

• 论著 •

乌司他丁对脓毒症大鼠肠黏膜上皮防御屏障的影响

张 萌¹, 蒋龙元¹, 杨正飞¹, 常建星¹, 李旷怡², 温立强¹, 吴 畏¹, 常瑞明¹

(1. 中山大学附属第二医院急诊科, 广东 广州 510120; 2. 广东省佛山市第一人民医院急诊科)

【摘要】 目的 探讨乌司他丁(UTI)对脓毒症大鼠肠黏膜上皮防御屏障的影响。方法 50 只 SD 大鼠被随机分为对照组、模型组、UTI 预处理组及 UTI 治疗组,后 3 组再按盲肠结扎穿孔术(CLP)后 3、6 和 12 h 分为 3 个亚组,每个亚组 5 只。采用改良的 CLP 制备大鼠脓毒症模型,预处理组在 CLP 前 2 h 经尾静脉注射 UTI 25 kU/kg,治疗组在 CLP 后 2 h 经尾静脉注射 UTI 50 kU/kg。分别于 CLP 后 3、6 和 12 h 活杀大鼠,取回肠黏膜光镜下观察组织病理学变化,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肠黏膜防御素-5(RD-5)和肠三叶因子家族 3(TFF3)的 mRNA 表达水平。结果 模型组小肠绒毛顶端上皮脱落,固有层崩解,毛细血管出血和溃疡形成,UTI 治疗组和预处理组能显著减轻上述改变。模型组 RD-5 和 TFF3 的 mRNA 表达水平较对照组显著降低,UTI 治疗组和预处理组能显著升高其表达水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);预处理组 CLP 后 12 h 较治疗组升高最为显著,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 脓毒症时肠黏膜上皮屏障功能受损,UTI 对其有保护作用,从而遏制脓毒症的发生发展。

【关键词】 乌司他丁; 脓毒症; 肠道; 防御素-5; 肠三叶因子家族 3

中图分类号:R365;R965 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.019

Effects of ulinastatin on gut mucosal epithelial defense barrier in the rat following sepsis ZHANG Meng*, JIANG Long-yuan, YANG Zheng-fei, CHANG Jian-xing, LI Kuang-yi, WEN Li-qiang, WU Wei, CHANG Rui-ming. * Department of Emergency, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong, China

Corresponding author: JIANG Long-yuan, Email: jly@china-em.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of ulinastatin on gut mucosal epithelial defense barrier in a rat model of sepsis. Methods Fifty rats were randomly divided into control group, model group, ulinastatin pretreatment group and ulinastatin treatment group. The latter three groups were further divided into three subgroups, with 5 rats in each subgroup, with treatment 3, 6 and 12 hours after cecal ligation and puncture (CLP). Sepsis was induced by modified CLP. Rats in the pretreatment group received 25 kU/kg ulinastatin 2 hours before CLP, and the rats in treatment group received 50 kU/kg ulinastatin 2 hours after CLP. At 3, 6 and 12 hours after CLP, the ileum was removed, and the pathological changes in mucosa were examined, and mRNA expression of rat defensins-5 (RD-5) and trefoil factor family 3 (TFF3) were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Results The pathological changes in model group included loss of villi of ileal epithelial cells and ulceration and blebbing of the lamina propria. Ulinastatin pretreatment and treatment decreased these morphological abnormalities. The model group rats showed significant decrease in expression of RD-5 and TFF3 mRNA compared with control group; the ulinastatin pretreated and treated rats showed significant increase in expression of RD-5 and TFF3 mRNA, compared with model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); ulinastatin pretreated rats had an extremely significant increase in expression of RD-5 and TFF3 mRNA 12 hours after CLP, compared with rats in ulinastatin treatment group, the difference had statistical significance (both $P < 0.05$). Conclusion Intestinal mucosal epithelial defense barrier is impaired in sepsis, and ulinastatin can effectively protect it, thus to contain the development of sepsis.

【Key words】 ulinastatin; sepsis; intestine; rat defensins-5; trefoil factor family 3

已证实肠屏障功能障碍在脓毒症的发生发展中

基金项目:广东省自然科学基金项目(06021323)

通信作者:蒋龙元,Email:jly@china-em.com

作者简介:张 萌(1978-),女(汉族),湖北省人,医学硕士,主治医师,Email:zmeng78@sina.com.

起着至关重要的作用,肠屏障功能依赖于正常的肠道菌落、肠黏膜防御屏障以及良好的肠-肝轴循环,其中肠黏膜防御屏障占主导地位^[1]。近期人们较全面地研究了肠黏膜防御屏障中一些重要的免疫分子,如分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)及肠相关淋巴组

织的免疫功能,上皮系统的免疫屏障功能主要依靠肠潘氏细胞和杯状细胞及其分泌物肠黏膜防御素-5(RD-5)和肠三叶因子家族 3(TFF3)发挥作用^[2-3],在脓毒症时肠黏膜防御屏障如何改变尚鲜有报道。广谱蛋白酶抑制剂乌司他丁(UTI)被证实有良好的脏器功能保护作用及免疫调节作用,并可减轻失血性休克大鼠肠黏膜损伤^[4-5]。本研究旨在建立大鼠脓毒症模型来探讨脓毒症时肠黏膜上皮屏障功能的变化及 UTI 对其是否有保护作用,为临床更有效地保护肠屏障功能、治疗脓毒症以及拓展胰蛋白酶抑制剂的药理学作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组:50 只健康清洁级 SD 大鼠(由中山大学医学院动物实验中心提供,粤检证字 2006A064),雌雄不拘,体重 140~220 g。按随机数字表法分为对照组、模型组、UTI 预处理组及 UTI 治疗组。后 3 组又按盲肠结扎穿孔术(CLP)后 3、6 及 12 h 分为 3 个亚组,每个亚组 5 只。UTI 预处理组在 CLP 前 2 h 经尾静脉注射 UTI(广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字 H19990133,药物批号:0207080625)25 kU/kg,治疗组在 CLP 后 2 h 经尾静脉注射 UTI 50 kU/kg。

1.2 模型制备:采用改良的 CLP^[6]制备脓毒症模型。实验前大鼠禁食 12 h,自由饮水。以质量分数为 20%的乌拉坦腹腔注射麻醉后,腹部正中切口,距回盲部 1/3 处结扎盲肠,18 号针头在盲肠末端戳 2 个孔,置橡皮条引流,缝合腹壁。术后各组动物均自由进食、饮水。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 组织病理学观察:剪取部分回肠肠黏膜,置于体积分数为 10%的中性甲醛水溶液中固定 24 h,石蜡包埋,连续切片(厚度 5 μ m),进行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变。

1.3.2 用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 RD-5 和 TFF3 的 mRNA 表达水平:用 TRIzol 试剂盒(广州英韦创津生物科技有限公司提供)提取大鼠肠道总 RNA。鸟类成髓细胞白血病病毒(AMV)逆转录酶和寡聚脱氧胸腺苷酸[oligo(dt)15]引物进行逆转录:取 2 μ g 总 RNA 为模板, -20 $^{\circ}$ C 保存产物;高温启动法进行 PCR 循环,DNA 聚合酶用日本 TaKaRa Taq 酶。RD-5 引物序列:上游 5'-ATCG GTGGCCTCAGAACTC-3',下游 5'-TCGCAGCC ATTGAAGAACTT-3';内参照三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物序列:上游 5'-AGACAGCCGC

