

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 cyclooxygenase-2 [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 and 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

sepsis dogs, DO_2 , VO_2 , O_2ER and plasma lactate levels increased significantly. Gastric intramucosal pH (pHi) decreased significantly. After the treatment with ulinastatin, DO_2 , VO_2 , O_2ER and plasma lactate levels decreased ($P < 0.01$), while gastric intramucosal pH (pHi) increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Ulinastatin could improve oxygenation and gastric intramucosal pH in dogs with sepsis.

Key words Sepsis; Ulinastatin; Oxygenation; pHi

脓毒症/内毒素休克是临床危重患者的一种常见并发症,是导致危重患者死亡的重要原因之一。氧供与氧耗的紊乱是机体发生脓毒症时氧代谢的主要特点,是脓毒症的重要病理生理过程。乌司他丁 (ulīnastatin, UTI) 具有强效拮抗内毒素和抑制炎症介质释放的作用,调节患者的免疫功能,可以有效降低脓毒症患者的病死率,但乌司他丁对脓症患者氧代谢影响的研究尚未见报道。本实验通过静脉注入大肠杆菌内毒素诱发脓毒症的动物模型,并采用乌司他丁治疗,探讨乌司他丁对脓毒症犬氧代谢和胃黏膜 pH 值的影响。

材料与方法

1. 实验动物分组与麻醉处理:20 只犬,雌雄不限,体重 4 ~ 8kg,犬龄 12 ~ 18 个月。按随机数字表法将动物分为乌司他丁组和对照组,每组 10 只。所有实验犬术前禁食 12h,禁饮 6h。麻醉前给药:术前 30min 肌肉注射阿托品 0.02 ~ 0.04 mg/kg;基础麻醉:术前腹腔注射质量分数为 3% 的戊巴比妥 1ml/kg;术中给予咪唑安定 5μg/(kg · min)、芬太尼 1μg/min 维持麻醉,麻醉深度以眼睑反射消失为准。动物麻醉后用 10ml/(kg · h)速度输注 5% 葡萄糖^[1]。制模成功后 30min 乌司他丁组静脉注射乌司他丁 5 万 U/kg,对照组动物同时间静脉注射等量生理盐水。

2. 内毒素休克模型制备:参照文献方法^[2]。将内毒素 (E. coil. O55:B5, Sigma 公司) 按 1mg/kg 溶于质量分数为 5% 的葡萄糖 100ml 中,40min 内经静脉匀速输入动物体内。

3. 氧代谢监测:从股静脉置入 Swan - Ganz 导管,接换能器与 Spacelap 监护仪相连,持续监测中心静脉压 (CVP),肺动脉平均压 (MPAP),肺毛细血管嵌压 (PCWP);用热稀释法测定心排血量 (CO);行股动脉穿刺置管持续监测平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR)。于内毒素注射前 30min (T_0) 以及注射后 2h (T_1)、4h (T_2)、6h (T_3)、8h (T_4) 分别抽取动脉血、肺动脉血进行血气分析,计算并记录测定的结果,包括氧输送 (O_2 delivery, DO_2)、氧耗量 (O_2 consumption, VO_2)、氧摄取率 (O_2 extraction, O_2ER) 和动脉血乳酸值。

4. pHi 值测定:所有动物均经鼻置入胃张力管 TRIP (8F, 芬兰 Datex 公司), $T_0 - T_4$ (T 时间分别测 pHi,测定方法:经 TRIP 注射生理盐水 2.5ml,1h 后抽取 1.5ml,由美国 ABL 777 型自动血气分析仪测定胃黏膜内二氧化碳分压 (PiCO₂),根据 Herderson Hasselbalch 方程计算, $pHi = 6.1 + \lg [HCO_3^-] / PiCO_2 \times 0.03$ 。

5. 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS13.0 统计软件处理,多组均数间比较进行方差齐性检验和单因素方差分析 (one - way ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

