

## 乌司他丁在急危重症临床应用的进展

景炳文(综述)

【关键词】 乌司他丁; 危重症; 治疗

乌司他丁(ulinastatin, UTI)是从人尿液中提取精制而成的糖蛋白,分子质量为67 000 ku,能抑制胰蛋白酶、 $\alpha$ -糜蛋白酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶G等多种水解酶的活性<sup>[1]</sup>。UTI分子中还具有与细胞膜受体识别和结合的位点,加上第10位丝氨酸上带负电荷的硫酸软骨素糖链,使其表现出稳定细胞膜和溶酶体膜的生理功能<sup>[2]</sup>。UTI静脉给药半衰期约为40 min,不与血浆蛋白结合,给药后在肾脏与肝脏迅速积累,5 min达到峰值;主要通过肾脏排泄,给药后12 h,通过尿和粪便的排泄率分别为73.0%和2.3%,72 h达到83.0%和4.1%,30 min时主要以原形排泄,4 h尿中几乎全部为降解产物。

目前全球市场上销售的UTI成品制剂有日本持田制药公司的Miraclid,以及国内广东天普生化医药股份有限公司的天普洛安,剂型分别为水针和冻干粉针,以下均统称UTI。现就国内外对该药的基础和临床研究做一简要综述。

### 1 UTI的药理作用

**1.1 抑制过度的炎症反应:**UTI对创伤和疾病状态下释放至血液中的大量水解酶具有明显的抑制作用,减轻水解酶对正常组织器官的伤害,消除致炎因子,缓解炎症反应。据报道,UTI对单核/巨噬细胞、中性粒细胞过度释放的炎性介质有抑制作用<sup>[3]</sup>。Tani等<sup>[4]</sup>报道UTI可以明显改善脓毒性休克犬1周存活率。Okano等<sup>[5]</sup>观察到UTI对脓毒症动物血流动力学、花生四烯酸级联代谢产物及肺表面活性有改善趋势。Htwe等<sup>[6]</sup>在盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌败血症小鼠中观察到脂质过氧化反应明显减弱。

**1.2 改善循环与器官灌注:**UTI可阻断缺血/再灌注时钙超载所致的磷脂酶

激活途径,保护细胞膜<sup>[7]</sup>;抑制内皮细胞黏附分子表达的过度升高,改善白细胞嵌塞所引发的毛细血管堵塞、血管通透性增加等病理变化;抑制炎症反应所致前列腺素H<sub>2</sub>合酶-2(PHS-2)表达过度升高,降低血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)浓度,维持内源性血管活性物质的平衡<sup>[8]</sup>。UTI还能抑制心肌抑制因子(MDF)的生成,减少脏器缺血<sup>[1]</sup>。

**1.3 对组织器官的保护作用:**UTI的药理作用针对由水解酶、过度炎症反应、缺血和缺氧等造成的组织细胞损害,并显示了确切的脏器保护疗效。

**1.3.1 保护心肌细胞,减轻缺血/再灌注损伤:**Cao等<sup>[9]</sup>在兔心脏温血灌注模型中研究了UTI对心肌的保护作用,结果显示UTI组心肌收缩性改善,冠状动脉(冠脉)内皮损伤减轻。Masuda等<sup>[10]</sup>报道,UTI能抑制心肌细胞线粒体氧化磷酸化能力的减弱,维持线粒体功能,较快恢复细胞能量供应。

**1.3.2 保护脑细胞,减少脑细胞凋亡:**Nagai等<sup>[11]</sup>报道,UTI能减少缺血对运动神经传导速率(MNCV)的影响,并能抑制延迟性神经细胞死亡。国内学者亦观察到使用UTI预防和治疗能减轻脑组织水肿,阻止脑细胞凋亡。

**1.3.3 保护肺脏,维持呼吸功能:**Ito等<sup>[12]</sup>报道,UTI对急性肺损伤(ALI)大鼠肺部肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、髓过氧化物酶(MPO)水平的急剧升高具有一定的抑制作用,能明显改善肺泡间隔炎性细胞浸润、水肿以及出血症状。动物实验表明,UTI对脓毒症诱导的ALI/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)具有明显的改善作用,能减少炎性细胞激活,降低肺湿重/干重比值,维持血氧分压。