ATCTTCTTGT-3',下游 5'-CTTGCCGTGGGTA GAGTCAT-3'。PCR 条件:94 $^{\circ}$ C 3 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,33 个循环,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。TFF3 引物序列:上游 5'-AGCCCAGGAA TTTGTTGGCC-3',下游 5'-TCAAAATGTACAT TCTGTCT-3';内参照 GAPDH 引物序列:上游 5'-GCTGGGGCTCACCTGAAGG-3',下游 5'-GG ATGACCTTGCCCACAGCC-3'。PCR 条件:48 $^{\circ}$ C 45 min,94 $^{\circ}$ C 2 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,58 $^{\circ}$ C 60 s,68 $^{\circ}$ C 2 min,40 个循环,最后 68 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。取 10 μ g PCR 扩增产物,用质量分数为 2%的琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像分析仪对各泳带进行吸光度(A)扫描定量,结果以 RD-5、TFF3 与 GAPDH 的校正 A 值比值作为 RD-5 和 TFF3 mRNA 的相对表达水平。

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理,实验资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用方差分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 回肠黏膜的病理学改变(彩色插页图 1):对照组小肠各层结构清晰,黏膜表层完整,腺体排列整齐;模型组小肠绒毛顶端上皮下毛细血管充血及脱落,中央乳糜管扩张,固有层裸露、崩解,毛细血管出血、溃疡形成;UTI 预处理组小肠出现少量绒毛顶端上皮脱落,中央乳糜管扩张;UTI 治疗组小肠绒毛顶端上皮下毛细血管充血及扩张。

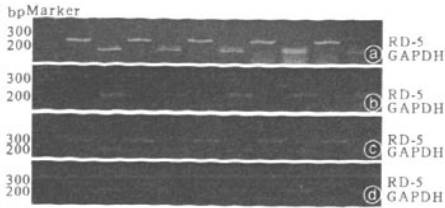
2.2 RD-5 及 TFF3 的 mRNA 表达(表 1;图 2,图 3):模型组 RD-5 及 TFF3 的 mRNA 表达水平较对照组显著下降,UTI 预处理组和治疗组则较模型组显著升高,其中预处理组 CLP 后 12 h 较治疗组升高最为显著(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 1 各组大鼠回肠黏膜 RD-5 及 TFF3 的 mRNA 表达比较

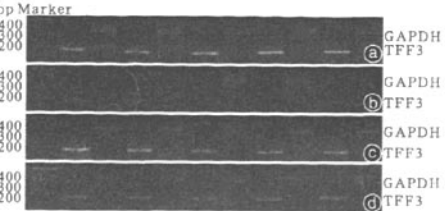
组别	动物数	RD-5 mRNA	TFF3 mRNA
对照组	5	0.700 $\pm$ 0.275	1.425 $\pm$ 0.215
模型组 3 h	5	0.355 $\pm$ 0.005 ^a	0.855 $\pm$ 0.124 ^a
模型组 6 h	5	0.198 $\pm$ 0.296 ^b	0.620 $\pm$ 0.175 ^a
模型组 12 h	5	0.222 $\pm$ 0.310 ^b	0.596 $\pm$ 0.165 ^b
预处理组 3 h	5	0.547 $\pm$ 0.158 ^c	1.115 $\pm$ 0.211 ^c
预处理组 6 h	5	0.589 $\pm$ 0.130 ^d	1.055 $\pm$ 0.145 ^d
预处理组 12 h	5	0.680 $\pm$ 0.141 ^d	1.140 $\pm$ 0.165 ^d
治疗组 3 h	5	0.521 $\pm$ 0.180 ^d	0.990 $\pm$ 0.230 ^c
治疗组 6 h	5	0.599 $\pm$ 0.173 ^d	0.925 $\pm$ 0.152 ^c
治疗组 12 h	5	0.588 $\pm$ 0.213 ^e	0.923 $\pm$ 0.256 ^e

注:与对照组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;与模型组同期比较,

^c*P*<0.05,^d*P*<0.01;与预处理组同期比较,^e*P*<0.05



①:对照组;②:模型组;③:UTI 预处理组;④:UTI 治疗组
图 2 各组大鼠 CLP 后 12 h 回肠黏膜 RD-5 mRNA 表达



①:对照组;②:模型组;③:UTI 预处理组;④:UTI 治疗组
图 3 各组大鼠 CLP 后 12 h 回肠黏膜 TFF3 mRNA 表达

3 讨论

肠上皮细胞的完整性维持着肠黏膜正常的机械屏障,潘氏细胞及其分泌物 RD-5 和杯状细胞及其分泌物 TFF3 则发挥内皮免疫功能的主体作用。RD-5 是由小肠隐窝潘氏细胞所分泌的一种天然抗生素肽,动物实验发现潘氏细胞基因敲除鼠很难在正常环境下生存,体外实验亦证实其抗菌谱极广,对维护肠屏障功能发挥主要作用^[2,7]。杯状细胞分泌的肠道黏液层是肠黏膜的第一道屏障,其中 TFF 发挥主要作用。TFF3 通过与黏液糖蛋白的相互作用或交联形成黏液凝胶层,上调促衰变因子(DAF)的表达,阻断补体激活后的 C3 沉积及上调几种核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达,调节上皮细胞的目的基因^[8],从而起到细胞修复和保护功能。

本实验中发现,脓毒症时肠黏膜绒毛顶端上皮脱落,固有层崩解,毛细血管出血和溃疡形成,RD-5 和 TFF3 的 mRNA 表达显著减少,这与既往报道的其他动物模型变化^[9]一致。肠黏膜具有高代谢与绒毛微血管结构的特性,对灌注不足特别敏感^[10]。脓毒症模型建立后,肠道处于急性损伤的应激状态,直接导致缺血、缺氧、缺血/再灌注损伤、营养障碍及继发所致的 NF- κ B 活化、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、血小板活化因子(PAF)等炎症因子的失控激活、释放和肠道组织细胞大量凋亡,使得上皮细胞破坏和功能抑制等可能是导致 RD-5 和 TFF3 分泌显著下降的原因^[11-12]。这一病理变化导致肠屏障功能进一步受损,后者促使肠道细

菌和内毒素移位^[13],形成脓毒症,与肠黏膜屏障障碍形成恶性循环。在本实验中的各亚组随着时间的延长,肠黏膜受损加重,RD-5、TFF3 的 mRNA 表达水平逐渐下降,支持了上述理论。

已证实 UTI 在多种动物模型和临床试验中有减少围手术期器官出血、保护脏器功能及良好的免疫调节作用^[4-5]。本实验进一步发现,UTI 治疗组和预处理组能显著改善肠黏膜损伤,使 RD-5 和 TFF3 的 mRNA 表达水平升高,从而提高肠道内皮免疫功能,保护肠黏膜屏障,遏制脓毒症的发展。其可能的作用机制有^[13-14]:抑制脂多糖刺激单核细胞产生强烈的缩血管物质血栓素 A₂、B₂(TXA₂、TXB₂)的合成,抑制 TNF- α 刺激血管内皮细胞间黏附分子-1 的表达,改善微循环;稳定溶酶体膜和细胞膜,抑制中性粒细胞释放氧自由基和蛋白酶,减轻缺血/再灌注损伤;抑制 IL-6、IL-8、NF- κ B 的产生,抑制过度的炎症反应;升高淋巴细总数、改善各淋巴细胞亚群比例以及干预神经内分泌免疫调节网络系统。

