 2) Dept. of Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) combined with alprostadil in treatment of acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 120 hospitalized patients with AKI (AKIN) who meet the diagnostic criteria and classification were enrolled in this study. The enrolled patients were randomly divided into 4 groups: control group, combination group, EPO group and Alprostadil group, with 30 cases in each group. Patients in the control group were only given routine hemodialysis treatment, patients in the EPO group were treated with rHuEPO subcutaneously injection of 3 000 U tiw for 14 days, patients in the Alprostadil group were treated with alprostadil intravenous infusion of 20 μ g qd for 14 days, and patients in the combination group were given rHuEPO subcutaneously injection of 3 000 U tiw and alprostadil intravenous infusion of 20 μ g qd for 14 days. The above four groups were observed for 28 days, the changes in urine volume in patients in each group were recorded, and the serum creatinine and urinary NGAL, IL-18 were detected

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 (2009CD209)

[作者简介] 刘斌 (1962~), 男, 云南个旧市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事肾脏病及血液净化研究工作.

on the 4th, 8th and 15th day. **Results** (1) The oliguria period in the combined treatment group was shorter than the control group (5 ± 0.8) days, vs (10 ± 2.3) days, with a significant difference ($P < 0.05$). The serum creatinine returned to normal time in the combined treatment group was shorter than the control group (10 ± 1.1) days, vs (16 ± 2.3) days, with a significant difference ($P < 0.05$). The urine NGAL and IL-18 had statistically significant difference between groups ($P < 0.05$). (2) Compared with the control group, the urine NGAL and IL-18 had statistically significant difference with the EPO group and Alprostadil group ($P < 0.05$), while the urine NGAL and IL-18 had no statistically significant difference between the EPO group and Alprostadil group. (3) The urine NGAL in combination group had statistically significant difference with the EPO group and Alprostadil group ($P < 0.05$), but the urine IL-18 had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** (1) For acute kidney injury patients, rHuEPO combined with prostaglandin in treatment of acute kidney injury can shorten oliguric stage, spend less time on renal function recovery, which can be recommended in clinical. (2) On the basis of hemodialysis (HD), single use of EPO or Alprostadil has better effects than single use of HD in treatment of AKI. (3) Combination of EPO and Alprostadil has better effects than single use of EPO or Alprostadil in treatment of AKI.

[**Key words**] AKI; Recombinant human erythropoietin; Alprostadil

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 一种常见的临床问题, 可导致严重临床后果和巨额医疗费用, 这与对其发病机制、早期诊断和抢救治疗认识不足有关。为此, 2007 年急性肾损伤诊断网络工作组 (acute kidney injury network, AKIN) 及 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease improving global outcomes, KDIGO) 指南均推荐血清肌酐和尿量作为 AKI 诊断的标志物, 近来还发现 AKI 早期诊断生物标志物包括尿中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) 及尿白介素 -18 (IL-18)。但对 AKI 抢救、治疗措施除血液净化等肾脏替代治疗外, 尚无公认的药物治疗方法。本研究主要通过血液透析 (hemodialysis, HD) 治疗基础上, 探讨应用促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 联合前列地尔治疗 AKI 的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将 2009 年 6 月至 2013 年 10 月住院患者中符合 AKI 的 AKIN 诊断标准而入组, 共计 120 例, 其中男性 57 例, 女性 63 例, 年龄 14~80 岁。全部患者在病程中进行 HD 治疗, 每周 3 次。随机分为 4 组, 每组在性别、年龄构成等均无显著性差异。对照组 30 例, 仅给予常规 HD 治疗; 观察组分为: (1) EPO 组 30 例: 在对照组治疗的基础上加用 EPO 3 000 U 皮下注射, 3 次/周, 用药 14 d; (2) 前列地尔组 30 例: 在对照组治疗的基础上加

用前列地尔 20 μ g 静脉滴注, 1 次/d, 用药 14 d; (3) 联合用药组 30 例: 在对照组治疗的基础上加用 EPO 3 000 U 皮下注射, 3 次/周, 前列地尔 20 μ g 静脉滴注, 1 次/d, 用药 14 d。

1.2 研究方法

以上 4 组共观察 28 d, 记录每组患者尿量变化情况, 分别在入组当天、第 4 天、第 8 天、第 15 天抽血查血清白蛋白、血红蛋白、BUN、Crea, 送检尿常规及尿 NGAL、尿 IL-18。

