·综 述·

乌司他丁对术后认知功能障碍作用的研究进展

杨舒怡[1,2]，肖 玮[1,2]，段 梅[1,2]，刘 扬[1,2]，王天龙[1,2]*
（1. 首都医科大学宣武医院麻醉科，北京 100053；2. 北京市老年病医疗研究中心，北京 100053）

摘要：术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）是老年患者术后常见并发症，严重影响术后转归。乌司他丁（ulinastatin）为尿胰蛋白酶抑制剂，近年来，其对术后认知功能的保护作用已在一些临床研究中得到证实。乌司他丁可通过多条通路发挥抗炎、抗氧化应激作用，还具有保护血脑屏障和肠黏膜屏障的作用，这些机制都可能在预防 POCD 中发挥作用。该文就乌司他丁的相关临床研究、认知功能保护作用机制及联合治疗进行综述，以期为临床老年患者预防 POCD 提供指导。

关键词：老年患者；术后认知功能障碍；乌司他丁；抗炎；抗氧化应激
中图分类号：R979.5；R749.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）07-0675-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.002

Research progress in the effect of ulinastatin on postoperative cognitive dysfunction

YANG Shuyi[1,2], XIAO Wei[1,2], DUAN Mei[1,2], LIU Yang[1,2], WANG Tianlong[1,2]*
(*1. Department of Anesthesiology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China;*
2. Beijing Municipal Geriatric Medical Research Center, Beijing 100053, China)

Abstract: Postoperative cognitive dysfunction（POCD）is a common postoperative complication in elderly patients, which lead to poor postoperative outcome. Ulinastatin is a urinary trypsin inhibitor. In recent years, its protective effect on postoperative cognitive function has been shown in several clinical researches. Ulinastatin can exert anti-inflammatory and anti-oxidative stress through multiple pathways, and it could also protect blood-brain barrier and intestinal mucosa barriers. These mechanisms may play a role in preventing POCD. This article reviewed the relevant clinical research, the protective mechanism of cognitive function and combination therapy of ulinastatin, to provide a guidance for clinical prevention of POCD in elderly patients.

Key words: elderly patients; postoperative cognitive dysfunction; ulinastatin; anti-inflammatory; anti-oxidative stress

乌司他丁（ulinastatin）是一种尿胰蛋白酶抑制剂，一类从新鲜人尿中提取的糖蛋白，属内源性蛋白酶抑制剂，其由 143 个氨基酸残基和 2 个 Kunitz 型蛋白酶抑制剂结构域串联组成。乌司他丁可抑制酶活性、稳定溶酶体膜，具有抗炎作用，能够抑制中性粒细胞浸润以及炎性介质如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-6 的释放，有效减轻全身炎症反应[1]。乌司他丁被广泛用于脓毒症（sepsis）、胰腺炎（pancreatitis）及休克（shock）患者[2—3]，有研究显示，其在创伤性颅脑损伤及脑缺血 - 再灌注损伤中具有神经保护作用[4—5]。近年来，越来越多的学者关注乌司他丁在术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）预防中的应用[6]。现就 POCD 现状及乌司他

收稿日期：2022-09-07
作者简介：杨舒怡，住院医师，研究方向：术后认知功能障碍。
通信作者：王天龙，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：老年病人麻醉相关的基础与临床研究，围手术期脆弱脑功能的保护。
基金项目：北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目（京医研2019-2）

丁认知保护相关临床研究及可能作用机制进行阐述。

1 POCD 的概述及发生机制

POCD 是术后发生的与认知功能改变有关的并发症，在老年患者中常见，主要表现为记忆力衰退、注意力下降、语言理解力下降及社会适应力减退等。在 60 岁以上行非心脏手术患者中，出院时 POCD 发生率可高达 41.4%，POCD 持续时间可达术后数月甚至数年，10% 的患者在术后 3 个月仍存在 POCD[7]。POCD 会严重影响患者术后康复及机体功能，导致日常生活能力下降、住院时间延长，甚至与致残、致死不良预后相关[8—9]，增加家庭和社会负担。

