

路^[7]。AD 的胆碱能学说认为, NBM 内胆碱能神经元凋亡导致投射纤维减少, 大脑皮质失胆碱能支配, 乙酰胆碱合成下降, 皮质内 SP 大量形成, 引起记忆障碍。目前认为, 除胆碱能神经递质外, 5-HT 和 GABA 能神经递质系统亦可能参与 AD 的病理过程^[2,7]。在本文的模型中, NBM 内胆碱能神经元减少最明显, 5-HT 神经元和 GABA 神经元轻度减少, 其原因可能是胆碱能神经元对毒性损伤的敏感性较强。由此而引起同侧额、顶叶皮质内胆碱能神经纤维显著减少, 5-HT 神经轴突轻度减少, GABA 神经元则无明显变化。结果证实胆碱能损害机制在 AD 发病机制中的重要地位。

AD 记忆障碍的特征是近事记忆丧失。大量研究证实, 大脑皮质失胆碱能支配是引起近事记忆丧失的重要原因。本研究采用 8 方向迷宫评价小鼠 NBM 毁损后学习记忆能力的改善情况。小鼠完成该实验依赖两个记忆要素。一是快速认识并记住有食物奖赏的迷宫且不重复进入, 为工作记忆 (working memory, WM), 二是记住无食物奖赏的迷宫且不重复进入, 为参考记忆 (reference memory, RM)。前者的记忆痕迹在短时间内消失, 而后者是一种视觉空间记忆, 一般能维持较长时间直至下一次测试。因而 WM 代表瞬时记忆或近事记忆, RM 代表长时记忆^[8,9]。小鼠重复进入有食物奖赏的迷宫视为 WME, 重复进入无食物奖赏的迷宫为 RME。实验结果显示, NBM 毁损小鼠的 WME 显著升高。各组动物的 RME 无明显差异。

本研究结果表明, NBM 毁损小鼠 NBM 内胆碱能神经元和额、顶叶皮质内胆碱能神经纤维显著减少,

皮质内大量 β -淀粉样蛋白表达, 小鼠近事记忆明显受损。NBM 注射 Ibotenic 酸可制成一种可靠的 AD 模型。

参考文献

- Herholz K, Weisenbach S, Kalbe E. Deficits of the cholinergic system in early AD. *Neuropsychologia*, 2008, 46(6): 1642-1647
- Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Prog Neurobiology*, 2002, 68: 209-245
- Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1121-1159
- Fricker-Gates RA, Shin JJ, Tai CC, *et al.* Late-stage immature neocortical neurons reconstruct interhemispheric and from synaptic contacts with increased efficiency in adult mouse cortex targeted. *The J Neuroscience*, 2002, 22: 4045-4056
- Belleville S, Peretz I, Malenfant D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 1996, 34: 195-207
- Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 2006, 113(11): 1625-1644
- Geula C, Nagykeri N, Nicholas A, *et al.* Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(4): 309-318
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron*, 1995, 14: 477-485
- Hodges H. Maze procedure: the radial-arm and water maze compared. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1996, 3: 167-181

(收稿: 2009-12-08)

(修回: 2009-12-16)

D-二聚体水平测定在系统性红斑狼疮及继发抗磷脂综合征中的意义

刘 爽 王 玉 徐胜前 连 莉 徐建华

摘 要 **目的** 探讨系统性红斑狼疮 (SLE) 患者外周血中 D-二聚体水平的变化及其在 SLE 继发抗磷脂综合征 (APS) 中的意义。**方法** 采用免疫比浊法测定 104 例 SLE 患者和 50 例正常人外周血中 D-二聚体水平, 并比较 D-二聚体水平在 SLE 继发及无继发 APS 组间的差别。**结果** SLE 组外周血中 D-二聚体水平明显高于正常人组, 差别有显著统计学意义 ($t=5.172, P<0.0001$)。与 D-二聚体水平正常组 SLE 患者相比, D-二聚体水平升高组 SLE 患者的 SLEDAI 积分、IgG 水平、GLO 水平、胸膜

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者: 徐胜前, 电子信箱: xsqian-1112@163.com

