DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.06.010

钙增敏剂 MCI-154对内毒素休克家兔治疗作用的实验研究*

梅建民** 胡德耀 陈惠孙 刘良明 廖世海 吴 炎 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第二研究室) 重庆, 400042

提 要 目的: 观察钙增敏剂 MCI-154对内毒素休克家兔器官血流量、血气、某些血生化指标及动物存活率的影响。方法: 测定 MCI-154治疗后,肝、肾、肠系膜血流量及动脉血气、血浆乳酸、LDH β-G的变化,并观察动物存活情况。结果: 家兔内毒素注射后 10 h,肝、肾、肠系膜血流量明显降低,出现了代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒,血浆乳酸、LDH β-G明显升高。单纯 NS治疗对上述紊乱无明显的治疗效果。而 MCI-154+NS治疗后上述器官血流量明显增加;血气、酸碱平衡紊乱程度降低;上述生化指标增加程度减轻; MCI-154 + NS治疗组动物存活率高于单纯 NS治疗组。结论: MCI-154用于内毒素休克治疗后能增加器官及组织的灌流量,增加组织和细胞的供血供氧,对内毒素休克所引起的循环紊乱有一定的纠正作用。

关键词 内毒素休克;钙增敏剂; MCI-154
中图法分类号 R631.4

脓毒症/感染性休克存在全身器官、组织灌流不足或不均匀灌注,组织、细胞供血供氧不足[1]。因而改善器官、组织的灌流是治疗的主要目的之一。我们先前的实验显示钙增敏剂 MCI-154用于内毒素休克治疗时能明显增强休克动物的心功能[2]。本实验研究了 MCI-154对内毒素休克家兔器官血流量、血气,某些血生化指标及动物存活率的影响,旨在进一步评估此新型正性肌力药物对内毒素休克的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 动物模型

健康家兔,雌雄不拘,体重 2.5~3.0 kg,从耳缘静脉缓慢注射 1.0 mg/kg E. coli内毒素 (Endotoxin, ET, O_{111}: B_4, Sigma)或同 ET等容量的生理盐水 (NS),复制内毒素休克或假休克模型[2]。

1.2 实验内容及方法

1.2.1 MCI-154对内毒素休克家兔器官血流量的影响 动物分成 3组,每组 7只:① 假休克组 (I 组): NS注射后 10 h股静脉输入 50 ml/kg NS;② 单纯 NS治疗组 (II 组): ET注射后 10 h,股静脉输入 50 ml/kg NS;③ MCI-154+NS治疗组 (III 组): ET注射后 10 h,先从股静脉注射 0.1 mg/kg MCI-154,再从股静脉输入 50 ml/kg NS+0.1 mg/kg MCI-154液体。3%戊巴比妥 (30 mg/kg)静脉麻醉 (下同),作左股静脉插管连接蠕动泵 (LKB-7662, SWEDEN)用于给药及输液,气管插管,小动物呼吸机辅助呼吸。开腹显露肝脏、肠系膜、肾脏,利用组织末梢血流仪 (PHG300,日本松下通信株式会社),采用 H_2清除法[3],测定 ET或等容量的 NS注射后 10 h(0时),治疗后 1、3、5 h肝、肠系膜及肾组织血流量 (ml·min^{-1}·100 g^{-1}组织)。

1.2.2 MCI-154对血气、酸碱平衡及某些血生化指标的影响 动物分 2组,每组 7只:① 单纯 NS治疗组,处理同 1.2.1中II 组;② MCI-154+NS治疗组,处理同 1.2.1中III 组;动物麻醉后作左股动、静脉插管,全身肝素化。ET注射前 (基础值 B)自耳缘动脉采血 0.5 ml,静脉采血 1.5 ml, ET注射后 10 h (0时)及治疗后 1、3、5 h分别采血 (动、静脉血量同上),利用血气分析仪 (Stat Profile Plus Reference Analyzer, Nova Biomedical, USA)测定血气有关指标,参照 [4~5]所用方法,分别测定血浆中乳酸 (L)、乳酸脱氢酶 (LDH)、β葡萄糖醛酸酶 (β-G)的含量。记录动物呼吸率 (RR)。每次采血后均用等量的 NS补充失血。

