



(OSID 码)

· 论著 ·

尿激酶联合低分子肝素对急性肺栓塞大鼠炎症反应及肺血流动力学的影响研究

孟燕¹, 潘龙飞², 马强¹, 庞宏刚¹

【摘要】 背景 急性肺栓塞(APE)是一种炎症浸润性疾病,可导致肺动脉压持续升高、肺血流动力学改变。低分子肝素(LMWH)和尿激酶(UK)是临床治疗APE的常用药物,但二者联合治疗效果尚未完全明确。目的 探讨UK联合LMWH对APE大鼠炎症反应及肺血流动力学的影响。方法 2018—2019年,将80只SD大鼠随机分为假手术(Sham)组、APE组、LMWH组、UK组及UK+LMWH组,每组16只。除Sham组外,其他组大鼠均采用自体血栓栓塞法制备APE模型;模型制备成功后,LMWH组大鼠皮下注射依诺肝素钠注射液,UK组大鼠静脉滴注UK,UK+LMWH组大鼠静脉滴注UK后皮下注射依诺肝素钠注射液,Sham组、APE组大鼠静脉滴注等量0.9%氯化钠溶液。比较各组干预8、72 h血清炎症因子〔包括白介素1 β (IL-1 β)、白介素8(IL-8)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)〕、肺血流动力学指标〔包括平均肺动脉压(mPAP)和右心室压力(RVP)]及血气指标〔包括动脉血氧分压(PaO₂)和动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)〕。结果 干预8、72 h,LMWH组和UK组血清IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平高于Sham组,但低于APE组($P<0.05$)。干预8 h UK+LMWH组血清IL-1 β 水平低于APE组($P<0.05$);干预72 h UK+LMWH组血清IL-1 β 水平高于Sham组,但低于APE组($P<0.05$)。干预8 h UK+LMWH组血清IL-8水平低于APE组和LMWH组($P<0.05$);干预72 h UK+LMWH组血清IL-8水平高于Sham组,但低于APE组、LMWH组、UK组($P<0.05$)。干预8、72 h,UK+LMWH组血清TNF- α 水平高于Sham组,但低于APE组、LMWH组、UK组($P<0.05$)。干预8、72 h,LMWH组和UK组mPAP、RVP高于Sham组,但低于APE组($P<0.05$);干预8、72 h,LMWH组和UK组PaO₂低于Sham组,但高于APE组($P<0.05$)。干预8 h UK+LMWH组mPAP高于Sham组,但低于APE组和LMWH组($P<0.05$);干预72 h UK+LMWH组mPAP高于Sham组,但低于APE组($P<0.05$)。UK+LMWH组干预8 h RVP低于APE组和LMWH组,干预72 h RVP低于APE组($P<0.05$)。干预8 h UK+LMWH组PaO₂低于Sham组,但高于APE组和LMWH组($P<0.05$);干预72 h UK+LMWH组PaO₂高于APE组、LMWH组及UK组($P<0.05$)。结论 UK联合LMWH能有效减轻APE大鼠炎症反应,改善肺血流动力学及换气功能,且效果优于单用UK及LMWH。

【关键词】 肺栓塞;尿激酶;低分子肝素;炎症反应;肺血流动力学

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.11.011

孟燕,潘龙飞,马强,等.尿激酶联合低分子肝素对急性肺栓塞大鼠炎症反应及肺血流动力学的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(11):59-65.[www.syxnf.net]

MENG Y, PAN L F, MA Q, et al. Impact of urokinase combined with low molecular weight heparin on inflammatory response and pulmonary hemodynamics in rats with acute pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(11): 59-65.

Impact of Urokinase Combined with Low Molecular Weight Heparin on Inflammatory Response and Pulmonary Hemodynamics in Rats with Acute Pulmonary Embolism

MENG Yan¹, PAN Longfei², MA Qiang¹, PANG Honggang¹
1. Department of Peripheral Vascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

2. Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: MENG Yan, E-mail: daxianghouzi1981@yeah.net

【Abstract】 **Background** Acute pulmonary embolism (APE) is an inflammatory infiltrative disease, which can lead to continuous increase of pulmonary arterial pressure and pulmonary hemodynamic changes. **Objective** To investigate the impact of urokinase (UK) combined with low molecular weight heparin (LMWH) on the inflammatory response and

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2017SF-254)

