

七叶皂苷对心肺复苏后大鼠脑水肿期 脑水通道蛋白 4 mRNA 变化的作用

陈俊¹, 陈寿权¹, 李章平¹, 王万铁²

(1. 温州医学院附属第一医院急诊科, 浙江 温州 325000; 2. 温州医学院病理生理教研室, 浙江 温州 325000)

【摘要】 目的: 观察大鼠心肺复苏后脑水肿期大脑皮质水通道蛋白 4 (AQP4) mRNA 表达的变化及七叶皂苷的治疗作用。方法: 采用窒息法制备心搏骤停大鼠模型, 制备成功后进行相应复苏(复苏组); 达到自主循环恢复(ROSC)标准后, 药物组即刻经颈动脉插管推注七叶皂苷(药物组); 对照组除不进行窒息/复苏外, 其余操作同复苏组。于 ROSC 后 0.5、3、6 和 12 h 用干/湿比重法测定各组脑组织含水量; 用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定各组大脑皮质 AQP4 mRNA 变化。结果: 复苏组 ROSC 后 AQP4 mRNA 表达随脑组织含水量的增加而上升, 与对照组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且两者呈正直线相关($r = 0.681, P < 0.01$); 药物组脑组织含水量和 AQP4 mRNA 表达在 ROSC 后 0.5 h 和 3 h 显著增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但在 6 h 和 12 h 明显回落, 与对照组比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。结论: 心肺复苏后脑水肿的发生与 AQP4 mRNA 表达上调有关; 七叶皂苷具有减轻复苏后脑水肿、调节 AQP4 mRNA 表达的作用, 可能是其抗脑水肿作用的机制之一。

【关键词】 心肺复苏; 脑水肿; 水通道蛋白 4; 七叶皂苷

中图分类号: R285.5; Q344.13 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)04-0245-04

Change of brain aquaporin - 4 mRNA expression and effect of aescin (七叶皂苷) treatment during cerebral edema following cardiopulmonary resuscitation in rats CHEN Jun¹, CHEN Shou-quan¹, LI Zhang-ping¹, WANG Wan-tie². 1. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 2. Department of Pathophysiology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: CHEN Shou-quan (Email: chensq200512@126.com)

【Abstract】 Objective: To observe the expressions of aquaporin - 4 (AQP4) mRNA in cerebral cortex and the therapeutic effect of aescine (七叶皂苷) following cardiopulmonary resuscitation (CPR) in rats. **Methods:** A rat model with asphyxia cardiac arrest was used. The animal models were resuscitated (CPR group). After the return of spontaneous circulation (ROSC) standard was reached, aescin injection was given to the animals promptly via a carotid artery catheter (drug - treated group). The control group had the same operative processes except asphyxiation and resuscitation. Brain water content was measured by wet/dry weight method at 0.5, 3, 6 and 12 hours after ROSC. AQP4 mRNA in cerebral cortex changes of different groups were measured by semi - quantitative reverse transcription - polymerase chain reaction (RT - PCR) method. **Results:** The expressions of AQP4 mRNA were elevated when the brain water content increased in CPR group, comparing the results in the CPR group and those in the control group or sham - operation group, there were significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and a positive correlation was found between the expression of AQP4 mRNA and the water content ($r = 0.681, P < 0.01$). The expression of AQP4 mRNA and brain water content in drug - treated group were also ascend at 0.5 and 3 hours ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but then decreased back at 6 and 12 hours, which had no significant differences compared with those of the sham - operation group (both $P > 0.05$). **Conclusion:** Brain edema following cardiopulmonary resuscitation is associated with up - regulation of AQP4 mRNA expression; aescin can alleviate brain edema and regulate AQP4 mRNA expression, and this is possibly one of the mechanisms of aescin in the control of cerebral edema.