检验方法: 尿素测定 (BUN): 使用 OLYMPUS AU5421 生化分析仪进行尿素酶法检测; 血清肌酐测定 (Scr): 使用 OLYMPUS AU5421 生化分析仪运用碱性苦味酸比色法检测; 血红蛋白 (Hb): 使用 sysmex XT-4000i 血细胞分析仪使用仪器法 (SLS 比色法); 中性粒细胞明胶酶脂质相关运载蛋白 (NGAL) 及白介素 -18 (IL-18): 使用芬兰蕾博 (ASCENT) 酶标仪运用酶联免疫吸附试验 (ELISA 法) 检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 软件包进行分析, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组少尿持续时间及血肌酐恢复到正常所需要时间的比较

联合用药组少尿期持续时间比对照组短 (5 ± 0.8) d vs (10 ± 2.3) d, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 联合用药组血肌酐恢复至正常所需时间较对照组短 (10 ± 1.1) d vs (16 ± 2.3) d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 各组受试者不同时间点尿 NGAL 水平

与对照组相比, 前列地尔组、EPO 组、联合用药组在入组当天尿 NGAL 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 入组第 4 天, 第 8 天、第 15 天尿 NGAL 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 前列地尔组与 EPO 组在第 4、8、15 天尿 NGAL 相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合用药组与前列地尔组在第 4、8、15 天尿 NGAL 相比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合用药组与 EPO 组在第 4、8、15 天尿 NGAL 相比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 各组受试者不同时间点尿 IL-18 水平

与对照组相比, 前列地尔组、EPO 组、联合用药组在入组当天尿 IL-18 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 入组第 4 天, 第 8 天、第 15 天尿 IL-18 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 前列地尔组与 EPO 组在第 4、8、15 天尿 IL-18 相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合用药组与前列地尔组尿 IL-18 在第 4、8、15 天相比较差异无统计学意义 ($P >$

0.05); 联合用药组与 EPO 组在第 4、8、15 天相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3.

2.4 各组受试者不同时间点 BUN 水平

联合用药组较对照组在入组第 4 天 BUN 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(14 ± 3.2) mmol/L vs (16 ± 2.7) mmol/L]; 第 8 天 BUN 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(10 ± 1.6) mmol/L vs (13 ± 2.3) mmol/L]; 第 15 天 BUN 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(4.7 ± 1.2) mmol/L vs (10 ± 2.8) mmol/L], 见表 4.

2.5 各组受试者不同时间点 Crea 水平

联合用药组较对照组在入组第 4 天 Crea 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(562 ± 27.8) μ mol/L vs (614 ± 22.6) μ mol/L], 第 8 天 Crea 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(164 ± 18.6) μ mol/L vs (332 ± 19.8) μ mol/L]、第 15 天 Crea 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) [(78 ± 10.2) μ mol/L vs (132 ± 15.6) μ mol/L], 见表 5.

与对照组相比, 前列地尔组、EPO 组、联合用药组在入组第 4 天、第 8 天、第 15 天血清白蛋白、血红蛋白、尿常规均差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

表 1 少尿持续时间及肌酐恢复到正常所需要时间 [d, ($\bar{x} \pm s$)]

Tab. 1 The oliguria duration and the time required for recovering serum Crea to normal levels [d, ($\bar{x} \pm s$)]

组 别	少尿期持续时间	血肌酐恢复至正常所需时间
对照组	10 ± 2.3	16 ± 2.3
前列地尔组	8 ± 2.7	12 ± 1.3
促红素组	8 ± 3.2	11 ± 2.1
联合用药组	$5 \pm 0.8^*$	$10 \pm 1.1^*$

与对照组比较, $*P < 0.05$.

表 2 各组受试者不同时间点 NGAL 水平 [ng/mL, ($\bar{x} \pm s$)]

Tab. 2 The serum levels of NGAL of patients in each group [ng/mL, ($\bar{x} \pm s$)]

组 别	T1	T2	T3	T4
对照组	129.6 ± 4.3	125.7 ± 7.1	121.8 ± 4.8	115.7 ± 7.9
前列地尔组	84.3 ± 25.1	$106.2 \pm 130.8^*$	$81.1 \pm 15.1^*$	$82.0 \pm 19.5^*$
促红素组	78.3 ± 2.5	$77.2 \pm 7.7^*$	$77.5 \pm 7.1^*$	$101.0 \pm 13.1^*$
联合用药组	64.2 ± 29.5	$64.3 \pm 32.4^{*\Delta\Delta}$	$64.3 \pm 50.9^{*\Delta\Delta}$	$60.2 \pm 19.6^{*\Delta\Delta}$

注: T1: 入组当天, T2: 入组第 4 天, T3: 入组第 8 天, T4: 入组第 15 天; 与对照组比较, $*P < 0.05$; 与前列地尔组比较, $\Delta P < 0.05$; 与促红素组比较, $\Delta P < 0.05$.

