

DCA降低家兔血乳酸值的实验研究

江 敏 王学林 张 辉 祖新琳 苏露晖 伊德林(沈阳市 110031 沈阳医学院基础部)

摘要 目的:为研究 Dichloroacetate(DCA)降低血乳酸的疗效。方法:采用作者改良的 BarKer 氏法观测正常及高乳酸血症(HLA)家兔血乳酸值在接受 DCA 后的动态变化。结果:静脉注射 DCA(50mg/kg)后 15 及 30min 时,正常($P < 0.05$)与 HLA 家兔血乳酸值($P < 0.01$)均显著下降。结论:DCA 具有降低血乳酸的作用。

关键词 Dichloroacetate ;乳酸 ;高乳酸血症

Experimental study of DCA reducing lactic acid content in rabbits blood

Jiang Min(Jiang M) ,Wang Xuelin(Wang XL) ,Zhang Hui(Zhang H) ,*et al*(Department of Basal Medicine , Shenyang Medical College ,Shenyang 110031)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the therapeutic effect of DCA to decrease blood lactic acid. **METHOD:**The dynamic changes of blood lactic acid in normal and lactice mia rabbits were observed after DCA was administrated by BarKer's method(ameliorated by us) .**RESULTS :**DCA(50mg/kg) declined blood lactic acid content in lactice mia($P < 0.01$) and normal rabbits($P < 0.05$) after the intravenous injection of DCA for 15 or 30 minutes .**CONCLUSION:**DCA has the action to decrease blood lactic acid .

KEY WORDS dichloroacetate ,lactic acid ,hyperlactice mia

目前临床常用纠正酸中毒(纠酸)药剂 NaHCO_3 及乳酸钠的应用,由于其副作用而受到限制,在过去十余年间国外不少学者对二氯乙酸盐(Dichloroacetate ,DCA)的纠酸及其它作用进行了大量研究并积累了一些资料^[1]。本研究通过静脉注射 DCA 后正常与高乳酸血症

(HLA)家兔血乳酸(LA)的动态变化,旨在为 DCA 纠酸的临床应用提供有用资料。目前国内尚无此报道,且本研究与国外检测血 LA 方法不同。

1 材料与方法

1.1 实验对象与试剂

1.1.1 实验动物 挑选 51 只体重(2.0±0.5)kg 纯系新西兰白色家兔(雌雄不严格要求),分为两大组:(1)HLA 组:(a)按每公斤体重静脉注射 4.25% 2ml LA 溶液,不给予 DCA 的 20 只家兔为 HLA 对照组;(b)按每公斤体重静脉注射 4.25% 2.0ml LA 溶液,即刻再静脉注射 50mg/kg DCA 溶液的 21 只家兔为 HLA 实验组;(2)正常组:均不注入 LA 溶液。按每公斤体重静脉注射 50mg DCA 溶液 10 只家兔,测定静脉注射 DCA 前及后的血 LA 值,分别为正常对照组与正常实验组,后者只作静脉注射 DCA 前后血 LA 值自身比较,不与 HLA 对照组或 HLA 实验组之间作组间比较,故实验样本数较少;而 HLA 实验组与 HLA 对照组之间作相应同一时刻血 LA 值的组间比较。以上各组凡静脉注射 DCA 溶液者均检测静脉注射 DCA 前及后 15 及 30min 时的血乳酸值并进行自身比较。

1.1.2 试剂 对羟联苯为 Sigma 产品;Dichloroacetate (本院化学教研室张辉合成、纯化并提供,经辽宁大学分析检测中心鉴定其纯度为 99.1%,含不到 1%Na⁺、Cl⁻杂质)。乳酸、氯化钠、硫酸、硫酸铜、硫酸锂等试剂均为国产优质纯或分析纯。

1.2 乳酸定量分析法

腹腔内注入 25%氨基甲酸乙酯 4ml/kg 使家兔麻醉。采用超微量 BarKer 氏改良法定量分析血 LA 值,具体过程如下:(1)将 1%氯化钠 0.48,0.48 和 0.50ml 分别置于测定管 1、标准管 1、空白管 1 内。(2)新鲜血液 0.02ml 置于测定管内。(3)硫酸锂标准液(0.2mmol/l) 0.02ml 置于标准管内。(4)10%硫酸铜 1.50ml 置于测定管、标准管、空白管内。(5)各管加氢氧化钙 0.6g,振荡摇晃 15min,3000r/min 离心 10min。(6)三管各取上清液 0.5ml 分别置于测定管 2、标准管 2、空白管 2 内。(7)将 4%硫酸铜 0.03ml 分别置于测定管 2、标准管 2、空白管 2 内。(8)将 98%硫酸 3.00ml 分别置于测定管 2、标准管 2、空白管 2 内。(9)三管沸水浴 5min,立刻置冰水中冷却至 15℃以下。(10)1.5%对羟联苯 0.05ml 分别置于测定管 2、标准管 2、空白管 2 内。三管振匀,30℃水浴 30min,置冷水浴至室温后 722 分光光度计(厦门)560nm 比色。

