

- colectomy on semen parameters in patients who underwent surgery for causes other than infertility[J]. Urology, 2011, 77(5):1107-1110
- 5 Seo JT, Kim KT, Moon MH, *et al.* The significance of microsurgical varicocele in the treatment of subclinical varicocele[J]. Fertil Steril, 2010, 93(6):1907-1910
- 6 Paul D, Jay K, Suzanne G, *et al.* Review of current varicocele techniques and their outcomes[J]. Bju International, 2011, 108(5):1157-1172
- 7 Petros M, Anastasia M. Microsurgical subinguinal review varicocele in children, adolescents, and adults; surgical anatomy and anatomically justified technique[J]. Journal of Andrology, 2012, 33(3):338-349
- 8 Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicocele with and without testicular delivery[J]. Urology, 2006, 68(6):1323-1326
- 9 Kim SO, Chung HS, Park K, *et al.* Modified microsurgical subinguinal varicocele without testicular delivery[J]. Andrologia, 2011, 43(6):405-408
- 10 Marchesini AC, Magrio FA, Berezowski AT, *et al.* A critical analysis of Doppler velocimetry in the differential diagnosis of malignant and benign ovarian masses[J]. J Womens Health (Larchmt), 2008, 17(1):97-102
- (收稿日期:2013-04-12)
(修回日期:2013-05-23)

金属基质蛋白酶 9 与脓毒症性肺损伤关系的研究

陈 昊 乔丽旻 张丽葳 张莉芬 李 俊 王 毅 奚希相 周 超

摘 要 **目的** 研究 MMP-9 在急性肺损伤形成及预后评价的临床价值。**方法** 选取符合《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》诊断的脓毒症患者 62 例。观察患者是否出现肺损伤, 并进行 APACHE II 及 SOFA 评分。检测 MMP-9、PCT、CRP 血清水平。**结果** AL/ALI/ARDS 组 MMP-9 血清浓度比较 NAL 有明显升高并有统计学差异。对肺损伤患者中 AL/ALI 组 MMP-9/CRP 与 APACHE II 1D、7D/ SOFA1D、7D 评分进行相关性分析, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。AL/ALI 组 PCT 与 APACHE II 1D/SOFA1D 评分进行相关性分析, 呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** MMP-9 血清水平与脓毒症性肺损伤的发生有一定的相关性, MMP-9 在脓毒症性肺损伤的发生过程中可能有特殊的意义。MMP-9 能投入临床应用预估脓毒症性肺损伤的发生。本研究尚未发现 MMP-9 预测脓毒症性肺损伤患者转归的价值。

关键词 脓毒症 肺损伤 MMP-9 PCT CRP

Relationship between Matrix Metalloproteinase 9 and Sepsis-induced Lung Injury. Chen Hao, Qiao Limin, Zhang Liwei, Zhang Lifan, Li Jun, Wang Yi, Xi Xixiang, Zhou Chao. Department of Respiratory, Medicine Shanghai Pudong New Area Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

Abstract Objective To investigate the role of MMP-9 in acute lung injury and prognostic evaluation. **Methods** Patients were selected into the group according the 2008 International Severe Sepsis and Septic Shock Treatment Guidelines Diagnosis of Sepsis. We observed whether the patient would be with acute lung injury. Meanwhile we completed APACHE II and SOFA scores, detected MMP-9, PCT, CRP serum levels. **Results** The expression level of MMP-9 was significantly increased between AL/ALI/ARDS group and NAL group and the difference was significant. We conducted correlation analysis in the group AL/ALI MMP-9/CRP with APACHE II 1D, 7D/SOFA1D 7D. There was no statistically significant ($P > 0.05$). There was a positive correlation and statistically significant ($P < 0.05$) in PCT, APACHE II 1D score, SOFA1D score between AL and ALI group. **Conclusion** There is a certain correlation between MMP-9 serum levels and septic lung injury, MMP-9 in septic lung injury process may have a special meaning. MMP-9 may be put into clinical application to estimate the incidence of septic lung injury. We have not found the value of MMP-9 in predicting outcome of septic lung injury.

