

## · 论著 ·

## 丙酮酸乙酯对脓毒性休克犬氧代谢及组织灌注指标的影响

寇秋野 管向东

**【摘要】** 目的 探讨丙酮酸乙酯(EP)对脓毒性休克犬组织氧合及灌注指标的影响。方法 健康雄性杂种犬 20 只,用脂多糖(LPS)静脉注射复制犬脓毒性休克模型,随机分为对照组( $n=8$ )和 EP 组( $n=12$ )。对照组只接受林格液复苏;EP 组除给予林格液复苏外加 EP,首剂  $0.05 \text{ g/kg}$ ,然后以  $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的量持续泵入。脓毒性休克模型稳定后记为 0 h,此后 12 h 内每 2 h 收集组织氧合及灌注指标:氧输送( $\text{DO}_2$ )、氧消耗( $\text{VO}_2$ )、血乳酸(Lac)水平、混合静脉血氧饱和度( $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ )、尿量、胃黏膜 pH 值(pHi)、胃-动脉二氧化碳分压差( $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$ )。结果 脓毒性休克模型建立后, $\text{DO}_2$ 、 $\text{VO}_2$ 、 $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ 、尿量明显下降( $P$  均  $< 0.05$ ),Lac、 $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$  明显上升( $P$  均  $< 0.05$ )。EP 组  $\text{DO}_2$  逐渐回升,8 h 后与对照组比较差异仍有统计学意义( $P < 0.05$ ); $\text{VO}_2$  也有增加趋势,但与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$  逐渐上升,10 h 后已显著超过制模前水平,且与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Lac 水平逐渐下降,8 h 后与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );尿量在 8 h 后明显增加,10 h 后与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );pHi 在 6 h 后明显上升,且与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$  在休克后 8 h 其升高程度较对照组低( $P < 0.05$ )。结论 EP 可以改善脓毒性休克犬氧代谢及组织灌注。

**【关键词】** 休克,感染性; 丙酮酸乙酯; 组织氧合

**Effect of ethyl pyruvate on indices of tissue oxygenation and perfusion in dogs with septic shock** KOU Qiu-ye, GUAN Xiang-dong, Surgical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: GUAN Xiang-dong (Email: carlg@163.net)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of ethyl pyruvate (EP) on indices of tissue oxygenation and perfusion in dogs with septic shock. **Methods** Twenty dogs with septic shock induced by lipopolysaccharides (LPS) were randomly divided into two groups. Dog randomly received placebo (Ringer's solution; control group,  $n=8$ ) or EP in lactated Ringer's solution ( $0.05 \text{ g/kg}$  loading dose over 10 minutes, thereafter  $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  for 12 hours; EP treatment group,  $n=12$ ). Indices of tissue oxygenation and perfusion were monitored every 2 hours after basic measurements (pre-LPS), including oxygen delivery ( $\text{DO}_2$ ), oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ), serum levels of lactate (Lac), mixed venous oxygen saturation ( $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ ), urine output, intramucosal pH (pHi), gastric-to-arteria partial pressure of carbon dioxide gap ( $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$ ). **Results**  $\text{DO}_2$ ,  $\text{VO}_2$ ,  $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$  and urine output dropped significantly after septic shock (all  $P < 0.05$ ), but serum levels of Lac and  $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$  elevated markedly (both  $P < 0.05$ ).  $\text{DO}_2$  increased gradually in EP group and there were significantly differences compared with control group after 8 hours ( $P < 0.05$ ).  $\text{VO}_2$  showed such a tendency, but there was no statistically significant intergroup difference ( $P > 0.05$ ).  $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$  elevated gradually in EP group, even higher than those of pre-LPS after 10 hours and there were significantly differences compared with control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of Lac decreased gradually and there was significant difference compared with control group after 8 hours ( $P < 0.05$ ). Urine output increased in EP group after 8 hours, and such phenomenon did not happen in control group after 10 hours ( $P < 0.05$ ). pHi elevated to a higher level after 6 hours, and  $\text{P}_{\text{g-a}}\text{CO}_2$  elevated in the treatment group, and there were significantly differences compared with control group (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** EP infusion resulted in improved tissue oxygenation and perfusion in dogs with septic shock.