【Key words】 cardiopulmonary resuscitation; cerebral edema; aquaporin - 4; aescin

基金项目: 浙江省温州市科技计划重点项目(Y2004A002); 温州医学院重大科研项目(yxyzd - B2004 - 18)

通讯作者: 陈寿权, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 中华医学会急诊医学分会委员、复苏学组成员 (Email: chensq200512@126.com)

作者简介: 陈俊(1975-), 男(汉族), 浙江省人, 硕士研究生, 医师。

心肺复苏(CPR)后脑损伤是心搏骤停(CA)致残及致死的主要原因之一,其中脑水肿是复苏后脑损伤的主要病理改变,防治脑水肿是脑复苏研究的重点。自从 1994 年在实验室克隆获得水通道蛋白 4 (AQP4)以来,许多研究已证实其与脑水肿的形成密切相关^[1-4]。研究表明,七叶皂苷具有较好的抗脑水肿效应^[5,6],但有关其对复苏后脑水肿的作用以及与 AQP4 的关系尚无研究报道。为探索 CA 早期脑水肿阶段 AQP4 变化规律并寻求其药物干预治疗的可能性及其机制,进一步为临床早期脑复苏提供实验依据,本研究拟观察大鼠 CPR 后脑水肿期大脑皮质 AQP4 mRNA 表达的变化以及七叶皂苷对其的影响作用,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组:雄性清洁级 SD 大鼠 96 只,平均体重(340±70)g。按随机数字表法分为对照组、复苏组和药物组,每组 32 只;各组按复苏后不同时间点分为 0.5、3、6 和 12 h 4 个亚组,每亚组 8 只。

1.2 模型制备及取材:参照本室设计的方法^[6]加以改进建立窒息致大鼠 CA 复苏模型;实验参数设计和记录参照 Utstein 模式^[8];将大鼠窒息 7 min 后开始行 CPR。复苏组快速推注肾上腺素 0.02 mg/kg,呼吸机辅助通气,供纯氧,通气频率 80 次/min,潮气量 10 ml/kg,同时予以胸外按压,按压和放松时间比例为 1:1,按压频率 160 次/min,按压深度控制在保持挤压期血压达 60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa);药物组按上述复苏达到自主循环恢复(ROSC)标准后,即刻经颈动脉插管推注七叶皂苷注射剂 10 mg/kg;复苏组给予等量生理盐水。达到 ROSC 的大鼠继续术后监护,自主呼吸恢复平稳者予以撤机。ROSC 超过 3 h,意识和四肢活动恢复良好者予撤除颈动脉置管,缝闭创口,气管切开处保留置管,腹腔注射 5 ml 生理盐水,置鼠笼,加热灯保温。对照组除不行窒息/复苏的步骤外,余操作同复苏组。实验室室温维持在 22~24 ℃。按时间点对各亚组大鼠开胸,剪开左心室,经左心室插管至主动脉,同时打开右心房,10 min 内经插管灌注生理盐水 150 ml。然后将大鼠置于冰垫上,快速开颅,去颅骨和硬脑膜,用滤纸吸去表面血液,经纵裂切为左右半球,弃嗅球,留取两块大脑皮质。将一块大脑皮质置入冻存管,置-80 ℃深低温冰箱保存备用;另一块大脑皮质用于测定脑组织含水量。

1.3 观察标准判定:①CA 的标准:动脉血压波形消失;平均动脉压(MAP)降至 30 mm Hg。②ROSC

的判断标准:出现明显动脉血压波形;动脉收缩压 60 mm Hg 持续 10 min 以上。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 脑组织含水量测定:将取出的脑组织迅速放在烘烤过的玻片上,用分析天平精确称重即湿重,放入电热烤箱中烘干(110 ℃,24 h)至恒重,取出并称干重,按 Elliott 方法计算脑组织含水量。