**1.3.4 保护肾脏,维持肾小管和肾小球的功能:**Nakakuki等<sup>[13]</sup>报道,UTI对庆大霉素诱导的肾脏生化及组织学变化有改善作用,并呈剂量依赖性,使用5 d后肾损伤减轻了45%~80%。UTI对缺血损伤肾脏细胞的线粒体也有保护作用,

有利于再灌注后离子泵功能恢复<sup>[14]</sup>。

**1.3.5 保护肝脏,抑制转氨酶升高:**UTI能抑制缺血/再灌注所致的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高,减轻肝组织瘀血<sup>[15]</sup>。

**1.3.6 保护肠黏膜屏障,减少肠道细菌移位:**杨连粤等<sup>[16]</sup>研究报道,经UTI干预的脓毒症大鼠小肠上皮细胞水肿减轻,细胞排列整齐,线粒体清晰可见,肠黏膜通透性的增高受到明显抑制,故认为UTI保护肠黏膜屏障的机制可能与其抑制肠黏膜和全身循环中过量的炎症介质、氧自由基及某些酶的产生有关。

**1.3.7 对免疫功能的影响:**静脉注射UTI能抑制手术刺激导致的小白鼠脾脏产生抗体细胞数,以及腹腔内巨噬细胞对羊红血球的吞噬率降低,能提高腹腔接种致死剂量变形杆菌小白鼠的存活率<sup>[17]</sup>。临床经验显示,UTI对手术后各项免疫指标下降表现出了明显的抑制作用,有利于机体免疫力的恢复。

### 2 UTI的临床应用

**2.1 全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS):**SIRS和MODS时常存在低血压与氧利用障碍、心肌抑制、内皮细胞肿胀、血管通透性增加、血液高凝、微血栓形成等病理生理变化,最终造成对心、肺、脑、肾、肝等重要脏器的损伤,是临床急危重症患者的主要致死原因,现已成为全球急救医学研究的热点。Damas等<sup>[17]</sup>报道,SIRS和MODS时血浆TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6和IL-8等促炎细胞因子水平的升高与死亡相关。临床上观察到,MODS患者使用UTI后,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平与对照组相比均显著降低,SIRS患者临床症状、MODS的发生率、住重症监护室(ICU)时间、疾病存活率等方面也优于对照组<sup>[18]</sup>。

**2.2 脓毒症:**脓毒症一直被认为是导致MODS的主要危险因素之一。它是机体免疫系统受到强烈刺激,进而引起多种生物级联反应所致,包括炎症反应过程、

作者单位:200003 上海,第二军医大学长征医院急救科,上海市创伤急救中心

作者简介:景炳文(1933-),男(汉族),浙江海盐人,教授,主任医师。

凝血-纤溶系统改变等,其中过度炎症反应发生较早,且占据了重要地位。鈴木宏昌等<sup>[19]</sup>报道,UTI对增加感染性休克患者肺泡-动脉血氧分压差( $P_a - aO_2$ )显示出了有益的影响。方强等<sup>[20]</sup>用UTI治疗重症脓毒症患者,结果显示,UTI治疗组急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)改善快,28d病死率显著低于对照组,同时血清促炎细胞因子水平较对照组显著降低,而抗炎细胞因子IL-10明显升高。

**2.3 休克:**休克时可发生微循环和一系列脏器功能障碍。林晃纪等<sup>[21]</sup>报道,UTI能快速恢复并稳定低血容量性休克患者的血压,维持其脉搏平稳,并能增加尿量。张红璇<sup>[22]</sup>在临床应用中发现,UTI组休克患者2周内行连续性肾脏替代疗法(CRRT)的比例较对照组明显减少,对急性肾功能衰竭(肾衰)有明确的预防作用。UTI在治疗心源性或创伤性休克方面鲜有报道,临床使用该药有利于改善休克时的微循环,保护心、肺、肝、肾功能。

