

**中文題目: 活性蛋白質C治療對熱中風老鼠之影響**

**英文題目: Activated Protein C Therapy in A Rat Heat Stroke Model**

作者: 陳欽明 侯清正 鄭高珍 陳奇祥 田如伶\* 張菁萍\* 林茂村\*

服務單位: 奇美醫學中心 加護醫學部 醫學研究部\*

**前言:** 暴露在高溫下或是激烈運動, 使體溫上升大於40°C, 併有臨床出現乾、熱的皮膚及中樞神經功能異常造成抽搐、譫妄或是昏迷, 稱為熱中風。即使之後將體溫降至正常範圍, 還是無法避免系統性發炎反應、凝血反應及隨後進展至多重器官衰竭。活性蛋白質C (簡稱APC), 一種用在治療敗血症之人類合成蛋白質, 可以促進血栓溶解、抑制血栓形成及抑制發炎反應, 似乎有潛在之療效, 可以減輕熱中風老鼠之凝血、發炎, 並重建其循環。

**材料及方法:** 將老鼠以Urethane(1.4g/Kg) 腹腔內給藥, 並維持適當麻醉。動物隨機分配為三組。A組為正常溫度控制組, 暴露在周圍溫度26°C, 直腸溫度維持在36.5°C, 並持續到其它組實驗完成。B組為熱中風控制組: 暴露在周圍溫度40C, 當平均動脈壓由最高點開始下降25mmHg (約暴露100分鐘後), 此時視為熱中風開始; 在熱中風開始後, 高溫環境馬上中止, 立即給予每公斤體重2 c.c之生理食鹽水, 並維持在

26°C的環境下直到死亡。C組為熱中風治療組，在熱中風開始後，將每公斤體重0.05、0.5及5 mg不等之APC溶於每公斤體重2 c.c之生理食鹽水，予以單次注射，並維持在26°C的環境。

各組測量以下參數：(1) 存活時間 (2) 血漿之凝血時間 (活性部分血栓時間/前凝血素時間[aPTT, PT])，瀰漫性血管內凝血 (DIC) 指數 (如D-dimer，血小板數量，FDP) 及蛋白質C (protein C) 濃度 (3) 血液之尿素氮及肌酸 (BUN/Cr)、肝功能指數 (GOT/GPT, ALP) 及腫瘤壞死因子 (TNF- $\alpha$ ) (4) 室溫 (Ta)、軸心體溫 (Tco)、平均動脈壓 (MAP)、心跳 (HR)、腦血流 (CBF)、腦部之溫度 (Tb) 及氧分壓 (PO<sub>2</sub>)、腦受損指數 (紋狀體細胞外液之麩氨酸[glutamate]、丙三醇[glycerol]及乳酸與丙酮酸比例[lactate/ pyruvate ratio])。

**結果：**B組 (熱中風控制組) 之存活時間約56~64分鐘，而APC治療組 (C組) 呈現與劑量相關之延長存活時間 (73~182分鐘)，見表1。所有熱中風老鼠均呈現系統性發炎及凝血之活化，包括：(1) TNF- $\alpha$ 、aPTT、PT、D-dimer及FDP 上升 (2) 血小板數量及蛋白質C減少 (3) 細胞缺血及受損，如BUN、Cr、GOT、GPT、ALP、TNF- $\alpha$ 、腦氧分壓、腦血流、紋狀體之glutamate、glycerol及lactate/ pyruvate比例等，均顯著上升。在APC治療後，這些熱中風之反應均明顯受到抑制，見表2、3及圖一、二。

**結論:**本實驗成功地顯示，活性蛋白質C治療能有效減輕熱中風老鼠之系統性發炎、過度活化之凝血狀態，及組織缺血和傷害。

**關鍵字:** 熱中風；發炎；活性蛋白質C； 凝血；缺血

表1. 各組A(正常溫度控制組), B(熱中風控制組), C(APC治療組)之存活時間

治療組	存活時間 ( mins )
正常溫度控制組(A組)	480 ± 3(n=16)
熱中風控制組(B組)	60 ± 4 (n=16) <sup>*</sup>
APC治療組(0.05mg/kg)	73 ± 5 (n=10) <sup>†</sup>
APC治療組(0.5mg/kg)	108 ± 7 (n=12) <sup>†</sup>
APC治療組(5mg/kg)	182 ± 14 (n=12) <sup>†</sup>

