



# 乌司他丁联合血必净对内毒素致绵羊多脏器 功能障碍综合征的防治研究

牛廷献, 万东君, 王春雨, 陆璐, 王红义, 罗晓红

(兰州军区兰州总医院动物实验科, 兰州 730050)

**【摘要】** 目的 探讨乌司他丁(UTI)联合血必净(XBJ)对内毒素(LPS)致多脏器功能障碍综合征(MODS)的防治作用。方法 将50只绵羊随机分为对照组(A组)、模型组(B组)、乌司他丁组(C组)、血必净组(D组)和乌司他丁+血必净组(E组),每组10只。利用LPS建立MODS模型,并以UTI、XBJ和UTI+XBJ进行防治。观察各组的体征表现,测定不同时点各组的血气、血常规、血清生化指标的改变。**结果** UTI+XBJ组绵羊的体征表现明显减轻、死亡率明显降低,PaO<sub>2</sub>、生化指标和白细胞数目得到了有效的控制。**结论** 乌司他丁联合血必净较单独应用能明显改善LPS诱导的MODS动物体征表现、降低死亡率,对肺脏、肝脏和肾脏等多脏器损伤具有良好的防治作用。

**【关键词】** 乌司他丁; 血必净; 多脏器功能障碍综合征; 绵羊

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)03-0023-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.03.005

## Study on Prevention and Cure of Ulinastatin Combined with XUEBIJING in Multiple Organ Dysfunction Syndrome Induced by Lipopolysaccharide in Sheep

NIU Ting-xian, WAN Dong-jun, WANG Chun-yu, LU Lu, WANG Hong-yi, LUO Xiao-hong

(Department of Animal Experiment, Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate prevention and cure effect of Ulinastatin(UTI) combined with XUEBIJING(XBJ) on multiple organ dysfunction syndrome(MODS) induced by lip polysaccharide(LPS) in sheep. **Methods** 50 sheep were randomly separated into 5 groups: the control(Group A), model group(Group B), UTI group(Group C), XBJ group(Group D) and UTI+XBJ group(Group E), 10 sheep each group. The MODS model was established by LPS in sheep. It was prevented and cured by UTI, XBJ and UTI+XBJ. Then the physical sign appearance was observed and the indexes of blood gas, blood routine and blood biochemistry were determined in each group. **Results** The sheep in UTI+XBJ group, the physical sign appearance was obviously alleviative, the death rate was markedly degraded. Arterial oxygen pressure(PaO<sub>2</sub>), the biochemical indexes and the number of WBC was regulated efficiently. **Conclusion** UTI+XBJ could improve obviously physical sign appearance, degrade the death rate and it had favourable preventive and therapeutic effect on damage in multiple organ.

**【Key words】** Ulinastatin; XUEBIJING; Multiple organ dysfunction syndrome; Sheep

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(No. 1010RJA052)。

[作者简介] 牛廷献(1966-),男,副主任技师,主要研究方向:人类疾病动物模型的建立及相关研究。E-mail: niutx10000@163.com。

[通讯作者] 罗晓红(1963-),女,主任医师,主要研究方向:MODS的发病机制及防治研究。

多脏器功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 指在严重创伤、感染、休克等原发病发生 24 h 后, 同时或序贯出现 2 个或 2 个以上系统器官功能不全的综合征。它具有发病急、进展快、病死率高的特点, 是 ICU 患者最重要的死亡原因<sup>[1]</sup>。尽管近 30 年对其发病机制和防治研究进行了深入探索, 但仍未获得临床满意的防治效果。乌司他丁 (ulinastain, UTI) 是肝脏分泌的一种糖蛋白<sup>[2]</sup>, 是典型的广谱蛋白酶抑制剂, 在早期可阻断全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 向 MODS 发展。血必净 (XUEBIJING, XBJ) 具有拮抗内毒素 (lipopolysaccharide, LPS)、抗炎、改善免疫功能、保护组织细胞的作用<sup>[3,4]</sup>。本研究利用 LPS 建立绵羊 MODS 模型, 并利用乌司他丁联合血必净对其防治效果进行研究, 以探讨 MODS 的发病机制及防治措施。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物与分组