**【Key words】** septic shock; ethyl pyruvate; tissue oxygenation

基金项目:广东省广州市科委基金资助项目(2003Z3-E0301)

作者单位:510080 广州,中山大学第一附属医院 SICU

通讯作者:管向东,Email:carlg@163.net

作者简介:寇秋野(1972-),男(汉族),辽宁省人,博士研究生,副主任医师。

脓毒性休克患者循环系统不能维持组织氧和营养输送,引起细胞、器官功能不全。脓毒性休克治疗的重要目标之一是重建有效的组织灌注和恢复正常的细胞代谢,本研究的目的是探讨丙酮酸乙酯(EP)对脓毒性休克犬氧代谢及组织灌注指标的影响。

### 1 材料与方 法

**1.1 动物模型制备:**健康雄性杂种犬 20 只,由中山大学动物中心提供,体重 13~17 kg,平均(14.85±1.14)kg。研究前喂 养 12 h,自由饮水。动物称重后,用质量分数为 2%的戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉注射麻醉,实验过程中以 10 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续静脉泵入维持麻醉。行气管插管机械通气,容量控制模式,呼吸机参数设置:吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)0.30,潮气量 15 ml/kg,调整呼吸频率使二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)维持在(40±5)mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。手术过程中体温维持在(38.5±1.0)℃,使用林格液 10 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>进行复苏。收集基线资料后,自中心静脉持续注入脂多糖(LPS, E. coli O111:B4, 美国 Sigma 公司),首剂给予 300 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(20 min 内持续静脉泵入),然后以每 10 min 增加 200 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续泵入,当动脉收缩压下降到基础值的 60%时,脓毒性休克模型制备成功<sup>[1]</sup>。

**1.2 氧代谢及组织灌注指标监测:**股动脉插管持续监测动脉压;股静脉置管进行液体管理。7 号 Swan-Ganz 导管通过右颈外静脉切开在压力波形指导下置入。通过换能器连接到 Vigilance 血流动力学监护仪(美国 Edwards 公司)上,监测氧输送(DO<sub>2</sub>)、氧消耗(VO<sub>2</sub>)、混合静脉血氧饱和度(S $\bar{V}$ O<sub>2</sub>)。用温等渗生理盐水洗胃后,经口置入 16F 胃张力测定计至胃大弯,并与胃张力测定机器相连,监测胃黏膜 pH 值(pHi)、胃-动脉二氧化碳分压差(P<sub>g-a</sub>CO<sub>2</sub>)。膀胱切开放置尿管记录尿量;每 2 h 抽血测定动脉血气分

析及血乳酸(Lac)。

**1.3 实验方案:**按随机数字表法将动物分两组。对照组(8 只)予 10 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>林格液直至实验结束。EP 组(10 只)10 min 内予 EP,首剂 0.05 g/kg,然后以 0.05 g·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>的量持续泵入直至实验结束(EP 溶解在林格液中,使其浓度为 1%,输注速度为 5 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>),用林格液维持,以保证两组输入晶体液量相等。脓毒性休克模型稳定后记为 0 h,此后每 2 h 记录各种氧代谢及组织灌注指标,观察 12 h 后处死动物,实验结束。

**1.4 统计学方法:**统计处理采用 SPSS 11.0 软件进行分析,数据以均数±标准差( $\bar{x}$ ±s)表示,同一时间点组间比较用 *t* 检验,组内不同时间点比较用方差分析及 *q* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 一般情况(表 1):**两组动物体重、制备脓毒性休克模型所用 LPS 剂量、麻醉用戊巴比妥钠剂量、输注液体总量差异均无统计学意义(*P* 均>0.05)。动物的体表面积按 Meeh-Rubner 公式估算。

$$A=K \times W^{2/3} / 10\,000$$

式中,*A* 为体表面积,以 m<sup>2</sup> 计算;*K*=11.2;*W* 为体重,以 g 计算。

表 1 两组动物一般情况比较( $\bar{x}$ ±s)

组别	动物数	体重 (kg)	LPS 剂量 (mg)	戊巴比妥钠 剂量 (mg)	输注液体 总量 (ml)
对照组	8	16.33±1.15	5.27±0.97	2 802±229	2 295±224
EP 组	12	16.00±0.71	5.00±0.94	2 682±129	2 192±131

表 2 脓毒性休克犬制模后不同时间点氧代谢及组织灌注指标的变化( $\bar{x}$ ±s)