<sup>\*</sup> $P < .05$ (與A組比較); <sup>†</sup> $P < .05$ (與其他組別比較), 數字以平均±標準差表示

表2. 各組A(正常溫度控制組),B(熱中風控制組),C(5 mg/kg APC治療組)之aPTT,PT,血小板數量,D-dimer,FDP及蛋白質C濃度

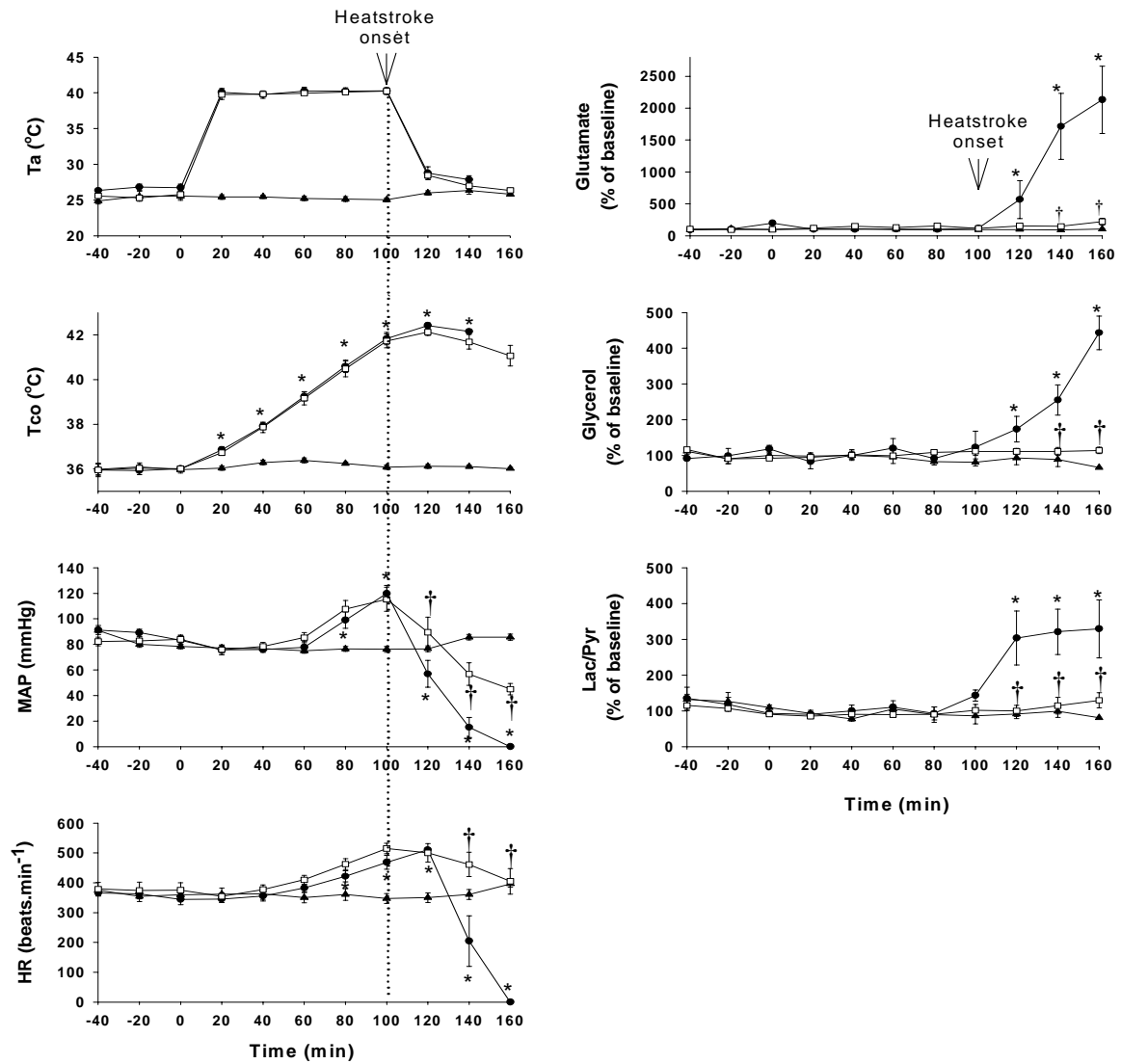
治療組別 時間	aPTT (sec)	PT (sec)	Platelet count (×1000/ml)	FDP (mg/L)	D-dimer (g/mL)	Protein C (g/L)
A組 (n=8)						
0 min	27 ± 3	9.4 ± 0.1	1109 ± 81	175 ± 5	47 ± 1	3.1 ± 0.1
100 mins	26 ± 2	9.5 ± 0.2	1112 ± 82	177 ± 7	48 ± 1	3.0 ± 0.1
140 mins	28 ± 2	9.6 ± 0.2	1103 ± 72	174 ± 6	47 ± 1	3.1 ± 0.1
B組 (n=8)						
0 min	28 ± 2	9.5 ± 0.2	1105 ± 76	177 ± 6	48 ± 1	3.0 ± 0.1
100 mins	93 ± 5*	13.9 ± 0.2*	714 ± 66*	239 ± 6*	87 ± 2*	2.0 ± 0.1*
140 mins	106 ± 7*	14.8 ± 0.2*	707 ± 38*	276 ± 8*	103 ± 7*	0.53 ± 0.08*
APC治療組(n=8)						
0 min	27 ± 2	9.5 ± 0.2	1100 ± 73	174 ± 6	49 ± 2	3.2 ± 0.1
100 mins	89 ± 6*	13.7 ± 0.1*	709 ± 64*	244 ± 7*	91 ± 4*	2.1 ± 0.1*
140 mins	37 ± 4 <sup>†</sup>	9.7 ± 0.2 <sup>†</sup>	1091 ± 78 <sup>†</sup>	172 ± 4 <sup>†</sup>	74 ± 9 <sup>*,†</sup>	2.2 ± 0.1 <sup>*,†</sup>

