

早期低分子肝素联合地塞米松对急性呼吸窘迫综合征大鼠凝血/纤溶功能的影响

孙玉寒^{1,2} 沈锋¹

(1. 贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵州 贵阳 550004;

2. 河南省人民医院重症医学科, 河南 郑州 450003)

【摘要】 目的 探讨早期低分子肝素联合地塞米松对油酸及脂多糖(OA-LPS)双重打击诱导的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)大鼠凝血/纤溶的影响。**方法** 将40只成年健康雄性SD大鼠按随机数字表法分为假手术组、ARDS模型组、地塞米松组、低分子肝素组和联合治疗组,每组8只。采用经尾静脉注射OA 0.2 mL/kg联合腹腔注射LPS 5 mg/kg序贯双重打击制备大鼠ARDS模型。地塞米松组制模后腹腔注射地塞米松10 mg/kg,低分子肝素组静脉注射低分子肝素200 U/kg,联合治疗组制模后腹腔注射地塞米松10 mg/kg并静脉注射低分子肝素200 U/kg;假手术组经尾静脉注射生理盐水(NS)0.4 mL/kg及腹腔注射NS 2 mL/kg,4 h后腹腔注射NS 1 mL/kg,其余同模型组。以制模后6 h作为实验终点。光镜下观察肺组织病理改变;测定大鼠动脉血氧分压(PaO₂)并计算氧合指数(PaO₂/FiO₂);测定肺组织湿/干质量(W/D)比值;采用凝固法检测大鼠凝血指标;酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)含量。**结果** 光镜下模型组大鼠可见肺间质和肺泡内有红细胞渗出及纤维素沉积,肺泡壁有透明膜形成,肺间质有炎性细胞浸润,肺毛细血管或肺小动脉内可见纤维素性血栓形成;地塞米松组、低分子肝素组和联合治疗组肺间质和肺泡内红细胞渗出及纤维素沉积减少,肺间质炎性细胞浸润减轻,肺毛细血管或肺小动脉内纤维素性血栓减少,以联合治疗组改善最明显。与假手术组比较,模型组PaO₂/FiO₂明显降低[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa):272.02±28.28比420.24±35.52, $P<0.01$],肺W/D比值显著升高(5.59±0.40比3.82±0.28, $P<0.01$),凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)明显延长[PT(s):18.78±1.57比16.36±0.97, TT(s):39.02±5.03比29.22±8.83, 均 $P<0.05$],纤维蛋白原(Fib)含量明显降低(g/L:1.82±0.26比2.69±0.40, $P<0.01$),血清PAI-1、PC-Ⅲ含量明显升高[PAI-1(ng/L):719.04±103.74比517.25±119.18, PC-Ⅲ(μg/L):29.93±3.24比22.97±6.26, 均 $P<0.01$]。与模型组比较,地塞米松组、低分子肝素组及联合治疗组3组PaO₂/FiO₂明显升高,肺W/D比值明显降低,以联合治疗组变化最为明显[PaO₂/FiO₂(mmHg):376.78±25.25比272.02±28.28,肺W/D比值:4.14±0.42比5.59±0.40, 均 $P<0.01$],低分子肝素组TT延长最为显著(s:52.00±4.24比39.02±5.03, $P<0.05$),3组Fib含量均明显增加(g/L:2.37±0.38、2.59±0.51、2.59±0.24比1.82±0.26, $P<0.05$ 或 $P<0.01$),而联合治疗组PAI-1含量降低最为显著(ng/L:546.02±93.94比719.04±103.74, $P<0.01$)。联合治疗组除PT较地塞米松组及低分子肝素组明显延长(s:19.98±1.61比17.20±1.48、17.02±2.34, 均 $P<0.05$)外,其余指标3组间差异均无统计学意义。**结论** 由OA-LPS双重打击诱导的ARDS大鼠存在凝血功能障碍和纤溶抑制;早期低分子肝素治疗可改善ARDS大鼠凝血及纤溶状况,且联合地塞米松的效果优于单独用药。