1. 710061 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院周围血管科 2. 710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院急诊科
通信作者: 孟燕, E-mail: daxianghouzi1981@yeah.net

pulmonary hemodynamics in rats with APE. **Methods** From 2018 to 2019, 80 SD rats were randomly divided into Sham group, APE group, LMWH group, UK group and UK+LMWH group, with 16 rats in each group. Except for Sham group, APE models were established by autologous thromboembolism in other groups; after the APE model was successfully prepared, rats in LMWH group were subcutaneously injected with enoxaparin injection, rats in UK group were intravenously injected with UK, rats in UK+LMWH group were intravenously injected with UK and then subcutaneously with enoxaparin injection, rats in Sham group and APE group were intravenously injected with same amount of 0.9% sodium chloride solution. Serum inflammatory factors [including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)], pulmonary hemodynamic indexes [including mean pulmonary artery pressure (mPAP) and right ventricular pressure (RVP)], and blood gas indexes (including PaO₂ and PaCO₂) were compared among the groups at 8 and 72 hours after intervention. **Results** 8 and 72 hours after intervention, the serum levels of IL-1 β , IL-8 and TNF- α in LMWH group and UK group were higher than those in Sham group, but lower than those in APE group ($P<0.05$). 8 hours after intervention, the serum level of IL-1 β in UK+LMWH group was lower than that in APE group ($P<0.05$); 72 hours after intervention, the serum level of IL-1 β in UK+LMWH group was higher than that in Sham group, but lower than that in APE group ($P<0.05$). 8 hours after intervention, the serum level of IL-8 in UK+LMWH group was lower than that in APE group and LMWH group ($P<0.05$); 72 hours after intervention, the serum level of IL-8 in UK+LMWH group was higher than that in Sham group, but lower than that in APE group, LMWH group and UK group ($P<0.05$). 8 and 72 hours after intervention, the serum level of TNF- α in UK+LMWH group was higher than that in Sham group, but lower than that in APE group, LMWH group and UK group ($P<0.05$). 8 and 72 hours after intervention, the mPAP and RVP in LMWH group and UK group were higher than those in Sham group, but lower than those in APE group ($P<0.05$); and PaO₂ in LMWH group and UK group was lower than that in Sham group, but higher than that in APE group ($P<0.05$). 8 hours after intervention, the mPAP in UK+LMWH group was higher than that in Sham group, but lower than that in APE group and LMWH group ($P<0.05$); 72 hours after intervention, the mPAP in UK+LMWH group was higher than that in Sham group, but lower than that in APE group ($P<0.05$). The RVP in UK+LMWH group was lower than that in APE group and LMWH group 8 hours after intervention, and the RVP in UK+LMWH group was lower than that in APE group 72 hours after intervention ($P<0.05$). 8 hours after intervention, the PaO₂ in UK+LMWH group was lower than that in Sham group, but higher than that in APE group and LMWH group ($P<0.05$); 72 hours after intervention, the PaO₂ in UK+LMWH group was higher than that in APE group, LMWH group and UK group ($P<0.05$). **Conclusion** UK combined with LMWH can effectively reduce the inflammatory reaction, improve pulmonary hemodynamics and ventilation function in APE rats, and the effect is better than that of UK and LMWH alone.

【Key words】 Pulmonary embolism; Urokinase; Low molecular weight heparin; Inflammatory response; Pulmonary hemodynamics

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 是因内源性或外源性栓子堵塞肺动脉所致的肺循环障碍, 主要临床表现为呼吸困难、胸痛、咯血三联征, 并可引发肺动脉高压、右心衰竭、梗阻性休克、循环衰竭甚至死亡^[1]。抗凝治疗与溶栓治疗是 APE 患者的有效治疗方法, 二者均能迅速疏通阻塞的肺血管, 改善肺血流动力学, 进而改善全身血流动力学状态并减轻呼吸功能障碍^[2]。低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)、尿激酶 (urokinase, UK) 是临床治疗 APE 的常用药物, 但具体作用机制尚未完全明确^[3]。研究表明, APE 是一种炎症浸润性疾病, 可导致肺动脉压持续升高、肺血流动力学改变^[4-5]。本研究采用自体血栓栓塞法制备 APE 大鼠动物模型, 旨在分析 UK 联合 LMWH 对其炎症因子、肺血流动力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 2018—2019 年, 选取 80 只健康雄性 SD 大鼠, 12 周龄, 体质量 260~300 g, 平均体质量

(282.4 $\pm$ 10.3) g, 均由西安交通大学医学部动物实验中心提供, 实验动物许可证号: SCXK (陕) 2018-001。饲养条件: 12 h/12 h 明暗交替, 温度 20~22℃, 湿度 50%~60%。本实验经西安交通大学医学部生物医学伦理委员会批准 (批准号: 2020-238)。

1.2 主要实验设备、药物及试剂

1.2.1 主要实验设备 低温高速离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司生产), 电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司生产), 小动物心电监护仪及肺动脉漂浮导管和测压设备 (成都泰盟软件有限公司生产), 血气分析仪 (美国 Osmetech 公司生产), 光学显微镜 (日本 Olympus 生产)。