Key words Septic; Lung injury; MMP-9; PCT; CRP

基金项目:周浦医院 2012 年院级重点学科基金资助浦东新区卫生科技项目青年基金资助(PW2011B-4)

作者单位:201318 上海市浦东新区周浦医院呼吸内科(陈昊、周超);200135 上海联洋社区卫生服务中心内科(乔丽旻);200137 上海市第七人民医院急诊科(张丽葳、张莉芬、李俊、王毅、奚希相)

通讯作者:周超, 电子信箱:redgog2000@sina.com

脓毒症是急性肺损伤 (ALI)/急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 最常见的诱因, 有 35% ~ 45% ARDS 继发于脓毒症^[1]。急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 作为急性肺损伤 (ALI) 最严重的状态, 是一种高死亡率 (32% ~ 50%) 的严重临床综合征^[2]。本研究通过研究脓毒症患者 MMP-9、PCT、CRP 的血清水平, 以及 APACHE II、SOFA 评分的结果, 并分析其相关性, 以期探讨 MMP-9 在急性肺损伤形成及预后评价的临床价值。

材料与方法

1. 一般资料: 选取在上海市第七人民医院、上海长征医院、周浦医院住院并符合脓毒症诊断的患者 62 例。入组男性 27 例, 女性 35 例; 患者年龄 18 ~ 92 岁, 平均年龄 53.8 ± 23.3 岁。一般资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 详见表 1。

(1) 入选标准: 依据《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》诊断定义, 符合脓毒症诊断标准, 入组后详细记录患者一般情况及原发病等。(2) 急性肺损伤诊断标准: 按照 2000 年急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准, 分别记录 ALI/ARDS 例数。原发病病例来源广泛, 包括急性胰腺炎、糖尿病高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒、急性胆囊炎、急性坏死性阑尾炎、急性肾盂肾炎、急性淋巴管炎、脑梗死、脑出血、急性前列腺炎、肠梗阻、感染性心内膜炎、压疮感染。(3) 排除标准: ①由肺炎引起脓毒症的患者; ②心、肺、肝、肾等重要脏器有既往已有明显损害或功能不全及中枢神经病变者; ③妊娠期妇女。

表 1 各组患者一般情况

组别	n	平均年龄 (岁)	男性/女性
脓毒症患者数	62	53.8 ± 23.3	27/35
无肺损伤组 (NAL)	39	43.6 ± 27.8	17/22
有肺损伤组 (AL)	23	53.5 ± 19.2	10/13
ALI 组	19	51.1 ± 17.9	8/11
ARDS 组	4	67.2 ± 14.7	1/3

2. 治疗方法: 患者均按照《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》进行。患者出现急性肺损伤后, 肺损伤按照中华医学会《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指

南 (2006)》进行。

3. 观察项目: 记录入组患者一般情况, 入组后采集患者血液。观察患者是否出现肺损伤, 如未出现肺损伤停止采血。出现肺损伤的患者再采血 1 次。在出现肺损伤当天以及 7 天进行 APACHE II 及 SOFA 评分。检测 MMP-9 将采集的血标本置于抗凝管中, 用低温离心机离心 30min 取血清, 采用夹心酶联免疫吸附法测定 MMP-9 (上海西塘公司)。PCT、CRP 医院常规检测。

4. 统计学方法: 各组数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 SPSS 17.0 统计软件进行相关性分析。两组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

AL/ALI/ARDS 组 MMP-9 血清浓度比较 NAL 有明显升高并有有统计学差异 ($P < 0.05$), ALI 组与 ARDS 组间无统计学差异。PCT 与 CRP 水平 AL 组与 NAL 组比较有明显升高, 但尚无统计学差异。仅 CRP 的 ARDS 组与 NAL 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 脓毒症患者 MMP PCT CRP 血清水平

组别	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	PCT (ng/ml)	CRP (mg/L)
NAL 组	119.5 ± 40.5	83.8 ± 44.8	87.8 ± 38.3
AL 组	149.5 ± 49.5^a	101.7 ± 36.5	105.1 ± 42.1
ALI 组	146.1 ± 52.6^a	103.4 ± 37.1	97.7 ± 41.8
ARDS 组	165.6 ± 31.0^a	94.0 ± 37.3	140 ± 23.0^b