炎和心包炎发生率明显升高 ($P < 0.05 \sim 0.0001$), Hb、C3、ALB 水平明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.0001$)。SLE 继发 APS 患者外周血中 D-二聚体水平明显高于无继发 APS 的患者 ($t = 2.757, P = 0.013$); 在伴肺动脉高压的 SLE 患者中继发 APS 患者外周血中 D-二聚体水平仍高于无继发 APS 的患者 ($t = 3.213, P = 0.031$), 而在不伴肺动脉高压的 SLE 患者中继发 APS 和无继发 APS 组间 D-二聚体水平无明显差别 ($P > 0.05$)。结论 SLE 患者外周血中 D-二聚体水平明显升高, 其升高与疾病活动性和继发 APS 相关。

关键词 系统性红斑狼疮 D-二聚体 抗磷脂综合征

The Significance of Detecting the Level of Plasma D-dimer in Systemic Lupus Erythematosus with Secondary Antiphospholipid Syndrome.

Liu Shuang, Wang Yu, Xu Shengqian, et al. Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230022, China

Abstract Objective To investigate the significance of plasma D-dimer in systemic lupus erythematosus (SLE) with secondary antiphospholipid syndrome (APS). **Methods** The levels of plasma D-dimer in 104 SLE patients and 50 normal individuals were measured by immunoturbidimetry. **Results** The level of D-dimer in SLE was obvious higher than that in normal individuals ($t = 5.172, P < 0.0001$). The SLE disease activity score, levels of immunoglobulin G and glubulin, incidence of pleurisy and pericarditis in SLE subgroup1 with rised level of D-dimer were higher than those in SLE subgroup2 with normal level of D-dimer ($P < 0.05 \sim 0.0001$). The levels of hemoglobin, complement 3 and albumin in subgroup1 were lower than those in subgroup2 ($P < 0.05 \sim 0.0001$). The level of plasma D-dimer in SLE with secondary APS was obvious higher than that in SLE without secondary APS ($t = 2.757, P = 0.013$). In patients of SLE with pulmonary arteria hypertension, the level of plasma D-dimer in patients with secondary APS was obvious higher than that without secondary APS ($t = 3.213, P = 0.031$). In patients of SLE without pulmonary arteria hypertension, the level of D-dimer showed no difference between SLE with and without secondary APS ($P > 0.05$). **Conclusion** The level of plasma D-dimer in patients with SLE rised obviously. Its rise was associated with disease activity and secondary APS in SLE.

Key words Systemic lupus erythematosus; D-dimer; Antiphospholipid syndrome

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种可以引起多脏器损害的系统性自身免疫病, 研究发现由于各种免疫因素的影响, SLE 中存在着普遍的凝血-纤溶系统异常, 并致使患者处于高凝状态或导致血栓形成, 系统损害进一步加重; 而抗磷脂抗体及 SLE 继发的抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是导致其高凝状态的原因之一。血浆 D-二聚体 (D-dimer) 是交联纤维蛋白单体经活化因子交联后, 再经水解所产生的一种特异性降解产物, 可作为高凝状态和纤溶亢进的分子标志物^[1]; 其在 SLE 中尤其是 SLE 继发 APS 中变化及意义如何是值得进一步探讨的临床问题, 据此我们测定了 104 例 SLE 患者外周血中 D-二聚体水平, 结果报道如下。

资料与方法

1. 研究对象: 选取 2008 年 1~12 月我科住院的 SLE 患者 104 例, 其中男性 9 例, 女性 95 例, 年龄 12~60 岁, 平均 34.72 岁; 病程 1 个月~15 年, 平均病程 3.10 年, 全部病例均符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类诊断标准。另选取 50 例年龄和性别构成相匹配的正常人作为对照组, 其中男性 5 例, 女性 45 例, 年龄 18~62 岁, 平均 38.60 岁。

2. 试剂与方法: (1) D-二聚体检测: 采用法国 STAGO 公司生产的 STA 型全自动血凝仪, 免疫比浊法测定, 均使用 STAGO 公司原装配套试剂盒和质控品, 严格按照仪器使用说明操作。D-二聚体正常参考值为 0.00~0.30mg/L。(2) 其

