

## 乳酸与疾病的研究进展

付春梅, 贺翠莲, 李红英, 赵根莲  
(包头市中心医院麻醉科, 内蒙古 包头 014040)

关键词: 乳酸; 缺氧; 疾病

中图分类号: R34

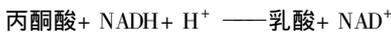
文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2005)03-0249-03

乳酸(LA)是无氧酵解的特异度产物。乳酸的变化反映了组织氧合代谢状况。正常状态下乳酸产生量不多,对体内酸碱度影响不大;在组织氧合不足,组织灌注不足,隐匿性组织灌注不足时,都会使体内乳酸升高,导致乳酸中毒,最终发展为多脏器衰竭,以至死亡。

### 1 乳酸的代谢

血乳酸是葡萄糖无氧代谢的最终产物,乳酸合成的唯一途径,是细胞内的丙酮酸,在乳酸脱氢酶催化下转化为乳酸,乳酸的利用也是通过此途径转化为丙酮酸,3-磷酸甘油醛脱氢酶(NADH)是必须的反应辅助因子。



当缺氧导致过量的还原性的NADH蓄积时,就激活了此代谢通道。当足够的氧保持了3-磷酸甘油醛脱氢酶(NAD<sup>+</sup>)与NADH适当比例时,丙酮酸就转变为乙酰辅酶A,乙酰辅酶A进入三羧酸循环,每一分子糖完全氧化产生38个ATP分子。在缺氧的情况下,NADH蓄积,抑制了乙酰辅酶A的形成,使丙酮酸通过无氧代谢形成乳酸,结果每一分子糖的代谢仅产生2个ATP分子。这就导致了乳酸大量生成和ATP形成减少,与此同时,NAD<sup>+</sup>缺乏和ATP的减少一方面抑制了乳酸生成糖(糖异生代谢),另一方面又刺激糖酵解以补充机体对ATP的需要,加速了乳酸过多生成的恶性循环。

乳酸主要来源于糖的代谢。机体所有的组织都有糖酵解产生乳酸的能力,通过分析机体所储备糖原能转化为乳酸的量,可以发现只有肝脏和肌肉才有能力产生足够大量的乳酸,使血乳酸浓度急剧升高<sup>[1]</sup>。而肌肉对缺氧具有较大的耐受性,在静息状态下也不需要大量的供血、供氧,也就是说,静止时不会因为供血、供氧减少产生乳酸。这表明在缺血缺氧时,肝脏是产生和释放大量的乳酸入血的主要器官。

机体对乳酸的基础生成率和基础转化率是处于一种平衡状态,乳酸的最大生成率可达3 500nmol/L,而乳酸的最大转化能力,仅肝脏就可达4 400nmol/d,如果考虑进肾的最大转化能力,可以意识到机体对乳酸的转化消除具有非常大的储备能力。因此,似乎仅乳酸产生过多是不能造成体内乳酸明显升高的。乳酸的转化利用减少才是体内乳酸升高的主要原因。肝脏是乳酸利用的主要器官,因此体内乳酸的升高应归结于肝脏代谢乳酸能力的降低。

普遍认为,乳酸升高的主要危险不是乳酸根离子,而是酸中毒的威胁,乳酸(PK38)是一种比碳酸(PK61)更强的代谢酸。肝脏每天摄取转化乳酸1 290mmol/L,当肝摄取转化乳酸的能力完全损害时,H<sup>+</sup>就会以至少50mmol/h的速率在体内蓄积。按照这个速度,体内碳酸氢根就会迅速被中和,几小时内就会

发生代谢性酸中毒。如果伴有乳酸升成过多,这个酸中毒过程就发展更快。

可见,乳酸增高,是机体乳酸生成和转化两方面原因,任何一方出现异常,均可导致乳酸增高或乳酸中毒。

### 2 乳酸中毒的病因分类

正常人血乳酸浓度为(1.0±0.5)mmol/L,危重患者血乳酸浓度(2mmol/L)增高,可伴或不伴代谢性酸中毒;高乳酸血症血乳酸浓度轻至中度升高(2.5mmol/L),无代谢性酸中毒;乳酸中毒是血乳酸浓度持续增高(达5mmol/L),伴代谢性酸中毒。