1.2.2 主要药物与试剂 UK (南京南大药业有限责任公司生产, 生产批号: 20200204), LMWH 选择依诺肝素钠注射液 [赛诺菲 (北京) 制药有限公司生产, 生产批号: 8S13N]。白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 试剂盒均购自

北京晶美生物工程有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组 将80只SD大鼠随机分为假手术(Sham)组、APE组、LMWH组、UK组及LMWH+UK组,每组16只。

1.3.2 模型制备 除Sham组外,其他组大鼠均采用自体血栓栓塞法制备APE大鼠动物模型,具体方法如下:取大鼠尾静脉血0.2 ml静置,70℃水浴10 min,制成0.6 mm×0.8 mm的自体血栓,采用0.9%氯化钠溶液洗涤,而后加入0.9%氯化钠溶液2 ml并置于4℃环境下备用。腹腔注射20%乌拉坦(6 ml/kg)麻醉大鼠,沿颈前正中线作一2 cm切口,钝性分离颈外静脉,插入导管并迅速注入20~30个血栓(注栓速度为0.5 ml/s)。Sham组不注入血栓栓子,仅注入等量0.9%氯化钠溶液。

1.3.3 建模成功标准 注入血栓后,可见大鼠呼吸深快,心率增加,双耳、唇发绀,偶见抽搐,双肺可闻及湿啰音;心电监护可见血氧饱和度下降;肺动脉压先升高后降低,随后再持续升高,肺动脉收缩压升高至40~60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),且维持30 min无变化,提示APE大鼠模型制备成功^[6-8]。

1.3.4 干预方法 模型制备成功后,LMWH组大鼠皮下注射依诺肝素钠注射液0.01 ml/kg,1次/12 h,用药至处死大鼠时。UK组大鼠静脉滴注UK 20 000 U/kg,维持治疗1 h^[7-8]。UK+LMWH组大鼠静脉滴注UK 20 000 U/kg、维持治疗1 h;之后皮下注射依诺肝素钠注射液0.01 ml/kg,1次/12 h,用药至处死大鼠时。Sham组、APE组大鼠静脉滴注等量0.9%氯化钠溶液。术后各组大鼠均自由进食、进水,干预8、72 h后每组分别处死8只大鼠,留取血液及肺组织备用。

1.4 观察指标

1.4.1 炎症因子 分别于干预8、72 h时取大鼠血清2 ml,采用酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子水平,包括IL-1β、IL-8、TNF-α。

1.4.2 肺血流动力学指标及血气指标 分别于干预8、72 h时腹腔注射20%乌拉坦麻醉大鼠,分离右侧颈外静脉,插入聚苯乙烯管进肺动脉、右心房、右心室,连接小动物心电监护仪,检测平均肺动脉压(mPAP)、右心室压力(RVP);取右颈动脉血2 ml,使用血气分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)及动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。

1.4.3 肺组织病理学 分别于干预8、72 h时处死大鼠,取右肺组织标本,甲醛固定48 h,常规石蜡切片、HE染色,显微镜下观察各组大鼠肺组织病变情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子 干预8、72 h,各组血清IL-1β、IL-8、TNF-α水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预8、72 h, APE组血清IL-1β、IL-8、TNF-α水平高于Sham组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预8、72 h, LMWH组和UK组血清IL-1β、IL-8、TNF-α水平高于Sham组,但低于APE组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预8 h UK+LMWH组血清IL-1β水平低于APE组,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预72 h UK+LMWH组血清IL-1β水平高于Sham组,但低于APE组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预8 h UK+LMWH组血清IL-8水平低于APE组和LMWH组,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预72 h UK+LMWH组血清IL-8水平高于Sham组,但低于APE组、LMWH组、UK组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预8、72 h, UK+LMWH组血清TNF-α水平高于Sham组,但低于APE组、LMWH组、UK组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表1)。

2.2 肺血流动力学及血气指标 干预8、72 h,各组

表1 各组大鼠干预8、72 h血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)
Table 1 Comparison of serum levels of inflammatory factors in each group 8 and 72 hours after intervention

