DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.02.029

细血管数量没有变化，则毛细血管的密度变化反应了微血管舒缩的程度。严重烧伤后由于机体的调节作用，短期内脑组织尚未及发生新生毛细血管的增生以满足血液的重新分配，因此毛细血管密度的增加反映了毛细血管的扩张。根据流体力学原理，循环管道的流量与管道半径的4次方及管道两端的压力成正比，从而毛细血管密度的增加间接提示了脑血流量（CBF）和血容量（CBV）的增加。有资料表明当脑血流量增加1倍时，脑血容量将增加30%[5]。

机体对于脑血流量的自身调节是指机体按其功能和代谢的需要来满足脑血流供应的内在能力，以保证在脑灌注压变化时仍保持其恒定的血流供应。即：CBF＝脑灌注压/脑血管阻力＝（平均动脉压－平均静脉压）/脑血管阻力。因此，维持脑血流量的恒定灌注的前提是平均动脉压必须维持在一个相对稳定的范围内。严重烧伤后由于有效循环血量的锐减，导致这个相对稳定的环境被破坏，引起脑灌注压的变化。本实验研究结果显示烧伤后6 h毛细血管体积密度、面积密度和长度密度均有所增加，提示严重烧伤早期由于机体通过血液的重新分布和脑循环的自身调节，CBF和CBV增加，以基本满足脑组织的代谢需要。伤后12 h上述现象更加明显；伤后18 h以后脑组织毛细血管密度均明显减少，出现血管扭曲，形态改变，部分毛细血管可见连续性中断。提示由于机体有效循环血量的持续大量丧失，导致脑组织血流灌注逐渐衰减；同时也反映了随着脑血流量灌注的减少，脑血流调解的能力也随之明显减弱，脑组织损害进一步加重。

综上所述，严重烧伤后脑水肿的发病是多因素所致，脑血流量的变化作为反映脑组织血流分配及脑血管功能的一个重要指标，在其中起着重要作用。了解脑血流量在烧伤早期阶段的变化特点，可望为临床对脑水肿的早期防治提供有意义的参考指标。

参考文献：

[1] 黎 鳌，杨宗城. 实验烧伤外科学[M]. 重庆：重庆大学出版社，1997. 38.
[2] 张成岗，蔡文琴，苏丙银. 利用内源性碱性磷酸酶显示组织中的微血管构筑[J]. 解剖学杂志，1999，22(6)：559－560.
[3] Grabowski M，Mattsson B，Nordborg C. Brain capillary density and cerebral blood flow after occlusion of the middle cerebral artery in normotensive Wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens，1993，11(2)：1 363－1 368.
[4] Ardreasen A，Dansder G. Optical slicing and 3-D characterization of hippocampal capillaries in the rat visualized by autometallographic silver enhancement of colloidal gold particles[J]. J Histochem，1997，29(10)：775－781.
[5] Eichling J D，Raichle M E，Grubb R L. *In vivo* determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey[J]. Circ Res，1975，37(6)：707－714.

（编辑 陈聪连）

文章编号：1000-5404(2001)02-0181-01

经验与短篇

葆乐辉的血药浓度对COPD病人的平喘作用及安全性评价

Evaluation of the antiasmatic effect and security of Bricanyl at different blood concentration on COPD patients

李淑萍，陈维中，李 羲，钱桂生 （第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所，重庆 400037）

本研究观察口服葆乐辉对慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的平喘作用、副作用及血药浓度，以评价其临床疗效与安全性。

1 对象与方法

对象：葆乐辉组：慢性支气管炎急性发作、慢性阻塞性肺气肿患者24例，其中男18例，女6例，平均年龄（59.0±11.9）岁。合并呼吸衰竭者2例。对照组：慢性支气管炎急性发作、慢性阻塞性肺气肿患者24例，其中男20例，女4例，平均年龄（57.5±12.6）岁。

给药方法：葆乐辉组：入院后给予吸氧、抗感染、祛痰等治疗，每天早晨8时口服葆乐辉（仙灵葆雅公司产品）400 mg，连用15～20 d。对照组：静滴茶碱针（0.5 g，1次/d），其余同葆乐辉组。

