

## • 实验研究 Experiment research •

## 尿激酶动静脉溶栓治疗犬急性肺动脉栓塞的对照研究

刘海日, 施海彬, 刘 圣, 周春高, 王成虎, 李麟荪

【摘要】 目的 评价动脉内尿激酶(UK)溶栓治疗犬急性肺动脉栓塞的安全性和有效性。方法 用犬自体血栓建立选择性急性肺动脉栓塞模型,24 只犬随机分为动脉溶栓组(30 min 内经导管注入 UK 10 000 u/kg)、静脉溶栓组(2 h 内经静脉滴入 UK 20 000 u/kg)及对照组(2 h 内经静脉滴入生理盐水 100 ml),每组 8 只。监测其平均肺动脉压(PAMP)、血气分析( $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ )、凝血指标(PT、APTT)和 D-二聚体(D-D)以及肺动脉造影复查。结果 溶栓后 2 h 三组 PAMP、 $\text{PaO}_2$  及 D-D 值比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),溶栓后 4 h 动脉组与静脉组的 PAMP、 $\text{PaO}_2$  及 D-D 值比较无差异( $P > 0.05$ )。造影复查显示:动脉组比静脉组能更快溶解血栓,恢复肺组织血供。结论 动脉溶栓较静脉溶栓所需的 UK 剂量小,并能更快降低肺动脉压、提高动脉血氧分压,恢复肺组织血流。

【关键词】 肺动脉栓塞;溶栓;动脉或静脉;尿激酶

中图分类号:R543.2 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2007)-08-0553-04

**Comparative study of intraarterial and intravenous thrombolysis with urokinase in canine models of acute pulmonary arterial embolism** LIU Hai-ri, SHI Hai-bin, LIU Sheng, ZHOU Chun-gao, WANG Cheng-hu, LI Lin-sun. Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficiency and safety of intraarterial thrombolysis with urokinase (UK) in canine models of acute pulmonary arterial embolism. **Methods** 24 Canine models of selective acute pulmonary artery embolism with autologous blood clot were divided randomly into 3 groups (each with 8 dogs): intraarterial thrombolytic group (10 000 u/kg of UK infused in 30 min), intravenous thrombolytic group (20 000 u/kg of UK infused in 2 h) and control group (100 ml of saline infused in 2 h). The value of pulmonary arterial mean pressure (PAMP), blood gas analysis ( $\text{PaO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$ ), coagulation index (PT and APTT) and D-dimer were tested at 2 h, 4 h after the thrombolytic procedure and pulmonary arterial angiography was repeated. **Results** Comparing the levels of PAMP,  $\text{PaO}_2$  and D-dimer, showed significant difference in the 3 groups ( $P < 0.05$ ) at 2 h after thrombolysis but revealed no meaningful difference between the intraarterial and intravenous thrombolytic groups at 4 h. The post-thrombolytic pulmonary artery angiography indicated that intraarterial method obtained faster in thrombolysis and recovery of blood supply than the intravenous one. **Conclusion** Intraarterial thrombolysis needs less dose of UK, restores decreases the level of PAMP, elevates the level of  $\text{PaO}_2$  and blood supply restores more rapidly than the intravenous one. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 553-556)

【Key words】 Pulmonary artery embolism; Thrombolysis, intraarterial or intravenous; Urokinase

肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是临床常见急症, 发病率和病死率均较高, 若不经治疗, 其病死率可达 30%<sup>[1]</sup>。溶栓是主要的治疗

方法之一, 临床常用的溶栓药物是尿激酶 (urokinase, UK), 目前静脉溶栓法常使用 2 h 溶栓方案<sup>[2]</sup>。本研究通过建立选择性急性肺动脉栓塞 (pulmonary artery embolism, PAE) 模型, 比较经动脉和静脉途径给予 UK 进行溶栓的效果, 评价动脉内 UK 溶栓治疗犬急性 PAE 的安全性和疗效。

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科 (第一作者现在江苏省泰州市人民医院介入科)