组别	只数	IL-1β		IL-8		TNF-α	
		干预8 h	干预72 h	干预8 h	干预72 h	干预8 h	干预72 h
Sham组	8	27.21 ± 4.41	27.04 ± 4.39	437.92 ± 18.64	442.25 ± 20.79	174.30 ± 12.00	177.92 ± 9.75
APE组	8	37.79 ± 4.64 ^a	44.71 ± 5.05 ^a	527.39 ± 21.19 ^a	646.05 ± 17.14 ^a	262.66 ± 12.41 ^a	340.29 ± 14.41 ^a
LMWH组	8	32.63 ± 4.61 ^{ab}	35.28 ± 5.17 ^{ab}	471.32 ± 18.58 ^{ab}	496.04 ± 13.64 ^{ab}	224.08 ± 16.14 ^{ab}	246.35 ± 18.62 ^{ab}
UK组	8	31.82 ± 4.36 ^{ab}	34.26 ± 4.06 ^{ab}	462.11 ± 13.45 ^{ab}	485.63 ± 15.38 ^{ab}	223.63 ± 15.05 ^{ab}	244.81 ± 14.67 ^{ab}
UK+LMWH组	8	28.59 ± 4.51 ^b	31.95 ± 5.21 ^{ab}	450.80 ± 14.39 ^{bc}	464.67 ± 13.65 ^{abcd}	193.35 ± 15.14 ^{abcd}	210.02 ± 17.47 ^{abcd}
F 值		6.667	14.513	31.093	194.017	44.894	126.504
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: Sham=假手术, APE=急性肺栓塞, LMWH=低分子肝素, UK=尿激酶, IL-1β=白介素1β, IL-8=白介素8, TNF-α=肿瘤坏死因子α; 与Sham组比较, ^a $P < 0.05$; 与APE组比较, ^b $P < 0.05$; 与LMWH组比较, ^c $P < 0.05$; 与UK组比较, ^d $P < 0.05$

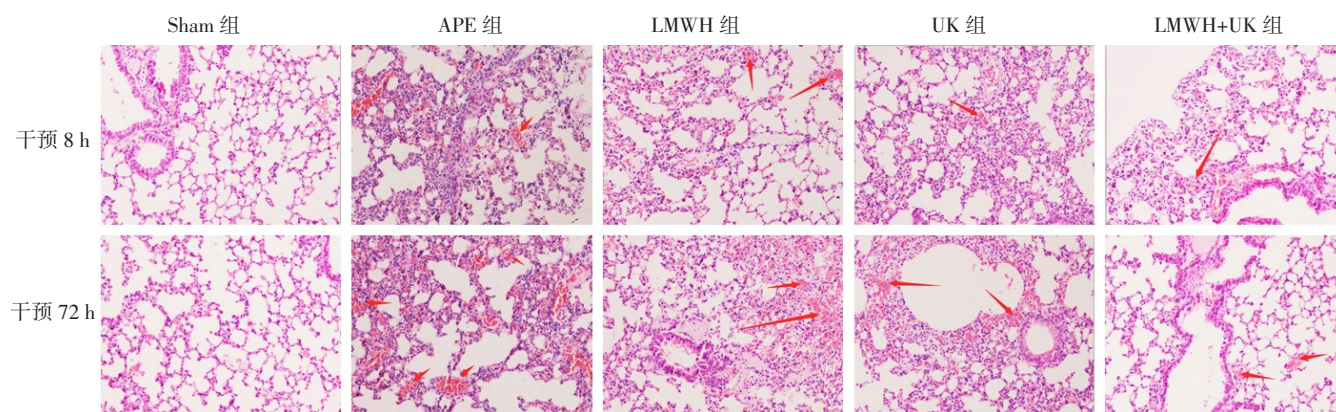
mPAP、RVP、PaO₂ 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 各组 PaCO₂ 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。干预 8、72 h, APE 组 mPAP、RVP 高于 Sham 组, 但 PaO₂ 低于 Sham 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。干预 8、72 h, LMWH 组和 UK 组 mPAP、RVP 高于 Sham 组, 但低于 APE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。干预 8、72 h, LMWH 组和 UK 组 PaO₂ 低于 Sham 组, 但高于 APE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。干预 8 h UK+LMWH 组 mPAP 高于 Sham 组, 但低于 APE 组和 LMWH 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 干预 72 h UK+LMWH 组 mPAP 高于 Sham 组, 但低于 APE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。UK+LMWH 组干预 8 h RVP 低于 APE 组和 LMWH 组, 干预 72 h RVP 低于 APE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。干预 8 h UK+LMWH 组 PaO₂ 低于 Sham 组, 但高于 APE 组和 LMWH 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 干预 72 h UK+LMWH 组 PaO₂ 高于 APE 组、LMWH 组及 UK 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。

2.3 肺组织病理学 干预 8、72 h, Sham 组大鼠肺组织

与血管内皮细胞、管壁正常。APE 组、LMWH 组、UK 组、UK+LMWH 组大鼠肺组织均可见肺动脉栓塞。APE 组大鼠肺泡可见大量渗出, 肺泡间隔增厚, 并伴有大量炎性细胞浸润。LMWH 组、UK 组、UK+LMWH 组大鼠肺泡渗出、肺间质炎性细胞浸润轻于 APE 组。UK+LMWH 组肺泡渗出、肺间质炎性细胞浸润轻于 LMWH 组、UK 组, 详见图 1。