1.2.3 MCI-154对内毒素休克家兔存活率的影响 动物分组同 1.2.2,每组 8只。无菌操作,所用器械、液体均经除菌。治疗完毕后将动物放回笼中,恢复进食、水。观察记录治疗后 1~7 d动物存活情况。

1.3 数据处理及统计学分析

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验分析不同组间的差异性,动物存活率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 器官血流量的变化

实验期间 3组动物全部存活。I 组在整个实验期间肝、肾、肠系膜血流量变化幅度不大。内毒素注射后 10 h家兔肝、肾、肠系膜血流量明显降低,同I 组相比,降低的幅度为 30%~40%。单纯输入 50 ml/kg NS(II 组)后,上述器官血流量有所上升,但幅度不大;而给予 MCI-154+NS治疗后,上述器官血流量明显增加,治疗后 1 h肝、肾、肠系膜血流量上升约 35%~40%,幅度明显高于II 组 ($P < 0.05$ 0.01),且在治疗后 3、5 h上述器官血流量仍明显高于II 组值 ($P < 0.05$),亦高于治疗前值约 20%,见表 1。

* 全军"九五"攻关项目, No. 96L041
** 梅建民,男,33岁,主治医师,博士,现在北京军区总医院外科,北京, 100700
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　MCI-154对内毒素休克家兔肝、肾、肠系膜血流量的影响(q_v /ml· 100 g^{-1}· min^{-1})

Tab 1　Effects of MCI-154 on blood flows of liver, kidney, mesentery in endotoxic shock rabbits(q_v /ml· 100 g^{-1}· min^{-1})

Organ	Group	O	Time after treatment		
			1 h	3 h	5 h
Liver	I	60.3± 6.2	63.5± 6.4	58.9± 5.7	55.3± 1.5
	II	41.6± 5.3##	56.4± 4.7##	43.4± 5.2##	36.5± 6.6##
	III	39.1± 4.0##	56.4± 7.1*#	51.6± 5.9*#	46.5± 6.7*#
Kidney	I	83.4± 6.5	78.4± 7.1	71.6± 8.3	67.8± 7.5
	II	52.4± 7.0##	59.3± 5.8##	58.3± 4.9##	47.6± 5.4##
	III	51.5± 7.9##	69.4± 7.6*#	62.5± 6.7*#	57.6± 6.2*#
Mesentery	I	83.4± 6.5	85.2± 5.9	79.7± 6.8	78.3± 7.2
	II	61.3± 6.1##	70.6± 6.6##	66.5± 7.3##	55.0± 6.0##
	III	58.2± 7.3##	77.7± 6.5*#	72.6± 6.1*#	63.7± 6.8*#

O: 10 hour after injection of 1.0 mg/kg ET or equal volume of NS; # : $P < 0.05$, ## : $P < 0.01$ *vs* I ; * : $P < 0.05$ *vs* II

2.2　血气、酸碱平衡及某些血生化指标的变化

2组动物全都存活。血气、酸碱平衡的变化见表 2　家兔内毒素注射后 10 h,呼吸加快, P_{O_2}上升, P_{CO_2}降低, pH下降、HCO_3^- 减少,碱缺(BD)增加。单纯 NS治疗后, P_{CO_2}、P_{O_2}降低, pH HCO_3^-、BD分别在治疗后 1 h有所改善,但治疗后 3 h 5 h又分别低于治疗前值。虽然 MCI-154+ NS治疗组血气、酸碱平衡的变化趋势同 NS组类似,但变化的幅度小于后者,在治疗后 5 h P_{O_2}高于 NS组($P < 0.05$),治疗后 3 5 h pH HCO_3^-、BD明显高于 NS组($P < 0.05$)。

家兔内毒素注射后 10 h,血浆 L增加约 4倍, LDH增加约 5倍,β-G增加约 2倍。NS MCI-154+ NS治疗后 1 h,各项指标有所降低,治疗后 3 h 2组上述指标又复升高,但 MCI-154+ NS组 L、LDH β-G上升的幅度低于 NS组,表现为治疗后 3 h L、β-G低于 NS组($P < 0.05$),治疗后 5 h L、LDH β-G均低于 NS组($P < 0.05$),见表 3