50 只杜泊绵羊 (兰州军区兰州总医院动物实验科提供, 实验动物使用许可证号: SYXK (军) 2009-022), 雌雄各半, 体重 (20 ± 1.5) kg, 随机分为: 对照组 (A 组)、模型组 (B 组)、乌司他丁组 (C 组)、血必净组 (D 组) 和乌司他丁 + 血必净组 (E 组), 每组各 10 只。全价饲料饲养。

### 1.2 模型建立<sup>[5,6]</sup>

实验动物均用速眠新 II 号 (1.5 mL/kg) (军事医学科学院军事兽医研究 长春, 吉兽药试字 (2004) 005013) 肌注麻醉后, LPS (血清型为: O127:B8, 批号为 64H4010, 美国 Sigma 公司) 按 6 μg/kg 于 30 min 内经前肢桡静脉泵入。

### 1.3 防治方法

动物全麻后, 在静脉泵入 LPS 前 1 h, C 组、D 组和 E 组分别静脉滴注 UTI (3000U/kg)、XBJ (2 mL/kg) 和 UTI + XBJ。之后, 均 1 次/d, 连续 3 d。同时, A 组和 B 组静脉滴注同剂量的生理盐水。检测指标采样时, 0 h 和 3 h 时绵羊处于麻醉状态, 其余为清醒状态。

### 1.4 检测指标与方法

所有指标的检测均由本院检验科完成。

#### 1.4.1 血气分析

LPS 静脉泵入后, 各组分别于 0 h、1 h、2 h、3 h 和 6 h 经股动脉采血, 立即测定氧分压 (PaO<sub>2</sub>)。

1.4.2 血常规和血清生化指标的测定 各组分别于 0 h、3 h、6 h、12 h、24 h、48 h 和 72 h 经颈静脉采血, 测定 WBC 数目和天门冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 和肌酐 (CRE)。

### 1.5 MODS 的诊断标准

参照胡森等<sup>[7]</sup>提出的动物发生 MODS 时各个器官功能障碍分期诊断标准和评分标准。在静脉泵入 LPS 后出现 2 个或 2 个以上器官或系统功能障碍判定为 MODS。

### 1.6 数据处理与统计

数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 利用 SPSS10.0 统计分析软件对数据进行处理, 组间比较采用 *t* 检验, 组内比较采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 体征表现及死亡率

B 组绵羊静脉泵入 LPS 2 h 后, 出现呼吸频率加快, 心率快而不齐, 3 h 后腹胀, 尿频, 不能站立, 运动障碍。E 组较 B、C 和 D 组的体征表现明显减轻, C、D 组较 B 组有所减轻, 但不明显。A 组无明显体征改变。24 h 后, B、C、D 和 E 组分别有 6 只、4 只、5 只和 2 只绵羊因呼吸窘迫、心律失常、血压下降, 继之心衰死亡。A、B、C、D 和 E 四组绵羊的死亡率分别为 0%、60%、40%、50% 和 20%。结果表明, 乌司他丁联合血必净较其单独应用能明显改善 LPS 诱导的动物体征表现、降低死亡率。

### 2.2 血气分析

静脉泵入 LPS 后, B、C、D 和 E 组 1~3 h 动脉氧分压 (PaO<sub>2</sub>) (mmHg) 与 A 组相比均明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 氧合指数 [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (吸入氧浓度)] 均 (26.70 kPa (1 kPa = 7.5 mmHg))。E 组与 B、C 和 D 三组相比, 只在 6 h 时 PaO<sub>2</sub> 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 其他时点虽升高, 但组间相比均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。结果表明, 静脉泵入 LPS 后, B、C、D 和 E 组 1~3 h 的氧合指数已达到急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的诊断标准<sup>[8]</sup>。早期应用乌司他丁联合血必净对肺功能有所改善。