【关键词】 低分子肝素; 地塞米松; 大鼠; 急性呼吸窘迫综合征; 凝血; 纤溶; 油酸; 内毒素

Effects of low molecular heparin combined with dexamethasone on coagulation and fibrinolysis at early stage in rats with acute respiratory distress syndrome Sun Yuhan*, Shen Feng. *Department of Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China
Corresponding author: Shen Feng, Email: doctorshenfeng@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of low molecular weight heparin (LMWH) combined with dexamethasone (Dex) on coagulation and fibrinolysis at the early stage in rats with acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced by two-hit of oleic acid (OA) and lipopolysaccharide (LPS). **Methods** Forty healthy adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham operation, ARDS model, Dex, LMWH and combining therapy groups (8 rats in each group). The rat ARDS model was established by sequential two-hit with intravenous injection of OA 0.2 mL/kg in a tail vein and intra-peritoneal injection of LPS 5 mg/kg. After model establishment, the rats in Dex group were intra-peritoneally injected with 10 mg/kg Dex, and those in LMWH group were intravenously injected with 200 U/kg LMWH, while the rats in combining therapy group were given Dex and LMWH simultaneously with the same dosages and methods as above mentioned respectively. In sham operation group, however, the rats were

intravenously injected with 0.4 mL of normal saline (NS) and were given 2 mL/kg of intra-peritoneal NS injection, and they accepted another 1 mL/kg NS intra-peritoneal injection 4 hours later, the other procedures being the same as those in the model group. The experiment was ended at 6 hours after the establishment of ARDS model. A light microscope was used to observe the pathological changes in lung tissues, partial pressure of arterial blood oxygen (PaO_2) was measured, and the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was calculated. Wet to dry weight (W/D) ratio of lung tissues was also checked. Coagulation indexes were measured by solidification method, and the serum level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) as well as the content of procollagen type III (PC-III) was determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Under the light microscope, effusion of red blood cells, fibrin deposit in the lung interstitium and alveoli, formation of transparent membrane at alveolar wall, inflammatory cells infiltration in pulmonary interstitial tissue, and fibrinous thrombi in lung capillaries or lung arterioles were seen in the model group. Compared with model group, the red blood cells effusion and fibrin deposition in the lung interstitium and alveoli were less, inflammatory cells infiltration in pulmonary interstitium was alleviated and the fibrinous blood emboli in the lung capillaries or lung small arterioles were also decreased in Dex, LMWH and combining therapy groups, among the three groups, the best results being in the combining therapy group. Compared with sham operation group, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly lowered [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 272.02 ± 28.28 vs. 420.24 ± 35.52 , $P < 0.01$], the lung W/D ratio was obviously higher (5.59 ± 0.40 vs. 3.82 ± 0.28 , $P < 0.01$), prothrombin time (PT) as well as thrombin time (TT) were markedly longer [PT (s): 18.78 ± 1.57 vs. 16.36 ± 0.97 , TT (s): 39.02 ± 5.03 vs. 29.22 ± 8.83 , both $P < 0.05$], fibrinogen (Fib) content was significantly decreased (g/L: 1.82 ± 0.26 vs. 2.69 ± 0.40 , $P < 0.01$), but both the serum contents of PAI-1 and PC-III were remarkably elevated in model rats [PAI-1 (ng/L): 719.04 ± 103.74 vs. 517.25 ± 119.18 , PC-III ($\mu\text{g/L}$): 29.93 ± 3.24 vs. 22.97 ± 6.26 , both $P < 0.01$]; Compared with model group, the level of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was significantly elevated, and the lung W/D ratio was obviously decreased in Dex, LMWH and combining therapy groups respectively, the most significant changes being in combining therapy group [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg): 376.78 ± 25.25 vs. 272.02 ± 28.28 , lung W/D ratio: 4.14 ± 0.42 vs. 5.59 ± 0.4 , both $P < 0.01$], in LMWH group, the prolongation of TT was the longest (s: 52.00 ± 4.24 vs. 39.02 ± 5.03 , $P < 0.05$), while Fib contents in the three treatment groups were all obviously increased (g/L: 2.37 ± 0.38 , 2.59 ± 0.51 , 2.59 ± 0.24 vs. 1.82 ± 0.26 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$); meanwhile, the decrease of PAI-1 in combining therapy group was the greatest (ng/L: 546.02 ± 93.94 vs. 719.04 ± 103.74 , $P < 0.01$). The indexes showed no statistically significant differences among the three treatment groups, except that PT in combining therapy group which was significantly longer than that in Dex and LMWH groups (s: 19.98 ± 1.61 vs. 17.20 ± 1.48 , 17.02 ± 2.34 , both $P < 0.05$). **Conclusions** The rats with ARDS induced by two-hit of OA combined with LPS have coagulation dysfunction and fibrinolytic inhibition. Using LMWH early can improve coagulation and fibrinolytic status in the rats with ARDS, and the therapeutic effects of LMWH plus Dex for treatment of ARDS are better than those of using each of them alone.