他临床及实验室指标测定: 详细记录所有 SLE 患者的临床症状和体征, 并检测患者的外周血白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板 (BPC)、清蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLO)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 A (IgA)、补体 C3、抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白-1 抗体等指标, 彩超测定肺动脉压力。根据 SLE 疾病活动度指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 进行疾病活动性评分。(3) 判断标准: 继发 APS 的诊断参照 2006 年关于 APS 分类修订标准的国际意见^[2]; 根据超声心动图肺动脉高压诊断标准^[3]: 静息状态下肺动脉收缩压 ≥ 30 mmHg, 并除外其他心肺等疾病, 即可诊断为肺动脉高压。

3. 统计学分析: 用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理。计数资料以率来表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间计量资料的比较采用 t 检验。

结 果

1. 两组间外周血 D-二聚体水平的比较: SLE 组外周血中 D-二聚体水平为 (0.55 ± 0.72) mg/L, 正常组为 (0.17 ± 0.13) mg/L, t 检验显示两组间差异有显著统计学意义 ($t = 5.172, P < 0.0001$)。

2. 外周血 D-二聚体水平与 SLE 患者临床及实验室指标的关系: 参照正常组外周血 D-二聚体水平, 按照其是否高于 0.30mg/L, 将所有 104 例 SLE 患者为 D-二聚体升高组 (> 0.30 mg/L, 共 79 例) 和 D-二聚体正常组 (≤ 0.30 mg/L, 共 25 例); 两组间比

较显示:D-二聚体升高组 SLEDAI 积分、IgG 水平、GLO 水平、胸膜炎和心包炎发生率高于 D-二聚体正常组($P<0.05\sim0.0001$),Hb、C3、ALB 水平低于 D-二聚体正常组($P<0.05\sim0.0001$),其余指标在两组间无明显差别($P>0.50$),见表 1、表 2。

表 1 D-二聚体升高组和正常组 SLE 患者的
临床指标发生率比较(%)

临床指标	D-二聚体 正常组($n=79$)	D-二聚体 升高组($n=25$)	χ^2	P
神经精神症状	8.9(7/79)	16.0(4/25)	1.023	0.312
胸膜炎	7.7(6/78)	37.5(9/24)	13.000	<0.0001
心包炎	11.7(9/77)	37.5(9/24)	8.323	0.004
肾炎	58.2(46/79)	68(17/25)	0.759	0.384
血管炎	16.5(13/79)	12.0(3/25)	0.290	0.590
肌炎	3.8(3/79)	8.0(2/25)	0.102	0.749
皮疹	34.2(27/79)	16.0(9/25)	0.028	0.867
黏膜溃疡	11.4(12/79)	12.0(3/25)	0.157	0.692

表 2 D-二聚体升高组和正常组 SLE 患者的
实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

临床指标	D-二聚体 正常组($n=79$)	D-二聚体 升高组($n=25$)	t	P
SLEDAI	11.90 $\pm$ 6.44	15.48 $\pm$ 7.10	2.264	0.026
WBC	5.72 $\pm$ 3.62	5.23 $\pm$ 3.84	0.581	0.563
Hb	105.26 $\pm$ 23.47	85.84 $\pm$ 19.60	3.733	<0.0001
BPC	145.19 $\pm$ 79.39	163.96 $\pm$ 113.56	0.768	0.448
IgG	13.80 $\pm$ 5.89	17.50 $\pm$ 8.75	2.326	0.022
IgM	1.32 $\pm$ 0.86	1.54 $\pm$ 0.88	1.103	0.273
IgA	2.97 $\pm$ 1.22	3.04 $\pm$ 1.75	0.234	0.816
C3	0.61 $\pm$ 0.33	0.46 $\pm$ 0.27	2.013	0.047
ALB	33.72 $\pm$ 8.85	30.42 $\pm$ 5.31	2.265	0.027
GLO	30.53 $\pm$ 7.83	36.33 $\pm$ 11.09	2.895	0.005