表 1 各组不同时点血气比较

Tab. 1 The blood gas analysis in different time in each group

组别 (Groups)		n	0 h	1 h	2 h	3 h	6 h
PaO <sub>2</sub>	A group	10	65.2 ± 8.1	58.6 ± 7.4	60.6 ± 8.2	62.8 ± 9.6	63.5 ± 9.7
	B group	10	63.5 ± 9.3	39.5 ± 7.1*	31.5 ± 5.8**	33.4 ± 6.2**	36.9 ± 7.6*
	C group	10	64.2 ± 8.3	41.3 ± 6.4*	35.5 ± 6.5*	38.2 ± 5.4*	41.1 ± 6.2*
	D group	10	65.6 ± 7.8	35.5 ± 5.2*	33.6 ± 8.2**	36.3 ± 7.8*	40.7 ± 7.2*
	E group	10	63.8 ± 9.1	40.1 ± 8.5*	39.8 ± 9.5*	41.6 ± 4.4*	52.3 ± 8.7**
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	A group	10	41.4 ± 5.2	37.2 ± 4.7	38.5 ± 6.2	39.8 ± 8.5	40.3 ± 5.4
	B group	10	40.3 ± 3.6	25.1 ± 3.7	20.0 ± 4.3	21.2 ± 5.3	23.4 ± 6.1
	C group	10	40.8 ± 5.4	26.2 ± 6.3	22.5 ± 4.8	24.3 ± 5.5	26.1 ± 4.9
	D group	10	41.6 ± 4.2	22.5 ± 6.3	21.3 ± 5.7	23.0 ± 8.2	25.8 ± 6.1
	E group	10	40.5 ± 6.2	25.6 ± 8.1	25.2 ± 6.8	26.4 ± 5.5	33.2 ± 8.6

注:与 A 组相比 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01; 与 B、C 和 D 组相比 \*\*P < 0.05

Note: vs Group A \*P < 0.05, \*\*P < 0.01. vs Group B, C and D \*\*P < 0.05

2.3 血清生化指标的变化

静脉泵入 LPS 后结果表明:(1) AST:B、C、D 和 E 组 6 h ~ 72 h 的水平与 A 组相比明显或显著升高 (P < 0.05 或 P < 0.01), 24 h 时达到峰值。12 h ~ 72 h, 与 B 组相比, C 组和 E 组的水平明显下降 (P < 0.05 或 P < 0.01); 与 C 组相比, D 组在 24 h ~ 72 h 时, 其水平明显升高 (P < 0.05), 而 E 组则在 48 h ~ 72 h 时明显降低 (P < 0.05); 与 D 组相比, 在 24 h ~ 72 h 时, E 组的水平明显下降 (P < 0.05)。(2)

ALT、TBIL 和 CRE: 三者的变化趋势基本相同。在不同时点, B、C、D 和 E 组三者的水平明显高于 A 组 (P < 0.05 或 P < 0.01); B、C、D 和 E 四组间的水平相比, C、E 两组较 B、D 组明显下降 (P < 0.05 或 P < 0.01)。C、E 两相比, E 组较 C 组虽有所下降, 但无统计学意义 (P > 0.05) (见表 2)。以上结果表明, 静脉泵入 LPS 后成功地建立了 MODS 模型。单独应用乌司他丁或二者联合应用对内毒素诱导的多脏器损伤具有明显的干预作用。