3 讨论

APE 是临床常见疾病, 其发病率为 (100~200)/10 万, 病死率位居各类心血管疾病第三位^[9], 其治疗原则为迅速疏通阻塞的肺血管并预防新血栓形成^[10]。溶栓治疗与抗凝治疗是经循证证据证实的治疗 APE 的有效方法, 二者能迅速溶解血栓、改善肺血流动力学、恢复肺组织灌注、降低病死率, 且二者联合应用效果明显优于单纯抗凝治疗^[11], 但具体作用机制尚不十分清楚。有研究表明, APE 发生后局部炎性反应是导致肺动脉压持续升高及肺血流动力学障碍加重的原因之一^[4-5], 因此减轻炎性反应是 APE 的重要治疗措施。本研究旨在探讨 UK 联合 LMWH 对 APE 大鼠炎性反应及肺血流流动



注: 箭头指向处为肺动脉栓塞; Sham= 假手术, APE= 急性肺栓塞, LMWH= 低分子肝素, UK= 尿激酶

图 1 各组大鼠干预 8、72 h 肺组织病理学 (HE 染色, $\times 100$)

Figure 1 Pathology of lung tissue in each group 8 and 72 hours after intervention

表 2 各组大鼠干预 8、72 h 肺血流动力学及血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 2 Comparison of pulmonary hemodynamics and blood gas indexes in each group 8 and 72 hours after intervention

组别	只数	mPAP		RVP		PaO ₂		PaCO ₂	
		干预 8 h	干预 72 h	干预 8 h	干预 72 h	干预 8 h	干预 72 h	干预 8 h	干预 72 h
Sham 组	8	15.42 ± 2.53	15.36 ± 2.19	38.24 ± 3.10	38.32 ± 2.41	95.80 ± 2.12	95.72 ± 2.34	42.39 ± 4.72	42.22 ± 4.41
APE 组	8	30.52 ± 3.06 ^a	25.48 ± 2.97 ^a	50.94 ± 3.00 ^a	47.16 ± 3.75 ^a	75.43 ± 3.38 ^a	77.14 ± 3.90 ^a	44.76 ± 4.24	44.38 ± 4.74
LMWH 组	8	23.32 ± 2.91 ^{ab}	20.03 ± 3.30 ^{ab}	46.93 ± 3.07 ^{ab}	42.07 ± 2.45 ^{ab}	82.18 ± 3.13 ^{ab}	86.46 ± 2.85 ^{ab}	43.60 ± 4.10	43.36 ± 3.97
UK 组	8	21.40 ± 3.24 ^{ab}	19.38 ± 3.82 ^{ab}	44.77 ± 3.03 ^{ab}	41.59 ± 2.74 ^{ab}	84.84 ± 3.40 ^{ab}	88.23 ± 3.60 ^{ab}	42.46 ± 4.11	42.55 ± 3.97
UK+LMWH 组	8	19.37 ± 2.46 ^{abc}	18.65 ± 3.34 ^{ab}	41.46 ± 4.08 ^{bc}	40.95 ± 3.43 ^b	87.22 ± 3.28 ^{abc}	94.85 ± 2.46 ^{bcd}	41.44 ± 3.38	41.22 ± 4.15
F 值		30.584	10.656	17.795	9.170	46.050	47.181	0.763	0.625
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.556	0.648

注: mPAP= 平均肺动脉压, RVP= 右心室压力, PaO₂= 动脉血氧分压, PaCO₂= 动脉血二氧化碳分压; 与 Sham 组比较, ^a $P<0.05$; 与 APE 组比较, ^b $P<0.05$; 与 LMWH 组比较, ^c $P<0.05$; 与 UK 组比较, ^d $P<0.05$

力学的影响。

本研究结果显示, 干预 8、72 h, APE 组大鼠肺泡可见大量渗出, 肺泡间隔增厚, 并伴有大量炎性细胞浸润, 且 APE 组血清 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平均高于 Sham 组, 提示 APE 启动了复杂的炎性反应, 分析其原因可能与受损的血管内皮或肺上皮细胞激活局部炎症反应, 进而导致 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 过度释放有关; 而上述炎症因子又可增加肺泡毛细血管通透性, 进而影响气体交换并导致机体发生低氧血症^[12-13]。本研究结果显示, 干预 8、72 h, LMWH 组和 UK 组血清 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平均高于 Sham 组, 但低于 APE 组, 提示 LMWH 和 UK 均能有效减轻 APE 大鼠炎症反应, 分析其机制主要如下: LMWH 作为肝素和凝血因子 X 结合的五糖衍生物, 可通过抑制凝血因子 X 和细胞间黏附分子 1、阻断 T 细胞趋化运动等途径而发挥抗炎作用^[14]; 而 UK 作为从健康人新鲜尿液中提取的蛋白溶解酶, 能直接作用于内源性纤维蛋白系统, 通过催化裂解纤溶酶、降解凝血因子、解除肺动脉栓塞等途径而间接拮抗炎性因子的释放^[15-16]。本研究结果还显示, 干预 8 h UK+LMWH 组血清 IL-8 水平低于 LMWH 组, 干预 72 h UK+LMWH 组血清 IL-8 水平低于 LMWH 组、UK 组, 干预 8、72 h UK+LMWH 组血清 TNF- α 低于 LMWH 组、UK 组, 提示 LMWH 联合 UK 对 APE 大鼠炎症反应的抑制作用优于单用 LMWH 及 UK, 分析其原因可能为 UK 与 LMWH 联用发挥协同作用, 继而可更有效地抑制炎症反应, 改善肺栓塞病理生理过程。