表 3 各组受试者不同时间点 IL-18 水平 [ng/mL, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 3 The serum levels of IL-18 of patients in each group [ng/mL, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	T1	T2	T3	T4
对照组	49.7 ± 19.7	53.4 ± 11.5	47.6 ± 7.8	61.9 ± 13.3
前列地尔组	45.7 ± 9.1	44.9 ± 8.5*	40.4 ± 4.9*	39.7 ± 8.4*
促红素组	53.0 ± 11.2	37.2 ± 3.6*	36.7 ± 3.1*	35.4 ± 6.0*
联合用药组	54.1 ± 31.4	37.9 ± 22.6*	41.8 ± 39.3*	33.8 ± 12.6*

注: T1: 入组当天, T2: 入组第 4 天, T3: 入组第 8 天, T4: 入组第 15 天; 与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 4 各组受试者不同时间点 BUN 水平 [mmol/L, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 4 The serum levels of BUN of patients in each group [mmol/L, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	T1	T2	T3	T4
对照组	25.1 ± 2.7	16.1 ± 2.7	13.2 ± 2.3	10 ± 2.8
前列地尔组	24.9 ± 1.5	15.7 ± 2.4	13.4 ± 1.8	11.0 ± 3.2
促红素组	26.3 ± 2.2	15.4 ± 3.1	12.9 ± 2.6	11.7 ± 2.9
联合用药组	25.8 ± 3.1	14.0 ± 3.2*	10.0 ± 1.6*	4.7 ± 1.2*

注: T1: 入组当天, T2: 入组第 4 天, T3: 入组第 8 天, T4: 入组第 15 天; 与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 5 各组受试者不同时间点 Crea 水平 [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 5 The serum levels of Crea of patients in each group [$\mu\text{mol/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	T1	T2	T3	T4
对照组	812 ± 15.7	614 ± 22.6	332 ± 19.8	132 ± 15.6
前列地尔组	836 ± 16.7	634 ± 21.3	287 ± 15.7	154 ± 12.3
促红素组	794 ± 26.2	642 ± 19.6	304 ± 14.8	148 ± 11.9
联合用药组	823 ± 17.9	562 ± 27.8*	164 ± 18.6*	78 ± 10.2*

注: T1: 入组当天, T2: 入组第 4 天, T3: 入组第 8 天, T4: 入组第 15 天; 与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

AKI 是指各种原因导致肾小球滤过率迅速下降、涉及多学科的临床常见危重病, 表现为肾功能急剧下降, 48 h 内血肌酐进行性升高及尿量减少的, 使机体内环境发生严重失衡的综合征, 包括了轻微血肌酐升高到终末期肾衰竭的全部过程. AKI 近年在败血症、休克和严重创伤等所致急性肾小管坏死的死亡率仍高达 50% 以上, 如何促进肾小管细胞坏死后再生修复、减少死亡率, 一直为医学界所关注. 虽然 2012KDIGO 指南已制定了 AKI 诊治的初稿, 对于 AKI 的诊治有很好的指导作用, 但在临床实践中如何应用 KDIGO 指南、指南是否适合中国 AKI 患者还需要大量临床研究来证实.

目前已发现一些指标的检测方法稳定性良好, 诊断 AKI 的敏感性和特异性均较高, 具有良好的临床应用前景. 其中: 中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白 (NGAL), 主要由中性粒细胞分泌, 包括近端肾小管细胞在内的各种上皮细胞均可以

分泌^[1]. 当上皮细胞受到损害时, NGAL 表达显著升高, 主要是由肾小管上皮细胞分泌并释放^[2]. 临床试验发现在早期 AKI 患者血和尿中可检测到 NGAL 蛋白, 这一改变早于肾脏的功能性改变. 荟萃分析显示, 尿 NGAL 不但有助于 AKI 的早期诊断, 并且还可用于预测患者是否需行肾脏替代治疗及短期预后的情况.