表 2 各组不同时点血清生化指标的比较

Tab. 2 Comparison biochemical indexes in serum in different time in each group

组别 (Groups)		0 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
AST (IU · L <sup>-1</sup> )	A group	91.3 ± 25.8	88.9 ± 31.6	86.3 ± 24.7	86.5 ± 22.1	84.8 ± 31.4	92.5 ± 23.5
	B group	83.9 ± 27.5	154.2 ± 32.8*	215.5 ± 34.7**	268.6 ± 37.2**	247.6 ± 33.7**	224.7 ± 32.5**
	C group	88.2 ± 35.6	150.5 ± 38.8*	169.6 ± 37.8*▲	187.2 ± 25.3*▲▲	179.5 ± 38.1*▲▲	155.4 ± 35.7*▲
	D group	90.7 ± 38.3	166.5 ± 35.5*	198.2 ± 40.3*	243.7 ± 43.6*△	224.2 ± 41.3*△	208.4 ± 38.8*△
	E group	89.3 ± 31.5	145.8 ± 38.1*	153.6 ± 38.2*▲	168.9 ± 37.4*▲▲*	137.6 ± 45.2*▲▲△*	118.5 ± 39.7*▲▲△*
ALT (IU · L <sup>-1</sup> )	A group	11.3 ± 4.2	10.6 ± 2.2	9.1 ± 2.8	10.5 ± 3.4	9.6 ± 3.7	10.6 ± 4.2
	B group	10.8 ± 3.2	13.6 ± 3.6	18.7 ± 3.5*	26.4 ± 6.3**	24.5 ± 4.4*	21.1 ± 4.5*
	C group	9.8 ± 3.6	13.5 ± 2.5	15.3 ± 5.8*	18.5 ± 3.3*▲	14.7 ± 5.8*▲▲	12.8 ± 4.3*▲▲
	D group	10.7 ± 2.5	14.1 ± 2.2	17.2 ± 4.6*	25.1 ± 4.4*△	20.6 ± 5.6*△	14.8 ± 4.2*
	E group	11.6 ± 2.7	12.4 ± 5.4	15.5 ± 3.8*	16.2 ± 4.6*▲*	13.7 ± 5.8*▲▲*	11.9 ± 4.7▲▲
TBIL (μmol · L <sup>-1</sup> )	A group	4.3 ± 1.5	3.9 ± 1.3	4.3 ± 1.6	4.7 ± 1.8	3.8 ± 1.3	4.0 ± 1.7
	B group	3.9 ± 1.8	5.2 ± 1.2	11.6 ± 1.1*	16.2 ± 3.8**	14.1 ± 6.5**	12.9 ± 4.3*
	C group	4.3 ± 1.4	5.5 ± 1.8	7.7 ± 1.3*	9.5 ± 2.1*▲▲	8.4 ± 2.5*▲	7.3 ± 1.2*
	D group	4.2 ± 1.8	5.7 ± 1.2	10.5 ± 1.7*	15.2 ± 2.7*△	13.6 ± 3.5*△	12.3 ± 2.8*△
	E group	4.0 ± 1.5	4.8 ± 2.4	8.8 ± 2.5*	10.6 ± 2.1*▲*	9.2 ± 3.1*▲*	6.6 ± 1.7▲*
CRE (μmol · L <sup>-1</sup> )	A group	62.1 ± 5.7	69.4 ± 6.5	63.6 ± 7.3	66.3 ± 7.2	64.2 ± 7.2	67.5 ± 8.7
	B group	64.6 ± 4.2	78.2 ± 4.2	93.8 ± 5.2	145.1 ± 8.4**	127.5 ± 7.7**	116.3 ± 9.8*
	C group	62.7 ± 3.8	65.3 ± 4.3	78.5 ± 6.4	105.6 ± 8.5*▲	73.4 ± 8.2▲▲	68.6 ± 7.3▲▲
	D group	61.8 ± 5.1	66.5 ± 5.9	86.3 ± 5.8	139.5 ± 8.7*△	122.7 ± 8.5*△	105.3 ± 9.8
	E group	63.5 ± 5.3	64.3 ± 4.8	72.6 ± 6.3	98.7 ± 8.4*▲▲*	68.8 ± 7.3*▲*	65.5 ± 5.8▲▲*