表 2　MCI-154对内毒素休克家兔血气、酸碱平衡的影响

Tab 2　Effects of MCI-154 on blood gas and acid-base equilibrium in endotoxic shock rabbits

	Group	B	O	Time after treatment		
				1 h	3 h	5 h
RR(1/min)	a	33.8± 5.7	53.4± 3.5	56.7± 6.5	61.3± 7.6	55.9± 7.5
	b	35.7± 3.6	51.2± 5.6	56.3± 7.1	59.1± 5.6	54.6± 10.2
P_{O_2}(ρ /kPa)	a	11.40± 1.76	13.36± 1.13	11.58± 1.08	10.76± 1.24	9.38± 1.17
	b	11.36± 1.87	12.43± 1.39	12.65± 1.23	11.75± 1.07	10.97± 1.25*
P_{CO_2}(ρ /kPa)	a	5.03± 0.33	3.72± 0.41	3.80± 0.59	3.36± 0.52	3.45± 0.73
	b	4.85± 0.29	3.78± 0.32	3.74± 0.41	3.70± 0.46	3.91± 0.43
pH	a	7.41± 0.05	7.27± 0.08	7.29± 0.06	7.21± 0.04	7.16± 0.05
	b	7.40± 0.03	7.26± 0.07	7.30± 0.05	7.29± 0.06*	7.27± 0.04*
HCO_3^- (C_B /mmol· L^{-1})	a	25.93± 2.43	15.44± 1.30	15.71± 1.10	13.72± 1.31	11.26± 0.94
	b	26.34± 2.60	16.17± 1.59	15.83± 1.33	15.24± 1.26*	12.77± 1.05*
BD(C_B /mmol· L^{-1})	a	- 2.90± 1.05	- 10.92± 1.41	- 10.68± 0.74	- 12.94± 1.9	- 15.85± 1.52
	b	- 2.82± 1.14	- 10.45± 1.13	- 10.22± 1.19	- 11.43± 1.04*	- 13.68± 1.35*

a NS treated group, b MCI-154+ NS treated group; B baseline value before ET injection; O: 10 h after injection of ET; * : $P < 0.05$ *vs* group a

表 3　MCI-154对内毒素休克家兔血浆乳酸、乳酸脱氢酶、β-葡萄糖醛酸酶的影响

Tab 3　Effects of MCI-154 on plasma lactic acid, LDH, β-G in endotoxic shock rabbits

	Group	B	O	Time after treatment		
				1 h	3 h	5 h
L(C_B/mmol· L^{-1})	a	1.77± 0.85	8.36± 1.31	8.38± 1.36	10.60± 1.55	12.56± 1.48
	b	1.62± 0.57	8.13± 1.12	8.23± 1.70	8.71± 1.60	10.83± 1.57*
LDH(U /L)	a	127.1± 33.4	692.3± 132.1	643.5± 121.8	748.2± 154.7	931.4± 154.9
	b	117.3± 38.9	677.4± 117.8	635.8± 121.8	748.2± 154.7	931.4± 154.9*
β-G(U /L)	a	608.9± 163.4	1148.5± 251.8	1025.8± 199.4	1315.2± 292.8	1627.4± 193.5
	b	577.8± 163.4	1112.4± 138.0	977.4± 128.1	1067.8± 249.6*	1236.3± 216.4*

* : $P < 0.05$ *vs* group a

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

2.3 动物存活率

NS治疗组第 1、2、3、7天动物存活率分别为 75%、37.5%、25%、0%,而 MCI-154+NS组动物存活率分别为 87.5%、62.5%、50%、50%。MCI-154+NS组第 7天的动物存活率高于单纯 NS治疗组($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来大量研究表明脓毒症/感染性休克早期即出现了心功能障碍,心功能障碍是导致此疾病过程中循环紊乱的重要原因之一[6,7]。循环紊乱的结果是微循环障碍,组织灌流不足,细胞缺血缺氧及主要脏器损害[1]。因此,在治疗过程中适当地应用正性肌力强心药物将会有利于循环功能的维持和改善。但目前临床上使用的正性肌力药物,其最终作用机制均是通过增加心肌细胞内钙浓度而达强心目的,且均伴有一定的副作用,故这些正性肌力药物用于存在有心肌细胞钙超载所致心功能障碍的脓毒症/感染性休克的治疗不十分理想[8]。