MMP-9 与 NAL 比较, $^a P < 0.05$; 与 NAL 比较, $^b P < 0.05$

肺损伤患者中 AL/ALI 组 MMP-9/CRP 与 APACHE II 1D、7D/ SOFA 1D、7D 评分进行相关性分析均无统计学意义 ($P > 0.05$)。AL/ALI 组 PCT 与 APACHE II 1D/ SOFA 1D 评分进行相关性分析, 呈正相关有统计学意义 ($P < 0.05$), ARDS 组由于例数太少未进行相关性分析。肺损伤患者 MMP /PCT/ CRP 及 APACHE II /SOFA 评分见表 3。

表 3 肺损伤患者 MMP /PCT/ CRP 及 APACHE II / SOFA 评分

组别	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	PCT (ng/ml)	CRP (mg/L)	APACHE II 1D	SOFA 1D	APACHE II 7D	SOFA 7D
肺损伤患者 AL	158.9 ± 45.9	109.6 ± 32.8	125.2 ± 133.0	18.6 ± 4.2^a	3.4 ± 2.3^b	14.2 ± 3.0	2.0 ± 2.3
急性肺损伤 ALI	156.0 ± 47.5	99.6 ± 33.5	128.3 ± 145.9	17.3 ± 3.5^a	2.8 ± 1.9^b	13.9 ± 3.1	2.0 ± 2.2
急性呼吸窘迫综合征 ARDS	172.5 ± 39.9	118.0 ± 20.0	110.8 ± 41.0	24.5 ± 1.3	6.5 ± 1.3	16.0 ± 1.4	4.0 ± 2.8

PCT 与 SOFA 1D 比较, $^a P < 0.01$; PCT 与 APACHE II 1D 比较, $^b P < 0.05$

讨 论

脓毒症所引发的 MODS 中, 肺损伤往往是最早发

生的, 肺损伤的早期救治对于脓毒症预后有重要的意义。在本研究中我们发现 AL (肺损伤) 组比较 NAL

(无肺损伤)组,CRP、PCT 以及 MMP-9 均出现了明显升高,MMP-9 升高对照最为明显($P < 0.05$),ALI 组及 ARDS 组 MMP-9 虽较 NAL 组均有明显升高($P < 0.05$),但两组间比较无统计学差异。对照 PCT 与 CRP,仅 CRP 的 ARDS 组与 NAL 比较升高有统计学差异 $P < 0.05$ 。PCT 是一个广泛应用的反映脓毒症严重程度的标志物,而 CRP 是一个急性时相反应蛋白,临床上广泛将 CRP 作为系统炎症疾病的评价指标。本研究中出现急性肺损伤组 PCT 与 CRP 水平均较无肺损伤的组有明显升高,反映了随着脓毒症水平升高肺损伤出现的可能性升高。但脓毒症肺损伤组 PCT 以及 CRP 差异无统计学意义,表明 PCT 和 CRP 与脓毒症肺损伤发生可能尚无特异性关系。笔者在研究中发现 MMP-9 肺损伤组与无肺损伤组差异有统计学意义,说明了 MMP-9 水平可能与脓毒症肺损伤的发生有更强的相关性。

目前已有较多的文献报道动物及临床试验表明 MMP-9 的同肺损伤的重要关系。动物实验报道表明在肺损伤动物的肺泡和肺间质 MMP-9 的表达水平显著升高^[3,4]。同样已有研究发现在肺损伤患者的肺泡灌洗液中 MMP-9 水平升高^[5,6]。在急性脓毒症发生后 MMP-9 活性急剧升高后,直接降解肺泡上皮细胞的基质,破坏细胞基膜以及内皮细胞层,导致肺泡液渗出,肺泡内的免疫复合物及炎症介质大量释放;在另一方面 MMP-9 可以放大炎症因子的效应,诱导中性粒细胞在肺组织局部浸润,刺激肺组织的实质细胞进一步释放各类炎症因子放大对肺组织的损伤^[7]。MMP-9 可能通过破坏细胞外基质、基膜、内皮细胞层来介导气道的炎症,最终诱发肺损伤出现^[8-10]。所以 MMP-9 在脓毒症性肺损伤中可能有重要的作用。在实验中我们发现 MMP-9 水平可能与脓毒症肺损伤的发生相关,对照 PCT 和 CRP 可能相关性更强。MMP-9 可能能作为一个研究脓毒性肺损伤的分子靶点,能用于个体对肺损伤发生敏感度的预测,有希望能成为一个新的预防、评估脓毒性肺损伤的标志物。