【Key words】 Low molecular weight heparin; Dexamethasone; Rat; Acute respiratory distress syndrome; Coagulation; Fibrinolysis; Oleic acid; Lipopolysaccharide

凝血/纤溶异常是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)病理过程中的重要特征之一^[1-3],早期主要表现为凝血亢进和纤溶抑制^[2-5]。纠正 ARDS 凝血及纤溶功能紊乱正逐步引起重视。大量研究表明,普通肝素能改善脂多糖(LPS)诱导的 ARDS 大鼠肺泡局部高凝状态、促进纤溶,并减轻肺组织的炎症反应^[6-8]; Meta 分析结果显示,肝素能纠正脓毒症患者血小板计数下降,降低病死率^[9]。小剂量激素甲泼尼龙(40 mg/d)能纠正感染性休克患者的凝血功能紊乱^[10]。提示肝素和激素单独使用对脓毒性 ARDS 或脓毒性休克均有疗效。但抗凝联合抗炎早期治疗对 ARDS 凝血/纤溶有何影响,目前未见报道。本实验拟通过油酸(OA)-LPS 序贯双重打击复制大鼠 ARDS 模型,观察其凝血/纤溶的变化,并探讨低分子肝素联合地塞米松早期治疗对 ARDS 凝血/纤溶的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器: OA(重庆化学试剂厂),

LPS(美国 Sigma 公司),地塞米松(贵州光正制药有限公司),低分子肝素(法国赛诺菲安万特公司),纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和Ⅲ型前胶原(PC-III)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 R&D 公司);iSTAT 血气分析仪(美国雅培公司),STAGO-R2 血凝仪(法国 STAGO 公司)。

1.2 实验动物及分组: 40 只清洁级成年健康雄性 SD 大鼠,体质量 250~300 g,由贵阳医学院动物实验中心提供,动物合格证号: SCXK(黔)2012-001。按随机数字表法分为假手术组、模型组、地塞米松组、低分子肝素组及低分子肝素联合地塞米松组(联合治疗组),每组 8 只。

1.3 ARDS 模型复制及处理方法: 腹腔注射 10% 水合氯醛 3.5 mL/kg 麻醉大鼠后固定,经尾静脉注射 OA 0.2 mL/kg,4 h 后腹腔注射 LPS 5 mg/kg 复制大鼠 ARDS 模型。地塞米松组制模后腹腔注射地塞米松 10 mg/kg,低分子肝素组静脉注射低分子肝素

200 U/kg, 联合治疗组腹腔注射地塞米松 10 mg/kg 并静脉注射低分子肝素 200 U/kg。假手术组静脉注射生理盐水(NS) 0.4 mL/kg, 并腹腔注射 NS 2 mL/kg, 4 h 后腹腔注射 NS 1 mL/kg。以尾静脉注射 OA 后 6 h 为实验终点。

本研究中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 肺组织病理学观察: 取部分右肺上叶组织固定于 10% 中性甲醛水溶液中, 在矢状面距肺外缘约 2 mm 及 4 mm 处纵切面取材, 石蜡包埋后切片 (6 μ m 厚), 常规苏木素-伊红(HE)染色, 光镜下观察肺组织病理学改变。

1.4.2 血气分析: 取颈动脉血 0.5 mL, 用 iSTAT 血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂), 计算氧合指数(PaO₂/FiO₂)。