**2.4 弥散性血管内凝血(DIC):**多种原因(创伤、休克、感染及大量输血等)均可导致弥散性微血管内血栓形成,继之因凝血因子及血小板被大量消耗及纤维蛋白溶解亢进而发生出血等。体外试验发现,UTI能调节凝血因子Xa、Ⅺa、Ⅷ的激活以及血管舒缓素的释放,有利于凝血机制的改善。UTI对凝血因子的抑制呈剂量依赖性,随剂量加大,疗效更明显,该药能维持血管正常舒缩功能及内皮细胞的完整性<sup>[23]</sup>,因而对凝血-纤溶系统平衡具有一定的调理作用。

动物实验结果与体外试验结果类似,观察到UTI对DIC状态下的活化部分凝血活酶时间(APTT)延长、纤维蛋白降解产物(FDP)升高、血小板计数降低、纤维蛋白原水平下降及凝血酶原时间(PT)延长均有改善,对全凝血弹性描记图(TEG)各指标也表现出明显的改善作用<sup>[24]</sup>。对于隐性DIC,UTI也有良好的防治作用。Aramoto等<sup>[25]</sup>认为,UTI能改善血液高凝状态,对深静脉血栓形成具有一定的预防作用。

**2.5 ALI/ARDS;SIRS发展成MODS过程中,**最先出现功能障碍的器官通常是肺。ALI/ARDS是感染、创伤、休克、DIC、烧伤等所诱导SIRS在肺的表现。

Kawai等<sup>[26]</sup>在临床应用UTI治疗

12例ARDS患者,其中10例效果满意。2004年湖南湘雅医院、上海新华医院的基础研究表明,UTI对ALI/ARDS均有良好的治疗作用。

**2.6 多发伤:**多发伤是由单一致伤因素所造成的2个以上部位和器官受损,可危及生命。严重创伤患者病情往往易进展为器官急性炎症变化甚至坏死。UTI可稳定细胞膜和溶酶体膜,对全身炎症反应有一定抑制作用,急性创伤反应期应用具有较佳的临床疗效。国内学者报道,UTI对严重创伤患者的平均住院时间、并发症发生率、病死率及病情稳定恢复所需时间均有明显改善<sup>[27]</sup>。

重型颅脑损伤后,常常发生脑肿胀、昏迷、代谢紊乱、水和电解质紊乱、消化道出血、肺部感染等严重全身反应。动物实验结果证实,UTI能抑制缺血/再灌注导致的脑细胞凋亡,减轻脑水肿<sup>[28]</sup>。张平等<sup>[29]</sup>报道,对20例重型颅脑损伤患者使用UTI治疗,无一例出现消化道出血,预后较好;该组患者使用大剂量质量分数为20%的甘露醇脱水,无一例发生肾功能损害,推测可能与UTI改善肾脏血液循环、保护肾功能作用有关。

**2.7 器官移植:**UTI对低温保存的肝脏具有良好的保护作用,可减少肝脏细胞空泡化和肝窦内皮细胞的脱落<sup>[30]</sup>。肝移植围术期应用UTI,能减轻围术期的炎症反应和新肝再灌注损伤,降低肝移植患者的AST、ALT和血清总胆红素(TBIL)水平,已获公认。

UTI在肾移植领域亦已广泛应用。研究表明,对于移植肾缺血时间8~12min的肾移植患者,与对照组相比,UTI组能有效促进移植肾功能恢复<sup>[31]</sup>。

**2.8 体外循环(CPB):**国外研究报道,在CPB中应用UTI,能抑制粒细胞弹性蛋白酶水平升高以及肺血管外水体积(EVLW)增加,减轻术后肺水肿,改善术后肺气体交换,防治肺功能恶化<sup>[32]</sup>。徐康清等<sup>[33]</sup>观察到,UTI能抑制CPB后呼吸指数(RI)增加及肺顺应性下降,减轻亚临床性肺功能损伤,缩短上机时间。临床中UTI对于CPB造成的肾脏损伤也具有改善作用,能减少肾小管功能障碍发生,改善肾血流,减少速尿用量<sup>[34]</sup>。