POCD 的发生机制目前未完全不明确，推测可能是麻醉及手术应激导致的中枢神经系统炎症反应。麻醉及手术导致外周炎症因子释放，进一步引起中枢神经系统炎症反应，途径包括：①外周炎症因子和细胞因子激活迷走传入神经，刺激小胶质细胞产生促炎因子。②外周细胞因子刺激脑血管内皮细胞，使其分泌第二信使，促进中枢神经系统促炎细胞因子释放。③外周炎症因子通过血脑屏障入脑，引起中枢神经系统炎症反应，并导致认知功能减退[10]。既往动物试验显示，外科手术刺激 TNF-α 释放，诱导核因子（nuclear factor，NF）-κB 活化，促使巨噬细胞迁移入海马体，引起术后认知功能下降[11]。其他系统性炎症介质和细胞因子水平升高，包括 IL-6 和 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP），也与术后认知功能下降有关[12—13]。乌司他丁作为一种具有抗炎作用的药物，正是通过抑制外周和中枢神经系统炎症反应[14—15]，达到预防 POCD 的效果。

2 乌司他丁认知保护作用临床研究

乌司他丁对认知功能的保护作用已在一些临床研究中得到证实，其针对的研究人群主要为老年患者。行脊柱手术的老年患者术后出现外周 IL-6、CRP 及脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）水平升高，POCD 发生率随之升高，而乌司他丁可显著降低患者 POCD 发生率，并降低前述炎症因子水平[14]。另一项纳入接受髋关节置换术老年患者的研究表明，乌司他丁可改善患者简易智能精神状态检查量表评分，并降低术后炎症反应和氧化应激[16]。在行单肺通气下食管切除术和体外循环心脏手术的老年患者中同样观察到，乌司他丁组患者术后 POCD 发生率低于对照组，且血清 S100β 蛋白、IL-6、CRP 及 TNF-α 水平降低，IL-10 水平升高[17—18]。Duan 等[6] 进行的 meta 分析也证实乌司他丁具有抗炎及预防 POCD 的作用。这提示乌司他丁对术后认知功能的保护作用可能是通过其抗炎作用实现。

3 乌司他丁认知保护作用机制

3.1 抗炎作用

乌司他丁可通过稳定溶酶体膜并抑制溶酶体酶释放、中性粒细胞活化和经内皮迁移，减少炎症细胞浸润，下调炎性介质来发挥抗炎作用[19]。乌司他丁的抗炎机制通过不同途径发挥作用。Li 等[15] 发现，乌司他丁可抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞过度活化、增生，并抑制星形胶质细胞中促炎细胞因子（如 TNF-α、IL-6）的产生，提高其中 NF-κB 抑制蛋白（inhibitor of NF-κB，IκB-α）水平，即乌司他丁通过干扰 NF-κB 信号传导来抑制中枢神经系统炎症反应。同样体外试验显示，在经 LPS 处理的 RAW264.7 细胞中，乌司他丁预处理可剂量依赖性降低 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 水平，上调 IL-10 信使 RNA（messenger RNA，mRNA）水平，并可通过阻滞 IκB-α 降解抑制 NF-κB 核移位；乌司他丁预处理还可显著抑制 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）Thr183 磷酸化[20]，JNK 位于 IκB-α/NF-κB 信号通路上游。而 LPS 诱导的老龄大鼠海马体 NF-κBp65 激活及其伴随的中枢神经系统炎症反应会导致认知功能障碍的发生[21]。

此外，γ- 羟基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）也参与到乌司他丁对 NF-κB 通路的调节过程。乌司他丁可改善缺氧导致的斑马鱼 $GABA_A$ 受体下调，从而改善斑马鱼的学习及记忆功能[22]，$GABA_A$ 受体能介导 NF-κB 信号通路的激活。