1.4.3 肺组织湿/干质量(W/D)比值测定: 分离左肺, 吸去肺表面液体后称湿质量(W), 然后置 70 $^{\circ}$ C 干燥箱烘干, 并称干质量(D), 计算 W/D 比值。

1.4.4 凝血指标测定: 取颈静脉血, 采用 STAGO-R2 血凝仪用凝固法测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)。

1.4.5 PAI-1 和 PC-III 含量测定: 取静脉血 4 mL, 静置 0.5 h 后离心 10 min 取血清, -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存。采用 ELISA 法检测血清 PAI-1 和 PC-III 含量, 操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理: 使用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肺组织病理学改变(图 1): 光镜下观察假手术组肺组织结构完整, 肺泡结构清晰, 肺泡腔内无明显渗出物, 毛细血管无明显扩张充血, 未见微血栓形成, 无纤维结缔组织增生(图 1A)。模型组肺泡结构明显破坏, 肺间质和肺泡内有红细胞渗出及纤维素沉积; 紧贴肺泡壁有红染均质透明膜形成, 肺间

质有炎性细胞浸润, 肺毛细血管或肺小动脉内可见纤维素性血栓(图 1B)。地塞米松组(图 1C)、低分子肝素组(图 1D)及联合治疗组(图 1E)肺间质和肺泡内红细胞渗出及纤维素沉积减轻, 肺间质少量炎性细胞浸润, 肺小动脉内纤维素性血栓减少; 以联合治疗组改善最明显。

2.2 各组 PaO₂/FiO₂、肺 W/D 比值比较(表 1): 与假手术组比较, 模型组 PaO₂/FiO₂ 明显下降, 肺 W/D 比值显著升高(均 $P < 0.01$)。与模型组比较, 地塞米松组、低分子肝素组、联合治疗组 PaO₂/FiO₂ 均明显升高, 肺 W/D 比值均显著下降(均 $P < 0.01$); 而 3 个治疗组间两两比较差异均无统计学意义。

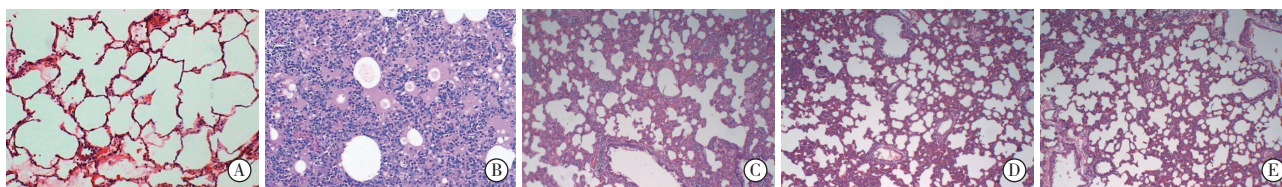
表 1 低分子肝素联合地塞米松对 ARDS 大鼠 PaO₂/FiO₂ 和肺 W/D 比值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	肺 W/D 比值
假手术组	8	420.24 $\pm$ 35.52	3.82 $\pm$ 0.28
模型组	8	272.02 $\pm$ 28.28 ^a	5.59 $\pm$ 0.40 ^a
地塞米松组	8	341.03 $\pm$ 18.17 ^{ab}	4.34 $\pm$ 0.20 ^{ab}
低分子肝素组	8	341.07 $\pm$ 29.46 ^{ab}	4.64 $\pm$ 0.41 ^{ab}
联合治疗组	8	376.78 $\pm$ 25.25 ^{ab}	4.14 $\pm$ 0.42 ^b
<i>F</i> 值		30.512	21.862
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$;
1 mmHg = 0.133 kPa

2.3 各组凝血指标比较(表 2): 与假手术组比较, 模型组 PT、TT 明显延长, Fib 含量明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 低分子肝素组 TT 明显延长($P < 0.05$), 地塞米松组、低分子肝素组、联合治疗组 Fib 含量均明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 联合治疗组 PT 较地塞米松组及低分子肝素组明显延长(均 $P < 0.05$)。各组 APTT 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 各组血清 PAI-1 和 PC-III 含量比较(表 2): 与假手术组比较, 模型组 PAI-1 和 PC-III 含量均明显升高(均 $P < 0.01$)。与模型组比较, 仅联合治疗组 PAI-1 含量明显下降($P < 0.01$)。3 个治疗组间两两比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。