3. SLE 患者继发 APS 中 D-二聚体水平:104 例 SLE 患者中继发 APS 18 例,其外周血 D-二聚体水平为(1.17 $\pm$ 1.13)mg/L,明显高于 86 例无继发 APS 的(0.42 $\pm$ 0.53)mg/L($t=2.757, P=0.013$)。104 例 SLE 患者中继发肺动脉高压 13 例,无肺动脉高压 91 例,两组间外周血 D-二聚体水平相近(0.67 $\pm$ 0.79 vs 0.53 $\pm$ 0.72),差异无统计学意义($t=0.631, P=0.530$);但在 SLE 继发肺动脉高压的患者中,继发 APS 的 SLE 患者 D-二聚体水平(1.42 $\pm$ 0.84)mg/L 明显高于无继发 APS 患者中的水平(0.20 $\pm$ 0.12)mg/L($t=3.213, P=0.031$);而在 SLE 无继发肺动脉高压的患者中,继发 APS 和无继发 APS 的 SLE 间外周血 D-二聚体水平无明显差别(1.08 $\pm$ 1.24 vs 0.44 $\pm$ 0.55, $t=1.812, P=0.093$)。同时发

现 SLE 继发 APS 中肺动脉高压的发生率为 27.8%(5/18)亦明显高于无继发 APS 中的发生率 9.3%(8/86)($\chi^2=4.645, P=0.031$)。

讨 论

APS 是一种以反复动脉、静脉血栓形成,病态妊娠,伴或不伴血小板减少,以及抗磷脂抗体持续强阳性为主要特征的综合征^[4],如伴发其他自身免疫性疾病,称为继发性 APS,而 SLE 是目前最常见的导致 APS 的继发性疾病。抗磷脂抗体可影响抗凝血酶的功能,使其活性缺失或改变抗凝血酶的功能;它还可以干扰内皮细胞释放抗组织纤溶酶原激活物,促进纤溶酶原抑制物释放,导致纤维蛋白聚积,最终使机体呈高凝状态而致血栓形成。血管内外交联的纤维蛋白在纤维蛋白溶解酶的作用下,产生的特异性降解产物中的小片段就是 D-二聚体,它可作为纤维蛋白形成和纤溶的敏感分子标志物,它的生成或增高直接反映了凝血和纤溶系统的激活^[5]。虽然 SLE 及继发 APS 患者血栓形成风险增加,但临床医师在诊疗工作中很难预测谁将发生血栓,国外研究认为检测 D-二聚体的变化有利于及时了解 SLE 患者血栓形成倾向,持续性原因不明的 D-二聚体水平升高,尤其是>2.0 μ g/ml 时,血栓形成风险明显增加^[6]。

本研究测定 SLE 患者的 D-二聚体水平明显高于正常人,与耿洁等^[7]的报道一致,说明 SLE 患者体内确实存在高凝-纤溶系统异常活动。本文结果还表明:D-二聚体水平升高组 SLEDAI 积分、IgG 水平、GLO 水平、胸膜炎和心包炎发生率明显升高,Hb、C3、ALB 水平明显降低,说明 SLE 患者血浆 D-二聚体水平在一定程度上反映了疾病的活动性;国内李建民的研究发现活动期 SLE 患者血浆 D-二聚体明显高于稳定期及健康对照组^[8],与本结果一致,表明活动期患者处于高凝状态和纤溶活动期,引起继发性纤溶亢进,导致凝血、纤溶间动态平衡关系失调,使血栓形成倾向更为显著。SLE 患者血栓形成与抗磷脂抗体之间关系密切,有文献报道显示^[9]:血浆 D-二聚体水平在抗心磷脂抗体阳性的 SLE 患者中显著高于抗心磷脂抗体阴性患者;本研究同样发现继发 APS 的 SLE 患者中 D-二聚体水平明显高于无继发 APS 的 SLE,提示 D-二聚体水平可能可作为 SLE 是否继发 APS 的预测指标。血栓及微血栓参与肺动脉高压的形成在许多研究中已得到了证实,特别在一些尸检的 SLE 伴肺动脉高压患者中发现肺有微血栓形成^[10],微血栓可能是引起狼疮患者肺动脉压力升高

的原因之一。因抗磷脂抗体与 SLE 患者血栓的形成密切相关,所以是否抗磷脂抗体参与 SLE 患者肺动脉高压的形成是该研究领域的较令人感兴趣的问题。本研究发现 SLE 继发 APS 中肺动脉高压的发生率是无继发 APS 中的肺动脉高压发生率的 3 倍,同时发现在伴肺动脉高压的 SLE 患者中,继发 APS 与无继发 APS 间 D-二聚体水平存在显著差异,而在不伴肺动脉高压的 SLE 患者中,继发 APS 与无继发 APS 间 D-二聚体水平并无差别,这些结果不但说明了 SLE 患者中 APS 的发生是导致肺动脉高压的原因之一,同时 D-二聚体水平的升高提示着 APS 导致的高凝状态及血栓是 SLE 中肺动脉高压发生的机制之一。