注:与 A 组相比 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01; ▲与 B 组相比 P < 0.05, ▲▲P < 0.01; 与 C 相比 △P < 0.05, △△P < 0.01; 与 D 组相比 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

Note: \* vs Group A \*P < 0.05, \*\*P < 0.01. vs Group B ▲P < 0.05, ▲▲P < 0.01. vs Group C △P < 0.05, △△P < 0.01. vs Group D \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

## 2.4 血常规变化

血常规结果表明(见图 1),静脉泵入 LPS 后, B、C 和 D 和 E 组 3 h~6 h WBC 数目与 A 组相比明显下降( $P < 0.01$ ),6 h 后开始上升,至 24 h 后骤然升高。24 h~72 h, B、C 和 D 和 E 四组 WBC 数目与 A 组相比明显升高( $P < 0.01$ )。48 h~72 h, B、C、D 和 E 四组间 WBC 数目相比, E 组较其他三组明显降低( $P < 0.01$ ), C 组较 B 组明显降低( $P < 0.05$ ), C 组较 D 组 WBC 数目虽有所降低,但无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果表明,乌司他丁联合血必净尽管未能有效地干预内毒素诱导的 MODS WBC 数目骤然降低或升高,但对多脏器损伤的炎症反应具有明显的抑制作用。

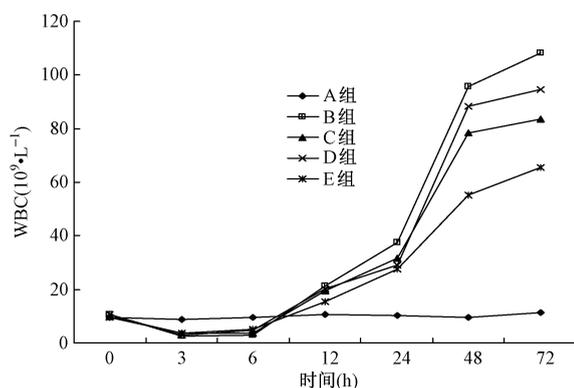


图 1 不同时间点各组 WBC 的变化

Fig. 1 The change of WBC in each group at different time

## 3 讨论

MODS 动物模型是研究 MODS 发病机制和临床防治的基础,同时也是研究的一个难点。MODS 是多因素诱发的临床综合征,发病机制复杂,再加上治疗因素的干扰,使得模拟 MODS 的病理和临床特征变化十分困难。因此,建立简单且符合临床实际的 MODS 动物模型一直是国内外学者探索的课题。内毒素介导的 MODS 模型具有致伤因素单一、造模方法简便快捷、结果便于分析等优点。大鼠、兔、绵羊和犬等动物均可用于建立 MODS 模型<sup>[9-12]</sup>,但不同动物对 LPS 敏感性不同,而绵羊是复制 MODS 模型较为理想的动物,在小剂量 LPS 作用下就能形成 SIRS,继而诱发 MODS<sup>[13]</sup>。另一方面,绵羊为大型动物,便于实验观察血流动力学、氧代谢和肺机械力学的改变,而且其病理生理变化与人相近<sup>[14]</sup>。因此,本研究选择静脉泵入小剂量 LPS 建立绵羊