1.3 统计学方法

平均值(\bar{X})±标准差(S)表示 LA 值,t 检验 HLA 实验组同 HLA 对照组之间相对应时刻血 LA 值组间差异的显著性以及正常实验组同正常对照组(自身用药前后)之间血 LA 差异是否有统计学意义。

2 实验结果

2.1 HLA 家兔

实验组静脉注射 DCA 溶液 15 及 30min 时较静脉注射 DCA 前血 LA 值非常显著下降(表 1, $P < 0.01$, $P < 0.01$),由(11.40±3.16)mmol/l 分别下降到(6.88±1.92)及(5.87±1.80)mmol/l(表 1);HLA 实验组较 HLA 对照组 15 及 30min 时血 LA 值亦非常显著下降(表 1, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。

表 1 DCA 对 HLA 家兔不同时刻血 LA 值影响/ $\bar{x} \pm s$, mmol/l

组别	n	注入 LA 前	注入 DCA 后		
			注入 LA 即刻	15min	30min
HLA 实验组	21	4.17±1.82	11.40±3.16	6.88±1.92*	5.87±1.80*
HLA 对照组	20	4.17±1.80	11.40±3.27	11.43±2.88	11.00±2.73

注:* $P < 0.01$

2.2 正常家兔实验组

静脉注射 DCA 后 15 及 30min 较其对照组(静脉注射 DCA 前)血 LA 值均显著下降(表 2, $P < 0.05$, $P < 0.05$),尤其 30min 时下降更明显,由(4.26±1.80)下降到(2.75±0.81)mmol/l。

表 2 DCA 对正常家兔血 LA 值影响/ $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, $n=10$

组别	15min			30min		
	$\bar{x} \pm s$	t	P	$\bar{x} \pm s$	t	P
正常对照组	4.26±1.80			4.26±1.80		
正常实验组	2.81±0.80	2.34	<0.05	2.75±0.81	2.44	<0.05

3 讨论

3.1 血 LA 值测定方法很多,本研究根据经典的 BarKer 氏法原理所建立的定量分析 LA 改良法,其优点在于采集血样为全血,不需制备血浆或血清,使用血样超微量,仅为 0.02ml,且重复性好,准确性高,不需高精度设备,费用低廉,步骤简化,是手检 LA 简易可行操作方法之一。

3.2 目前临床常用 NaHCO₃ 或乳酸钠纠酸,前者禁用于通气功能不全的代谢性酸中毒及呼吸性酸中毒以防体内 CO₂ 蓄积,后者不宜于各种缺氧所致的乳酸性酸中毒及肝功能不全以防体内血乳酸更高。Meveigh 等^[2]证实 DCA 可激活丙酮酸脱氢酶复合体(PDHC)以促进葡萄糖中间代谢产物丙酮酸变为乙酰辅酶 A,经三羧酸循环完全氧化成 CO₂ 与水,使体内 LA 生成减少,PH 值升高,因此 DCA 是一种有效纠酸剂。曾认为 DCA 可直接激活 PDHC,但更多研究^[3]证实 DCA 不能直接激活 PDHC,只能直接抑制对 PDHC 产生阻抑作用的“PDHC 激酶”活性,从而间接激活 PDHC 以促进丙酮酸尽快进入三羧酸循环而被完全氧化,这就竞争性抑制丙酮酸变成 LA,以使 LA 生成减少,内环境恢复稳态。可见 DCA 降低 LA 机理尚有争论。从本研究结果看,无论是

正常家兔还是 HLA 家兔,静脉注射 50 mg/kg DCA 后 15 及 30 min 时血 LA 值均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 这与国外报道一致^[4,5]足见 DCA 降低血乳酸值作用勿用置疑。

3.3 现已定论疲劳与体内 LA 堆积有关,因此我们设想具有降低 LA 作用的 DCA 可解除疲劳;有报道 DCA 可增强正常或患病心脏的收缩力^[5,6],可使缺血性脑损害减轻。毒理学研究证明 DCA 尤其短期使用 DCA 几乎无毒性作用或副作用^[1],因此 DCA 是一种安全、有着美好临床应用前景的新药,其药理作用尚需我们进一步探讨。

参考文献

- 1 王学林.二氯乙酸盐的药效研究进展.中国实用儿科杂志, 1995,10(增刊):168.
- 2 Meveigh JJ, Lopaschuk GD. Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat heart. *Am J Physiol*, 1990, 257(28): 1079.
- 3 Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism*, 1989, 38: 1124.
- 4 Randall MD, Keon CA, Geenhaf PL, *et al.* Dual effects of dichloroacetate on cardiac ischemic preconditioning in the rat isolated perfused heart. *Br J Pharmacol*, 1998, 124(1): 245.
- 5 Kline JA, Maiorano PC, Schroeder JD, *et al.* Activation of pyruvate dehydrogenase improves heart function and metabolism after hemorrhage shock. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29(9): 2465.
- 6 Ludvik B. Effects of dichloroacetate and bicarbonate on haemodynamic parameters in healthy Volunteers. *Clin Science*, 1991, 80: 47.

收稿日期:1999 - 06 - 09