乳酸中毒常有代谢调节异常,组织灌注不足,或由某些药物和毒素的作用以及碳水化合物先天的代谢异常,Cohel和Woods将乳酸中毒分为2个类型。A型:乳酸中毒发生有组织灌注不足或氧合不足的组织低氧血症的临床证据。如休克(心源性、脓毒性、低血容量)、局部低灌注(肢体和肠系膜缺血)、严重低氧血症、CO中毒、严重哮喘。B型:虽无组织灌注不足和氧合不足的临床证据,但有隐匿性组织灌注不足存在。

①B1(与基础疾病有关的乳酸中毒),如糖尿病、肝病、恶性肿瘤、脓毒症、嗜铬细胞瘤、维生素B<sub>1</sub>缺乏症。②B2(由药物和毒素引起的乳酸中毒),如乙醇、甲醇、乙烯、乙二醇、果糖、山梨醇、木糖醇、麻黄碱、氰化物、硝普钠、异烟脂、丙烯乙二醇。

③B3(由先天代谢障碍导致的乳酸中毒),如葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症、1,6-2-磷酸果糖酶缺乏症、丙酮酸羧化酶缺乏症、丙酮酸脱氢酶缺乏症、氧化磷酸化酶缺乏症。④其他,如D-La(右旋异构体乳酸中毒)低血糖。

### 3 乳酸的临床意义

3.1 乳酸与组织低氧血症的疾病 A型乳酸中毒主要归于组织氧供需不平衡,全身氧运输减少,而不是氧的需求增加。但是,由氧需求量增加导致的乳酸中毒的例子也有,如癫痫发作。因此,A型乳酸中毒的主要原因是与伴有心肺功能不全病因有关,组织的氧供需不平衡可发生于局部也可以全身。休克就存在全身组织灌注不足,局部组织的低灌注也可引起乳酸中毒,肠系膜缺血是常被忽视的乳酸中毒原因之一。因此,严重的乳酸中毒可能是内脏缺血最为主要的指征。

国内外诸多研究表明,血乳酸的测定用于表明疾病的严重程度和客观地判断其预后。休克可发生乳酸中毒已鲜为人知,但乳酸中毒常产生于休克早期且先于休克征群。患者休克前1~3h出现轻度乳酸增高,休克时乳酸浓度的高低已被作为预后的指标。波尔特报道血乳酸低于4.38mmol/L,患者存活率为100%;血乳酸为4.4~8.8mmol/L存活率为33%;而乳酸高于8.9mmol/L只有15%存活;鲍德和威尔发现乳酸<6.2mmol/L存活率为82%,>8.4mmol/L存活率为11%。

在心脏骤停和室颤患者血乳酸浓度迅速上升,血乳酸浓度变化取决于心肺复苏(CPR)成功与否,如CPR不成功,乳酸深度在心脏按压第10min以3mmol/L的速率上升,如果CPR

成功乳酸浓度以每 10min, 4~10mmol/L 的速率迅速下降, 持续高乳酸血症预示预后不良, 其原因是循环灌注差和肝脏灌注不良<sup>[3]</sup>。

血乳酸浓度与急性心肌梗死存活有关, 国外报道, 血乳酸 > 4mmol/L 持续 12h 以上者最终死亡。血乳酸迅速下降并保持在 2mmol/L 或以下者均可存活, 血乳酸 > 4mmol/L 者的存活率 < 45%, 在 1.5~4mmol/L 之间者存活率为 55%~80%, < 1.4mmol/L 的存活率为 80%~100%<sup>[4]</sup>。心肌缺血后, 乳酸生成增多, 形成细胞内酸中毒, 使冠状窦血液 pH 值下降, 心肌细胞内失钾, 出现心律失常。

**CO 中毒所致乳酸增高, 主要因为碳氧血红蛋白血症可降低血液中氧的携带能力, 造成低氧血症。**再者, CO 与肌红蛋白相结合而严重妨碍氧从毛细血管向组织细胞线粒体弥散, 生理氧化受到抑制, 使细胞产能、供能发生障碍。房才等对 50 例急性 CO 中毒的患者进行研究, 发现中毒后患者血乳酸较正常人明显增高, 26 例患者经过一次高压氧治疗后明显下降<sup>[5]</sup>。

**3.2 乳酸与隐匿性组织灌注不足的疾病** B 型乳酸中毒是在没有组织灌注不足或氧合不足的临床证据的一种类型。但研究表明, 许多 B 型乳酸中毒在其原发病的同时多伴有隐匿性组织灌注不足存在, 所谓的自发的或非特异的乳酸中毒均有隐匿的组织灌注不足存在。