但同时我们在研究中发现,肺损伤患者中 ALI/ALI 组 MMP-9 与 APACHE II、SOFA 评分进行相关性分析均无统计学意义,CRP 有同样的结果。而 ALI/ALI 组 PCT 与 APACHE II、SOFA 评分进行相关性分析,呈正相关并有统计学意义。急性生理学与慢性健康状况评分 (APACHE II) 自 1985 年以来即作为判断疾病严重程度的方法及推测预后的手段,在危重病

治疗中并得到广泛应用。序贯器官衰竭估计 (SOFA) 评分目前也在临床特别是 ICU 广泛应用,也是一个描述脓毒症严重程度较好的评分,同时 SOFA 评分能计量单个或全体器官功能障碍的发生发展以及预后。我们在研究中作为 APACHE II 和 SOFA 评分作为临床判断疾病程度以及预后的量化指标。但我们的研究尚不能说明 MMP-9 对于脓毒性肺损伤有预测转归的价值。脓毒性肺损伤的预后是多因素作用的结果,除了肺损伤对于预后的影响,脓毒症原发感染以及脓毒症继发的其他脏器损害均是影响临床预后的重要因素。MMP-9 可能对于肺损伤的相关性较强,但对于脓毒症原发感染及其他脏器的损害可能无明确的相关性。而 PCT 与脓毒症的病情程度直接相关,PCT 的水平变化趋势可以作为判断预后的依据,PCT 持续升高提示感染加重预后不佳^[11]。我们的研究也表明脓毒症的程度可能是脓毒性肺损伤预后最为重要的因素,这也解释了为什么研究中我们仅发现 PCT 与 APACHE II 和 SOFA 评分相关。本研究中 ARDS 组入组样本较少,特别是由于患者的预后较差,样本数量不足在预后研究中未能完成统计分析。ARDS 组未表现出与 ALI 有明显区别,我们相信如果有更多的入组样本 MMP-9 可能能说明在 ARDS 与 ALI 水平是有差异的而且可能相关性更强,我们将进一步增加样本并完善研究。

本研究通过研究脓毒性肺损伤 MMP-9 血清水平,表明了 MMP-9 与脓毒性肺损伤的发生可能有直接的相关性,MMP-9 血清水平可能在脓毒性肺损伤的发生有关键的意义,研究能为 MMP-9 在脓毒性肺损伤中的临床应用提供一定依据。MMP-9 能投入临床应用可能能预估脓毒性肺损伤的发生。而研究尚未能发现 MMP-9 有预测脓毒性肺损伤患者转归的价值。

参考文献

- 1 陈昊,张丽薇,李文放. 不同剂量乌司他丁对急性肺损伤大鼠 MMP-9 等炎症因子调控的研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8 (24): 15-18
- 2 李文放, 陈杰. 乌司他丁在急性呼吸窘迫综合征的临床应用研究[J]. 中国急救医学, 2006, 26(9): 644-646
- 3 Wu H, Dong G, Liu H, et al. Erythropoietin attenuates ischemia-reperfusion induced lung injury by inhibiting tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 602(2-3): 406-412
- 4 Hoegl S, Boost KA, Czerwonka H, et al. Inhaled IL-10 reduces biotrauma and mortality in a model of ventilator-induced lung injury[J]. Respir Med, 2009, 103(3): 463-470

- 5 Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM, *et al.* Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(4):422-430
- 6 Pirrone F, Pastore C, Mazzola S, *et al.* In vivo study of the behaviour of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) in mechanical, hypoxic and septic-induced acute lung injury[J]. *Vet Res Commun*, 2009, 33 Suppl 1:121-124
- 7 Bergeron C, Page N, Joubert P, *et al.* Regulation of procollagen I ($\alpha 1$) by interleukin-4 in human bronchial fibroblasts: a possible role in airway remodelling in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 33(10):1389-1397
- 8 Wu H, Dong G, Liu H, *et al.* Erythropoietin attenuates ischemia-reperfusion induced lung injury by inhibiting tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-9 expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602(2-3):406-412
- 9 Kolaczowska E, Arnold B, Opdenakker G. Gelatinase B/MMP-9 as an inflammatory marker enzyme in mouse zymosan peritonitis: comparison of phase-specific and cell-specific production by mast cells, macrophages and neutrophils[J]. *Immunobiology*, 2008, 213(2):109-124
- 10 Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM, *et al.* Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(4):422-430
- 11 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急救医学杂志*, 2012, 21(9):941-951
(收稿日期:2013-04-25)
(修回日期:2013-05-21)