肺血流动力学障碍是 APE 的主要病理生理特征, 可表现为肺动脉压持续升高、肺血管灌注减少和换气功能障碍等^[17-18], 其中栓子堵塞是其主要原因。而 LMWH 除具有抗凝、阻止继发性血栓形成作用外, 还能抑制内皮素 1、碱性成纤维细胞生长因子 mRNA 表达, 可修复受损的血管内皮细胞、拮抗 APE 后肺血管重构^[7, 19]。UK 能直接或间接作用于纤溶酶原, 降解纤维蛋白原、凝血因子, 进而发挥溶栓作用; 此外其还能提高血管二磷酸腺苷酶活性, 抑制血小板聚集、预防血栓形成^[20-21], 但其 $t_{1/2}$ 较短 (20~30 min), 有停药后血栓复发风险, 故其与 LMWH 联用能增强机体纤溶酶活性、减缓血栓形成速度, 进而降低肺动脉高压发生风险^[22-23]。本研究结果显示, 干预 8、72 h, APE 组 mPAP、RVP 高于 Sham 组, 但 PaO₂ 低于 Sham 组, 提示 APE 后机体存在肺血流动力学障碍和低氧血症, 分析其原因主要为: 高浓度炎症因子聚集除可加剧心肌组织损伤、诱导心肌细胞凋亡、导致心室功能损伤外, 还可激活凝血系统, 诱导血管损伤与血栓形成^[24], 进而导致右心功能损伤及血栓性肺动脉高压^[25]。本研究结果显示, 干预 8、72 h, LMWH 组和 UK 组 mPAP、RVP

低于 APE 组, PaO₂ 高于 APE 组, 提示单用 LMWH、UK 可有效降低 APE 大鼠肺动脉压力, 改善肺血流动力学、矫正低氧血症, 分析其原因可能与 LMWH、UK 能抑制炎症反应有关。本研究结果还显示, 干预 8 h UK+LMWH 组 mPAP 和 RVP 低于 LMWH 组, PaO₂ 高于 LMWH 组; 干预 72 h UK+LMWH 组 PaO₂ 高于 LMWH 组及 UK 组, 提示 LMWH 联合 UK 对 APE 大鼠肺血流动力学及换气功能的改善效果优于单用 LMWH 及 UK, 与既往研究结果一致^[26-27]。

综上所述, UK 联合 LMWH 能有效减轻 APE 大鼠炎症反应, 改善肺血流动力学及换气功能, 且效果优于单用 UK 及 LMWH; 但本研究观察时间较短, 且未进一步阐述 UK 联合 LMWH 减轻炎症反应、改善肺血流动力学的分子机制。

作者贡献: 孟燕、潘龙飞进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 结果的分析与解释, 并进行论文的修订; 孟燕、马强、庞宏刚进行数据收集、整理、分析; 孟燕撰写论文, 并对文章整体负责、监督管理; 潘龙飞负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张超, 刘冬梅. 瑞替普酶联合低分子肝素钠在急性中危肺栓塞治疗中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5982-5985. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.24.025.
- [2] 白文梅, 王兵, 罗建江. 阿替普酶联合抗凝治疗高危急性肺栓塞的疗效及对血清凝血因子的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(4): 690-692. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.04.023.
- BAI W M, WANG B, LUO J J. Curative efficacy of alteplase combined with anticoagulation in the treatment of high risk acute pulmonary embolism and its effects on the serum level of X a factor[J]. China Pharmacist, 2019, 22(4): 690-692. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.04.023.
- [3] 黄长江, 刘宇, 姜颖. 初始溶栓与抗凝治疗对中危急性肺栓塞的疗效及安全性的 meta 分析[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(17): 1313-1318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.005.
- HUANG C J, LIU Y, JIANG Y. Meta-analysis of efficacy and safety of thrombolysis and anticoagulation in initial treatment of medium-risk acute pulmonary embolism [J]. International Journal of Respiration, 2019, 39(17): 1313-1318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.005.
- [4] STEWART L K, NORDENHOLZ K E, COURTNEY M, et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(8): 675-680. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000669.
- [5] ACAR E, IZCI S, INANIR M, et al. Right ventricular early inflow-outflow index—a new method for echocardiographic evaluation of