尿白介素 -18 (IL-18): 由小管上皮细胞分泌, 在急性肾小管坏死鼠模型中 IL-18 可作为 AKI 的早期诊断指标^[3,4]. Parikh 等^[5]报道尿中 IL-18 在 AKI 的患者升高, 但在 CKD、尿路感染、肾病综合征或肾前性氮质血症患者不升高, 因此认为 IL-18 的水平与疾病的活动有关^[6].

KDIGO 指南推荐针对急性肾损伤病因治疗, 加强营养支持及适时进行个体化的肾脏替代支持治疗. 但有关药物干预尚无指南. 在既往的研究中有学者单独进行重组人促红细胞生成素、前列地尔干预, 取得一定的效果.

重组人红细胞生成素 (rHuEPO): 红细胞生成

素 (erythropoietin, EPO) 是一种刺激骨髓造血的唾液蛋白类激素, 主要由肾脏皮质、髓质交界处的肾小管旁细胞分泌, 通过与靶细胞上的促细胞生成素受体结合发挥生物学效应。研究发现: EPO 是一种重要的细胞因子, 其生理学作用也由单纯的促进红细胞生成、增加红细胞容量扩展到它可以对缺血缺氧性损伤的大脑、肾脏和心脏等多种组织器官的保护作用^[7,8], 包括抗氧化、抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、诱导缺血耐受及促进肾小管上皮细胞再生等, 是一种维持机体内环境稳定的多功能细胞因子, 对多种器官和组织具有多种保护作用^[9]。

rHuEPO 的基因序列和 EPO 大体相同, 只是多增加个糖基。前列地尔 (Alprostadil): 又名前列腺素 E1 (prostaglandin E1, PGE1), 是天然前列腺素类物质中一种高效生物活性物质: 直接作用于血管平滑肌扩张肾血管、抑制血小板在肾脏内聚集、通过抑制血小板血栓素 A2 (TXA2) 合成从而预防血栓形成、减少自由基生成、稳定细胞膜及溶酶体膜、防止组织再灌注损伤及改善微循环, 增加肾血流量, 抑制炎症细胞因子, 抑制肾小管排钠利尿作用, 从而改善肾功能。

笔者发现, EPO 联合前列地尔治疗 AKI, 较单纯 HD 治疗可缩短少尿期时间和肾功能恢复所需时间, 促进受损肾小管上皮细胞的增生修复, 可在临床推荐。在 HD 基础上, 单独应用 EPO 或前列地尔疗效优于单独应用 HD 治疗 AKI。联合应用 EPO 与前列地尔治疗 AKI 疗效优于单独应用 EPO 或前列地尔。

本研究尚有如下不足之处: 本研究是单中心小样本的研究, 观察时间为 28 d, 且入院接受治疗的患者均已有尿量减少及血肌酐升高的表现, 故尿 NGAL、尿 IL-18 作为急性肾损伤早期生物标记物依据欠充分。但本研究发现在现有的 HD 治疗方法基础上单用 EPO 或单用前列地尔或 EPO 联合前列地尔治疗组尿 NGAL、尿 IL-18 水平均低于对照组, 提示尿 NGAL、尿 IL-18 在预测肾脏预后中有一定价值。因此, 尚需更大样本、更长时间的多中

心研究, 进一步验证这两个标志物在监测肾脏预后中的价值以及 EPO 联合前列地尔治疗急性肾损伤远期预后疗效评价。

[参考文献]

- [1] MEHTA R L, KELLUM J A, SHAH S V, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31.
- [2] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (2): 179 - 184.
- [3] NGUYEN MT, DEVARAJAN P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(11): 2 151 - 2 157.
- [4] MELNIKOV V Y, ECDEER T, FANTUZZI G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107 (9): 1 145 - 1 152.
- [5] MELNIKOV V Y, FAUBEL S, SIEGMUND B, et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7): 1 083 - 1 091.
- [6] PARIKH C R, JANI A, MELNIKOV V Y, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3): 334 - 339.
- [7] LIANGOS O, TIGHIOUART H, PERIANA YAGAM M C, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass [J]. *Biomarkers*, 2009, 14(6): 423 - 431.
- [8] FERRIRIO M, MASSA M, ROSTI V, et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15): 1 805 - 1 813.
- [9] BRINES M L, GHEZZI E, KEENAN S, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(19): 10 526 - 10 531.

(2014-07-17 收稿)