\* $P < .05$  (與A組比較); <sup>†</sup> $P < .05$  (與B組比較),數字以平均±標準差表示

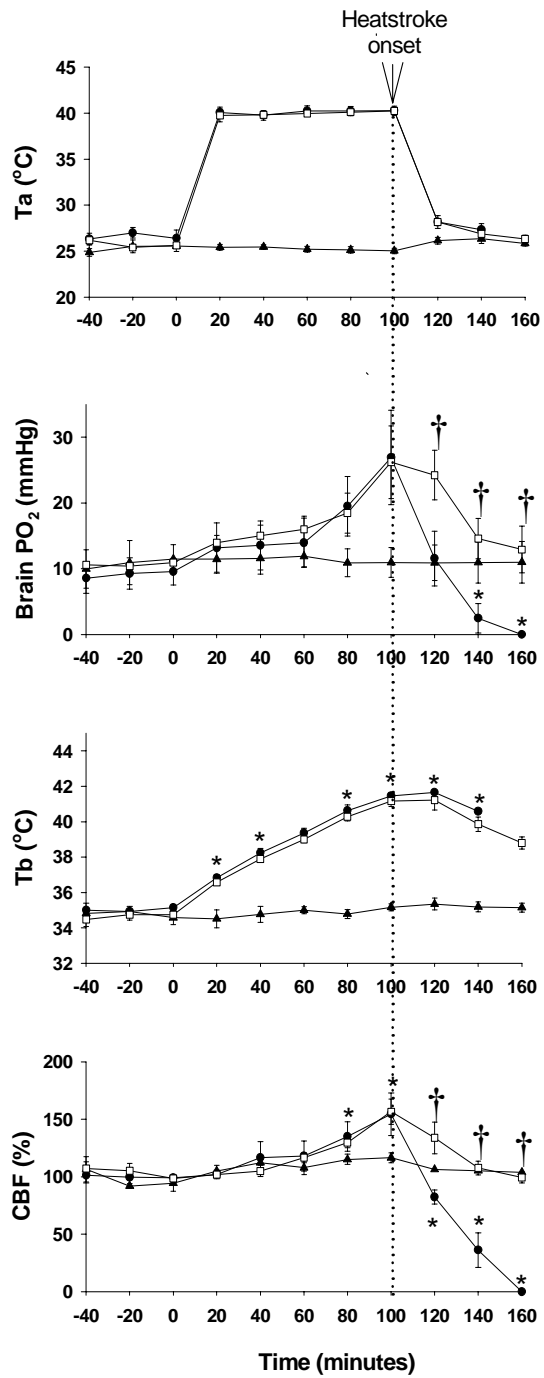
表 3. 各組A (正常溫度控制組), B (熱中風控制組), C (5 mg/kg APC治療組) 之 Cr, BUN, SGOP, SGPT, ALP及TNF- $\alpha$  濃度