$$\text{脑组织含水量}(\%) = (\text{湿重} - \text{干重}) / \text{湿重} \times 100\%$$

1.4.2 大脑皮质 AQP4 mRNA 表达检测:取出-80 ℃保存的大脑皮质,按照 Invitrogen 公司提供的 Trizol 试剂盒说明书步骤提取总 RNA,用紫外分光光度计检验 RNA 纯度,要求波长 260/280 nm 处吸光度(A)比值(A_{260}/A_{280})为 1.6~2.0。AQP4 引物与 β -actin 引物均采用 Primer5.0 计算机软件设计,经 BLAST 验证。AQP4 引物序列为:上游引物 5'-GAACCAAGGCGTAAACCG-3',下游引物 5'-GTCCCTGGAAATGACTGAGAA-3',产物长度为 256 bp; β -actin 引物序列为:上游引物 5'-GCCCCTCTGAACCCTAAG-3',下游引物 5'-GAGCCACCAATCCACACA-3',产物长度为 710 bp。

逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)实验采用 Takara 公司的 BcaBEST RNA PCR Kit Ver. 1.1 试剂盒,逆转录体系为:25 mmol/L MgSO_4 4 μl ,2×Bca 1st Buffer 10 μl ,去 RNA 酶蒸馏水 1.5 μl ,dNTP 混合物 1 μl ,RNA 酶抑制剂 0.5 μl ,Bca BEST 聚合酶 1 μl ,Oligo dT 引物 1 μl ,实验样品 RNA 1 μl 。PT 反应条件:65 ℃ 1 min,30 ℃ 5 min,20 min 内匀速升温到 65 ℃,65 ℃ 20 min,98 ℃ 5 min,5 ℃ 5 min。PCR 反应体系:25 mmol/L MgSO_4 1.2 μl ,5×Bca 2nd Buffer 3.6 μl ,灭菌蒸馏水 12.8 μl ,Bca-Optimized Taq 0.1 μl ,AQP4 引物(上下游,100 pmol/ μl)0.2 μl , β -actin 引物(上下游,100 pmol/ μl)0.1 μl ,cDNA 2 μl 。PCR 反应条件为:94 ℃预变性 5 min;94 ℃变性 30 s,47 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 1 min,共 38 个循环,循环结束后继续于 72 ℃延伸 5 min。用质量分数为 1.5%的琼脂糖电泳,电压 100 V,至加样缓冲液中的溴酚蓝迁移至足够分离 DNA 片段的距离。用 Biosens SC620 凝胶成像系统照相存盘后应用 genescope v1.60 凝胶图像采集分析系统进行灰度扫描分析。以目的基因与 β -actin 的 PCR 产物条带灰度之比作为反映目的基因 mRNA 水平的相对指标。

1.6 统计学处理:所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析;多组比较用单因素方差分析,用 Levene 法检验方差齐性,方差齐时多组间均数比较采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Tamhane's 检验;两变量间相关分析用 Pearson 相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大脑皮质组织含水量变化(表 1):与对照组比较,复苏组大鼠 ROSC 后 0.5 h 起脑组织含水量即明显升高,并一直持续增长至 12 h,两组差异有高度显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。药物组在 ROSC 后 0.5 h 和 3 h 脑组织含水量较对照组也明显增高,差异均有显著性(P 均 < 0.01),但 ROSC 后 6 h 和 12 h 脑组织含水量回落,与对照组比较差异无显著性(P 均 > 0.05)。

表 1 各组大鼠 CPR 后大脑皮质组织含水量变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Changes of rats cerebral cortical water content following CPR in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	脑组织含水量(%)			
	ROSC 后 0.5 h	ROSC 后 3 h	ROSC 后 6 h	ROSC 后 12 h
对照组	78.73±0.35	78.68±0.28	78.70±0.42	78.70±0.38
复苏组	80.25±0.60**	81.57±1.27*	82.24±1.13**	82.81±0.49**
药物组	81.38±0.95**	81.72±1.25**	80.96±1.31	80.72±1.16