**2.9 围手术期:**大型外科手术作为治疗手段的同时,其创伤对机体也是一种不同程度的损伤。手术打击会导致机体免疫力下降,增加感染机会,生物体趋向负

氮平衡,不利于创口愈合和代谢恢复,尤其是对于老年择期手术患者,术后并发症的发生率更高。一项对老年危重外科术后早期应用UTI的研究显示,UTI在预防应激性溃疡、改善SIRS症状、减少蛋白分解方面的疗效,以及患者术后精神状态改善均明显优于对照组。对心、肺、食管及腹腔手术者应用UTI,具有显著的器官保护作用。

**2.10 重症急性胰腺炎(SAP):**UTI最早用于SAP治疗,实验研究显示,UTI具有良好的促进胰腺创面愈合作用<sup>[35]</sup>;并能改善急性坏死性胰腺炎(ANP)动物胰外器官如心、肺、肾、肠组织中的血流量<sup>[36]</sup>。临床研究报道,使用UTI可明显缓解多种胰腺炎的临床症状,抑制胰酶,减轻炎症介质对胰腺功能的损害,大幅度降低了SAP患者的APACHEⅡ评分值,减少急性肾衰、胸水等并发症的发生率<sup>[37]</sup>。笔者体会,加大UTI剂量对SAP疗效更显著。

**2.11 烧伤:**对烧伤动物模型研究结果显示,使用UTI后烧伤动物死亡率、皮肤含水量、血清IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均明显降低,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平、乳酸/丙酮酸比值得到维持<sup>[38]</sup>。胡晓桦等<sup>[39]</sup>在40例严重烧伤患者的治疗中使用UTI,结果显示,UTI组用药后机体过度炎症反应减轻更快,心、肝、肾功能得到较好的保护。

**2.12 防治肿瘤放、化疗不良反应:**据国外研究报道,UTI对手术后肿瘤的转移具有抑制作用,能减轻肿瘤负荷及腹水的生成<sup>[40]</sup>。UTI对肿瘤发生、发展的抑制作用被认为与其调控T细胞亚群的细微平衡,维持免疫系统稳定有很大关系。在癌症患者的放、化疗中,肝、肾功能易受到损伤。有动物及临床研究证实,UTI对顺铂肾毒性有明显的抑制作用,在顺铂化疗期间联合使用UTI,能降低尿中 $\beta_2$ -微球蛋白及N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)水平,抑制钠排泄分率(FeNa)升高,有确切的护肾作用<sup>[41]</sup>。在肝动脉栓塞化疗及门静脉化疗中使用UTI,亦观察到了UTI能减轻化疗药物对肝脏的损伤<sup>[42-43]</sup>。

### 3 UTI的不良反应和正确用法

UTI在使用过程中安全性好,不良反应少。目前国内报道的诸多应用文献中,仅有几例出现皮疹,未见过敏性休克和重要脏器损害。UTI临床使用剂量厂

家推荐为 100~200 kU/d,溶于 100 ml 质量分数为 5%的葡萄糖或生理盐水中静脉滴注,必要时可溶于生理盐水 10 ml 中缓慢静脉注射。由于该药几乎没有不良反应,随着剂量加大,作用更加明显。笔者曾给车祸闭合性颅脑损伤、右侧脊柱旁 4~8 肋骨骨折、双肺严重挫伤、气道内涌出鲜红色泡沫样痰、严重低氧血症、休克、心率慢(50 次/min)的患者大剂量 UTI(每次 1 000 kU,连用 3 次,以后 400 kU,6 h 1 次),可使患者迅速好转,痊愈出院,未发现大剂量使用而引起的不良反应。笔者认为,该药半衰期短(40 min),用于急危重症患者治疗时疗效与剂量呈正相关,且无明显不良反应,建议 UTI 用量定为 200~400 kU,6 h 1 次较为合理。其最佳的用药剂量还有待进一步探索。