本实验研究了新型正性肌力药物 MCI-154对内毒素休克家兔器官血流量、血气及某些生化指标的影响。结果表明家兔内毒素休克后,肝、肾、肠系膜血流量明显降低,出现了代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒,血浆 L、LDHβ-G明显升高。这些异常表明家兔内毒素休克后存在器官、组织灌流不足,厌氧代谢增加,组织、细胞受损,其原因主要是内毒素休克后机体循环功能紊乱引起的[1]。单纯 NS治疗效果不佳,而 MCI-154+NS治疗后,肝、肾、肠系膜血流量增加幅度明显高于 NS组;血气、酸碱平衡紊乱的程度及血浆 L、LDHβ-G上升幅度低于 NS组;治疗第 7天动物存活率高于 NS组,表明 MCI-154用于内毒素休克的治疗后,可增加器官、组织的灌流量,增加组织、细胞的供血供氧,对内毒素休克所引起的微循环紊乱有一定的纠正作用。分析其原因,可以认为 MCI-154的上述作用效果主要与 MCI-154增强心功能后,机体的血流动力学及循环功能相继得以改善有关,同时也可能与其扩张外周血管,外周血管阻力降低,微循环得以改善有关[2]。

钙增敏剂是近年来发现的一类新型正性肌力药物,这类药物主要通过增加肌钙蛋白 C对钙的敏感性而增强心功能[8,9]。MCI-154是现阶段所发现的效果较好的一种钙增敏剂,因其在强心过程中不进一步明显增加心肌细胞内钙浓度,有人认为 MCI-154将会是治疗由缺血、缺氧、酸中毒所致心功能障碍的较为理想的新型正性肌力药物[10,11]。本研究显示 MCI-154用于内毒素休克时效果良好,表明这一新型正性肌力药物在脓毒症/感染性休克的治疗中可能具有广阔的应用前景。

参考文献

1 Hinshaw L B. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: an abbreviated review. Crit Care Med, 1996, 24(6): 1072

2 梅建民,胡德耀,陈惠孙,等.钙增敏剂 MCI-154拮抗内毒素休克作用及机理的实验研究.第三军医大学学报, 1997, 19(4): 368

3 杨恒文,胡文辉,丁珍明,等.大鼠脊髓侧损伤脊髓组织血流量变化.中华神经外科杂志, 1991, 7(2): 87

4 Maegueen J. Colorimetric microdetermination of plasma lactate. Am J Med Technol, 1979, 45(5): 347

5 王继贵.临床生化检验.长沙:湖南科学出版社, 1980. 227~229

6 Crowley S R. The pathogenesis of septic shock. Heart Lung, 1996, 25(2): 124

7 Paelaert J, Declerck C, Vogelaers D, *et al*. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. Intensive Care Med, 1997, 23(5): 553

8 Nielsen-Kudsk J E, Aldershvile J. Will calcium sensitizers play a role in the treatment of heart failure? J Cardiovasc Pharmcol, 1995, 26(Suppl 1): S77

9 Haikala H, Linden I B. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. J Cardiovasc Pharmacol, 1995, 26(Suppl 1): S10

10 Mori M, Takeuchi M, Takaoka H, *et al*. Oxygen-saving effects of a new cardiotonic agent, MCI-154, in diseased human hearts. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 613

11 Takaoka H, Takeuchi M, Hata K, *et al*. Beneficial effects of a Ca^{2+} sensitizer, MCI-154, on the myocardial oxygen consumption-cardiac output relation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Comparison with dobutamine and phosphodiesterase inhibitor. Am Heart J, 1997, 133(3): 283

(收稿: 1998-03-20;修回: 1998-06-08)

(编辑 张大春)