时间	组别	动物数	DO <sub>2</sub> (L·min <sup>-2</sup> ·m <sup>-2</sup> )	VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-2</sup> ·m <sup>-2</sup> )	S $\bar{V}$ O <sub>2</sub>	Lac (mmol/L)	尿量 (ml/h)	pHi	P <sub>g-a</sub> CO <sub>2</sub> (mm Hg)
制模前	对照组	8	474±26	101±18	0.710±0.048	1.40±0.20	1.46±0.83	6.97±0.03	8.5±4.5
	EP 组	10	489±27	104±14	0.680±0.045	1.41±0.34	1.28±0.94	6.96±0.04	13.3±6.8
制模 0 h	对照组	8	305±30 <sup>a</sup>	81±18 <sup>a</sup>	0.620±0.039 <sup>a</sup>	2.43±0.21 <sup>a</sup>	0.84±0.53 <sup>a</sup>	6.96±0.03	19.3±7.7 <sup>a</sup>
	EP 组	10	297±40 <sup>a</sup>	89±14	0.590±0.055 <sup>a</sup>	2.41±0.36 <sup>a</sup>	0.76±0.77 <sup>a</sup>	6.97±0.03	22.0±10.5
制模 2 h	对照组	8	338±25 <sup>a</sup>	81±8 <sup>a</sup>	0.630±0.044 <sup>a</sup>	2.48±0.21 <sup>a</sup>	0.81±0.56 <sup>a</sup>	6.96±0.03	29.0±12.3 <sup>a</sup>
	EP 组	10	340±33 <sup>a</sup>	88±12 <sup>a</sup>	0.610±0.073 <sup>a</sup>	2.31±0.34 <sup>a</sup>	0.80±0.72 <sup>a</sup>	6.99±0.04	25.8±7.7 <sup>a</sup>
制模 4 h	对照组	8	327±24 <sup>a</sup>	84±14 <sup>a</sup>	0.640±0.043 <sup>a</sup>	2.27±0.29 <sup>a</sup>	0.74±0.47 <sup>a</sup>	6.95±0.01 <sup>a</sup>	37.0±14.1 <sup>a</sup>
	EP 组	10	348±29 <sup>a</sup>	92±14	0.660±0.039 <sup>a</sup>	2.09±0.33 <sup>a</sup>	0.68±0.43 <sup>a</sup>	7.00±0.04 <sup>c</sup>	29.0±9.5 <sup>a</sup>
制模 6 h	对照组	8	331±19 <sup>a</sup>	80±14 <sup>a</sup>	0.640±0.058 <sup>a</sup>	2.48±0.35 <sup>a</sup>	0.88±0.57 <sup>a</sup>	6.96±0.03	35.6±10.8 <sup>a</sup>
	EP 组	10	361±38 <sup>ab</sup>	93±16	0.680±0.043 <sup>b</sup>	2.19±0.38 <sup>a</sup>	1.24±0.68	7.02±0.06 <sup>abc</sup>	30.5±11.6 <sup>a</sup>
制模 8 h	对照组	8	335±28 <sup>a</sup>	85±12	0.675±0.025 <sup>b</sup>	2.49±0.27 <sup>a</sup>	1.02±0.66	6.97±0.04	39.5±13.9 <sup>a</sup>
	EP 组	10	382±40 <sup>abc</sup>	94±11	0.720±0.038 <sup>bc</sup>	1.87±0.26 <sup>bc</sup>	1.55±0.82 <sup>b</sup>	7.02±0.06 <sup>abc</sup>	24.0±10.6 <sup>ac</sup>
制模 10 h	对照	8	345±27 <sup>a</sup>	93±15	0.680±0.024 <sup>b</sup>	2.66±0.21 <sup>a</sup>	0.61±0.42 <sup>a</sup>	6.96±0.04	35.7±18.2 <sup>a</sup>
	EP 组	10	407±36 <sup>abc</sup>	102±19	0.740±0.022 <sup>abc</sup>	1.74±0.20 <sup>bc</sup>	1.63±0.81 <sup>bc</sup>	7.01±0.04 <sup>ac</sup>	24.6±13.5 <sup>a</sup>
制模 12 h	对照组	8	365±40 <sup>ab</sup>	89±12	0.670±0.024 <sup>b</sup>	3.12±0.19 <sup>a</sup>	0.78±0.47 <sup>a</sup>	6.95±0.11	37.8±13.3 <sup>a</sup>
	EP 组	10	431±35 <sup>abc</sup>	104±18 <sup>b</sup>	0.740±0.046 <sup>abc</sup>	1.96±0.16 <sup>bc</sup>	1.57±0.66 <sup>bc</sup>	7.02±0.06 <sup>abc</sup>	25.0±12.0 <sup>ac</sup>

注:与本组制模前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与本组 0 h 比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与对照组同期比较,<sup>c</sup>*P*<0.05

2.2 氧代谢及组织灌注指标(表 2):脓毒性休克犬模型建立后,  $DO_2$ 、 $VO_2$ 、 $SvO_2$ 、尿量均明显下降,  $Lac$ 、 $P_{g-a}CO_2$  明显上升( $P$  均  $< 0.05$ )。EP 组  $DO_2$  逐渐回升, 8 h 后较对照组显著升高( $P < 0.05$ );  $VO_2$  也有增加趋势, 但与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );  $SvO_2$  逐渐上升, 10 h 后已明显超过制模前水平, 且显著高于对照组( $P < 0.05$ ); EP 组  $Lac$  水平逐渐下降, 8 h 后显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 尿量在 8 h 后明显增加( $P < 0.05$ ), 10 h 后显著多于对照组( $P < 0.05$ );  $pHi$  在 6 h 后明显上升( $P < 0.05$ ), 且显著高于对照组( $P < 0.05$ );  $P_{g-a}CO_2$  在休克后明显升高( $P < 0.05$ ), 8 h 后其升高程度较对照组低( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