注:与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 大脑皮质 AQP4 mRNA 表达变化(表 2, 图 1, 图 2):对照组 AQP4 mRNA 表达一直处于较低水平,各时间点比较差异无显著性(P 均 > 0.05)。复苏组在 ROSC 后 0.5 h 起表达就出现增强,而且在 ROSC 后 3、6 和 12 h 继续升高,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。药物组同样在 ROSC 后 0.5 h 和 3 h 出现大脑皮质 AQP4 mRNA 表达增强,与同时间点对照组比较差异有显著性($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),但 ROSC 后 6 h 和 12 h 检测值有所下降,与对照组比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。其中 ROSC 后 12 h AQP4 mRNA 表达较复苏组显著下降($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠 CPR 后大脑皮质 AQP4 mRNA 表达的变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Changes of rats cerebral cortical AQP4 mRNA expression following CPR in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

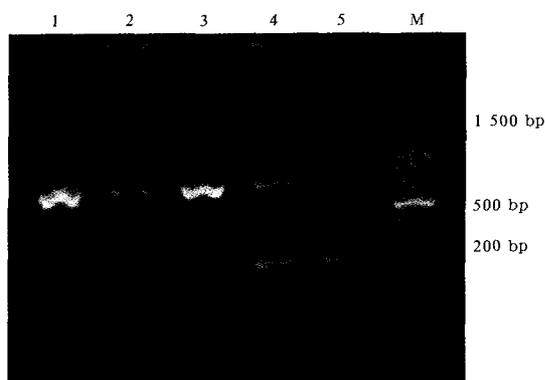
组别	ROSC 后 0.5 h	ROSC 后 3 h	ROSC 后 6 h	ROSC 后 12 h
对照组	0.518±0.147	0.535±0.102	0.531±0.126	0.533±0.072
复苏组	0.974±0.233*	1.429±0.332**	1.605±0.447*	1.815±0.456**
药物组	1.606±0.403**	1.653±0.510*	0.999±0.436	0.913±0.292#

注:与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与复苏组比较:

$P < 0.05$

2.3 大脑皮质含水量和 AQP4 mRNA 表达的相关性:大鼠 CPR 后大脑皮质 AQP4 mRNA 表达与脑

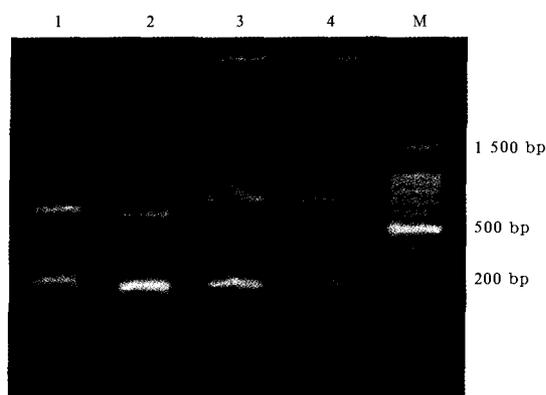
皮质含水量呈直线正相关($r=0.681, P < 0.01$)。



1~5 依次为对照组,复苏组 ROSC 后 0.5、3、6 和 12 h 组;M:Marker

图 1 对照组和复苏组 AQP4 mRNA PCR 产物的琼脂糖电泳图

Figure 1 Agarose gel electrophoresis of PCR product of AQP4 mRNA in CPR group and sham-operation group



1~4 依次为药物组 ROSC 后 0.5、3、6 和 12 h 组;M:Marker

图 2 药物组 AQP4 mRNA PCR 产物的琼脂糖电泳图

Figure 2 Agarose gel electrophoresis of PCR product of AQP4 mRNA in drug-treated group

3 讨论

CA 导致的脑损伤是一个复杂、多因素存在的过程,CA 及其复苏后脑损伤的一个主要病理变化就是脑水肿。CA 时组织缺血、缺氧,细胞能量代谢障碍,迅速出现早期的细胞毒性脑水肿。随着缺血、缺氧/再灌注的发生发展,多种细胞因子、炎症介质释放,氧自由基和一氧化氮生成过多,一系列的蛋白水解酶分泌和活化,毛细血管通透性增加,血脑屏障功能受损,血管源性脑水肿迅速进展。研究发现,ROSC 后 6 h 大鼠血脑屏障已受损并开放^[9]。