**肝病的乳酸血症与组织低灌注有关, 肝硬化患者血乳酸在正常范围内, 但对乳酸的处理能力降低。**Kruse 报道重症肝炎血乳酸 < 2.2mmol/L, 病死率为 38%, 血乳酸在 2.2~6.9mmol/L 之间, 病死率为 58%, 血乳酸 > 7.0mmol/L, 病死率为 100%。机制可能为肝功能衰竭时出现乳酸代谢障碍, 重症肝炎肝细胞坏死, 引起肝脏丙酮酸代谢缺陷伴有肝糖原减少, 可能导致高乳酸血症<sup>[6]</sup>。

**高血压伴发的心脏损伤(包括心肌梗大、心功能障碍), 心脏发生病理变化, 对乳酸利用降低, 释放增加。**运动时乳酸不只是一种无氧代谢的终产物, 而是碳水化合物能源分配的一种重要方式, 运动可明显提高心肌利用乳酸供能<sup>[7]</sup>。一些研究表明, 自发高血压大鼠(SHR)心肌摄取乳酸能力较对照大鼠明显降低。运动性和高血压性心肌肥大重塑时, 细胞表型slv(心肌肌膜束泡)乳酸转运载体特征变化不同, 前者slv乳酸转运能力提高, 后者则降低。同时, 运动还可明显提高和改善高血压肥大心脏心肌slv乳酸转运能力<sup>[8]</sup>。

乳酸测定还显示, 糖尿病或贫血病患者血浆乳酸浓度分别高于正常人。糖尿病由于多种原因引起供氧减少, 无氧酵解途径活跃, 致使乳酸生成增多, 糖尿病在降糖治疗过程中引起乳酸中毒主要因抑制了糖原异生, 并且降糖灵有负性肌力作用限制了组织灌注。贫血因外周血液中血红蛋白量减少, 血液携氧能力减低, 全身组织和器官发生缺氧, 以致无氧酵解途径活跃, 乳酸生成增加<sup>[9]</sup>。

近来, 国内外进行许多关于降压以及体外循环期间乳酸变化的研究。李成辉观察到, 心脏手术主动脉阻断钳开放的瞬间, 乳酸含量明显上升, 主要由于心肌缺血缺氧期间, 尤其在主动脉开放前心脏空跳状态下, 心脏氧耗量增大, 葡萄糖无氧代谢增加<sup>[10-15]</sup>。

组织中毒性缺氧是由于某些药物、毒物抑制了氧化还原

酶, 使组织不能充分利用氧, 导致用氧障碍性缺氧。双胍类药物和柳酸盐类药物引起乳酸中毒早有大量报道, 机制尚未统一, 其中之一就是组织中毒性缺氧学说认为, 这些药物作用于线粒体呼吸链中某个环节, 抑制细胞呼吸, 损害氧化磷酸化, 导致乳酸升高。硝普钠(SNP)过量引起严重代谢性酸中毒, 甚至导致死亡, 是典型的组织中毒性缺氧。硝普钠一进入人体, 就立即分解。每分子硝普钠放出 5 分子氰化物。氰化物与氧化型细胞色素氧化酶中的三价铁( $Fe^{3+}$ )结合, 使其失去传递电子的功能, 以致生物氧化过程中断, 丙酮酸的正常利用被抑制而转化成乳酸, 因而不可避免地发生代谢性酸中毒<sup>[16]</sup>。

D-乳酸中毒与小肠黏膜屏障功能受损有关。姚咏明行大鼠急性肠缺血后 75min, 大鼠门静脉 D-乳酸水平较伤前显著上升, 再灌注后呈进一步升高趋势。Murray 对于 31 例急腹症手术患者进行 D-乳酸测定, 结果发现肠系膜缺血的患者 D-乳酸水平都明显增高<sup>[17]</sup>。推测小肠功能不良的患者, 因过量的碳水化合物转到结肠, 在结肠经异常菌丛作用产生 D-乳酸。

#### 4 治疗

乳酸中毒的治疗主要是针对原发病因以及支持疗法<sup>[18-21]</sup>。

##### 4.1 改善通气 乳酸中毒的主要原因是缺氧, 在 A 型乳酸中毒者将血流动力学纠正到适合于氧运输( $DO_2$ )治疗的目的。

B 型乳酸中毒存在隐匿性组织缺氧, 把氧输送提高到高于正常值以保证隐匿缺血组织的灌注是十分必要的。这样可以降低继发多脏器衰竭发生。

**4.2 纠正体液平衡和低血糖** 当血液 pH < 7.20 时, 适量给予  $NaHCO_3$ , 使血液的碳酸氢根保持在 10~12mmol/L; pH > 7.2, 以保证细胞和器官在安全范围内工作, 使体液有足够的缓冲能力, 防止酸碱紊乱进一步加重。应用碳酸氢盐治疗时, 应注意防止: ①循环血容量过多。②高钠血症。③代谢性碱中毒。④加重  $CO_2$  产生。⑤降低心功能。