- right ventricle dysfunction in acute pulmonary embolism [J]. Echocardiography, 2020, 37 (2): 223-230.DOI: 10.1111/echo.14591.
- [6] 叶瑞海, 陈少贤, 张鸣华, 等. 姜黄素对大鼠急性肺栓塞早期生长反应基因 Egr-1 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28 (12): 2623-2628.
- YE R H, CHEN S X, ZHANG M H, et al. Effect of expressed Egr-1 of pretreatment with curcumin on acute autoblood pulmonary embolism in rats [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28 (12): 2623-2628.
- [7] 段洋, 孙夫强, 阙生顺, 等. 低分子肝素联合肺泡表面活性物质对幼年大鼠急性肺栓塞的治疗研究 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34 (4): 297-302.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.04.013.
- DUAN Y, SUN F Q, QUE S S, et al. The effect of low molecular weight heparin combined with pulmonary surfactant on acute pulmonary embolism in young rats [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34 (4): 297-302.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.04.013.
- [8] 费建文. 急性肺栓塞大鼠细胞因子的变化及尿激酶的干预作用 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [9] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (3): 197-211.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [10] POISNER A, BASS D, FLETCHER A, et al. Evidence for angiotensin mediation of the late histopathological effects of pulmonary fat embolism: protection by losartan in a rat model [J]. Exp Lung Res, 2018, 44 (7): 361-367.DOI: 10.1080/01902148.2018.1552339.
- [11] 王聪, 郑友峰, 肖成钦. 不同用药方案对肺栓塞患者 INR 达标率的影响 [J]. 西南国防医药, 2019, 29 (2): 154-156.DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.02.019.
- [12] 胡赞歌, 张晓明, 谭焱, 等. 兔急性肺栓塞肢体缺血处理对溶栓后肺缺血 / 再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33 (1): 122-125.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.01.038.
- HU Z G, ZHANG X M, TAN Y, et al. Protective effects of remote limbs ischemic preconditioning against lung ischemia-reperfusion injury in the model of acute pulmonary thromboembolism in rabbits [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2016, 33 (1): 122-125.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.01.038.
- [13] LI Z K, LIN H, DONG Z X, et al. Protective effect of breviscapine in acute pulmonary embolism rats via regulation of MCP-1 and IL-13 [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (12): 6405-6407.DOI: 10.1111/jcmm.13871.
- [14] 周红瑜, 陶静, 盖磊, 等. 低分子肝素对 ICU 脓毒症患者 ALI/ARDS 氧合指数及炎症反应的影响观察 [J]. 中国药师, 2019, 22 (1): 106-108.DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.027.
- ZHOU H Y, TAO J, GAI L, et al. Effect of low molecular weight heparin on oxygenation index and inflammatory reaction of Sepsis patients with ALI/ARDS in ICU [J]. China Pharmacist, 2019, 22 (1): 106-108.DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.027.
- [15] 董贞. 炎性细胞因子在急性缺血性脑梗死尿激酶静脉溶栓治疗患者中的变化 [J]. 河北医药, 2019, 41 (1): 92-95.DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.01.022.
- DONG Z. Study on the changes of inflammatory cytokines in patients with acute ischemic cerebral infarction after urokinase thrombolytic treatment [J]. Hebei Medical Journal, 2019, 41 (1): 92-95.DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.01.022.
- [16] ZHANG Y, MA L, FU Q, et al. Comparison of urokinase and reteplase thrombolytic treatment in patients with high-risk pulmonary embolism [J]. Exp Ther Med, 2019, 18 (6): 4804-4810.DOI: 10.3892/etm.2019.8153.
- [17] 王长松, 肖红丽, 佟楠, 等. 肺栓塞致猪心脏骤停期间和自主循环恢复后的血流动力学研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (9): 982-987.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.09.006.
- WANG C S, XIAO H L, TONG N, et al. Study of hemodynamics during cardiac arrest and after restoration of spontaneous circulation in a porcine cardiac arrest model induced by acute pulmonary embolism [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2018, 27 (9): 982-987.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.09.006.
- [18] KONG T, PARK Y S, LEE H S, et al. Value of the delta neutrophil index for predicting 28-day mortality in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department [J]. Shock, 2018, 49 (6): 649-657.DOI: 10.1097/SHK.0000000000001027.
- [19] LEENTJENS J, PETERS M, ESSELINK A C, et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: Thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83 (11): 2356-2366.DOI: 10.1111/bcp.13340.
- [20] 何斌, 邵斌霞, 陈旭峰, 等. 尿激酶溶栓治疗对急性肺栓塞患者呼吸功能的影响 [J]. 中国急救医学, 2017, 37 (3): 216-220.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.03.005.
- HE B, SHAO B X, CHEN X F, et al. Effect of urokinase on respiratory function in patients with acute pulmonary embolism [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2017, 37 (3): 216-220.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.03.005.
- [21] ER M. Recombinant tissue plasminogen activator treatment of pulmonary embolism also improves deep venous thrombosis [J]. J Investig Med, 2018, 66 (7): 1045-1049.DOI: 10.1136/jim-2018-000749.
- [22] 王婷, 王月文, 寇峰军, 等. 急性肺栓塞患者溶栓抗凝治疗前后的心电图变化特征研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17 (33): 6495-6497, 6517.DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.33.021.
- WANG T, WANG Y W, KOU F J, et al. Changes of electrocardiogram of patients with acute pulmonary embolism