术前口服普瑞巴林对腰椎间盘突出髓核摘除术患者术前焦虑及术后疼痛的影响

徐 燕 葛叶盈 成建庆 袁力勇

摘 要 **目的** 评估术前口服普瑞巴林(PRE)对腰椎间盘突出髓核摘除术患者术前焦虑及术后疼痛的影响。**方法** 美国麻醉医师学会(ASA) I ~ II级、择期行腰椎间盘突出髓核摘除术患者 50 名,采用数字表法随机分为普瑞巴林组(PRE 组)及安慰剂组(PLA 组),每组 25 例。采用单盲试验,由麻醉医生于术前 1h 分别给予 PRE 组患者 PRE 胶囊 150mg、PLA 组患者空心胶囊。以焦虑视觉模拟评分(VAS)评估患者术前焦虑程度。气管插管静吸复合麻醉下手术,术毕拔除气管导管后行静脉芬太尼自控镇痛(PCIA)。所有患者留置于麻醉苏醒室(PACU)至少 2h,术后 240min、6h、24h、48h 随访,以疼痛 VAS 评估患者术后疼痛程度。记录比较两组患者麻醉前焦虑 VAS;术后 30、60、120min 疼痛 VAS 评分、PACU 留置时间;术后 240min、6h、24h、48h 静息痛、运动痛、芬太尼消耗量及不良反应。**结果** ①PRE 组患者麻醉前焦虑 VAS 为 3.1 ± 0.8 cm,PLA 组为 7.6 ± 2.1 cm($t=2.579, P=0.010$);②与 PLA 组相比,PRE 组患者术后 120min 疼痛 VAS 较低($t=1.922, P=0.030$);术后 120min、240min、6h、24h 及 48h 时间点,PRE 组患者芬太尼消耗量明显低于 PLA 组($P<0.05$);③PRE 组、PLA 组患者 PACU 留置时间分别为 129 ± 8 min、 163 ± 38 min,PRE 组患者留置时间更短($t=1.72, P=0.040$);④术后 120min,麻醉前焦虑 VAS 与疼痛 VAS 评分之间的存在正相关($r=0.421, P=0.002$)。**结论** 术前 1h 单次口服 150mg PRE 能有效减轻腰椎间盘突出髓核摘除术患者术前焦虑、术后早期(术后 120min)疼痛、减少术后 PCIA 芬太尼用量,且没有明显的不良反应。

关键词 普瑞巴林 焦虑 疼痛

Influence of Pregabalin on Pre-operative Anxiety and Post-operative Pain in Patients Undergoing Lumbar Discectomy. Xu Yan, Ge Yeying, Cheng Jianqing, Yuan Liyong. Department of Anesthesiology, Ningbo Lihuli Hospital, Zhejiang 315040, China

Abstract Objective To evaluate the effect of pregabalin on anxiety before operation and pain after lumbar discectomy. **Methods** In this single-blind, randomized clinical trial, fifty ASA I - II patients scheduled for lumbar discectomy were studied. Patients were randomly assigned into two groups. One hour before anaesthesia, patients in PRE group received orally pregabalin 150mg, and in PLA group received placebo. The anxiety intensity was assessed before anesthesia using the 10-point visual analogue scale(VAS). Immediately after extubation, all patients received patient-controlled fentanyl intravenous analgesia, and stayed at PACU for at least two hours. The

基金项目:宁波市优秀中青年卫生技术人才项目(2007201)

作者单位:315040 浙江省宁波市医疗中心李惠利医院(徐燕);315040 宁波市第六医院(葛叶盈、成建庆、袁力勇)

通讯作者:袁力勇,主任医师,医学博士,电子信箱:ylysl@hotmail.com