A: 假手术组; B: 模型组; C: 地塞米松组; D: 低分子肝素组; E: 联合治疗组

图 1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变(HE 染色 低倍放大)

表 2 低分子肝素联合地塞米松对 ARDS 大鼠凝血及纤溶指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	PAI-1(ng/L)	PC-Ⅲ(μg/L)
假手术组	8	16.36 ± 0.97	23.77 ± 2.53	29.22 ± 8.83	2.69 ± 0.40	517.25 ± 119.18	22.97 ± 6.26
模型组	8	18.78 ± 1.57 ^a	27.60 ± 2.65	39.02 ± 5.03 ^a	1.82 ± 0.26 ^b	719.04 ± 103.74 ^b	29.93 ± 3.24 ^b
地塞米松组	8	17.20 ± 1.48	26.50 ± 3.52	39.65 ± 3.46	2.37 ± 0.38 ^c	647.66 ± 81.64	29.45 ± 3.42 ^b
低分子肝素组	8	17.02 ± 2.34	27.70 ± 1.56	52.00 ± 4.24 ^c	2.59 ± 0.51 ^d	615.52 ± 133.54	27.03 ± 3.55
联合治疗组	8	19.98 ± 1.61 ^{cd}	27.83 ± 2.82	43.55 ± 6.67	2.59 ± 0.24 ^d	546.02 ± 93.94 ^d	26.26 ± 4.02
F 值		3.514	1.210	5.235	6.062	4.054	2.999
P 值		0.027	0.347	0.009	0.003	0.011	0.037

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与地塞米松组比较,^e $P < 0.05$;与低分子肝素组比较,^f $P < 0.05$

3 讨论

LPS 可通过多种途径引起全身炎症、脓毒症及 ARDS,包括肺血管内巨噬细胞分泌功能的改变^[11],肺组织中基质金属蛋白酶的改变^[12-14],内皮细胞通透性增高等^[15]。本实验通过 OA-LPS 序贯双重打击后,大鼠 PaO₂/FiO₂ 下降、肺间质和肺泡水肿、肺泡壁有透明膜形成、肺组织炎性细胞浸润等,符合 ARDS 表现,因此认为 ARDS 模型复制成功^[16]。

在 ARDS 病理过程中,肺组织炎症反应和凝血/纤溶的异常关系密切,相互影响^[4-5, 17-19]。一方面,炎症反应时中性粒细胞(PMN)激活,释放 PMN 弹性蛋白酶(NE)增加,并与其他炎性介质协同引起血管内皮细胞损伤,激活凝血系统^[4];PMN 活化还可使内皮细胞血栓调节蛋白(TM)脱落入血,失去活化蛋白 C 的能力,使得蛋白 C 的抗凝促纤溶活性抑制,从而降低机体抗凝血功能^[5, 17-18]。另一方面,肺组织纤维蛋白沉积将增强肺血管通透性、激活内皮细胞产生前炎性介质、引起 PMN 募集和活化等,进而增强肺组织的炎症反应^[19]。鉴于此,目前基础及临床对炎症及凝血/纤溶开展了广泛研究^[20-22]。常规剂量的肌苷可降低脓毒症患者血浆炎症因子水平,促进器官功能恢复^[20];而羟乙基淀粉 130/0.4 输注能减轻感染性休克患者纤溶功能的抑制^[21],大剂量血必净则能明显改善严重脓毒症凝血指标^[22]。本课题组前期研究表明,适当水平呼气末正压(PEEP)机械通气通过增加盐酸吸入性 ARDS 大鼠肺组织水通道蛋白 1、5 水平减轻肺损伤^[23],戊二醛联合机械通气可明显抑制盐酸吸入性 ARDS 大鼠肺组织炎症反应,改善氧合^[24];国内最新的研究提示,亚低温培养肺泡巨噬细胞^[25]及部分液体通气^[26]均可抑制 LPS 刺激下促炎因子的产生,增加抗炎因子水平,调节促炎/抗炎之间的平衡。