AQP 是一族广泛存在于原核和真核生物细胞膜中高效选择性转运水分子特异孔道,由 Agre 等(1988 年)发现并因此获诺贝尔化学奖(2003 年),到目前为止,在哺乳动物中共有 11 个成员(AQP0~

AQP10)。APQ 的基本结构是一个同源四聚体结构,每个单体都有独立的水通道功能,AQP4 的基本结构同其他家族成员大致相同。全身多个脏器均有 AQP4 分布,而在大脑和脊髓的广泛表达相较于其他家族成员尤为明显。特别是在参与形成血脑屏障的星形胶质细胞足突处,以及与脑脊液直接接触的室管膜和软脑膜上皮处高表达,并且其表达呈极化性的特征。此外,在小脑、海马齿状回、下丘脑的室上核和室旁核等部位也有表达。Taniguchi 等^[1]研究了局灶性脑梗死大鼠,发现在 7 d 的观察期内梗死皮质周边区域 AQP4 mRNA 的表达基本上与脑水肿的变化相对应,呈现增强状态,高峰期出现在 3 d。Manley 等^[2]发现,AQP4 基因敲除小鼠未表现出明显的精神异常,但 AQP4 缺失使小鼠对急性水中毒和缺血性脑卒中引起的脑水肿有明显拮抗性,表现为水肿程度减低,死亡率下降。培养出来的源于 AQP4 基因敲除小鼠的星形胶质细胞对水的渗透性下降了 7 倍^[10]。这些发现提供的证据表明,AQP4 促进了脑水肿的形成,选择性 AQP4 抑制剂可能可以减轻脑组织含水量。但也有研究认为,AQP4 不仅参与了水肿的形成,而且参与了过量脑水吸收清除过程,AQP4 抑制剂可能会增加脑水肿^[11],在缺氧、缺血性脑损伤中,AQP4 参与了水从血管周围到血管腔内的转运过程^[12]。Xiao 等^[13]在研究亚低温对复苏后脑水肿影响的实验中发现,窒息致 CA 模型大鼠 ROSC 后 1 h 大脑皮质的 AQP4 免疫活性表达随着脑水肿的发生而明显增强,而复苏前的低温诱导可以减轻这种表达水平。我们的实验结果显示,窒息模型大鼠在 ROSC 后随着脑水肿程度加重,与其时间点配对的大脑皮质 AQP4 mRNA 表达水平呈现同步上调,至 12 h 达最高值,脑组织含水量与 AQP4 mRNA 表达呈直线正相关。提示 AQP4 对 CA 复苏后早期脑水肿的形成具有促进作用,其持续的调节效应值得进行更长的时间窗研究。

七叶皂苷钠为三萜皂苷钠盐,含 α 和 β 两种异构体,其中 β -七叶皂苷是主要的活性异构体。研究认为,七叶皂苷具有抗水肿、抗炎症、静脉紧张活性等主要作用,选择性血管通透性改变是其作用的基础分子生物学机制^[14]。有报道证明,七叶皂苷可用于治疗脑创伤、脑血管病所致的脑水肿。景文记等^[5]观察到,联合应用七叶皂苷和甘露醇治疗多例重型颅脑损伤患者取得了较好的疗效。陈旭等^[6]在大鼠脑出血模型上发现, β -七叶皂苷能减轻脑组织含水量,并且存在量-效关系,在剂量达 10 mg/kg 时效