疗效评价：临床疗效分为显效、有效、无效。显效：临床症状控制，气急完全缓解。有效：气急症状减轻。无效：气急无改善或加重。显效及有效计为有效病例。

血浆茶碱浓度测定：两组病人均在第3天晨7:00抽取静脉血2 ml，血浆用30%三氯乙酸沉淀蛋白，取上清应用Bio-focus3000型毛细管电泳仪，测定血浆茶碱浓度[1]。

统计学处理：临床疗效用有效率，茶碱浓度用$\bar{x}\pm s$表示，采用SAS软件进行组间t检验或χ^2检验分析结果。

2 结果

血浆茶碱浓度：葆乐辉组（7.27±2.48）μg/ml，对照组（5.21±1.78）μg/ml，两组比较差异非常显著（$P<0.01$）。

临床疗效：葆乐辉组24例中，显效9例，有效12例，无效3例，有效率87.5%。24例中，服药后出现心悸2例（8.3%），恶

（下转184页）

作者简介：李淑萍（1961－），女，重庆市人，主管技师，主要从事毛细管电泳技术方面的研究。电话：（023）68755320
收稿日期：2000-09-01；修回日期：2000-12-21

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

心脏、肺脏、肝脏、肾脏通透性增高明显，肝脏、肾脏伤后6 h 其通透性达到高峰，EDS 治疗后烫伤鼠各脏器血管通透性较单纯烫伤组比较均有所下降。烫伤鼠各脏器血管内皮细胞通透性增加，其机制与脏器血管内皮细胞间连接降低有关；EDS 在一定程度上降低烫伤鼠各脏器血管内皮细胞通透性，对烫伤鼠脏器血管内皮细胞间连接损伤有一定保护作用。正常情况下，内皮细胞在血管与组织之间构筑起了一道半通透屏障，内皮细胞能有效地防止各种血液成分的漏出。传统观点认为微血管通透性升高是由于内皮细胞胞饮运输加速的结果。近年来认为病理情况下微血管通透性升高主要原因是内皮细胞连接损伤，某些致病因子作用使血管内皮细胞损伤，连接破坏是通透性升高的原因之一[1]。本实验证明，EDS 治疗后脏器血管内皮细胞 VE-钙粘附分子表达比烫伤组增强。说明 EDS 对血管内皮细胞连接成分有一定的作用。内皮细胞间的连接和大多数细胞连接一样，有紧密连接、粘附连接、缝隙连接和韧带连接。其中，粘附连接(Adherents junction)或小带附着(Zonular adherents)是内皮细胞间最重要的一种连接方式[2]，它是由钙粘附分子介导的一种细胞膜的连接，是细胞膜和细胞内的细胞浆蛋白及肌动蛋白微丝构成的网状结构连接，它的结构变化可引起细胞骨架结构的变化，使内皮细胞变形，从而调控大分子物质和血细胞渗出。在内皮细胞粘附连接和细胞骨架结构蛋白之间起重要作用的是钙粘附分子，其特性是同原性细胞间粘附。其中 VE-钙粘附分子(Catherine 或 B412)是内皮细胞特有的一种粘附分子，也是内皮细胞间所必需的。其超微结构显示烫伤组脏器血管内皮细胞水肿或溶解，核周间隙分离增宽，细胞核固缩，异染色质边集；肾小球内皮细胞窗孔界限不清，或内皮细胞出现连续窗口消失；内皮细胞间连接增宽。EDS 治疗组，上述损伤结构明显减轻，内皮细胞间连接较紧密。脏器组织 VE-钙粘附分子免疫组化证明：正常组织脏器 VE-钙粘附分子表达较强，烫伤组脏器 VE-钙粘附分子表达则明显减弱，EDS 治疗组脏器 VE-钙粘附分子表达较正常减弱，但较烫伤组明显增强。王小军等[1]实验证明烧伤血清刺激培养的 VEC，其 VE-钙粘附分子表达降低，细胞间连接分离，甚至出现细胞脱落。内皮细胞损伤一方面使大量液体渗入组织间隙，增加毛细血管与组织间的距离，加重组织细胞的缺氧，另一方面性使炎症细胞过多聚集于局部组织，直接造成组织细胞的损伤。研究证明[3~6]应用抗氧化物可以保护 VEC 坏死和凋亡。本实验显示 EDS 治疗后，内皮细胞连接损伤减轻，对内皮细胞有一定的保护作用，与文献[6]报道相一致，推测其保护机制可能与其抗氧化作用及其对 VEC 细胞的发育生长的调节作用有关。

参考文献：

[1] 王小军，杨宗城. 内皮细胞连接的研究进展[J]. 生理科学进展，1998，29(4)：314－318.