然而，有动物试验显示，乌司他丁虽可降低

麻醉及手术后老龄大鼠海马体中 TNF-α、IL-6 及 IL-1β 的 mRNA 水平，但并未能改善术后 7 d 大鼠的记忆减退[23]，推测可能与乌司他丁的用量有关。100 000 U/kg 的乌司他丁已被证明可减轻吸入异氟烷（isoflurane）诱导的老年大鼠认知功能障碍[24]。该研究仅使用 10 000 U/kg 乌司他丁作为干预条件，该浓度可能仅能降低神经系统炎症反应，但还未达到预防改善 POCD 的效果。

3.2 抗氧化应激作用

乌司他丁还可通过抗氧化应激作用改善术后认知功能。一项动物试验证实，氧化应激对于 POCD 的发生具有重要作用，模型动物在接受胫骨骨折术后出现海马体氧化应激水平升高、抗氧化酶水平下降、蛋白质氧化损伤增加以及记忆功能受损[25]。

LPS 诱导人脐静脉内皮细胞发生氧化应激反应，产生活性氧（reactive oxygen species , ROS），升高丙二醛水平，并引起 JNK 磷酸化，乌司他丁通过抑制 LPS 诱导的 JNK/c-Jun 磷酸化减少 ROS 的产生，从而发挥抗氧化作用，改善氧化应激诱导的血管内皮损伤[26]。对于经 LPS 处理的 RAW264.7 细胞，乌司他丁预处理可通过促进 p62 相关的 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 -1 降解，激活磷酸肌醇 -3 激酶（phospho inositide-3 kinase，PI3K）/ 蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）通路和核转录因子相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor，Nrf）2 核异位抑制 LPS 导致的 ROS 产生[20]，PI3K/PKB 与 Nrf2 信号途径之间的交互作用能够保护细胞免受炎症及氧化损伤，即乌司他丁通过 PI3K/PKB/Nrf2 途径发挥抗氧化作用。但与前述研究结果相反，在该项研究中，JNK 信号通路仅参与乌司他丁的抗炎作用，不直接参与乌司他丁介导的抗氧化应激效应。

3.3 对血脑屏障的保护作用

乌司他丁改善认知功能的另一机制可能通过保护血脑屏障实现。血脑屏障通透性增加时，炎症因子及巨噬细胞易于透过并到达大脑，引起中枢神经系统炎症反应。组织型纤溶酶原激活剂（tissue-type plasminogen activator，t-PA）和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-9 在血脑屏障通透性增加中发挥重要作用。老龄大鼠在肝切除术后出现血脑屏障功能障碍，且伴随脑毛细血管 t-PA 及 MMP-9mRNA 水平上调，而乌司他丁对此有抑制作用[27]。

S100β 蛋白被认为是反映认知功能障碍的一种标志物，血清 S100β 蛋白水平通常在神经元损伤且血脑屏障完整性受损时升高[28—29]。乌司他丁通过阻断炎症级联反应，降低促炎介质 TNF-α、CRP 和 IL-6 水平，下调血清 100β 蛋白水平[17]，从而保护血脑屏障的完整性，使其免受外周炎症因子的影响，减少神经元损伤。提示乌司他丁可通过改善血脑屏障功能，减轻手术后的中枢神经系统炎症反应，进一步改善术后认知功能。

3.4 对肠道屏障的保护作用

手术会导致肠黏膜屏障功能受损，肠道通透性增加[30]，进一步引起肠道菌群分泌的 LPS 迁移入血，加剧全身炎症反应。已有研究证实，LPS 与认知功能障碍相关，腹腔注射 LPS 可引发全身及中枢神经系统炎症反应，从而诱导老龄大鼠认知功能下降[21]。而血清 LPS 水平升高的老年患者，其 POCD 发生风险也会随之升高[14]。因此，肠黏膜屏障的完整性在术后认知功能保护中发挥至关重要的作用。动物试验显示，乌司他丁组大鼠肠上皮细胞的紧密连接以及上皮细胞表面微绒毛出现病理变化，肠组织丙二醛水平下降，超氧化物歧化酶水平上升，提示乌司他丁可通过抑制小肠黏膜的氧化应激来发挥肠黏膜屏障的保护作用[31]。