果最佳。本研究显示,达到 ROSC 后,给大鼠应用七叶皂苷,6 h 和 12 h 脑组织含水量和 AQP4 mRNA 表达明显回降,提示七叶皂苷具有减轻复苏后脑水肿、调节脑内 AQP4 mRNA 表达可能是其抗脑水肿作用机制之一,但其下调 AQP4 mRNA 表达的作用在 ROSC 后 6 h 血脑屏障损伤并开放、血管源性脑水肿出现后更加明显,12 h AQP4 mRNA 表达明显回降,提示给复苏模型大鼠应用七叶皂苷的剂量值得进一步探索。药物组的 AQP4 mRNA 表达值在 0.5 h 和 3 h 高于复苏组,但差异无统计学意义,是否提示七叶皂苷对复苏后早期脑 AQP4 mRNA 表达的影响有可能在时序存在着从上调到下调的过程,以及是否与 AQP4 对脑水肿作用机制上的清除与促进双重意义相联系,其确切的效用及机制有待深入研究。

参考文献:

- [1] Taniguchi M, Yamashita T, Kumura E, et al. Induction of aquaporin - 4 water channel mRNA after focal cerebral ischemia in rat [J]. Brain Res Mol Brain Res, 2000, 78(1-2): 131-137.
- [2] Manley G T, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin - 4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke [J]. Nat Med, 2000, 6(2): 159-163.
- [3] 李燕华, 孙善全. 大鼠出血性脑水肿水通道蛋白 4 表达的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(9): 538-541.
- [4] 李慧, 陈圣刚, 陈吉相. 地塞米松对大鼠脑水通道蛋白 4 表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 369-370.
- [5] 景文记, 任红岗, 李怀龙. 七叶皂苷钠治疗重度颅脑损伤的疗效观察 [J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(10): 636-637.
- [6] 陈旭, 郑惠民, 由振东, 等. β -七叶皂苷钠对大鼠脑出血后脑水肿及脑内精氨酸加压素含量的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(12): 1142-1144.
- [7] 李章平, 陈寿权, 王姗姗, 等. 大鼠心肺复苏后脑组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 548-551.
- [8] Idris A H, Becker L B, Ornato J P, et al. Utstein - style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research: a statement for health care professionals from a task force of the American heart association, the American college of emergency physicians, the American college of cardiology, the European resuscitation council, the heart and stroke foundation of Canada, the institute of critical care medicine, the safer center for resuscitation research, and the society for academic emergency medicine [J]. Circulation, 1996, 94(9): 2324-2336.
- [9] 王姗姗, 陈寿权, 李章平, 等. 乌司他丁对心肺复苏后大鼠脑水肿和血脑屏障的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(4): 338-341.
- [10] Solenov E, Watanabe H, Manley G T, et al. Sevenfold - reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP - 4 - deficient mice, measured by a fluorescence quenching method [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 286(2): C426-432.
- [11] Papadopoulos M C, Manley G T, Krishna S, et al. Aquaporin - 4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema [J]. FASEB J, 2004, 18(11): 1291-1293.

[12] Meng S, Qiao M, Lin L, et al. Correspondence of AQP4 expression and hypoxic-ischaemic brain edema monitored by magnetic resonance imaging in the immature and juvenile rat [J]. Eur J Neurosci, 2004, 19(8): 2261-2269.

[13] Xiao F, Arnold T C, Zhang S, et al. Cerebral cortical aquaporin-

4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats [J]. Acad Emerg Med, 2004, 11(10): 1001-1007.

[14] Sirtori C R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile [J]. Pharmacol Res, 2001, 44(3): 183-193.

(收稿日期: 2007-06-25) (本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

糖皮质激素联合中剂量丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜的临床观察

曹维彬¹, 嵇玉华²

(1. 山东省烟台市烟台山医院血液科, 山东 烟台 264001; 2. 山东省烟台市妇幼保健院, 山东 烟台 264001)

【关键词】 糖皮质激素; 丙种球蛋白; 血小板减少性紫癜

中图分类号: R554.6 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2007)04-0249-01

1996—2006年,我们用中等剂量丙种球蛋白(总剂量1g/kg)联合糖皮质激素治疗重症特发性血小板减少性紫癜(ITP)与单用大剂量丙种球蛋白(总剂量2g/kg)所取疗效相似,现报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例: 61例ITP患者中男18例,女43例;年龄14~72岁,平均(28.0±2.4)岁;病程<6个月22例,>6个月39例;血小板计数(PLT)<10×10⁹/L 34例,(10~40)×10⁹/L 27例。所有病例均有明显的出血症状,诊断均符合文献[1]标准。