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

A study of the therapeutical efficacy of Ca^{2+} sensitizer MCI-154 on endotoxic shock rabbits

Mei Jianming, Hu Deyao, Chen Huisun, Liu Liangming, Liao Shihai, Wu Yan (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To investigate the effects of MCI-154, a calcium sensitizer, on organ blood flows, arterial blood gases, some plasma biochemical parameters and survival rate in endotoxic shock rabbits. Methods: After treatment with MCI-154, changes of blood flows of the liver, kidneys and mesentery, arterial bood gases, plasma levels of lactic acid, activity of LDH and β-G were determined, and the survival rate observed. Results: Ten hours after injection of E. coli endotoxin in rabbits, the blood flow the liver, kidneys and mesentery was decreased obviously, metabolic acidosis and respiratory alkalosis occurred and the blood levels of lactic acid, activity of LDH and β-G were increased markedly. Treatment with NS alone had little effect on the above disorders. However, following the treatment with MCI-154+ NS, the blood flow of the above organs was increased significantly, the degree of the derangement of blood gases and acid-base equilibrium was improved and the plasma levels of lactic acid, activity of LDH, β-G were not markedly increased as compared with those of NS treated group. The animal survival rate in MCI-154+ NS group was higher than that in NS group. Conclusion: It is suggested that the blood flows and supply of oxygen to tisues and cells were increased markedly in endotoxic shock rabbits following the treatment of MCI-154, and that MCI-154 could attenuate some of the circulatory disorders caused by endotoxic shock.

Key words endotoxic shock; calcium sensitizer; MCI-154

6例胃平滑肌母细胞瘤的影像诊断

Imaging diagnosis of 6 cases of leiomyoblastoma of the stomach

戚跃勇* 孙清荣 叶明福** (第三军医大学附属新桥医院放射科) 重庆, 400037

胃平滑肌母细胞瘤较为少见,约占胃内肿瘤的 1% [1]。现收集我院经手术病理证实的 6例作一回顾性分析,以探讨其影像诊断价值。

1 临床资料

本组 6例中,男 4例,女 2例,年龄 14~ 71岁,平均 40岁。临床表现主要为腹痛,伴有腹胀、腹部包块、黑便各 3例。病程半年至 10余年,平均 3年。5例胃镜检查,均发现腔内肿块。胃镜诊断为胃癌 2例,平滑肌瘤、胃溃疡及未定性者各 1例。胃镜取活检者 4例,病理诊断为胃炎 2例,胃溃疡及恶性肿瘤各 1例。手术所见:肿块边缘光滑,界限清楚 4例,肿块与周围组织有粘连者 2例。肿块带蒂者 2例。病理诊断为胃平滑肌母细胞瘤,低度恶性 3例,恶性变、潜在恶性及良性者各 1例。

2 影像表现

6例胃平滑肌母细胞瘤均行 X线上消化道钡餐检查,1例行 CT检查,2例行 B超检查。

2.1 X线钡剂造影表现

本组 6例发生于胃窦部 4例,胃体和胃底各 1例。位于胃后壁 3例,胃小弯侧 2例,胃大弯侧 1例。腔内型 5例,腔内外型 1例。6例胃平滑肌母细胞瘤共 8个病灶。病灶呈球形者 6个,椭圆形 2个。肿块边缘均较光整,其中有分叶 4例。4个病灶有龛影。肿块表面附有不规则的胃粘膜者 2例,病灶周围胃粘膜被推移者 1例。胃窦均有不同程度狭窄,其中 1例腔内外型使胃向前推移受压。肿块周围胃壁蠕动正常。合并肺错构瘤 1例。X线诊断为胃窦癌、胃底恶性肿瘤及平滑肌瘤各 1例;诊断为胃占位性肿块未定性者 3例。

2.2 CT表现

本组 1例行 CT扫描发现胃后壁有向腔内突出的 5 cm× 5 cm大小的肿块,边缘光滑,密度较均匀,胃壁不增厚。强化后肿块呈混杂性不均匀性强化, CT值为+ 56~ + 76 Hu

(下转 499页)

* 戚跃勇,男, 29岁,住院医师,学士
** 病理科

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