#### 参考文献:

- 1 大西治夫,小雀浩司. 蛋白分解酵素阻害 Urinastatin (Miraclid®) の理作用 [J]. 應用藥理, 1986, 31: 663-675.
- 2 Kato Y, Kudo M, Shinkawa T, et al. Role of O-linked carbohydrate of human urinary trypsin inhibitor on its lysosomal membrane-stabilizing property [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 243: 377-383.
- 3 Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury [J]. J Leukoc Bio, 2001, 69: 241-247.
- 4 Tanii T, Aoki H, Yoshioka T, et al. Treatment of septic shock with a protease inhibitor in a canine model: a prospective, randomized, controlled trial [J]. Crit Care Med, 1993, 21: 925-930.
- 5 Okano S, Tagawa M, Urakawa N, et al. Effects of ulinastatin on endotoxin shock in dogs [J]. Masui (Article in Japanese), 1992, 41: 413-420.
- 6 Htwe T, Suzuki M, Ouchi K, et al. Effects of urinastatin and free radical scavengers on hepatic lipid peroxidation in endotoxemia [J]. J Surg Res, 1996, 61: 206-214.
- 7 Kanayama N, Maehara K, Suzuki M, et al. The role of chondroitin sulfate chains of urinary trypsin inhibitor in inhibition of LPS-induced increase of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in HL60 cells and HUVEC cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 283: 560-564.
- 8 Zaitu M, Hamasaki Y, Tashiro K, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in kawasaki disease [J]. J Infect Dis, 2000, 181: 1101-1109.
- 9 Cao Z L, Okazaki Y, Naito K, et al. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in the isolated blood-perfused rabbit heart [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69: 1121-1126.
- 10 Masuda T, Sato K, Noda C, et al. Protective effect of urinary trypsin inhibitor on myocardial mitochondria during hemorrhagic shock and reperfusion [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1987-1992.
- 11 Nagai K, Kondo Y, Aizawa Y, et al. The effect of ulinastatin on reduced nerve conduction velocity and blood pressure [J]. J Anesth, 1988, 2: 184-192.
- 12 Ito K, Mizutani A, Kira S, et al. Effect of ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes [J]. Injury Int J Care Injured, 2005, 36: 387-394.
- 13 Nakakuki M, Yamasaki F, Shinkawa T, et al. Protective effect of human ulinastatin against gentamicin-induced acute renal failure in rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1996, 74: 104-111.
- 14 Taie S, Yokono S, Ueki M, et al. Effects of ulinastatin (urinary trypsin inhibitor) on ATP, intracellular pH, and intracellular sodium transients during ischemia and reperfusion in the rat kidney in vivo [J]. J Anesth, 2001, 15: 33-38.
- 15 Aihara T, Shirai M, Hiroyasu S, et al. Ulinastatin, a protease inhibitor, attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury by downregulation TNF- $\alpha$  in the liver [J]. Transplantation Proceedings, 1998, 30: 3732-3734.
- 16 杨连粤, 杨治力, 王伟, 等. 胰蛋白酶抑制剂对脓毒症大鼠肠黏膜屏障的保护作用 [J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18: 673-675.
- 17 Damas P, Canivet J, Groote, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations [J]. Crit Care Med, 1997, 25: 405-412.
- 18 施旂旂, 黄子通, 蒋龙元, 等. 乌司他丁治疗全身炎症反应综合征的临床研究 [J]. 中国急救医学, 2004, 24: 738-739.
- 19 鈴木宏昌, 菊地直心夫, 近藤孝, 他. 烏司他丁(MR-20)對感染性休克的療效-特別是對呼吸、循環狀況的影響 [J]. 急救醫學(日), 1985, 9: 357-361.
- 20 方强, 陈朴. 乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效及其作用机制的研究 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5: 13-15.
- 21 林晃紀, 種田, 益造, 他. 烏司他丁對失血所致低血壓患者的臨床作用研究 [J]. 急救醫學(日), 1988, 12: 187-192.
- 22 张红璇. 乌司他丁对休克患者肾功能的保护作用 [J]. 中国基层医药, 2004, 11: 932-933.
- 23 Morishita H, Yamakawa T, Matsuse T, et al. Novel factor Xa and plasma kallikrein inhibitor-activities of the second kunitz-type inhibitory domain of urinary trypsin inhibitor [J]. Thromb Res, 1994, 73: 193-204.
- 24 Inaba H, Kato K, Ohzawa N, et al. Effect of urinastatin on disseminated intravascular coagulation [J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1986, 88: 239-244.
- 25 Aramoto H, Saito H, Shigematsu H, et al. Synthetic protease inhibitors in the treatment of disseminated intravascular coagulation [J]. Nippon Rinsho, 1993, 51: 93-98.
- 26 Kawai S, Sakayori S, Watanabe H, et al. Usefulness of a protease inhibitor (urinastatin) in ARDS with infectious diseases [J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi (Article in Japanese), 1990, 28: 843-851.
- 27 彭万勇, 陈阳龙, 王琳芳. 乌司他丁治疗严重创伤的临床研究 [J]. 临床外科杂志, 2003, 11: 126-127.
- 28 张华芳, 唐勇, 姜保芹, 等. 乌司他丁对脑缺血再灌注损伤保护作用实验研究 [J]. 潍坊医学院学报, 2003, 25: 336-339.
- 29 张平, 石峰. 乌司他丁在重型颅脑损伤中的应用 [J]. 临床外科杂志, 2001, 9: 404-405.
- 30 唐晓昱, 程颖, 刘永锋, 等. 乌司他丁对大鼠肝脏低温保存作用的实验研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20: 87.
- 31 邓文锋, 于立新, 余玉明, 等. 乌司他丁减轻移植肾热缺血损伤的临床研究 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25: 739-741.
- 32 Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, et al. Effect of a human urinary protease inhibitor (ulinastatin) on respiratory function in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiovasc Surg, 2002, 43: 437-440.
- 33 徐康清, 孙培吾, 黄文起, 等. 乌司他丁对体外循环心脏手术后肺功能的影响 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20: 7-9.
- 34 Ueki M, Yokono S, Nogaya J, et al. Effects ulinastatin on postoperative renal function after cardiopulmonary by pass