由此可见,SLE 患者中外周血 D-二聚体水平的升高与 SLE 病情活动和继发 APS 相关,它的升高提示了 SLE 患者高凝和血栓形成倾向,并对 SLE 患者是否继发 APS 及伴发肺动脉高压具有一定的提示价值。

参考文献

- 1 王鸿利,王学锋. D-二聚体检测方法及应用[J]. 中华医学杂志, 2004,84(2):171
- 2 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus

- statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006,96(4):295-306
- 3 Driscoll JA, Chakinala MM. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008,9(1):65-81
- 4 吴庆军,唐福林. 抗磷脂综合征. //:蒋明,张奉春. 风湿病诊断评析[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004:127-142
- 5 Ishizaki T, Katsumata K, Tsuchida A, *et al.* Etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, suppresses the growth of colorectal cancer cells via the suppression of angiogenesis[J]. Int J Mol Med, 2006,17(2):357-362
- 6 Wu H, Birmingham DJ, Rovin B, *et al.* D-dimer level and the risk for thrombosis in systemic lupus erythematosus[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008,3(6):1628-1636
- 7 耿洁. 系统性红斑狼疮患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白原检测的应用价值[J]. 临床检验, 2008,23(6):687-688
- 8 李建民. 系统性红斑狼疮患者血浆 D-二聚体水平检测及临床意义[J]. 中国临床医药研究杂志, 2004,10(127):13468-13469
- 9 Meltra A, Vadacca M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors [J]. Arthritis Rheum, 2005,53(3):452-459
- 10 Falcao CA, Alves IC, Chahade WH, *et al.* Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arq Bras Cardiol, 2002,79(3):285-291

(收稿:2009-12-28)

乌司他丁对脓毒症犬氧代谢和胃黏膜 pH 值的影响

尹建平 肖雄箭 林建东

摘要 目的 探讨乌司他丁对脓毒症动物早期氧代谢和胃黏膜 pH 值的影响。**方法** 20 只犬随机分为乌司他丁组和对照组,两组动物置入 Swan-Ganz 导管和胃张力管,观测内毒素注射前(T_0)和注射后 2h(T_1)、4h(T_2)、6h(T_3)、8h(T_4)氧输送(DO_2)、氧耗量(VO_2)、氧摄取率(O_2ER)、动脉血乳酸和胃黏膜 pH 值(pHi),以及乌司他丁对以上参数的影响。**结果** 脓毒症早期, DO_2 、 VO_2 、 O_2ER 明显增高,动脉血乳酸值伴随升高,经乌司他丁治疗后 DO_2 、 VO_2 、 O_2ER 和动脉乳酸值较对照组明显下降($P < 0.01$);同时 pHi 下降,乌司他丁能够纠正脓毒症动物 pHi($P < 0.01$)。**结论** 乌司他丁可明显改善脓毒症动物胃黏膜 pH 值及早期氧代谢指标。

关键词 脓毒症 乌司他丁 氧代谢 pHi

Effects of Ulinastatin on Oxygenation and Gastric Intramucosal pH in Dogs with Sepsis. Yin Jianping, Xiao Xiongjian, Lin Jiandong. Pharmic Department, The First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian 350005, China

Abstract Objective To investigate the effect of Ulinastatin (UTI) on oxygenation and gastric intramucosal pH in dogs with sepsis. **Methods** Sepsis was induced by intravenous infusion of lipopolysaccharide of E. coli 055:B5 to dogs, and the twenty dogs were divided into control group and ulinastatin group. Ulinastatin was administered in the ulinastatin group. The oxygen delivery (DO_2), oxygen consumption (VO_2), oxygen extraction (O_2ER), plasma lactate levels and gastric intramucosal pH (pHi) were monitored. **Results** In early

作者单位:350005 福州,福建医科大学附属第一医院药学部(尹建平),ICU(肖雄箭、林建东)

通讯作者:林建东,电子信箱:Linjd@tom.com