自 2001 年 Sims 等研究发现林格丙酮酸乙酯溶液(REPS)以来, 研究表明, 在啮齿目动物的肠系膜缺血/再灌注模型<sup>[2]</sup>、出血性休克模型<sup>[3]</sup>、内毒素血症模型<sup>[4-5]</sup>、烫伤延迟复苏大鼠模型<sup>[6]</sup>、多种微生物脓毒症模型<sup>[4, 7]</sup>中, EP 溶液可以改善肠道、肾脏、心脏、肝脏的损伤, 降低动物死亡率。在这些模型中, EP 可以下调各种促炎介质基因的表达, 包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、环氧合酶-2(COX-2)、白细胞介素-6(IL-6)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等<sup>[2, 4, 8-9]</sup>。尽管有这些啮齿目动物的研究结果, 但证实 EP 有效性的大动物模型资料仍极为缺乏, 而这些大动物模型的研究是非常重要的, 因为在啮齿目动物模型中无法充分模仿标准的临床重症加强治疗病房(ICU)支持治疗(如机械通气、液体复苏等)。所以, 本次研究的目的是在脓毒性休克犬模型上模仿 ICU 治疗, 以观察 EP 对脓毒性休克犬氧代谢及组织灌注指标的影响。

本研究表明, EP 可以改善脓毒性休克犬氧代谢及组织灌注, 这种良性作用可能与 EP 可以调整炎症介质水平、改善脓毒性休克时微循环、保护多种脏器功能、调整血流动力学状态等因素有关。微循环是机体氧、营养和代谢废物交换的主要部位, 内皮细胞的炎症反应和凝血过程均发生在微循环内。微循环内炎症反应可以导致血管通透性增加、血管内容量减少、组织水肿、组织内微血管密度下降、无血流和间断血流的毛细血管比例增加等, 这些改变直接导致微循环和组织间的氧代谢障碍, 在器官功能不全

的发展过程中起关键作用<sup>[10]</sup>。炎症介质介导的线粒体功能障碍可以导致细胞利用氧发生障碍<sup>[11-12]</sup>, 进一步加重组织的能量代谢障碍, 使病情恶化。EP 通过调整炎症介质的水平, 改善脓毒性休克的微循环及线粒体功能障碍, 最终改善了脓毒性休克的氧代谢及组织灌注。目前对 EP 治疗的作用研究尚处于动物实验和体外实验阶段, 如何进一步明确其作用机制、药理作用及安全性, 将是脓毒性休克研究领域的一个重要课题。

### 参考文献

- [1] Fink M P, Heard S O. Laboratory models of sepsis and septic shock[J]. J Surg Res, 1990, 49(2):186-196.
- [2] Uchiyama T, Delude R L, Fink M P. Dose-dependent effects of ethyl pyruvate in mice subjected to mesenteric ischemia and reperfusion[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(11):2050-2058.
- [3] Tawadrous Z S, Delude R L, Fink M P. Resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's ethyl pyruvate solution improves survival and ameliorates intestinal mucosal hyperpermeability in rats[J]. Shock, 2002, 17(6):473-477.
- [4] Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19):12351-12356.
- [5] Venkataraman R, Kellum J A, Song M, et al. Resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution prolongs survival and modulates plasma cytokine and nitrite/nitrate concentrations in a rat model of lipopolysaccharide-induced shock[J]. Shock, 2002, 18(6):507-512.
- [6] 王文江, 姚咏明, 威力明, 等. 丙酮酸乙酯对烫伤延迟复苏大鼠多器官功能及死亡率的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3):132-135.
- [7] 李锬, 吴承堂, 丘雪红. 丙酮酸乙酯对严重腹腔感染时肠黏膜过氧化损伤的防治作用[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3):154-156.
- [8] Yang R, Uchiyama T, Alber S M, et al. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(7):1453-1459.
- [9] 邵义明, 姚华国, 梁小仲, 等. 高迁移率族蛋白 B1 表达水平与大鼠脓毒症严重程度及预后关系的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11):668-672.
- [10] Court O, Kumar A, Parrillo J E, et al. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock[J]. Crit Care, 2002, 6(6):500-508.
- [11] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1995, 333(16):1025-1032.
- [12] Hayes M A, Timmins A C, Yau E H S, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients[J]. N Engl J Med, 1994, 330(24):1717-1722.

(收稿日期:2007-11-05)

(本文编辑:李银平)