[J]. Masui (Article in Japanese), 1995, 44:692-696.

35 彭万勇, 陈阳龙, 郑启昌, 等. 乌司他丁对胰腺创面愈合作用的实验研究[J]. 临床消化病杂志, 2003, 15:154-155.

36 瞿建国, 张建新, 程国祚, 等. 急性坏死性胰腺炎胰腺外器官微循环改变及乌司他丁的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2003, 10:234-235.

37 林萍, 邓卫平. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 实用医学杂志, 2003, 19:304-305.

38 Shimazaki E, Tanaka H, Ohta S, et al. Effects of the antiprotease ulinastatin on mortality and oxidant injury in scalded rats[J]. Arch Surg, 1995, 130:994-997.

39 胡晓桦, 张会英, 葛艳玲, 等. 乌司他丁对严重烧伤后多脏器功能的保护作用[J]. 中华医学杂志, 2005, 85:2889-2894.

40 Kobayashi H, Yagyu T, Inagaki K, et al. Bikunin plus paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in mouse model of ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2004, 110:134-139.

41 Horiguchi T, Kasahara J, Ogura K, et al. Prophylactic effect of ulinastatin on cisplatin-induced renal disorders in lung cancer patients[J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1992, 30:12-19.

42 叶华, 王捷, 张建龙, 等. 乌司他丁在肝动脉栓塞化疗中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8:249-250.

43 温继育, 缪辉来. 乌司他丁在肝癌切除术后门静脉化疗中的作用[J]. 中华现代内科学杂志, 2005, 2:394-396.

(收稿日期:2005-09-22  
修回日期:2005-12-28)  
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

### 4 种超声技术综合诊断下肢深静脉血栓形成

金蓉 姬凤英 王众 李力 黄小元 焦彤

【关键词】 超声检查; 血栓; 深静脉; 下肢

应用二维加压超声、彩色多普勒超声(CDFI)、脉冲多普勒(PWD)和二维血流显像技术(B-Flow)综合诊断下肢深静脉血栓(LEDVT)形成,旨在为临床早期诊断 LEDVT 提供可靠依据。

#### 1 临床资料

1.1 病例:50 例临床疑诊 LEDVT 患者中男 30 例,女 20 例;年龄 33~83 岁,平均 58 岁。主要表现:急性期患肢疼痛、肿胀、功能障碍、皮肤温度升高;慢性期皮肤变色。发病至超声检查时间 2 d~1 年,其中 2 周内 25 例。最终确诊均经血管造影或手术及药物治疗加以证实。