结 果

脓毒症时, 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。脓毒症动物的胃肠黏膜缺血缺氧, pHi 下降,本研究证实了这一点,乌司他丁能够纠正脓毒症动物早期的 pHi,具有统计学意义 (表 1)。

表 1 氧代谢指标和胃黏膜 pH 值的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

指标	组别	时点				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
DO_2 [ml/(min · m ²)]	对照组	1150 ± 65	1179 ± 68	1239 ± 94	1363 ± 98 *	1405 ± 106 *
	乌司他丁组	1078 ± 72	1092 ± 70	1155 ± 76	1056 ± 72 [△]	1109 ± 82 [△]
VO_2 [ml/(min · m ²)]	对照组	260 ± 24	273 ± 30	278 ± 31	317 ± 32 *	396 ± 34 *
	乌司他丁组	248 ± 22	256 ± 26	267 ± 28	245 ± 24 [△]	239 ± 25 [△]
O_2ER (%)	对照组	23.2 ± 2.2	24.1 ± 2.1	22.3 ± 1.8	23.7 ± 2.4	29.2 ± 2.9 *
	乌司他丁组	23.0 ± 1.9	23.5 ± 2.0	21.6 ± 2.3	23.6 ± 2.2	21.9 ± 2.1 [△]
Lac ⁻ (mg/L)	对照组	1.11 ± 0.39	1.27 ± 0.85	3.03 ± 1.25 *	5.68 ± 1.27 *	6.17 ± 2.06 *
	乌司他丁组	1.08 ± 0.28	1.26 ± 0.43	2.48 ± 0.80 *	2.36 ± 0.55 ^{*△}	1.98 ± 0.39 ^{*△}
pHi	对照组	7.40 ± 0.19	7.30 ± 0.16	7.25 ± 0.15	7.21 ± 0.07 *	7.18 ± 0.08 *
	乌司他丁组	7.39 ± 0.10	7.28 ± 0.09	7.27 ± 0.07	7.33 ± 0.10 [△]	7.37 ± 0.09 [△]

* 组内比较, $P < 0.01$; [△] 组间比较, $P < 0.01$

讨 论

UTI 是由肝脏分泌的一种具有广谱蛋白酶抑制作用的酸性糖蛋白,属于人体内源性抑炎物质^[3],其生物活性主要是抑制各种蛋白水解酶。它通过竞争性抑制和非竞争性抑制等多种形式与多种酶的位点结合,抑制多种蛋白酶及磷脂酶 A₂、纤溶酶等多种酶活性,对缺血-再灌注损伤有保护作用,阻断 SIRS/MODS 的进程,显示出较强的脏器功能保护作用。UTI 在急性胰腺炎、急性循环障碍的治疗,以及大中型手术围手术期的器官保护等成功应用,肯定了其在维持机体内环境平衡中的重要作用。本文就 UTI 对脓毒症早期氧代谢和胃黏膜 pH 值的影响做一探讨。脓毒症早期,交感神经兴奋,心率代偿性加快。由于病程早期心功能无明显抑制,每搏量尚维持正常,故心排出量 CO(每搏量×心率)代偿性增加,然而灌注压力不能维持正常水平,仍处于休克状态,氧输送可能正常或升高,但组织缺氧仍然存在。胃肠黏膜由于自身功能和结构特点,是体内血液灌注较为丰富的器官,同时又是对缺血缺氧较为敏感的器官,胃肠道的血流量约占心排出量的 25%~30%,氧耗量占全身的 30%~35%。监测 pHi 有助于及时判断机体胃肠黏膜氧代谢状况,对判断休克患者的预后有重要的意义^[4]。pHi 降低提示胃肠黏膜灌注减少,存在局部组织缺氧,或全身氧输送不能满足胃肠黏膜对氧的需求,从而临床上可及时采取措施,提高氧输送,改善局部组织氧代谢情况,进而改善危重患者的预后。我们的动物实验研究提示乌司他丁能明显改善组织灌注,改善组织的缺血缺氧,提高 pHi。