通讯作者: 施海彬

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

选择健康杂种犬 25 只 (由本院动物中心提供), 体重 ( $12.5 \pm 2.0$ ) kg, 雌雄不限, 建立选择性 PAE 模型 24 只, 随机分为动脉溶栓组、静脉溶栓组和对照组, 每组 8 只。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验动物制备** 实验犬术前禁食 12 h。以 3% 戊巴比妥钠 20 ~ 30 mg/kg 肌肉注射实施全麻, 依据角膜反射消失及呼吸节律控制麻醉深度。经皮穿刺右颈外静脉, 置入 6 F 血管鞘, 引入 6 F Cobra 导管至左下肺动脉, 用于左下肺动脉造影和注栓, 以及其后的动脉溶栓和造影复查; 再经皮穿刺右股静脉, 置入 5 F 导管鞘, 用于肺动脉造影、测压及静脉溶栓; 另外, 经右股动脉穿刺途径行血气分析。

**1.2.2 PAE 模型建立** 静脉采集实验犬血液 20 ~ 30 ml ( $2 \text{ ml/kg}$ ), 加入含凝血酶 400 u 的消毒玻璃平皿中, 室温下静置 2 h。将形成之凝血块切成  $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  小血块, 弃血清后混以生理盐水备用。经颈外静脉置入的 6 F Cobra 导管注入小血块, 30 min 内注栓完毕; 再分别作左下肺动脉和肺动脉造影并测量肺动脉平均压 (PAMP), 使 PAMP 值大于正常值  $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ , 并保持 1 h 稳定不变。

**1.2.3 溶栓方案** 动脉溶栓组给予 UK 1 万 u/kg, 以 60 ml 生理盐水稀释后于 30 min 内经导管注入; 静脉溶栓组给予 UK 2 万 u/kg, 以 100 ml 生理盐水稀释后于 2 h 内经静脉鞘滴入; 对照组用 100 ml 生理盐水于 2 h 内经静脉鞘滴入。各组均不用肝素。

**1.2.4 监测指标** 分别于栓塞前、栓塞后、溶栓后 2、4 h 监测以下指标: ①血流动力学: PAMP; ②血气分析:  $\text{PaO}_2$  和  $\text{PaCO}_2$ ; ③凝血和纤溶指标: 采用 ACL6000 血凝仪, 测定凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和 D-二聚体 (D-D, ELISA 法); ④肺动脉造影: 观察比较肺动脉栓塞模型建立及溶栓前后造影表现, 并将溶栓后肺动脉造影结果分为: 0 级, 造影恢复正常; 1 级, 血流量仍见中度减少 (血管狭窄  $< 50\%$ ); 2 级, 血流量仍见重度减少 ( $> 50\%$ ); 3 级, 血流仍见完全阻断。

### 1.3 统计方法

使用 SPSS 12.0 统计学软件, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。计数资料行秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血流动力学变化

栓塞后溶栓前 3 组 PAMP 值均比栓塞前有明显升高,  $P < 0.05$ 。栓塞前各组方差分析  $F = 0.012$ ,  $P = 0.988$ ; 溶栓前各组方差分析  $F = 0.070$ ,  $P = 0.932$ 。溶栓后 2 h 各组方差分析  $F = 11.279$ ,  $P < 0.05$ ; 两两比较中, 对照组与静脉组  $P = 0.128$ , 动脉组与静脉组、动脉组与对照组比较  $P < 0.05$ 。溶栓后 4 h 各组方差分析  $F = 34.780$ ,  $P < 0.05$ ; 两两比较中, 动脉组与静脉组  $P = 0.817$ , 余者  $P < 0.05$ 。动脉组栓塞前与溶栓后 4 h 比较, PAMP 值无差异 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 血气分析

**2.2.1  $\text{PaO}_2$**  3 组栓塞后溶栓前与栓塞前比较  $\text{PaO}_2$

表 1 各组溶栓前后 PAMP、血气分析、血浆凝血及纤溶指标的数值表 ( $\bar{x} \pm s$ )