本实验中发现,脓毒症时肠黏膜上皮屏障功能显著受损,后者又会进一步促进脓毒症的发展,这种恶性循环为临床救治带来极大的困难。本研究还发现,UTI 能通过显著升高肠上皮 RD-5 和 TFF3 的表达水平,起到改善其功能状态、保护肠黏膜屏障功能的作用,从肠屏障功能障碍是脓毒症发生发展的重要原因这一机制来看,可能是在始动环节上遏制了脓毒症的病理生理过程;另外,在 12 h 上述指标也有明显变化,提示在可能发生较为严重的脓毒症时预先半剂量给药较治疗性给药效果更显著。

参考文献

[1] Magnotti LJ, Deitch EA. Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure[J]. J Burn Care Rehabil, 2005, 26 (5): 383-391.
[2] Salzman NH, Ghosh D, Huttner KM, et al. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin[J]. Nature, 2003, 422(6931): 522-526.
[3] Nozaki I, Lunz JG 3rd, Specht S, et al. Regulation and function of trefoil factor family 3 expression in the biliary tree[J]. Am J Pathol, 2004, 165(6): 1907-1920.
[4] Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, et al. Protective role of urinary trypsin inhibitor in acute lung injury induced by lipopolysaccharide[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2005, 230 (4): 281-287.
[5] 蒋龙元, 杨炼红, 钟娃, 等. 乌司他丁对失血性休克大鼠回肠黏膜细胞凋亡的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(9): 542-545.
[6] Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis[J]. Br J Surg, 2001, 88(1): 22-30.
[7] Harder J, Bartels J, Christophers E, et al. Isolation and charac-

- terization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic[J]. J Bio Chem, 2001, 276(8): 5707-5713.
- [8] Chen YH, Lu Y, De Plaen IG, et al. Transcription factor NF-kappaB signals antianoinic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274(3): 576-582.
- [9] Fernandez-Estivariz C, Gu LH, Gu L, et al. Trefoil peptide expression and goblet cell number in rat intestine; effects of KGF and fasting-refeeding[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284(2): R564-573.
- [10] Hinnebusch BF, Ma Q, Henderson JW, et al. Enterocyte response to ischemia is dependent on differentiation state[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(3): 403-409.
- [11] 田易军, 胡森, 编译. 脓毒症早期低灌注引起肝脏和肠上皮细胞损伤[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(8): 451.
- [12] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.
- [13] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 117-120.
- [14] Kobayashi H, Hirashima Y, Terao T. Human myometrial cells in culture express specific binding sites for urinary trypsin inhibitor[J]. Mol Hum Reprod, 2003, 6(8): 735-742.
- (收稿日期: 2008-04-18 修回日期: 2008-10-10)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期 30 例

马显振

(河南漯河市中心医院, 河南 漯河 462000)

【关键词】肺疾病, 阻塞性, 慢性; 中西医结合疗法

中图分类号: R242 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.020

笔者自 2003 年以来, 以中西医结合方法治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者 30 例, 并与同期单纯西医常规治疗者 28 例比较, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 58 例 COPD 急性加重期患者均为本院住院病例, 中医辨证属痰热蕴肺、肺气不通和痰湿阻肺、脾肾阳虚两型。根据随机原则分为治疗组和对照组: 治疗组 30 例, 男 20 例, 女 10 例; 年龄 45~76 岁, 平均 62.26 岁; 病程 5~12 d, 平均 7 d。对照组 28 例, 男 18 例, 女 10 例; 年龄 43~78 岁, 平均 81.23 岁; 病程 6~15 d, 平均 8 d。两组性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法: ①对照组: 给予西医常规治疗, 即卧床休息, 持续低流量吸氧, 积极抗感染, 解痉平喘, 祛痰; 维持水电解质及酸碱平衡, 扩血管等治疗。②治疗组: 在常规治疗基础上加用中药: 生大黄 5~10 g, 枳实 6~10 g, 百部 15~30 g, 紫菀 10~12 g, 半夏 6~15 g, 瓜蒌 30 g, 金银花 12~15 g。痰湿阻肺者加用胆南星 5~12 g, 川贝 6~10 g。

1.3 疗效判定标准: 呼吸困难、咳嗽、发

绀等明显减轻或消失为显效。呼吸困难、咳嗽、发绀等减轻为有效。呼吸困难、咳嗽、发绀等无改善或病情变化为无效; 出现意识障碍甚至死亡。

1.4 统计学处理: 疗效结果用率表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组显效 22 例(73.3%), 有效 6 例(20.0%), 无效 2 例(6.7%), 总有效率为 93.3%; 对照组显效 17 例(60.7%), 有效 4 例(14.3%), 无效 7 例(25.0%), 总有效率为 75.0%。治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

COPD 是以气道、肺实质和肺血管慢性炎症为特征, 在肺的不同部位有巨噬细胞、T 淋巴细胞(尤其是 CD8⁺)和中性粒细胞增多, 反映 COPD 慢性炎症中, 炎症细胞积聚和活化的指标中性粒细胞黏附分子 CD11b/CD18 表达及血清中细胞黏附分子-1 在 COPD 加重期患者中表达明显增加^[1]。激活的炎症细胞释放多种介质, 破坏肺结构, 因而抑制炎症反应是治疗 COPD 急性加重期的重要方法之一, 有效的抗炎治疗不但能缓解病情恶化, 缩短病程, 而且能够改善患者的症状和健康状况, 增加治疗的有

效率^[2]。中医认为 COPD 急性加重期属中医学“肺胀”范畴, 多系感受外邪, 郁闭肺系, 脏腑功能失调, 正虚(肺肾气阴亏虚)标实(痰、湿、瘀阻滞), 复加外感新邪, 入里化热, 痰热蕴肺, 肺失宣肃, 或高龄脾肾虚, 内生痰湿阻肺, 肺失宣降均可导致 COPD 加重。采用中医的清肺化痰、祛痰法治疗 COPD 急性加重期, 不但能改善患者的临床症状, 尚具有增加气道黏液纤毛运动、清除氧自由基、保护血管内皮等功能^[3], 值得进一步研究。因此, COPD 急性加重期采取中西医结合方法治疗, 较单纯西医常规治疗具有明显优势。

参考文献

- [1] 朱渊红, 王真, 蔡苑如. 黄芪注射液对慢性阻塞性肺病患者黏附分子表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 76-78.
- [2] 张旆, 许楚宏, 林德访. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征患者病程的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(7): 437-438.
- [3] 荆小莉, 王东平, 刘建博, 等. 加味千金苇茎汤治疗肺源性心脏病急性加重期及其对内皮细胞保护作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(3): 146-148.