4 联合治疗

Zhou 等[18]发现，乌司他丁联合右美托咪定（dexmedetomidine）可降低 POCD 发生率及 TNF-α、IL-6、S100β 和 MMP-9 水平，且其降低幅度大于单独应用乌司他丁或右美托咪定，提示这 2 种药物在改善心脏手术患者 POCD 方面具有较好的协同作用。此外，乌司他丁联合亚低温治疗可通过抑制模型大

鼠小肠黏膜的氧化应激，发挥肠黏膜屏障保护作用，且联合治疗的抗氧化应激作用显著优于单独应用乌司他丁或亚低温治疗[31]。另有研究显示，乌司他丁联合血栓调节蛋白可显著改善LPS诱导的大鼠肝、肾细胞凋亡，抑制IL-6、IL-1β、TNF-α及一氧化氮水平，下调NF-κB通路，缓解氧化损伤[32]。乌司他丁与中药联合应用亦可较单用乌司他丁取得更好疗效，并能降低脓毒症患者血清降钙素原、IL-6、TNF-α、LPS、CRP和超敏CRP水平，并显著降低28天死亡率，缩短机械通气和重症监护室住院时间[33]。以上研究提示，乌司他丁与其他药物联合应用在改善POCD、抗氧化应激及抗炎中具有良好的应用前景。

5 结语

我国已进入老龄化社会，65岁以上老年人群比例呈快速上升趋势。临床研究已证实乌司他丁可降低POCD发生率，改善术后认知功能，其可能作用机制包括抗炎、抗氧化应激及对血脑屏障和肠黏膜屏障的保护作用。参与乌司他丁抗炎和抗氧化应激的信号通路复杂多样，包括JNK/NF-κB和PI3K/PKB/Nrf2等，$GABA_A$受体也参与其中。JNK信号通路在乌司他丁抗氧化应激中的作用仍需进一步研究明确。目前，仍需研究更深入地探索乌司他丁认知保护作用的具体机制。乌司他丁有望作为预防POCD的有效手段，为老年患者及其家庭、社会带来受益。

参考文献：

[1] Atal SS, Atal S. Ulinastatin – a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016, 27(2): 91-99.

[2] He HW, Zhang H. The efficacy of different doses of ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3): 730-737.

[3] Feng Z, Shi Q, Fan Y, *et al*. Ulinastatin and/or thymosin α1 for severe sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 80(2): 335-340.

[4] Liu T, Liao XZ, Zhou MT. Ulinastatin alleviates traumatic brain injury by reducing endothelin-1[J]. Transl Neurosci, 2021, 12(1): 1-8.

[5] Liu M, Shen J, Zou F, *et al*. Effect of ulinastatin on the permeability of the blood-brain barrier on rats with global cerebral ischemia/reperfusion injury as assessed by MRI[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 412-417.

[6] Duan M, Liu F, Fu H, *et al*. Effect of ulinastatin on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery: a systemic review and meta-analysis[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 618589.

[7] Silbert B, Evered L, Scott DA, *et al*. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery[J]. Anesthesiology, 2015, 122(6): 1224-1234.

[8] Deiner S, Liu X, Lin HM, *et al*. Does postoperative cognitive decline result in new disability after surgery?[J]. Ann Surg, 2021, 274(6): e1108-e1114.

[9] Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, *et al*. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality[J]. Am J Surg, 2017, 214(6): 1036-1038.

[10] Lim A, Krajina K, Marsland AL. Peripheral inflammation and cognitive aging[J]. Mod Trends Pharmacopsychiatry, 2013, 28: 175-187.

[11] Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, *et al*. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline[J]. Ann Neurol, 2011, 70(6): 986-995.

[12] Degos V, Vacas S, Han Z, *et al*. Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction[J]. Anesthesiology, 2013, 118(3): 527-536.

[13] Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, *et al*. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(7): 501-506.