[3] Abello P A，Fidler S A，Bulkley G B，*et al*. Antioxidants modulate induction of programmed endothelial cell death (apoptosis) by endotoxin[J]. Arch Surg，1994，129(1)：134－141.

[3] Wang J H，Redmond H P，Watson R W G，*et al*. Human endothelial cell apoptosis requires both heat shock and oxidative stress responses[J]. J Leukocyte Biol，1995(abstract)，58(Suppl)：8－9.

[4] Hardy V M，Flicking A G，Riley D P，*et al*. Superoxidative dismutase mimetics inhibit neutrophil-mediates human aortic endothelial cell injury *in vitro*[J]. J Biol Chem，1994，269(37)：18 535－18 545.

[5] Wang J H，Redmond H P，Waston R W S，*et al*. Mechanisms involved in the induction of human endothelial cell necrosis[J]. Cell Immunol，1996，(1)：168－199.

[6] 吴 旭，林水金，杨映波 等. 蜕皮甾酮对肿瘤坏死因子致人脐静脉内皮细胞损伤的影响[J]. 中国病理生理杂志，1998，14(1)：58－62.

(编辑 陈聪连)

(上接181页)

心、呕吐1例(4.16%)，失眠2例(8.3%)。副作用发生率为20.8%。停药后24 h，上述症状消失，本组病例未出现其它副作用。

对照组24例中，显效7例，有效13例，无效4例，有效率83.3%。24例患者中输液后出现心悸3例(12.5%)，恶心、呕吐1例(4.16%)，失眠2例(8.3%)，副作用发生率为25%。停药后24 h，上述症状消失，本组病例未出现其它副作用。

3 讨论

茶碱作为一种平喘药物用于 COPD 的治疗已有数十年历史[2]。但由于其有效浓度与中毒浓度较为接近，超过治疗浓度时，副作用明显增加，甚至引起严重毒性反应[3]，因此，茶碱剂型的研制、给药途径与方法，一直是药物与临床研究的重要课题之一。

葆乐辉是近年用于临床的一种茶碱控释制剂，其临床疗效与安全性均在研究之中。本研究结果显示葆乐辉对COPD患者平喘作用有效率为87.5%，副作用发生率为20.8%，包括心悸、恶心、呕吐及失眠。文献报道血浆茶碱浓度大于5 μg/ml即有治疗作用，大于20 μg/ml副作用明显增加[4]。本研究结果显示，口服葆乐辉400 mg后血中茶碱浓度为(7.27±2.48)μg/ml，表明这种给药方法能使血浆茶碱保持在较为稳定的治疗浓度范围内，临床结果亦与之相吻合。两组病例中有3例无效，其血中茶碱浓度亦低于有效浓度，因而认为，这些病人临床症状未控制，与血浆茶碱浓度不足是其原因之一。本研究结果表明，口服葆乐辉既能达到有效的治疗浓度，又不致引起严重副作用，对COPD患者平喘作用效果较好，使用安全。但若同时要静脉点滴茶碱类制剂，则应密切监测血中茶碱浓度。

关键词：血药浓度；慢性阻塞性肺疾病
中图法分类号：R974.3 文献标识码：B

参考文献：

[1] 李淑萍，杨晓静，陈维中 等. 毛细管电泳监测茶碱血浓度方法[J]. 第三军医大学学报，1998，20(2)：32.

[2] 林耀广. 茶碱临床应用的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志，1998，21(4)：196－199.

[3] Milavetz G，Vaughan L M，Weinberger M M，*et al*. Evaluation of scheme for establishing and maintaining dosage of theophylline in ambulatory patients with chronic asthma[J]. J Pediatr，1986，109(2)：351－354.

[4] Weinberger M D，Hendeles L，Pharm D. Theophylline in asthma[J]. N Eng J Med，1996，334(2S)：1 380－1 382.

(编辑 薛国文)

(C)1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net