## MODS 模型。

UTI 是于 1909 年由 Beuer 和 Reich 在人尿液中发现,在脂多糖诱导的炎症反应中,UTI 通过调节细胞炎症因子以保护器官免受损伤<sup>[15]</sup>。1985 年正式应用于临床<sup>[16]</sup>。主要用于治疗急性胰腺炎、急性肺损伤、ARDS、SIRS 以及减轻围术期脏器功能的损伤等<sup>[17]</sup>。它是一种单链多肽糖蛋白,具有广谱的酶抑制作用,既能抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、弹力蛋白酶、缓激肽等多种蛋白分解酶,又能有效抑制磷脂酶,还能稳定细胞膜和溶酶体膜,清除氧自由基,减少炎症因子的释放和具有免疫调节作用。血必净注射液属国家中药保密品种,其有效成分提取自红花、赤芍、川芎、丹参、当归中,包括红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、阿魏酸、芍药苷、原儿茶醛等,由我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授根据“三证三法”辨证原则及“菌毒并治”理论<sup>[18]</sup>,以王清任血府逐瘀汤组方为基础研制的静脉制剂,具有活血化瘀、扶正固本、清热解毒、菌毒并治等功效。在各脏器损伤的治疗中发挥了拮抗内毒素、清除氧自由基<sup>[19-21]</sup>、保护血管内皮<sup>[22,23]</sup>、抗炎性介质<sup>[24-27]</sup>、调节免疫功能<sup>[28,29]</sup>等作用。血必净通过抑制中性粒细胞在肺内集聚、过度活化、呼吸爆发,减少氧自由基,从而急性肺损伤起到了一定的保护作用。同时,它能够有效改善慢性肺心病心功能不全患者的血液流变性,提高 PaO<sub>2</sub>、降低 PaCO<sub>2</sub>,改善呼吸状态,改善心脏收缩功能<sup>[30]</sup>。本研究正是基于二者的上述作用将其联合应用对 LPS 诱导的 MODS 进行防治研究。

本研究静脉泵入 LPS 后,从模型组绵羊的体征表现、死亡率、PaO<sub>2</sub> 及血清生化指标和 WBC 数目明显改变的结果表明,成功地建立了绵羊 MODS 模型。同时表明,乌司他丁联合血必净较其单独应用能明显改善 LPS 诱导的动物体征表现、降低死亡率、早期应用对肺功能有所改善。血清生化指标结果表明,单独应用乌司他丁及其联合血必净,在不同时间点均能明显降低 AST、ALT、TBIL 和 CRE 的水平( $P < 0.05$ ),而血必净未能明显降低这四者的水平。表明乌司他丁能有效地拮抗内毒素,防治肺、肝、肾等脏器的损伤。至于单独应用血必净为何未能达到明显的干预效果?可能是其应用剂量及时机不妥,这有待进一步的研究。

血常规变化趋势表明,静脉泵入 LPS 后,WBC 数呈“勺型”波动变化,B、C、D 和 E 四组 3 h~6 h 均

明显下降( $P < 0.01$ ), 6 h 后开始上升, 至 24 h 后骤然升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 这与有关文献报道一致<sup>[31,32]</sup>。这可能是 LPS 对 WBC 具有急剧杀伤作用或抑制 WBC 的增殖, 使得 WBC 数目在短时间内明显下降。之后形成的 SIRS 又使得 WBC 数目急剧升高。同时, 48 h ~ 72 h 这四组组间 WBC 数目相比, 乌司他丁联合血必净组(E 组)较其他三组明显降低( $P < 0.01$ )。可能是二者通过抑制炎症反应的程度, 减少了应激性 WBC 升高, 进而减轻了 LPS 造成的损伤。