[14] Zhang M, Zhang YH, Fu HQ, *et al*. Ulinastatin may significantly improve postoperative cognitive function of elderly patients undergoing spinal surgery by reducing the translocation of lipopolysaccharide and systemic inflammation[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1007.

[15] Li Y, Zhao L, Fu H, *et al*. Ulinastatin suppresses lipopolysaccharide induced neuro-inflammation through the downregulation of nuclear factor-κB in SD rat hippocampal astrocyte[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(4):

763-770.

[16] Ren KW, Shen N, Tang JL, *et al*. Effects of ulinastatin on inflammatory response and cognitive function after hip arthroplasty for the elderly patients with femoral neck fracture[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(4): 1126-1132.

[17] Wang KY, Yang QY, Tang P, *et al*. Effects of ulinastatin on early postoperative cognitive function after one-lung ventilation surgery in elderly patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 427-435.

[18] Zhou M, Lyu Y, Zhu Y, *et al.* Effect of ulinastatin combined with dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent cardiac surgery[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1293.

[19] Zhang H, Tan C, Wang X, *et al*. Preventive effects of ulinastatin on complications related to pancreaticoduodenectomy: a consort-prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(24): e3731.

[20] Li ST, Dai Q, Zhang SX, *et al*. Ulinastatin attenuates LPS-induced inflammation in mouse macrophage RAW264.7 cells by inhibiting the JNK/NF-κB signaling pathway and activating the PI3K/Akt/Nrf2 pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(8): 1294-1304.

[21] Kan MH, Yang T, Fu HQ, *et al*. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents neuroinflammation and cognitive dysfunction after endotoxemia in rats[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 175.

[22] Kim YS, Sohn SH, Min TJ. Protective effect of ulinastatin on cognitive function after hypoxia[J]. Neuromolecular Med, 2023, 25(1): 136-143.

[23] Li M, Liu YZ, Ma YQ, *et al*. Ulinastatin alleviates neuroinflammation but fails to improve cognitive function in aged rats following partial hepatectomy[J]. Neurochem Res, 2013, 38(5): 1070-1077.

[24] Guo M, Zhu X, Xu H, *et al*. Ulinastatin attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged rats by inhibiting neuroinflammation and β-amyloid peptide expression in the brain[J]. Neurol Res, 2019, 41(10): 923-929.

[25] Netto MB, de Oliveira Junior AN, Goldim M, *et al*. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 661-669.

[26] Li C, Ma D, Chen M, *et al*. Ulinastatin attenuates LPS-induced human endothelial cells oxidative damage through suppressing JNK/c-Jun signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(3): 572-578.

[27] Ma L, Zhang H, Liu YZ, *et al*. Ulinastatin decreases permeability of blood-brain barrier by inhibiting expression of MMP-9 and t-PA in postoperative aged rats[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(5): 463-468.

[28] Chi YL, Li ZS, Lin CS, *et al*. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(6): 1346-1354.

[29] Wan Z, Li Y, Ye H, *et al*. Plasma S100β and neuron-specific enolase, but not neuroglobin, are associated with early cognitive dysfunction after total arch replacement surgery: a pilot study[J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(15): e25446.

[30] Tan S, Zhou F, Zhang Z, *et al*. Beta-1 blocker reduces inflammation and preserves intestinal barrier function after open abdominal surgery[J]. Surgery, 2021, 169(4): 885-893.

[31] Zhang FJ, Song HQ, Li XM. Effect of ulinastatin combined with mild therapeutic hypothermia on intestinal barrier dysfunction following cardiopulmonary resuscitation in rats[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3861-3868.

[32] Zhang X, Su C, Zhao S, *et al*. Combination therapy of ulinastatin with thrombomodulin alleviates endotoxin(LPS)-induced liver and kidney injury via inhibiting apoptosis, oxidative stress and HMGB1/TLR4/NF-κB pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 2951-2970.

[33] Chen G, Gao Y, Jiang Y, *et al*. Efficacy and safety of Xuebijing injection combined with ulinastatin as adjunctive therapy on sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 743.

（编辑：王　佳）