1.2 治疗方法: 按照随机原则将患者分为丙种球蛋白中剂量组(31例)和大剂量组(30例)。两组采用相同的对症、支持疗法,中剂量组用丙种球蛋白1g/kg(以0.2g·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,连用5d)联合糖皮质激素(使用氢化可的松琥珀酸钠,天津生物化学制药厂生产,100~200mg/d静脉滴注5~7d)治疗;大剂量组丙种球蛋白用量为2g/kg(以0.4g·kg⁻¹·d⁻¹静脉滴注,连用5d)。当两组患者PLT升至80×10⁹/L以上改用泼尼松1.5~2.0mg·kg⁻¹·d⁻¹口服1~2周,然后缓慢减量,维持治疗2~4个月。

1.3 疗效判定: ①显效: PLT恢复正常,无出血症状,持续3个月以上;维持2年以上无复发者为基本治愈。②良效: PLT升至50×10⁹/L或较原水平上升

30×10⁹/L以上者,无或基本上无出血症状,持续2个月以上。③进步: PLT有所上升,出血症状改善,持续2周以上。④无效: PLT及出血症状无改善或恶化。总有效=显效+良效+进步。

1.4 统计学处理: 率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较(表1): 中剂量组总有效率与大剂量组比较差异无显著性($\chi^2=0.05, P>0.05$)。

表1 两组疗效比较

组别	例数 (例)	疗效(例)				总有效 [例(%)]
		显效	良效	进步	无效	
中剂量组	31	16	5	2	8	23(74.2)
大剂量组	30	17	3	3	7	23(76.7)

2.2 病程与疗效的关系(表2): 病程<6个月者(中剂量组、大剂量组各11例)的总有效率显著高于病程>6个月者(中剂量组20例、大剂量组19例, $\chi^2=7.46, P<0.01$)。

表2 病程与疗效的关系比较

病程	例数 (例)	疗效(例)				总有效 [例(%)]
		显效	良效	进步	无效	
<6个月	22	16	3	2	1	21(95.5)
>6个月	39	17	5	3	14	25(64.1)*

注: 与病程<6个月比较: * $P<0.01$

3 讨论

大剂量丙种球蛋白治疗重症ITP的机制在于能封闭单核/巨噬细胞Fc受体的产生,与使用常规剂量糖皮质激素

的传统方法比较,PLT的上升更迅速^[2];大剂量糖皮质激素的作用机制是能抑制单核/巨噬系统吞噬功能和抗PLT抗体形成,从而减少PLT破坏,减低毛细血管的脆性^[3];将二者联用可产生协同作用^[4]。乔丽津等^[5]研究表明,单纯使用常规剂量泼尼松(2mg/kg)治疗小儿重症ITP可使PLT回升,但起效慢,短期内难以奏效;但由于大量使用丙种球蛋白费用较高,且存在血液传播性疾病感染的危险;而使用大剂量糖皮质激素会增加其不良反应。

我们先将二者剂量减量后再联用,显示联用的总有效率与单用大剂量丙种球蛋白的疗效基本一致;病程<6个月者的总有效率显著高于病程>6个月者,说明这种方法既经济又相对安全。

参考文献:

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998: 279-284.
- [2] 刘鸿,邵宗鸿. 静注免疫球蛋白在血液系统疾病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(10): 558-560.
- [3] 沈志祥. 简明临床血液学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 678-683.
- [4] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹. 邓家栋临床血液学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 1317-1329.
- [5] 乔丽津,刘嫣,李静岩,等. 大剂量地塞米松冲击疗法治疗小儿重症血小板减少性紫癜[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(5): 298.

(收稿日期: 2007-05-23)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 曹维彬(1964-),男(汉族),山东省人,副主任医师。