- before and after thrombolytic therapy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17 (33): 6495-6497, 6517. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.33.021.
- [23] WU J P, SUN X, WU Q, et al. Effect of low-molecular-weight heparin and urokinase on pulmonary arteries involved in pulmonary embolism [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (12): 2254-2259.
- [24] 余林, 孟尧, 李万成, 等. 长效重组链激酶(r-SK-PEG 结合物)对大鼠急性肺栓塞动脉血气、细胞因子的影响[J]. 成都医学院学报, 2017, 12 (6): 656-661. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2017.06.002.
- YU L, MENG Y, LI W C, et al. The effect of long-acting recombinant streptokinase (r-SK-PEG conjugates) on the arterial blood gas and cytokines in rats with acute pulmonary embolism [J]. Journal of Chengdu Medical College, 2017, 12 (6): 656-661. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2017.06.002.
- [25] 安勤燕, 姜蓉, 赵勤华, 等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者小气道功能与血流动力学相关性研究[J]. 同济大学学报: 医学版, 2019, 40 (3): 331-337. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2019.03.013.
- AN Q Y, JIANG R, ZHAO Q H, et al. Correlation between small airway function and hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Journal of Tongji University: Medical Science, 2019, 40 (3): 331-337. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2019.03.013.
- [26] 刘芳, 金晟, 王新卫, 等. 急性肺血栓栓塞应用瑞替普酶溶栓治疗的价值及对 TNF- α 、IL-8 的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21 (9): 1607-1611. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.09.016.
- LIU F, JIN S, WANG X W, et al. Clinical value of reteplase in the thrombolysis treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism and its influence on TNF- α and IL-8 [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21 (9): 1607-1611. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.09.016.
- [27] 张敏霞. 低分子肝素钙联合利伐沙班治疗老年急性肺栓塞的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.029.
- ZHANG M X. Clinical effect of low-molecular-weight heparin combined with rivaroxaban in treating elderly patients with acute pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.029.
- (收稿日期: 2020-06-15; 修回日期: 2020-09-18)
(本文编辑: 谢武英)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《2020 ESC/EACTS 心房颤动诊断和临床管理指南》 更新要点 (二)

9. 强烈建议患者复律前后坚持接受新型口服抗凝药物治疗。(I类)
10. 对于心房颤动持续时间 >24 h 的复律患者, 即使成功复律为窦性心律后, 抗凝药物治疗也应至少持续 4 周。(II a 类)
11. 对于有卒中危险因素者, 建议术前进行卒中风险管理, 包括启动抗凝治疗, 射频消融前至少治疗性口服抗凝药物 3 周更优; 或射频消融前行经食管超声心动图以排除左心房血栓。
12. 对于已接受过华法林、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依杜沙班抗凝治疗的导管消融心房颤动患者, 建议在不中断口服抗凝药物情况下进行射频消融。(I类)
13. 对于接受索他洛尔治疗的心房颤动患者, 建议密切监测 QT 间期、血清钾水平、肌酐清除率及其他促心律失常危险因素。(I类)
14. 将风险因素和伴随疾病的识别和管理作为心房颤动患者治疗的组成部分。(I类)
15. 改善不健康的生活方式并针对性治疗伴随疾病, 可减少心房颤动负担, 减轻症状严重程度。(I类)
16. 对高血压和阻塞性睡眠呼吸暂停患者应进行心房颤动的机会性筛查。
17. 若支架内血栓风险低, 或出血风险远大于支架内血栓形成风险, 对心房颤动合并急性冠脉综合征且行非复杂介入手术的患者建议尽早停用阿司匹林 (≤ 1 周), 并继续使用抗凝药物和 P2Y₁₂ 抑制剂 (首选氯吡格雷) 双联治疗 12 个月。
18. 若支架内血栓风险低或担心出血风险高于支架内血栓风险, 建议在简单经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后尽早停用阿司匹林 (≤ 1 周), 并继续进行抗凝药物联合氯吡格雷双联治疗 6 个月。

(来源: <http://circ.cmt.com.cn/detail/1422118.html>)