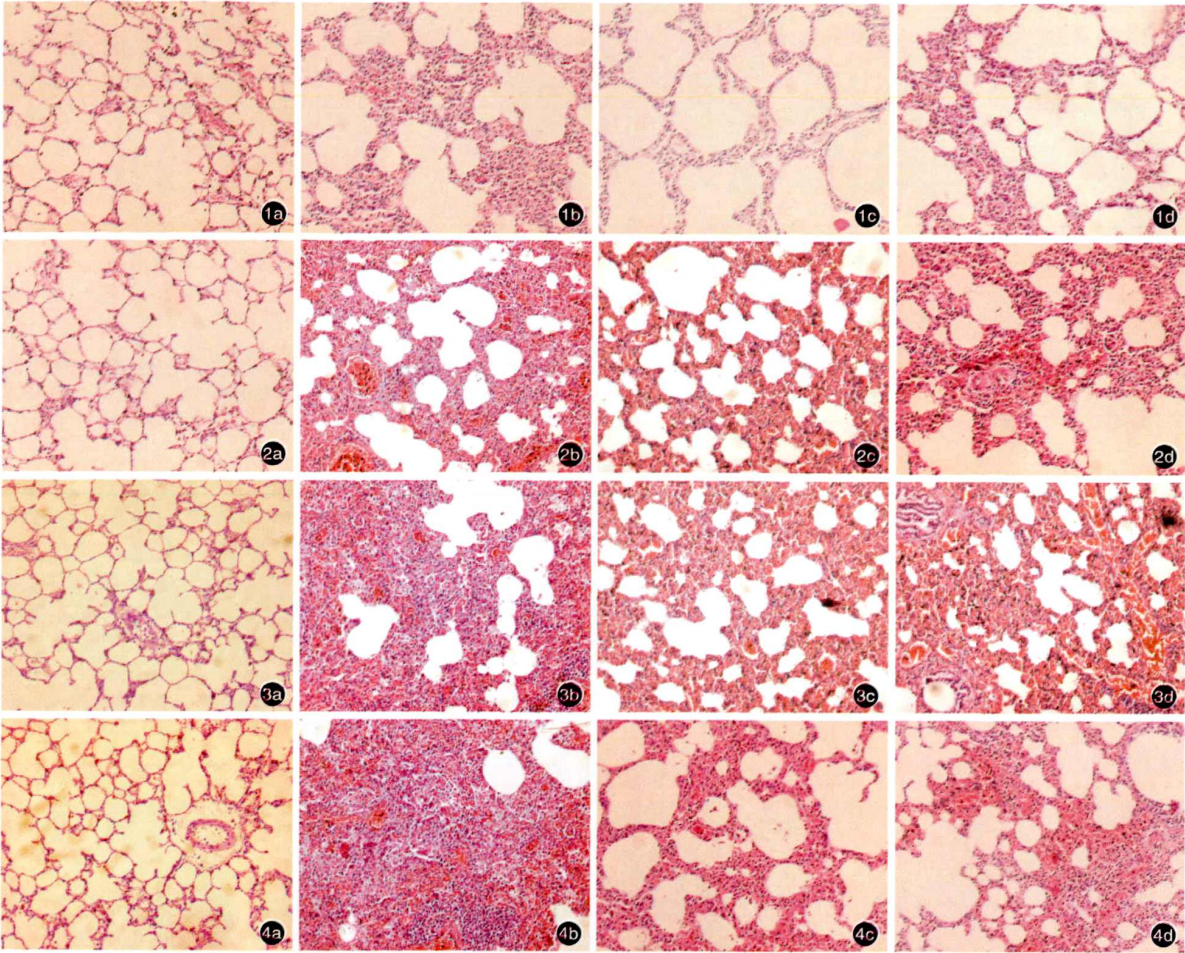
(收稿日期: 2008-10-21)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 马显振(1968-), 男(汉族), 河南省人, 副主任医师。

大黄附子汤对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠
肺组织Toll样受体4/核转录因子-κB的影响

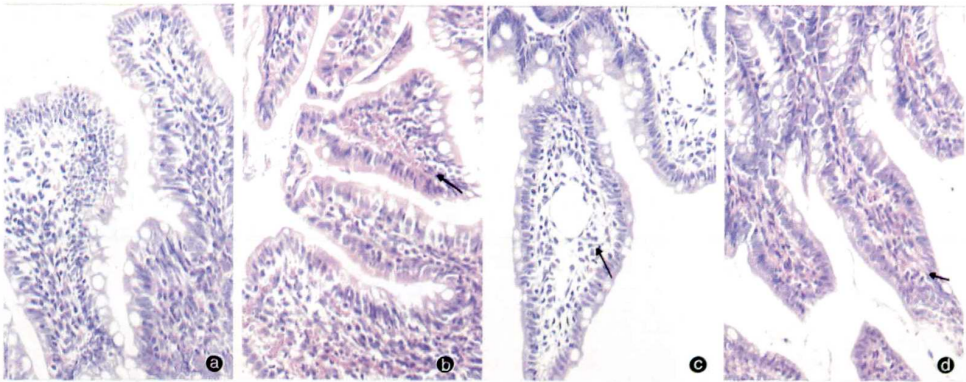
(正文见14页)



1: 假手术组, 2: SAP-ALI组, 3: 大黄附子汤组, 4: 血必净组; ①: 术后3h, ②: 术后6h, ③: 术后12h, ④: 术后24h
图1 各组大鼠不同时间点肺组织病理学改变(HE, ×100)

乌司他丁对脓毒症大鼠肠黏膜上皮防御屏障的影响

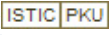
(正文见45页)



①: 对照组; ②: 模型组12h, 箭头示毛细血管出血、溃疡形成;
③: UTI预处理组12h, 箭头示中央乳糜管扩张; ④: UTI治疗组12h, 箭头示毛细血管充血及扩张
图1 各组大鼠回肠黏膜病理学改变(HE, ×400)

作者: 张萌, 蒋龙元, 杨正飞, 常建星, 李旷怡, 温立强, 吴畏, 常瑞明, ZHANG Meng, JIANG Long-yuan, YANG Zheng-fei, CHANG Jian-xing, LI Kuang-yi, WEN Li-qiang, WU Wei, CHANG Rui-ming

作者单位: 张萌, 蒋龙元, 杨正飞, 常建星, 温立强, 吴畏, 常瑞明, ZHANG Meng, JIANG Long-yuan, YANG Zheng-fei, CHANG Jian-xing, WEN Li-qiang, WU Wei, CHANG Rui-ming(中山大学附属第二医院急诊科, 广东, 广州, 510120), 李旷怡, LI Kuang-yi(广东省佛山市第一人民医院急诊科)

刊名: 中国中西医结合急救杂志 

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE IN INTENSIVE AND CRITICAL CARE

年, 卷(期): 2009, 16(1)

被引用次数: 3次

参考文献(14条)

1. Parker SJ;Watkins PE [Experimental models of gram-negative sepsis](#) 2001(01)

2. 蒋龙元;杨炼红;钟娃 [乌司他丁对失血性休克大鼠回肠黏膜细胞凋亡的影响](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2006(09)

3. Inoue K;Takano H;Yanagisawa R [Protective role of urinary trypsin inhibitor in acute lung injury induced by lipopolysaccharide](#) 2005(04)

4. Nozaki I;Lunz JG 3rd;Specht S [Regulation and function of trefoil factor family 3 expression in the biliary tree](#) 2004(06)