1.2 检查方法:检查股总、股浅、股深静脉时患者取仰卧位,下肢稍外展、外旋。检查腓静脉、胫后静脉取俯卧位,足抬高 20°~30°,使肌肉松弛。检查胫前静脉时取坐位。连续扫查各静脉横轴、纵轴的二维图像和 B-Flow 图像。观察安静时及加压试验时静脉管壁、管腔及瓣膜情况,并调节声速血流夹角小于 60°,以 CDFI、PWD 检测血流状态方向,获得不同程度狭窄的血流参数,并观察探头加

压后血管腔是否压壁。

1.3 结果:50 例患者经检查以急性深静脉血栓为主,往往是多根血管同时受累。其发病患肢分布情况、临床和超声图像表现见表 1。

表 1 LEDVT 患者临床和超声图像表现

项目	表现
临床	患肢肿胀、皮肤发亮、疼痛、动脉搏动存在
超声	血栓处管径增宽、探头压壁(+) 静脉腔内透声差可见血栓回声,相伴的动脉血流正常 CDFI、B-Flow 血流消失或可见部分血流信号 挤压远端血管,侧支静脉血流增强

将 50 例 LEDVT 患者中按静脉血栓的堵塞程度不同分为完全型(30 例)和不完全型(20 例)。30 例完全堵塞患者中 15 例为急性堵塞,15 例为慢性堵塞;20 例不完全堵塞患者中 10 例为急性堵塞,10 例为慢性堵塞。50 例 LEDVT 患者中 5 例经药物治疗恢复正常;20 例由急性堵塞转为慢性堵塞;5 例转为血栓性静脉炎;另 20 例经超声复查及临床动态观察,未发生误诊和肺栓塞。

50 例 LEDVT 患者中有明显诱因者占 96%,以术后长期卧床、静脉插管术后、外伤等多见,无明显诱因者(其他)占 4%(表 2)。

表 2 LEDVT 患者高危因素分析

危险因素	例数(%)	危险因素	例数(%)
术后长期卧床	25(50)	血液病	3(6)
静脉插管术后	10(20)	肿瘤	2(4)
外伤	8(16)	其他	2(4)

#### 2 讨论

临床诊断 LEDVT 缺乏可靠性。X 线对比静脉造影为过去诊断 LEDVT 的金标准,但为有创,且可并发过敏反应及静脉血栓的潜在危险<sup>[1]</sup>;另外,静脉通道难以建立,局部感染、过敏、肾功能不全、妊娠时不能进行静脉造影检查。

本研究应用二维加压超声、CDFI、PWD 和 B-Flow 4 种技术联合,综合诊断 LEDVT。我们认为该法有如下特点:二维加压超声容易受图像质量的影响;CDFI 易出现血流外溢现象;B-Flow 技术存在图像闪烁现象,且只有一个焦点,只能进行单点聚焦,使图像不同深度的血管同时显示受到限制<sup>[2]</sup>;PWD 易受取样线与血管夹角及取样容积部位的影响。综合使用 4 种技术可以相互弥补彼此之间的不足,对于综合诊断 LEDVT 具有较高准确性,且方便、无创,可重复进行,是临床诊断 LEDVT 的首选方法。

#### 参考文献:

1 Theodorou S J, Theodorou D J, Kakit-subata Y. Sonography and venography in symptomatic patients[J]. Clin Imaging, 2003, 27:180-183.

2 张超, 史铁梅. 灰度模式血流显像一种全新的超声血流成像技术[J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17:387-389.

(收稿日期:2005-07-27)

修回日期:2006-01-10)

(本文编辑:李银平)

作者单位:300192 天津市第一中心医院超声诊断科

作者简介:金蓉(1969-),女(朝鲜族),天津人,硕士研究生,副主任医师,天津市医学影像技术研究会理事,2000 年公派赴德国进修超声,完成天津市新技术填补空白 2 项,申请市科委基金 1 项,发表论文 10 余篇。