二氧乙胺(DCA), 成人 50mg/kg 加入生理盐水静脉注射, 有加强丙酮酸氧化和促进清除乳酸以及氨基丙酸的作用。

**4.3 最大限度地改善心功能及禁用血管收缩药物** 严重的乳酸中毒可降低心肌收缩力, 减低心排血量, 扩张血管造成低血压, 减少肝肾血流量, 心动过缓并降低室性心律失常易感性。使用血管收缩药物, 有可能增加心率和收缩血管, 进一步减少肝肾功能血流量以至加重肝肾功能损害, 同时也增加了室性心律失常的危险性。

**4.4 控制感染** D-乳酸中毒可用有效的抗生素以清除肠道内产生 D-乳酸的异常菌, 如新霉素和万古霉素或纠正肠道的生理结构缺陷。

**4.5 血液透析及腹膜透析** 透析是严重乳酸中毒伴充血性心力衰竭和肾衰竭最有效的治疗方法。透析可允许同时应用碳酸氢盐静脉滴注无液体负荷过重的担扰。因此, 透析纠正酸中毒不仅仅是去除氢离子或乳酸, 而且也为补碱“留出空间”的恢复缓冲地。血液透析或腹膜透析同时使用碳酸氢盐是有效的。

#### 参考文献:

- [1] Mitchell L, Halperin D, Anthony L, et al. Lactic acidosis-emphasis on the carbon precursors and buffering of the acid [J]. Am J Med Sci, 1985, 289(4): 154-159.

## 基质金属蛋白酶——心肌再灌注损伤治疗的新靶点

刘海龙<sup>1</sup>(综述), 吴黎明<sup>2</sup>(审校)

(1. 福建医科大学附属协和医院心内科, 福州 350004; 2. 福建省冠心病研究所, 福建 福州 350001)

关键词: 心血管疾病; 基质金属蛋白酶; 心肌再灌注损伤; 药物治疗

中图分类号: R541

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2005)03-0251-03

**细胞外基质(ECM)合成或降解代谢失衡与许多心血管病的发生有关, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)对降解 ECM 有重要作用, 近年研究表明, MMPs 的表达及活性增强参与心肌缺血再灌注损伤的发展过程, MMPs 抑制剂能有效缓解缺血再灌注损伤时心功能的恶化, 引起了医学界的广泛重视。**

## 1 MMPs 与心肌缺血再灌注损伤

MMPs 家族是一类含  $Zn^{2+}$  的内源性蛋白水解酶。目前已发现的 MMPs 家族成员有 20 多种, 根据其底物的特异性和结构的差异分为四大类: ①间质胶原酶。②明胶酶。③基质溶解素。④膜型金属蛋白酶(MP-MMPs)。所有 MMP 家族成员均有以下共同特性: ①可降解细胞外基质成分。②以酶原的形式分泌至细胞外, 并在适当条件下被激活而发挥生物作用。③在活性位点存在锌离子, 并需要钙离子维持其活性与稳定性。④在 pH 为中性时发挥作用。⑤可为特异性组织型基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteins, TIMP)所抑制。

基金项目: 福建省医学创新基金资助(2003-CX-18)

MMPs 活性的调节主要通过以下三个不同水平实现: 转录水平的调控, 酶原激活的调控及激活后内源性抑制剂(TIMPs)对其活性的调控。体内许多炎性细胞因子、激素和生长因子能够诱导或刺激 MMPs 在转录水平的表达。MMPs 的活化过程, 是将 MMPs 的前区肽劈开, 使半胱氨酸与锌离子分离, 从而暴露出锌离子活性中心。血浆纤溶酶和间充质溶解素为生理性 MMPs 激活因子。已发现的 MMPs 的天然抑制剂分为 MMPs 的组织抑制因子(TIMP, 分别为 TIMP-1、-2、-3 和 -4。)和 MMPs 的血浆抑制剂  $\alpha 2$  巨球蛋白( $\alpha 2M$ )。所有 TIMPs 均以非共价键与激活以后的 MMPs 以 1:1 的比例结合。不同的 TIMPs 对 MMPs 活性的抑制作用有一定的特异性。TIMPs 的抑制作用是通过与 MMPs 催化结构域的锌离子结合部位相互作用而使酶失活。