治療組別 時間	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	SGOP (IU/L)	SGPT (IU/L)	ALP (IU/L)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
A組 (n=8)						
0 min	0.36 $\pm$ 0.02	12 $\pm$ 1	165 $\pm$ 19	73 $\pm$ 5	447 $\pm$ 43	21 $\pm$ 2
100 mins	0.38 $\pm$ 0.03	13 $\pm$ 2	167 $\pm$ 18	75 $\pm$ 6	453 $\pm$ 39	23 $\pm$ 3
140 mins	0.37 $\pm$ 0.03	12 $\pm$ 2	169 $\pm$ 15	74 $\pm$ 5	465 $\pm$ 41	22 $\pm$ 2
B組 (n=8)						
0 min	0.38 $\pm$ 0.02	13 $\pm$ 2	166 $\pm$ 16	74 $\pm$ 5	458 $\pm$ 43	22 $\pm$ 2
100 mins	0.61 $\pm$ 0.08*	23 $\pm$ 2*	464 $\pm$ 19*	202 $\pm$ 17*	665 $\pm$ 38*	824 $\pm$ 17*
140 mins	0.92 $\pm$ 0.09*	30 $\pm$ 3*	512 $\pm$ 28*	225 $\pm$ 18*	779 $\pm$ 46*	856 $\pm$ 18*
APC治療組(n=8)						
0 min	0.37 $\pm$ 0.02	13 $\pm$ 2	169 $\pm$ 15	75 $\pm$ 6	449 $\pm$ 38	23 $\pm$ 2
100 mins	0.65 $\pm$ 0.07*	22 $\pm$ 1*	469 $\pm$ 18*	200 $\pm$ 16*	656 $\pm$ 39*	804 $\pm$ 15*
140 mins	0.43 $\pm$ 0.06 <sup>†</sup>	14 $\pm$ 2 <sup>†</sup>	198 $\pm$ 17 <sup>†</sup>	88 $\pm$ 8 <sup>†</sup>	399 $\pm$ 33 <sup>*†</sup>	205 $\pm$ 13 <sup>*†</sup>

\* $P < .05$  (與A組比較); <sup>†</sup> $P < .05$  (與B組比較), 數字以平均 $\pm$ 標準差表示



圖一. A組(正常溫度控制組, ▲), B組(熱中風控制組, ●), C組(5mg/kg APC治療組, □)之各項指數與時間之關係。每組各有8隻老鼠, 箭頭代表熱中風開始。\* $P < .05$  (與A組比較); † $P < .05$  (與B組比較), 數字以平均±標準差表示。



圖二. A組(正常溫度控制組, ▲), B組(熱中風控制組, ●), C組(5mg/kg APC治療組, □)之各項指數與時間之關係。每組各有8隻老鼠, 箭頭代表熱中風開始。\* $P < .05$  (與A組比較); † $P < .05$  (與B組比較), 數字以平均±標準差表示。