测量时间	PAMP (cmH <sub>2</sub> O)	$\text{PaO}_2$ (mmHg)	$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	PT (S)	APTT (S)	D-dimer (mg/L)
对照组						
栓塞前	$24.45 \pm 3.88$	$92.63 \pm 4.07$	$39.65 \pm 2.22$	$10.97 \pm 1.01$	$23.16 \pm 2.71$	$0.019 \pm 0.009$
溶栓前	$45.02 \pm 3.19$	$70.20 \pm 4.47$	$31.28 \pm 2.01$	$10.96 \pm 0.92$	$23.17 \pm 3.38$	$0.107 \pm 0.012$
溶栓后 2 h	$42.56 \pm 3.06$	$73.92 \pm 4.23$	$34.66 \pm 2.49$	$10.87 \pm 0.93$	$23.10 \pm 2.36$	$0.290 \pm 0.037$
溶栓后 4 h	$39.53 \pm 3.26$	$83.41 \pm 4.05$	$40.00 \pm 2.25$	$10.92 \pm 0.94$	$23.28 \pm 2.44$	$0.563 \pm 0.081$
动脉溶栓组						
栓塞前	$24.75 \pm 4.11$	$92.25 \pm 4.80$	$39.82 \pm 1.97$	$10.96 \pm 0.92$	$22.82 \pm 2.95$	$0.020 \pm 0.009$
溶栓前	$44.76 \pm 4.13$	$69.12 \pm 4.16$	$31.37 \pm 1.78$	$10.93 \pm 0.87$	$22.77 \pm 2.70$	$0.108 \pm 0.011$
溶栓后 2 h	$33.72 \pm 4.53$	$85.03 \pm 4.77$	$35.57 \pm 2.02$	$13.01 \pm 1.06$	$29.02 \pm 2.38$	$1.068 \pm 0.071$
溶栓后 4 h	$26.25 \pm 4.11$	$91.95 \pm 4.71$	$39.83 \pm 2.16$	$13.96 \pm 1.14$	$30.63 \pm 2.52$	$0.528 \pm 0.039$
静脉溶栓组						
栓塞前	$24.61 \pm 3.78$	$91.27 \pm 3.62$	$39.65 \pm 2.14$	$10.81 \pm 1.02$	$24.17 \pm 2.26$	$0.022 \pm 0.008$
溶栓前	$44.35 \pm 3.50$	$69.43 \pm 3.07$	$30.78 \pm 1.61$	$10.83 \pm 1.00$	$23.93 \pm 2.28$	$0.110 \pm 0.011$
溶栓后 2 h	$39.56 \pm 3.61$	$79.36 \pm 3.76$	$34.36 \pm 1.66$	$13.07 \pm 0.96$	$30.83 \pm 2.31$	$0.631 \pm 0.054$
溶栓后 4 h	$26.67 \pm 3.42$	$91.33 \pm 3.20$	$39.87 \pm 2.00$	$13.65 \pm 0.90$	$32.73 \pm 2.15$	$0.584 \pm 0.070$

值均有明显下降,  $P < 0.05$ 。栓塞前各组方差分析  $F = 0.224, P = 0.801$ ; 溶栓前各组方差分析  $F = 0.157, P = 0.856$ 。溶栓后 2 h 各组方差分析  $F = 13.506, P < 0.05$ , 其中两两比较  $P$  值均  $< 0.05$ 。溶栓后 4 h 各组方差分析  $F = 11.109, P < 0.05$ ; 两两比较中, 动脉组与静脉组  $P = 0.765$ , 余者  $P < 0.05$ 。动脉和静脉两组各自栓塞前与溶栓后 4 h 比较,  $P$  值均  $> 0.05$ 。

2.2.2  $\text{PaCO}_2$   $\text{PaCO}_2$  值 3 组组间同时相方差分析无差异, 各组栓塞前与溶栓前、溶栓后 2 h 比较有差异, 栓塞前与溶栓后 4 h 比较均无差异(表 1)。

### 2.3 凝血和纤溶指标

2.3.1 PT、APTT PT 和 APTT 值 3 组栓塞后溶栓前与栓塞前比较,  $P$  值均大于 0.05, 各组方差分析亦无差异。溶栓后 2 h 和 4 h 各组方差分析有差异, 动脉组和静脉组比较  $P > 0.05$ ; 两组组内与栓塞前比较均有延长,  $P$  均  $< 0.05$ 。

2.3.2 D-D 3 组栓塞前、溶栓前和溶栓后 4 h 各时

相 D-D 方差分析无差异; 溶栓后 2 h 方差分析  $F = 383.03, P < 0.05$ ; 静脉组溶栓后 2 h 与 4 h 比较  $P > 0.05$ , 其余各组组内不同时相比较  $P$  值均小于 0.05 (表 1)。