再灌注损伤主要与钙超载、氧自由基大量产生和内皮细胞激活有关。白细胞、血小板、心脏内分泌和血管内皮生物活性物质在发病机制中也愈益受到重视。正常心脏组织大部分 MMPs 的表达处于低水平, 并与其抑制物 TIMP 共同形成随时间变化的动态平衡, 维持细胞外基质的稳定。MMPs/TIMP 比例失衡导致 MMPs 活性升高, 这在长期的重构过程中已得到证明(如心肌梗死, 心力衰竭和扩张性心肌病)。进一步研究表明, MMPs 也可在胶原基质发生改变之前以一种快速(数秒至数分钟)的方式调节细胞的功能, 这种效应非依赖于其对细胞基质的作用, 致血小板聚积及缺血再灌注后的急性心功能

- [2] Krwse JA, Mehta KC, Carlson RW, *et al.* Definition of clinically significant lactic acidosis[J]. *Abstr Chest*, 1987, 92(2):100.
- [3] Vincent JL, Dufaye P, Berre J, *et al.* Serial lactate determinations during circulatory shock[J]. *Crit Care Med*, 1983, 11(6):449.
- [4] Javier A, Wendy K, Terrance K, *et al.* The Use and Clinical Importance of a Substrate Specific Electrode for Rapid Determination of Blood Lactate Concentrations[J]. *JAMA*, 1995, 14(3):221.
- [5] 房广才. 急性 CO 中毒患者血乳酸的变化[J]. *中国工业医学杂志*, 1995, 10(6):547.
- [6] Kruse JA, Zaitli SA, Carlson RW, *et al.* Significance of Blood Lactate Levels in Critically ill Patients with Liver Disease[J]. *Am J Med*, 1987, 83(2):77.
- [7] 李昭波, 李夏, 高云秋, 等. 运动性和高血压性肥大心肌肌膜乳酸转化特征比较[J]. *中国应用生理学杂志*, 1999, 15(1):1-3.
- [8] 常英姿, 高莲茹, 吕小燕, 等. 自发性高血压大鼠心肌乳酸盐转运障碍[J]. *高血压杂志*, 1996, (3):191-193.
- [9] 李晓晔. 糖尿病和贫血患者血浆乳酸浓度测定[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 19(4):460-461.
- [10] Munoz R, Laussen PC, Palcio G, *et al.* Changes in Whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(1):155-162.
- [11] Haisjackl M, Bimlaum J, Redlin M, *et al.* Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans[J]. *Anesth Analg*, 1998, 86(1):22-27.
- [12] Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, *et al.* Initial postoperative serum lactate predict survival in children after open heart surgery[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(12):1418-1423.
- [13] Jia LD, Schulze NL, Lincoln C, *et al.* Oxygen consumption after cardiopulmonary bypass surgery in Children[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(3):525-533.
- [14] Trekova NA, Dementyeva LL, Dzameshkevich SI, *et al.* Blood oxygen transport function in cardiopulmonary bypass surgery for acquired heart valvular disease[J]. *Int surg*, 1994, 79(1):60-64.
- [15] Shime N, Rageyama K, Ashida H, *et al.* Perioperative assessment of blood lactate level in heart surgery[J]. *Masui*, 2001, 50(7):752-757.
- [16] 姚咏明, 盛志勇, 吴叶, 等. 大鼠急性肠缺血后 D-乳酸变化及其肠粘膜损害的关系[J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1998, 21(4):266-269.
- [17] Murray J, Gonze D, Nowak R, *et al.* Serum D(1)-Lactate level as an aid to diagnosis acute intestinal ischemia[J]. *Am J Surg*, 1994, 16(6):575-578.
- [18] Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, *et al.* Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis[J]. *Am Intern Med*, 1990, 112(6):492.
- [19] Narins RC, Cohen JJ, Terrance K, *et al.* Bicarbonate therapy of organic acidosis, the case for its continued use[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(8):615.
- [20] Hindman BJ. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: physiologic considerations[J]. *Anesthesiology*, 1990, 72(6):1064-1076.
- [21] Bersin BM, Arief AI, Mehta KC, *et al.* Recent advance in the therapy of lactic acidosis[J]. *Intensive Care World*, 1987, 4(2):128.

收稿日期: 2003-08-30 修回日期: 2005-01-21