5. Fernandez-Estivariz C;Gu LH;Gu L [Trefoil peptide expression and goblet cell number in rat intestine:effects of KGF and fasting-refeeding](#) 2003(02)

6. Chen YH;Lu Y;De Plaen IG [Transcription factor NF-kappaB signals antiannoikic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells](#) 2000(03)

7. Harder J;Bartels J;Christophers E [Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic](#) 2001(08)

8. Hinnebushch BF;Ma Q;Henderson JW [Enterocyte response to ischemia is dependent on differentiation state](#) 2002(03)

9. Salzman NH;Ghosh D;Huttner KM [Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin](#) 2003(6931)

10. Magnotti LJ;Deitch EA [Burns, bacterial translocation, gut barrier function, and failure](#) 2005(05)

11. Kobayashi H;Hirashima Y;Terao T [Human myometrial cells in culture express specific binding sites for urinary trypsin inhibitor](#) 2003(08)

12. 景炳文 [乌司他丁在急危重症临床应用的进展](#)[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2006(02)

13. Hotchkiss RS;Karl IE [The pathophysiology and treatment of sepsis](#) 2003(02)

14. 田易军;胡森 [脓毒症早期低灌注引起肝脏和肠上皮细胞损伤](#) 2007(08)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 茅尧生, 吕铁, 孟东亮, 周蕾, 应利君, 金烈洲 [血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的疗效及作用机制的研究](#) -[中国急救医学](#)2008, 28(12)

目的 评价血必净联合乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效和安全性, 并通过观察患者细胞因子的变化来探讨其可能的作用机制. 方法 将228例重症脓毒症患者随机分为乌司他丁组、血必净组、血必净+乌司他丁组、对照组. 对照组按照严重脓毒症治疗指南进行治疗. 在对照组治疗基础上, 乌司他丁组加用乌司他丁20万U iv q12h, 7 d为一疗程;血必净组加用血必净注射液100 mL ivgtt q12h, 7 d为一疗程;血必净+乌司他丁组加用血必净注射液100 mL ivgtt

q12h+乌司他丁20万U iv q12h, 7 d为一疗程。在治疗前及治疗第4、8天分别抽取静脉血测定血浆内毒素(LPS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、前降钙素(PCT),并统计机械通气时间、ICU住院时间、28 d生存率。结果 四组患者治疗后LPS、IL-6、TNF- α 、PCT水平均下降,其中血必净+乌司他丁治疗组在第4、8天下降幅度显著大于单一血必净治疗组、单一乌司他丁治疗组和对照组(两两比较 P 均 <0.01)。血必净+乌司他丁治疗组机械通气时间、ICU住院时间明显少于单一血必净治疗组、单一乌司他丁治疗组和对照组,而28 d生存率呈现相反趋势(两两比较 P 均 <0.05)。结论 血必净联合乌司他丁能够显著改善重症脓毒症患者的病情,缩短机械通气时间和ICU住院时间,提高生存率;作用机制可能是拮抗LPS,阻断TOY受体,抑制促炎因子释放,降低血清PCT水平。

2. 期刊论文 [刘勇, 林建东, 肖雄箭, 叶宝国, 吴彼得, 林玉霜, LIU Yong, LIN Jian-dong, XIAO Xiong-jian, YE Bao-guo](#)

. [WU Bi-de, LIN Yu-shuang](#) 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的影响 -中国危重病急救医学2010, 22 (9)

目的 应用基因芯片技术研究乌司他丁(UTI)预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的调控。方法 按随机数字表法将45只Wistar大鼠分为对照组、脓毒症组、UTI组,每组15只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症大鼠模型;对照组行开腹、关腹,但不予CLP。UTI组于制模前1 h肌肉注射UTI 100 kU/kg,脓毒症组及对照组给予平衡液5 ml/kg。采用含有22 523个大鼠基因cDNA克隆的表达谱基因芯片进行检测,以Cy3和Cy5两种荧光信号强度结果 比值均 >2.0 或 <0.5 的基因为表达差异基因,用计算机软件筛选并分析脓毒症组/对照组、UTI组/脓毒症组大鼠肾组织的基因表达变化,并初步分析差异表达基因与脓毒症及UTI预处理之间的关系。结果 脓毒症组/对照组共筛选出327个表达差异基因,占基因芯片总点数的1.45%;其中表达上调者181个,已知功能基因78个;表达下调者146个,已知功能基因51个。UTI组/脓毒症组共筛选出127个表达差异基因,占基因芯片总点数的0.56%;其中表达上调者41个,已知功能基因14个;表达下调者86个,已知功能基因37个。脓毒症组/对照组下调的同时在UTI组/脓毒症组上调的基因22个,其中已知功能基因11个;脓毒症组/对照组上调的同时在UTI组/脓毒症组下调的基因51个,其中已知功能基因24个。结论 UTI预处理可减轻脓毒症大鼠肾组织的损害,具有一定的肾脏保护效应,其机制涉及UTI对免疫反应、细胞物质能量代谢、炎症反应、信号转导、防御应答、氧化还原反应、DNA复制、转录调节等方面相关基因表达的调控。

3. 学位论文 [张萌](#) 乌司他丁对脓毒症大鼠肠道黏膜免疫功能的保护作用 2008

脓毒症(sepsis)已成为现今住院病人最大的健康威胁,每年影响数百万人,死亡率在25%以上。业已证实肠道黏膜免疫功能的减退所导致的肠屏障功能障碍在脓毒症的发病中起重要作用。胰蛋白酶抑制剂乌司他丁(ulinastatin, UTI)在多种动物模型和临床试验中被发现其具有良好的免疫调节作用和脏器保护功能,但乌司他丁对肠道黏膜免疫功能的影响如何尚不清楚。

研究目的:

本研究拟建立大鼠脓毒症模型,检测乌司他丁干预后脓毒症不同阶段回肠组织学观察、潘氏细胞防御素-5(rat defensin-5, RD-5)和杯状细胞肠三叶因子(trefoil factor family, TFF3)mRNA的表达、回肠黏膜淋巴细胞凋亡和外周血肠源性细菌移位,研究脓毒症时肠道黏膜免疫功能的改变及UTI对其的影响,进一步挖掘其应用潜力,为临床脓毒症的治疗提供新的理论依据。

材料与方法:

1. 研究对象

1.1 实验动物

SD大鼠50只(中山大学医学院动物实验中心提供,编号2006A064);

1.2 实验药物

乌司他丁(广东天普生化医药公司生产,规格 50, 000u/安瓿,粉针剂,药物批号02070806)。

2. 研究方法:

2.1 实验分组

50只SD大鼠随机分为对照组(n=5)、预处理组、治疗组及脓毒症组(n=15)。后三组建立脓毒症模型,并根据模型建立后3小时、6小时及12小时再分为3个亚组,每组5只。预处理组于模型建立前2h尾静脉给予UTI 25, 000u/Kg,治疗组于模型建立后2h给予UTI 50, 000u/Kg,脓毒症组不予任何干预。

2.2 模型制作

采取盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)制作脓毒症模型。

2.3 检测指标

2.3.1 病理光镜观察回肠黏膜改变;