本研究结果表明, 二者联合应用能减轻内毒素所致的绵羊 MODS 的肺、肝、肾等脏器的损伤, 减轻内毒素继发的全身炎症反应, 早期应用有助于降低 MODS 的病死率, 但血必净的剂量及给予时机有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Marshall, JC. SIRS and MODS : What is their relevance to the science and practice of intensive care[J]. Shock, 2000,14(6) : 586 - 589.
- [ 2 ] Watanabe T, Sato Y, Ichida T, *et al* . Comparison of urinary ulinastatin levels between donors and recipients immediately following adult living related donor liver transplantation [ J ]. Transplant proceedings, 2003, 35(1) :76 - 77.
- [ 3 ] 张晔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002,9(1) :21 - 23.
- [ 4 ] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002,14(8) :489 - 491.
- [ 5 ] 郭凤梅, 邱海波, 周韶霞, 等. 急性呼吸窘迫综合征绵羊模型的建立[J]. 中国危重病急救医学, 2001,13(2) :95 - 98.
- [ 6 ] 王春雨, 凡春玲, 罗晓红, 等. 内毒素致多脏器功能障碍综合征绵羊模型的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2011,21(8) :49 - 52.
- [ 7 ] 胡森, 盛志勇, 周宝桐, 等. 双相迟发多器官功能不全综合征(MODS)动物模型的研究[J]. 中华创伤杂志, 1996,12(2) : 102 - 106.
- [ 8 ] Beraud G R, Artigas A, Brigham K L, *et al* . The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanism, relevant, outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994,149(3pt1) :818 - 824.
- [ 9 ] 段绍斌, 李学雄, 姚华, 等. 多器官功能障碍综合征时血管内皮细胞损伤的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010,33(3) :271 - 274.
- [ 10 ] 卢媛媛, 尹文, 虎晓岷. 家兔失血性休克并内毒素诱发多器官功能障碍综合征模型制备[J]. 江苏医药, 2005,31(6) :448 - 450.
- [ 11 ] 任添华, 牛驰, 任爱民, 等. MODS 动物模型组织氧代谢的变化特征[J]. 首都医科大学学报, 2008,29(3) :308 - 310.
- [ 12 ] Nolan B, Collette H, Baker S, *et al* . Inhibition of neutrophil apoptosis after severe trauma is NF kappa beta dependent [J]. Trauma, 2000,48(4) :599 - 605.
- [ 13 ] 胡森, 盛志勇, 周宝桐. MODS 动物模型研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 1999,11(8) :504 - 507.
- [ 14 ] Mustered RA, Fisher J, Hayman S, *et al* . Cardiopulmonary response to pseudomonas septicemia in swine: an improved model of the adult respiratory distress syndrome[J]. Lab Animal Sci, 1989, 39(1) :37 - 43.
- [ 15 ] Innoue K, Takan H, Shimada A, *et al* . Urinary trypsin inhibitor protects against systemic inflammation induced by lipopolysaccharide [ J ]. Mol pharmaeol, 2005, 67(3) : 673 - 680.
- [ 16 ] Mutsumi M, Mizobuchi S, Kaku, R, *et al* . Changes of urinary trypsin inhibitor in blood and urine, as well as serum cytokines in living related liver transplantation [ J ]. Masui, 2003, 52(3) : 251 - 256 .
- [ 17 ] Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, *et al* . Antioxidative role of urinary trypsin inhibitor in acute lung injury inducing by lipopolysaccharide [J]. Int J Mol Med, 2005,16(6) :1029 - 1033 .
- [ 18 ] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”-关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学, 2005,17(11) :641 - 643.
- [ 19 ] 马巍, 杨季红, 马静, 等. 血必净对大鼠肝缺血-再灌注后急性肺损伤的保护作用[J]. 河北医药, 2008,30(2) :142 - 143.
- [ 20 ] 马俊清, 路伟, 黄杨, 等. 血必净注射液对百草枯刺激的大鼠肺微血管内皮细胞损伤的保护作用 [ J ]. 中国急救医学, 2008,28(9) :808 - 812.
- [ 21 ] 林福清, 邓小明, 朱科明. “血必净”注射液对急性炎症综合征患者中性粒细胞功能的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2007,28(6) :86 - 89.
- [ 22 ] 张淑文, 孙成栋, 文燕, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清内毒素及脾脏特异性免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007,14(2) :91 - 94.
- [ 23 ] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002,14(8) :489 - 491.
- [ 24 ] 王强, 姚咏明, 王文江, 等. 血必净注射液对烫伤大鼠肺组织高迁移率蛋白 B1 表达的影响及意义 [ J ]. 解放军医学杂志, 2007,32(4) :374 - 376.
- [ 25 ] 刘达兴, 卢斌, 梁贵友, 等. 静脉滴注血必净对体外循环肺损伤的保护作用研究 [ J ]. 中国药房, 2008, 19(24) : 1860 - 1862.
- [ 26 ] 张云杰. 血必净注射液对小肠缺血再灌注大鼠血清细胞因子的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2008,32(6) :502 - 505.
- [ 27 ] 袁雪松, 卞晓星, 戚传平. 血必净对大鼠外伤性脑损伤后血清 S-100 $\beta$  和 IL-6 水平的影响 [ J ]. 江苏大学学报(医学版), 2009,19(1) :35 - 38.