氧输送(DO₂)反映循环系统向全身组织输送氧的能力,氧消耗(VO₂)是组织细胞能量代谢过程中氧的消耗量,氧摄取率(O₂ER)为此二者之比,他在一定程度上反映了组织微循环灌注和细胞线粒体的呼吸功能。脓毒症早期,氧输送和氧耗量同时增加,但氧耗量增加的幅度大于氧输送,因而氧摄取率也随之增高,而经乌司他丁处理后氧摄取率明显下降,说明乌司他丁能够通过降低组织的代谢,而改善氧供与氧需平衡。近年研究发现,将氧动力学指标与反映组织氧代谢状态的乳酸水平结合起来,更能真实反映机体氧供需状况。乳酸是反映组织氧供不足的敏感指标,缺氧早期即可发生变化。在脓毒症休克患者,组织低灌注导致组织缺氧,并不足以维持细胞能量代谢需求,

细胞线粒体内氧化功能障碍,葡萄糖无氧酵解增加,导致乳酸产生增多;同时脓毒症休克时,因组织缺氧肝功能和肾功能均会有不同程度受损,对乳酸的清除能力下降也是脓毒症休克时乳酸升高的一个重要原因^[5]。动物试验发现,在疾病早期内毒素即可引起肌肉组织对氧的摄取障碍,导致乳酸生成增加。因而血乳酸是反映组织缺氧的良好指标,脓毒症休克患者合并血乳酸>5mmol/L 时,病死率达 80%^[6]。在我们的研究中,乌司他丁治疗组和对照组的 4h 动脉血乳酸水平均高于正常值,提示在脓毒症休克早期,组织始终处于缺氧状态,氧代谢障碍持续存在,经过治疗,乌司他丁治疗组动脉血乳酸水平均呈下降趋势,较对照组具有统计学意义,表明乌司他丁在纠正和治疗脓毒症休克时具有独特优势,这和乌司他丁改善组织缺血缺氧、改善肝肾功能有关。

乌司他丁作为治疗脓毒症休克的一种新手段,其优越性在于通过直接清除致病性炎症递质,减轻炎症反应,改善微循环和实质细胞的氧摄取能力,改善组织氧的利用,从而达到对疾病的治疗作用,改善脓毒症休克的预后。我们认为,乌司他丁可明显改善脓毒症动物胃黏膜 pHi 及早期氧代谢指标,改善预后,为乌司他丁在临床上的进一步应用提供可靠的依据。

参考文献

- 1 Guzman JA, Lacombe FJ, Kruse JA. Gastric and esophageal intramucosal PCO₂ (PiCO₂) during endotoxemia: assessment of raw PiCO₂ and PCO₂ gradients as indicators of hypoperfusion in a canine model of septic shock[J]. Chest, 1998, 113: 1078-1083
- 2 Sakaue Y, Nezu Y, Komori S, et al. Evaluation of hepatosplanchnic circulation and intestinal oxygenation in dogs with a condition that mimicked septic shock induced by continuous infusion of a low dose of lipopolysaccharide[J]. Am J Vet Res, 2004, 65: 1347-1354
- 3 Shikimi T, Kaku K, Uegaki J, et al. Serum contents of the free form of alpha(1) - microglobulin ulinastatin: Relation to diseased states in patients with disorders[J]. Neuropsychobiology, 2001, 43(3): 145
- 4 Cerny V, Cvachovec K. Gastric tonometry and intramucosal pH - theoretical principles and clinical application[J]. Physiol Res, 2000, 49: 289-297
- 5 Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, et al. Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure[J]. Kidney Int, 2004, 66: 1578-1588
- 6 俞森洋. 危重病监护治疗学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998: 403-405

(收稿: 2009-10-09)