2.3.2 RT-PCR半定量法检测回肠潘氏细胞RD-5和杯状细胞TFF3mRNA的表达;

2.3.3 TUNEL法检测回肠黏膜淋巴细胞的凋亡;

2.3.4 PCR扩增检测全血肠源性细菌(大肠杆菌)DNA。

2.4 统计学处理

采用SPSS13.0软件包进行统计学处理,实验计量资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用t检验,多组间比较用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果:

1. 回肠黏膜病理光镜观察

对照回肠黏膜结构清晰,肠上皮绒毛完整;乌司他丁预处理组黏膜肠上皮绒毛轻微脱落,黏膜管扩张;乌司他丁治疗组黏膜肠上皮脱落、毛细血管扩张、充血;脓毒症组回肠黏膜腺体结构丧失、肠上皮绒毛脱落、固有层水肿、毛细血管出血和溃疡形成。

2. 回肠潘氏细胞防御素-5(RD-5)及杯状肠三叶因子(TFF3)mRNA表达

脓毒症组RD-5及TFF3mRNA表达水平与对照组相比显著下降;乌司他丁预处理组和治疗组较脓毒症组相比有显著改善,其中CLP后12小时亚组预处理组与治疗组比较显著提高RD-5和TFF3mRNA的表达($PRD-5=0.0369$, $PTFF3=0.0296$)。

3. 回肠黏膜淋巴细胞凋亡

脓毒症组较对照组相比显著增加($P < 0.01$),乌司他丁治疗组和预处理组较脓毒症组相比凋亡下降($P < 0.05$),乌司他丁预处理组在12小时亚组与治疗组相比凋亡下降($P=0.0402$)。

4. 肠源性细菌移位

大肠杆菌DNA在全部脓毒症和大部分(73.33%)乌司他丁治疗组中呈现阳性,在全部乌司他丁预处理组和对照组中均呈阴性。(见图3-6及表3-4)

结论:

1. 脓毒症时肠道黏膜免疫功能明显减退;

2. 乌司他丁能显著改善脓毒症肠道黏膜免疫力;

3. 预先半剂量干预可能较治疗性给药效果更显著。

4. 期刊论文 [何俊峰, 山峰, 刘淑红](#) 乌司他丁对脓毒症患者细胞间黏附分子1水平的影响 -山东医药2009, 49 (17)

目的 研究脓毒症患者血清细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平的变化,并探讨乌司他丁对此类患者ICAM-1水平的影响。方法 36例脓毒症患者随机分为常规治疗组和乌司他丁组各18例,对照组18例为健康体检者。常规治疗组接受常规抗感染治疗,乌司他丁组在常规用药基础上静脉注射乌司他丁30万U,2次/d,连用5 d;并于治疗前和治疗后5 d抽取静脉血检测血清ICAM-1水平,同时检测对照组血清ICAM-1水平。结果 脓毒症患者治疗前ICAM-1水平明显高于对照组($P < 0.01$),治疗后5 d ICAM-1水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 < 0.01),但乌司他丁组下降较常规治疗组更为明显($P < 0.01$)。结论 脓毒症患者ICAM-1水平明显升高,应用乌司他丁能有效降低脓毒症患者ICAM-1水平。

5. 期刊论文 [林建东, 蔡毅, 肖雄箭, 林美瑞, LIN Jian-dong, CAI Yi, XIAO Xiong-jian, LIN Ming-rui](#) 乌司他丁对脓

毒症大鼠心脏组织基因表达的影响 -中国危重病急救医学2010, 22 (11)

目的 应用基因芯片技术观察乌司他丁(UTI)预处理对脓毒症大鼠心脏组织基因表达的调控作用。方法 45只雄性Wistar大鼠按照随机数字表法均分为对照组、脓毒症组和UTI组。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症大鼠模型;对照组仅开腹、关腹,不行CLP。UTI组制模前1 h肌肉注射(肌注)UTI100 kU/kg;脓毒症组及对照组肌注平衡液5 ml/kg。采用RatRef-12大鼠表达谱基因芯片进行检测,以Cy3和Cy5两种荧光信号强度结果比值 >2.0 或 <0.5 的基因

为差异表达基因,用计算机软件筛选并分析比较脓毒症组和UTI组与对照组大鼠心脏组织基因表达的变化,并初步分析脓毒症组和UTI组表达基因之间的差异.结果 在22 523条基因中,与对照组比较,脓毒症组差异表达基因418条,占基因芯片总点数的1.856%,其中表达上调200条,已知功能基因84条,只在脓毒症组表达上调而UTI组表达正常者43条;表达下调218条,已知功能基因74条,只在脓毒症组表达下调而UTI组表达正常者37条.与对照组比较,UTI组共筛选出差异表达基因202条,占基因芯片总点数的0.897%,其中表达上调111条,已知功能基因57条,只在UTI组表达上调而脓毒症组表达正常者17条;表达下调91条,已知功能基因48条,只在UTI组表达下调而脓毒症组表达正常者18条.与对照组比较,UTI组和脓毒症组大鼠心脏组织基因表达同时上调41条,下调37条.结论 UTI干预处理可减轻脓毒症晚期大鼠心脏的损害,具有一定的心脏保护效应;其基因机制可能涉及UTI对应激反应、细胞信号转导、物质能量代谢、免疫反应等方面相关基因表达的调控.

6. 学位论文 [陈玉红](#) [乌司他丁对脓毒症大鼠ET-1水平的影响及其肾脏保护作用](#) 2008

目的: 脓毒症(sepsis)是当前ICU所面临的棘手难题,死亡率高达18-29%,特别是由其诱发的脓毒性休克(septicshock)及多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunctionsyndrome,MODS),是危重症的主要死亡原因之一。其中,19-51%的脓毒症患者合并有急性肾功能衰竭(Acute renal failure, ARF),死亡率高达70%。内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)是至今发现最强的缩血管物质,在病理情况下,ET-1达高浓度时,则通过内皮素受体引起明显而持久的血管收缩效应,将影响组织器官血液灌注,最终导致多器官功能障碍或衰竭。乌司他丁(ulinastatin)是在人尿液中发现的尿蛋白酶抑制剂(ulinary trypsin inhibitor,UTI),新近研究表明,乌司他丁能够阻断全身炎症反应综合征(systemic inflammatoryresponse syndrome, SIRS)/MODS的进展,显示出较强的肾脏功能保护作用。本研究观察相同时间、应用相同剂量乌司他丁(10万U/Kg)对严重感染大鼠血浆中ET-1浓度及肾脏组织中ET-1 mRNA水平的影响,并结合肾脏形态学及超微结构的变化,探讨乌司他丁对肾脏的保护作用及其作用机制。

方法: 本研究应用盲肠结扎穿孔法(cecal ligation andpuncture, CLP)复制严重感染动物模型,颈总动脉置管观察血压及心率。取Sprague Dawley (SD)大鼠96只,随机分为3组:1)假手术组(n=32),只做颈总动脉置管和开腹手术,不做CLP;2)盐水组(n=32),CLP术后腹腔注射生理盐水10ml/Kg;3)乌司他丁组(n=32),CLP术后腹腔注射乌司他丁(10万U/Kg)。每组又按时间点分为术前(n=8)、3h(n=8)、6h(n=8)、12h(n=8)四个亚组。每个亚组的动物按各亚组分组时间点由右颈总动脉置管处缓慢采血1ml,离心后留取上清液,于-80℃冻存,全部实验结束后采用液相平衡放射免疫分析法(Radioimmunoassay,RIA)测定血浆中ET-1含量。各亚组留取肾组织100mg,液氮保存,逆转录聚合酶链反应(reversetranscription-polymerase chain reaction, RT-PCR)半定量检测ET-1mRNA在肾脏的表达水平。3h、6h、12h亚组留取肾组织,采用HE染色法观察肾脏形态学改变。3h亚组留取肾组织,采用透射电镜观察肾脏的超微结构。结果采用SPSS11.5统计软件进行统计学分析,数据以均数±标准差(x±s)表示,各组均数的比较行单因素方差分析(ANOVA),P<0.05为差异有统计学意义。结果:

1. 动物一般情况:假手术组大鼠麻醉清醒后活动基本如常;盐水组大鼠术后均有严重的脓毒症表现:活动明显减少、嗜睡、呼吸急促及竖毛等,动物处死后剖腹可见腹腔积有血性渗出液,盲肠肿胀发黑、粘连,空肠肠管胀气等表现;乌司他丁组大鼠上述脓毒症表现较盐水组轻。
2. 肾脏组织形态学变化:假手术组肾小球、肾小管结构基本正常;盐水组肾小球皱缩明显,肾小管上皮细胞变性、坏死脱落,肾小管囊腔扩张,管型形成,。肾间质大量炎性细胞浸润;乌司他丁组肾小球、肾小管变化较盐水组减轻。
3. 肾组织超微结构变化:假手术组肾小球滤过膜完整,基底膜厚度均匀,上皮细胞足突排列有序,内皮细胞形态正常,可见窗孔;近曲小管上皮细胞刷状缘绒毛排列整齐,染色质分布均匀,线粒体结构正常;盐水组肾小球基底膜部分增厚呈驼峰状,部分是突细胞融合,部分血管内皮细胞增生变厚;近曲小管管腔面微绒毛数量明显减少,稀疏,排列不规则,线粒体部分或大部分嵴、少部分膜融合或消失;乌司他丁组肾小球及近曲小管超微结构改变均较盐水组轻。
- 4 血浆ET-1浓度变化:假手术组3h、6h、12h亚组血浆中ET-1浓度均高于术前(分别为329.065±43.731 vs 82.768±3.599pg/ml, P<0.01; 387.635±14.598 vs 82.768±3.599pg/ml, P<0.01; 391.783±15.673 vs 82.7684±3.599pg/ml, P<0.01)。盐水组3h、6h、12h亚组血浆中ET-1浓度明显高于假手术组(分别为456.363±24.048 vs 329.065±43.731pg/ml, P<0.05; 583.054±48.971 vs 387.635±14.598 pg/ml, P<0.05; 476.613±24.322vs391.783±15.673 pg/ml, P<0.05); CLP术后大鼠血浆中ET-1浓度在6h达到高峰,CLP后3h、12h与6h相比有显著性差异(分别为456.363±24.048 vs 583.054±48.971 pg/ml, P<0.05; 476.613±24.322 vs 583.054±48.971pg/ml, P<0.05)。乌司他丁组3h、6h亚组大鼠血浆ET-1浓度明显低于盐水组(分别为336.828±22.330 vs 456.363±24.048pg/ml, P<0.05; 458.868±46.269vs 583.054±48.971 pg/ml, P<0.05),乌司他丁组12h亚组大鼠血浆ET-1浓度与盐水组相比无显著性差异(P>0.05)。
- 5 肾脏ET-1 mRNA水平变化:假手术组3h、6h、12h亚组大鼠肾脏ET-1 mRNA水平均高于术前(分别为0.5624±0.045vs 0.140±0.005, P<0.01; 0.477±0.048 vs 0.140±0.005, P<0.01; 0.052±0.010 vs 0.140±0.005, P<0.05)。盐水组3h、6h、12h亚组肾脏中ET-1 mRNA水平明显高于假手术组(分别为0.770±0.039 vs 0.562±0.045, P<0.05; 0.694±0.064 vs 0.477±0.048, P<0.05; 0.881±0.028 vs 0.052±0.010, P<0.01); CLP后3h大鼠肾脏ET-1 mRNA水平升高,6h有所下降,12h再次升高,CLP后3h与6h相比差别无显著性(p>0.05),12h与6h相比有显著性差异(0.881±0.028 vs 0.694±0.064, P<0.05)。乌司他丁组3h、6h、12h亚组大鼠肾脏ET-1mRNA水平明显低于盐水组(分别为0.437±0.046 vs0.770±0.039, P<0.01; 0.382±0.051 vs 0.694±0.064, P<0.01; 0.553±0.084 vs 0.88 1±0.028, P<0.05)。结论:

1. 本实验采用CLP法可成功复制由腹腔感染导致的脓毒症大鼠动物模型。
2. 损伤和感染均可引起大鼠血浆中ET-1浓度及肾脏ET-1mRNA水平的升高,脓毒症大鼠血浆ET-1浓度在6h达高峰,肾脏ET-1 mRNA水平3h即出现升高,6h有所下降,12h再次升高。脓毒症大鼠CLP术后3h即出现肾脏形态学及超微结构的改变。
3. 乌司他丁可延缓脓毒症的进程,对肾脏具有一定保护作用。乌司他丁可明显改善脓毒症大鼠的临床表现及体征,减轻脓毒症所致的肾脏形态学及超微结构的改变,在脓毒症早期可降低脓毒症大鼠血浆中ET-1浓度,并调节肾脏ET-1mRNA的生成,在基因水平上证实乌司他丁具有一定的肾脏保护作用。

7. 期刊论文 [潘永](#) [徐杰](#) [招兰芝](#) [张斌](#) [陈银结](#) [肖秋生](#) [覃绍](#) [PAN Yong](#) [XV Jie](#) [ZHAO Lan-zhi](#) [ZHANG Bin](#) [CHEN Yin-jie](#) [XIAO Qiu-sheng](#) [QIN Xiu](#) [川芎嗪](#) [乌司他丁](#) [和胸腺肽α1](#) [对脓毒症患者的免疫调理作用](#) -[中国基层医药](#)

2008, 15(8)

目的 研究川芎嗪、乌司他丁和胸腺肽α1对脓毒症患者的免疫调理及保护作用.方法 90例脓毒症患者随机分为三组,包括ICU治疗组、川芎嗪治疗组、乌司他丁和胸腺肽α1治疗组.观察各组HLADR/CD14+、Lac、IL-6、TNF-α、D-二聚体等指标的变化.结果 (1)ICU治疗组和乌司他丁和胸腺肽α1治疗组各时间点D-二聚体无明显变化(P>0.05).川芎嗪治疗组D-二聚体呈下降趋势,在3 d时,与其他两组差异有统计学意义(P<0.05).(2)ICU组各时间点乳酸值无明显变化(P>0.05).川芎嗪组和乌司他丁和胸腺肽α1治疗Lac呈降低趋势,在第2天这两组与ICU组差异有统计学意义(P<0.05).(3)在IL-6、TNF-α的变化方面,ICU组各时间点呈上升趋势(P<0.05).治疗组第3天,乌司他丁和胸腺肽α1治疗组IL-6、TNF-α恢复治疗前水平,HLA-DR/CD14+值上升显著,与川芎嗪组、ICU治疗组比较,差异有统计学意义(P<0.05).结论 川芎嗪主要作用是改善局部微循环,降低乳酸和防止微血栓的形成,乌司他丁、胸腺肽α1对脓毒症患者的免疫具有保护作用,与抑制IL-6、TNF-α细胞因子的作用有关.