### 2.4 肺动脉造影

栓塞前分别行肺动脉主干及左肺动脉造影显示: 主干和其分支显影良好, 肺组织血流正常(图 1); 栓塞后造影显示: 左下肺动脉主干闭塞, 断端呈杯口状或弧形, 闭塞近端肺动脉明显扩张(图 2)。动脉溶栓后造影显示: 左下肺动脉主干及其分支基本开通, 扩张之近端左肺动脉主干渐见恢复(图 3); 静脉溶栓后 4 h 造影显示: 左下肺动脉主干及其分支部分开通(图 4)。溶栓后 3 组间比较,  $P$  值均小于

表 2 各组治疗后肺动脉造影结果比较

组 别	0级	1级	2级	3组
对照组	0	0	4	4
动脉溶栓组	2	5	1	0
静脉溶栓组	0	3	5	0



图 1 栓塞前肺动脉造影正位示主干及其分支显影正常

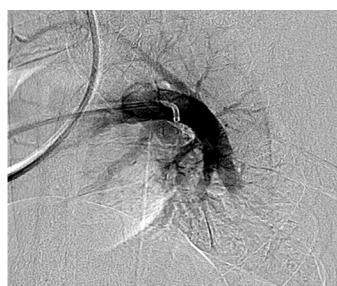


图 2 栓塞后左肺动脉造影示: 左下肺动脉闭塞, 断端呈杯口状, 闭塞近端肺动脉明显扩张



图 3 动脉溶栓后左肺动脉造影示: 左下肺动脉主干及其分支基本开通



图 4 静脉溶栓后 4 h 左肺动脉造影示: 左下肺动脉主干及其分支部分开通

0.05(表 2)。

## 3 讨论

PAE 为临床常见急症, 溶栓是主要治疗方法之一。王锋等<sup>[3]</sup>报道 PTE 的静脉 2 h 溶栓方案的溶栓率, 明显高于 12 h 方案。Tapson 等<sup>[4]</sup>于动物实验中将溶栓药物注入血栓内, 使溶栓药物与栓子的接触面积增加, 溶栓速度和效果可得到提高。经肺动脉导管溶栓比较静脉溶栓, 具有以下优点: 起效迅速、剂量较小和出血并发症较少, 已有学者作过与静脉溶栓疗效的对比报道<sup>[5]</sup>。

国内外对 PAE 的研究多选用犬、猪或兔建立模型<sup>[6-8]</sup>, 常采用自体血栓体外注入法, 实验条件易于控制至标准化。通过犬右颈外静脉穿刺引入导管至左下肺动脉主干, 于透视监视下缓慢半小时内将栓子注入直到左下肺动脉主干完全截断, 并保持肺动

脉平均压大于栓塞前 20 cm  $\text{H}_2\text{O}$ , 从而建成稳定的选择性 PAE 模型。本实验结果表明, 依据实验动物个体不一注入不同剂量的血栓以使左下肺动脉主干闭塞, 更易于影像学比较及溶栓效果评定。造影结果显示, 动脉溶栓比静脉溶栓能够更快地溶解血栓, 恢复肺组织血流。

PAMP 值于溶栓后 2 h 动脉组与静脉组、对照组比较有明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而静脉组与对照组无差异 ( $P > 0.05$ ); 溶栓后 4 h 动脉组、静脉组与对照组比较均有明显降低, 而动脉组与静脉组比较无差异 ( $P > 0.05$ ); 动脉组溶栓后 4 h 的 PAMP 值与栓塞前比较已无差异。PaO<sub>2</sub> 值于溶栓后 2 h 3 组间比较有差异, 动脉组比静脉组的氧分压提高更快; 溶栓后 4 h 动脉组与静脉组比较无差异 ( $P > 0.05$ ), 两组的 PaO<sub>2</sub> 值与栓塞前比较也无差异。尿激酶溶栓效果与剂量、给药时间及浓度密切相关<sup>[3]</sup>。动脉溶栓给



药时间短、药物浓度高,药物与栓子的接触面积增加,溶栓作用强而集中,因而,溶栓后 2 h PAMP 和  $\text{PaO}_2$  值均较静脉溶栓明显改善。溶栓后 4 h 两者的 PAMP、 $\text{PaO}_2$  值比较无明显差异,可能与静脉溶栓剂量大、溶栓后 4 h 已达到溶栓高峰以及某些神经体液因素作用有关<sup>[9-11]</sup>。 $\text{PaCO}_2$  值于栓塞后明显降低且随着溶栓的进行逐渐恢复,3 组同时相比较无差异,估计可能与麻醉及栓塞后犬过度通气有关。