本研究显示,模型组大鼠 PT 及 TT 明显延长,

Fib 浓度显著下降,提示 OA-LPS 双重打击诱导的 ARDS 大鼠在 OA 打击 6 h 后才存在凝血功能障碍,这与文献报道的内毒素性 ARDS 早期(LPS 注射后数分钟)存在凝血功能亢进(APTT、PT、TT 缩短)似乎有矛盾之处^[3]。本实验采血时间是在 OA-LPS 双重打击后 6 h,推测 ARDS 大鼠存在凝血功能障碍的可能机制是在内毒素打击下,机体立即启动凝血系统,出现凝血功能亢进,消耗大量凝血因子和 Fib,使机体由高凝状态逐渐转向低凝状态所致^[19]。本组 ARDS 大鼠 PT、TT 及 Fib 的变化特点也支持这一观点。此外,模型组 Fib 浓度显著下降,还可能与纤维蛋白大量沉积导致 Fib 消耗增多有关^[5]。

PC-Ⅲ是反映肺内成纤维细胞的活化状态,以及胶原代谢活动性的主要指标之一^[27],其含量变化可以反映机体纤维组织溶解的状态,含量增加表明纤溶抑制,反之则表明纤溶亢进。而 PAI-1 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,通过调控纤溶酶原向纤溶酶的转换调节纤溶过程。研究显示,在鼠急性肺损伤的病理过程中存在 PAI-1 过度表达,纤溶酶活性降低,引起胶原物质和纤维蛋白沉积增加,同时两者的清除减少,导致肺纤维化增加^[27]。本组 ARDS 大鼠血清 PC-Ⅲ及 PAI-1 含量显著增加,因此可以认为,由 OA-LPS 双重打击诱导的 ARDS 存在纤溶抑制。

近年来大量研究表明,肝素可通过下调基质金属蛋白酶水平,减轻 LPS 所致肺内皮细胞损伤等途径发挥肺保护作用^[15-16];同时肝素可降低 LPS 诱导的肺内皮细胞通透性^[17]。杨洁等^[28]研究发现,生理剂量的地塞米松(0.12 mg/kg)能上调肾组织中糖皮质激素受体-α 水平,从而减轻脓毒性肾损伤。本研究显示,无论地塞米松或低分子肝素,均可提高 ARDS 大鼠 PaO₂/FiO₂,减轻肺水肿,减少肺组织炎性细胞浸润,增加血清 Fib 含量,降低 PAI-1 及 PC-Ⅲ含量,同时 PT 有缩短趋势,肺小血管内纤维素样微

血栓形成减少,表现出明显的肺保护作用,且两者的保护作用相当,与文献^[6-7, 29]报告的结果相符。低分子肝素可能通过以下途径纠正 ARDS 大鼠凝血紊乱及纤溶异常:①抗凝、抑制血栓形成,改善通气/血流比例,改善氧合;②抗血小板、红细胞黏附、聚集;③抑制 Fib 向纤维蛋白转化;④抑制 PAI-1 产生,促进纤溶系统激活^[8]。但地塞米松是否也通过类似的作用机制或其他途径如抑制炎症反应等影响凝血及纤溶改变,尚有待进一步研究。

本研究从肺组织病理、氧合改善及肺水肿减轻程度等方面观察显示,早期低分子肝素联合地塞米松治疗 ARDS 大鼠凝血及纤溶紊乱优于单独使用地塞米松或低分子肝素组,且联合治疗可显著降低血清 PAI-1 及 PC-Ⅲ 含量,提示两者联合使用可能具有协同作用,其机制可能包括:①低分子肝素通过抗凝和促纤溶,促使已形成的微血栓溶解,纠正肺通气/血流比例失调,改善氧合状态;②地塞米松可能主要通过抑制炎症反应、降低蛋白 C 水平等^[29]间接改善凝血/纤溶功能。