8. 期刊论文 [韩琪](#) [屠伟峰](#) [解立俊](#) [郗文斌](#) [张宏斌](#) [戴建强](#) [杨传红](#) [乌司他丁](#) [对肠源性脓毒症大鼠凝血四项和血小板的影响](#) -[国际麻醉学与复苏杂志](#)2007, 28(2)

目的 观察乌司他丁(Ulinastatin,UTI)对严重脓毒症大鼠凝血四项和血小板的影响.方法 将Wistar大鼠随机分为4组:假手术组(SC组,n=36)、脓毒症组(SEP组,n=30)、乌司他丁3 h给药组(UTI3h组,n=30)和12 h给药组(UTI12 h组,n=18).利用经典盲肠结扎穿孔法建立脓毒症模型,分别在制模后0、6 h、12 h、24 h、48 h及72 h心脏取血测定血小板(PLT)和凝血四项[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)]的情况.结果 与SC组相比,SEP组大鼠的PT、TT、APTT在造模后逐渐升高,PLT降低,差异有统计学意义(P<0.05).与SEP组相比,乌司他丁治疗组大鼠的PT、TT、APTT升高程度及PLT降低的程度都有减轻,差异有统计学意义(P<0.05),且乌司他丁3h给药组效果好于12 h给药组.结论 乌司他丁能有效改善严重脓毒症大鼠的凝血紊乱情况,在一定程度上中断了凝血-炎症间的相互促发的恶性循环,减轻由于凝血系统异常导致的组织器官的损害,保护了器官功能.

9. 学位论文 [倪红英](#) [乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价](#) 2008

背景:
脓毒症(sepsis)指感染引起的系统性炎症反应。重症脓毒血症(severe sepsis)指脓毒症伴有器官功能不全、低灌注或低血压。脓毒症是引起危重症

者死亡的常见原因，一直是临床治疗的难点。对此，人们进行了大量的基础和临床研究，却一直没有突破性的进展。脓毒症发病机制非常复杂，内容及免疫、感染、炎症、凝血及组织损害等一系列基本问题，并与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关。分子生物学研究证实，炎症介质平衡失调与免疫麻痹、自由基损伤、脂多糖结合蛋白(LBP) / CD14信号转导等作用机制参与了脓毒症的脏器损害过程。寻找和选择适宜的监控及治疗靶点，对脓症患者免疫系统进行调节是其中的关键环节。

多项研究证明，细胞因子在重症脓毒症的病理生理过程中起决定性作用。脓毒症的起始阶段发生强烈的促炎反应，在感染、创伤、手术等打击下，细菌的内毒素(LPS)、外毒素以及代谢产物等炎症刺激物激活巨噬细胞、中性粒细胞等炎症效应细胞，使之释放多种促炎细胞因子、氧自由基，并形成失控性过度炎症反应，即自我持续放大、自我破坏的过程，从全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症(sepsis)、重症脓毒症(severe sepsis)、脓毒性休克(septic shock)进入多脏器功能障碍综合征(MODS)、多器官功能衰竭(MOF)直至死亡。但正常的应激反应是机体抗炎机制激活的结果，免疫细胞和细胞因子既有致病作用又有保护效应，若完全阻断这些介质反而可能有害。但当抑炎过程大于促炎过程，则可能引起代偿性抗炎综合征(CARS)，导致免疫麻痹，也会造成病原体的扩散，引发中毒性休克，器官功能障碍和死亡。乌司他丁(Ulinastatin, UTI)是从健康成年男性尿液中提取的一种广谱蛋白酶抑制剂，为人体内源性抗炎物质之一，不仅能有效抑制蛋白水解酶的活性，而且还具有调节炎症因子的释放，稳定溶酶体膜，抑制氧自由基和心肌抑制因子的产生，改善因手术刺激引起的免疫功能下降、蛋白代谢异常和肾功能降低，防止手术刺激对内脏器官与细胞的损伤，改善休克时的循环状态。在临床上广泛应用于治疗急慢性胰腺炎、慢性胰腺炎急性发作以及体外循环引起缺血再灌注损伤的脏器保护等方面。动物试验证明乌司他丁能够减少脓毒性休克动物的死亡。研究发现，它能调理由重症脓毒症患者细胞因子，从而降低患者的病死率。我们进一步对增加乌司他丁剂量对重症脓毒症患者炎症反应及脂质过氧化物的影响进行了临床观察，评估增加乌司他丁剂量对重症脓毒症患者的疗效，探索乌司他丁的最佳用药剂量。目的研究乌司他丁对重症脓毒症患者的炎症反应的影响和疗效评价。

方法:

根据2001年国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准，收集重症脓毒症患者63例，随机分成对照组(I组，n=21)，UTI 1万U·kg⁻¹·d⁻¹组(II组，n=21)，UTI 2万U·kg⁻¹·d⁻¹组(III组，n=21)。确诊后立即及治疗后120小时分别采外周血，用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、白介素-10(IL-10)水平，硫代巴比妥酸比色法测定丙二醛(MDA)含量及黄嘌呤氧化酶法测定过氧化物歧化酶(SOD)活性，并进行APACHE II评分。记录28天病死率。

结果:

治疗前三组患者外周血上述指标水平差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后120小时，与对照组比较，乌司他丁两组外周血TNF-α、MDA水平、APACHE II评分和28天病死率下降有统计学意义(P<0.05)，乌司他丁两组外周血IL-10、SOD水平上升有统计学意义(P<0.05)；与II组比较，III组外周血TNF-α、MDA水平下降有统计学意义(P<0.05)，III组外周血IL-10水平上升有统计学意义(P<0.05)。

结论:

乌司他丁能减轻重症脓毒症患者的炎症反应，降低28天病死率。其2万U·kg⁻¹·d⁻¹组抑制炎症反应的效果优于1万U·kg⁻¹·d⁻¹组。

10. 期刊论文 尹建平. 肖雄箭. 林建东 乌司他丁对脓毒症犬氧代谢和胃黏膜pH值的影响 -医学研究杂志2010, 39(4)
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(T0)和注射后2h(T1)、4h(T2)、6h(T3)、8h(T4)氧输送(DO2)、氧耗量(VO2)、氧摄取率(O2ER)、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, DO2、VO2、O2ER明显增高, 动脉血乳酸值伴随升高, 经乌司他丁治疗后DO2、VO2、O2ER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.

引证文献(3条)

1. 刘勇. 林建东. 肖雄箭. 叶宝国. 吴彼得. 林玉霜 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2010(9)
2. 彭娜. 向定成. 苏磊 乌司他丁对脓毒症大鼠血清肌钙蛋白 I 及心肌肿瘤坏死因子-α、内皮素-1的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2010(6)
3. 刘英. 徐陶. 雷贤英 乌司他丁对严重脓症患者外周血单核细胞Toll样受体4表达的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2009(9)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzxyjhjzz200901013.aspx

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: d398facd-18ce-4074-957b-9eec010b4aac

下载时间: 2011年5月23日