D-D 是交联纤维蛋白于纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为特异性纤溶过程标记物。血浆 D-D 检测对肺动脉栓塞诊断的敏感性很高,但特异性较差<sup>[12,13]</sup>。PAE 后,D-D 动态变化可反映 PAE 的存在和其纤溶程度,在一定程度上可反映体内血栓的溶解量与速度,有很高的阴性预测价值,可以此排除肺动脉栓塞<sup>[14]</sup>。D-D 于栓塞前血浆中几乎检测不到,栓塞后立即明显升高,反映犬体内纤溶已启动;对照组于各时相呈逐渐上升趋势,在栓塞后 4 h 达最高值;动脉组于溶栓后 2 h 达顶峰,4 h 后回落但仍维持较高水平;静脉组溶栓后 2 h 明显升高,与 4 h 后比较无差异。3 组与溶栓后 2 h 比较有显著差异,与溶栓后 4 h 比较无差异。本实验结果表明:动脉组溶栓速度快,溶栓后 2 h 血栓溶解量大;而静脉组血栓溶解呈均匀过程;4 h 后,3 组的纤溶程度相似。PT 和 APTT 值于溶栓后各时相中动脉组与静脉组比较无差异,但两组与对照组比较均明显延长。

本实验结果显示:动脉溶栓方案较静脉 2 h 溶栓方案所需的溶栓剂剂量小、溶栓速度快,能更快地降低肺动脉压、恢复血氧分压,对发病初期危重的急性肺动脉栓塞患者临床表现的改善和维持血流动力学稳定有积极意义;而且,两组均未出现出血并发症。本研究所采用的栓子均为新鲜血栓,而临床上栓子成分差别较大;而且,相对于人体于形成 PAE 时常有高凝状态和凝血机制失衡,本实验模型未能体现,为其不足之处。另外,本研究是在特定实验条件(控制注入的栓子量、溶栓剂量及用法等)下进行实验犬的对比研究,在凝血、纤溶系统和对 UK 的反应等方面仍与人类有所不同,是今后的实验和临床研究中值得进一步思考和验证的问题。

#### [参 考 文 献]

[1] Uflacker R. Intervention therapy for pulmonary embolism[J]. J

Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 147 - 164.

- [2] 李利红,王 辰,陈世伦,等. 不同溶栓方案治疗肺栓塞时凝血纤溶变化的实验研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2005, 4: 221 - 224.
- [3] 王 锋,王 辰,王 铁,等. 用放射性血栓肺血栓栓塞症动物模型研究不同尿激酶溶栓方案的效果[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 93 - 96.
- [4] Tapson VF, Gurbel PA, Witty LA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli: rapid low-dose intraembolic therapy[J]. Chest, 1994, 106: 1558 - 1562.
- [5] 杨 玲,王 佳,林建海. 急性肺栓塞性肺高压局部溶栓和全身溶栓的比较[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14: 402 - 404.
- [6] Burke SE, Lubbers NL, Nelson RA, et al. Profile of recombinant pro-urokinase given by intraarterial versus intravenous routes of administration in a canine thrombosis model [J]. Thromb Haemost, 1999, 81: 301 - 305.
- [7] Ghuysen A, Lambermont B, Dogne JM, et al. Effect of BM-573 [N-Terbutyl-N' -[2-(4' -methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urea], a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist, in a porcine model of acute pulmonary embolism [J]. J Pharmacol Exe Ther, 2004, 310: 964 - 972.
- [8] 梁心平,刘秀文,汤仲明.  $^{125}\text{I}$ -血栓致兔肺栓塞模型评价药物溶栓作用方法的改进和应用 [J]. 解放军药学报, 2004, 27: 14-18.
- [9] Lee JH, Chum YG, Lee IC, et al. Pathogenic role of endothelin 1 in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 1282 - 1287.
- [10] Kaneko ET, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158: 917 - 923.
- [11] Jougasaki M, Burnett JC. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology[J]. Life Sci, 2000, 66: 855 - 872.
- [12] Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159: 1445 - 1449.
- [13] Mavromatis BH, Kessler CM. D-Dimer testing: the role of the clinical laboratory in the diagnosis of pulmonary embolism[J]. J Clin Pathol, 2001, 54: 664 - 668.
- [14] Gosselin RC, Owings JT, Utter GH, et al. A new method for measuring D-dimer using immunoturbidometry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 8: 715 - 721.

(收稿日期:2007-02-08)