## 参考文献:

- [ 1 ] 钟南山. 支气管哮喘基础与临床(第 1 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2006 :448 - 464.
- [ 2 ] 范晓艳,张焕萍. p-ERK1/2 及 ERK2mRNA 在哮喘大鼠气道中的表达变化[J]. 中国比较医学杂志,2008,18(3):14 - 18.
- [ 3 ] Song Y, Wu C, Qi H. Effect of  $1,25-(OH)_2D_3$  (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells[J]. *Respirology*,2007,12(4):486 - 494.
- [ 4 ] Mathiesen S, Bahulayan A, Holz O, et al. MAPK pathway mediates muscarinic receptor-induced human lung fibroblast proliferation[J]. *Life Sci*,2007,8(24):2259 - 2262.
- [ 5 ] 宋颖芳,戚好文,吴昌归.  $1,25(OH)_2D_3$  对哮喘小鼠气道重塑及基质金属蛋白酶-9 表达的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2008,13(3):3 - 5.
- [ 6 ] Yamaguchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Sputum levels of transforming growth factor  $\beta_1$  in asthma: relation to clinical and computed tomography findings [J]. *J Investing Allergol Clin Immunol*,2008,18(3):202 - 206.
- [ 7 ] B. B. Araujo, M. Dolhnikoff, L. F. F. Silva. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma [J]. *Eur Respir J*,2008,32(9):61 - 69.
- [ 8 ] I. Kucharewicz A, Mogie lnicki I, Kasacka W, et al. Plasmin System Regulation in an Ovalbumin-Induced Rat Model of Asthma [J]. *Arch Allergy Immunol*,2008,147(6):190 - 196.
- [ 9 ] Ozlem Yilmaz Ozbek, M. D, F. Belgin Atac, Ph. D, Ersin Ogus, Ph. D, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish children with asthma and allergic rhinitis [J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2009, 2(1):13 - 19.
- [ 10 ] Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010,9(3):105 - 133.
- [ 11 ] Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(6):875 - 882.
- [ 12 ] Ruth Wu-Wong J, Nakane M, Ma J, Cook AL. Vitamin D analogs down-regulate plasminogen activator inhibitor-1 in human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Thromb Haemost*, 2005,3(7):1545 - 1546.

[修回日期]2011-12-13

## (上接第 27 页)

- [28] 孙军平,汪建新,郭丽娜,等. 内毒素致兔急性肺损伤及血必净保护作用[J]. 军医进修学院学报,2009,30(1):102 - 104.
- [29] 高红梅,常文秀,曹书华. “血必净”注射液对内毒素刺激的内皮细胞的影响[J]. 中国急救医学,2005,25(6):437 - 438.
- [30] 孙正达,沈建明,沈蕾. 血必净注射液改善脓毒症大鼠心脏功能的作用[J]. 复旦大学学报(医学版),2008,35(2):208 - 211.
- [31] 任添华,姜悦,任爱民,等. 单相速发型多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J]. 首都医科大学学报,2005,26(4):479 - 481.
- [32] 平易,刘骏峰,谢琼红,等. 内毒素介导的多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J]. 中国临床医学,2009,16(2):287 - 290.

[修回日期]2011-12-20