本实验尚有部分结果无法解释,如地塞米松组 TT 反而较模型组延长,联合用药组 PT 也较模型组有延长趋势等,其具体原因均有待进一步研究。

参考文献

- [1] 姚橹,王美堂,霍正禄. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征血凝状态异常及抗凝治疗进展[J]. 中国急救医学, 2007, 27(5): 460-464.
- [2] 董彦琴,李健,张旋. 凝血和纤溶失衡在急性肺损伤中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(5): 1026-1029.
- [3] 周康仕. 急性肺损伤患者早期凝血纤溶及炎症指标的研究[J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(7): 29-31.
- [4] 周顺刚,贺志高,黄显凯,等. 白细胞去除对内毒素血症犬凝血功能及肺损伤的影响[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(3): 264-269.
- [5] MacLaren R, Stringer KA. Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(6): 860-873.
- [6] 汪宗昱,杨拔贤,朱曦,等. 普通肝素雾化吸入对内毒素性肺损伤大鼠肺泡局部凝血及炎症反应的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(4): 239-242.
- [7] Wang ZY, Wu SN, Zhu ZZ, et al. Inhaled unfractionated heparin improves abnormalities of alveolar coagulation, fibrinolysis and inflammation in endotoxemia-induced lung injury rats [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(2): 318-324.
- [8] 汪宗昱,吴胜楠,朱曦. 3 种剂量普通肝素雾化吸入对内毒素致肺损伤大鼠肺泡凝血和组织炎症损伤的效应比较[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(10): 612-615.
- [9] 刘志永,朱红,马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 135-141.
- [10] 邓秋明,尚东,万献尧. 小剂量激素对感染性休克患者凝血功能的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(3): 183-184.
- [11] 李胜亮,武志宏,张淑琴,等. 脂多糖致肺血管内巨噬细胞分泌功能的改变[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(3): 176-178.
- [12] 张玉想,杨龙. 脓毒症大鼠肺损伤时基质金属蛋白酶 9 的变化及乌司他丁的干预作用[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(11): 685-687.
- [13] 李旭,郑振,马晓春. 肝素对急性肺损伤大鼠基质金属蛋白酶 2 和 9 活性的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(10): 608-611.
- [14] 李旭,张晓娟,马晓春. 肝素对脂多糖诱导内皮细胞损伤中基质金属蛋白酶及其组织抑制剂基因表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(8): 490-492.
- [15] 毛怡然,肇冬梅,马晓春. 肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(5): 278-282.
- [16] Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(3): L379-399.
- [17] Russell JA. Management of sepsis [J]. New England Med, 2006, 35(5): 1699-1713.
- [18] Christians SC, Wagener BM, Esmon CT, et al. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 305(7): L455-466.
- [19] Sebag SC, Bastarache JA, Ware LB. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(9): 1481-1496.
- [20] 劳志刚,吴昊,王素宁,等. 肌苷减轻严重脓毒症患者炎症反应的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 204-206.
- [21] 吕杰,赵慧颖,刘方,等. 乳酸林格液与羟乙基淀粉溶液对感染性休克患者凝血及纤溶系统的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(1): 38-41.
- [22] 唐丽群,彭娜,潘志国,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 132-136.
- [23] 王建,沈锋. 盐酸吸入性急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡及异丙酚对其的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(5): 279-282.
- [24] 王全红,沈锋. 不同水平呼气末正压通气对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠气道蛋白 1 和 5 的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(9): 706-707.
- [25] 汪首振,汤展宏,胡军涛,等. 亚低温对脂多糖诱导巨噬细胞 Toll 样受体 4 mRNA 转录及炎症平衡的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2): 84-88.
- [26] 唐瑾,张洁,历旭光,等. 部分液体通气对内毒素诱导急性肺损伤幼猪炎症反应的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2): 74-79.
- [27] Bergeron A, Soler P, Kambouchner M, et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF-beta and IL-10 [J]. Eur Respir J, 2003, 22(1): 69-76.
- [28] 杨洁,吴大玮,唐琳娜,等. 比较不同剂量地塞米松对小鼠脓毒症致急性肾损伤的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(7): 424-428.
- [29] Seam N, Meduri GU, Wang H, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 495-501.

(收稿日期: 2015-05-17)

(本文编辑: 李银平)