

## 卡巴胆碱对肠部分缺血-再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响

胡森 曹卫红 孙丹 吕艺 白玉梅 盛志勇

**【摘要】目的** 观察肠道内给予卡巴胆碱对肠部分缺血-再灌注(I/R)损伤诱发全身炎症反应和多器官功能障碍的影响及其机制。**方法** 大耳白兔 75 只,随机分为肠部分 I/R 组( $n=25$ )、卡巴胆碱治疗组( $n=25$ )和假手术组( $n=25$ )。阻断肠系膜上动脉(SMA)血流 50%,并维持 4 h,造成肠部分 I/R 损伤。卡巴胆碱治疗组于 SMA 阻断后 1 h 经肠道内注入质量分数为 3%的卡巴胆碱溶液( $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ );假手术组处理同肠部分 I/R 组,但不阻断 SMA。各组于 SMA 阻断前及阻断后 2、4、6、8、24、48 和 72 h 取动脉血,采用放射免疫法测定血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量,同时观察脏器功能及病理形态学改变。**结果** 肠部分 I/R 损伤后,血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(SCr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、TNF- $\alpha$  水平均显著升高( $P$  均 $<0.05$ );心、肝、肺等脏器显示严重病理损害。肠道缺血期给予卡巴胆碱后,血浆内 ALT、SCr、CK-MB 和 TNF- $\alpha$  水平显著降低( $P$  均 $<0.05$ ),术后 24~72 h 心、肺、肝、小肠病理学损伤明显减轻。**结论** 肠道内给予卡巴胆碱能减轻肠部分 I/R 损伤引起的机体炎症反应和病理损害,改善和保护脏器功能。

**【关键词】** 肠; 缺血-再灌注; 肿瘤坏死因子; 器官功能障碍; 卡巴胆碱

**Enteral administration of carbachol on systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction induced by partial ischemia/reperfusion injury to the gut** HU Sen, CAO Wei-hong, SUN Dan, LÜ Yi, BAI Yu-mei, SHENG Zhi-yong. Department of Burns and Plastic Surgery, Burns Institute, 304th Clinical Department of General Hospital of PLA, Beijing 100037, China

**【Abstract】Objective** To study the effects of enteral administration of carbachol on organ dysfunction induced by partial ischemia/reperfusion injury to the intestine. **Methods** Seventy-five white rabbits were randomized into four groups; ischemia/reperfusion(I/R), carbachol+I/R and sham operation. The superior mesenteric artery (SMA) was partially blocked with self-designed blocker, producing 50% decrease in SMA blood flow, lasting for 4 hours. One hour after SMA occlusion, carbachol was injected into gut in carbachol+I/R group. Sham group was treated as same as I/R group except without SMA occlusion. The levels of alanine aminotransferase (ALT), creatinine (Cr), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) and tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured by automatic analyzer and with radio-immunology method before SMA occlusion, and at 2, 4, 6, 8, 24, 48 and 72 hours after occlusion. The pathological changes of the intestinal tissue were observed with hematoxylin and eosin stained sections. **Results** In I/R groups, the levels of TNF- $\alpha$ , Cr, ALT, CK-MB in plasma were increased dramatically after partial ischemia/reperfusion injury to the gut. Severe pathological changes were observed in the hearts, livers, and kidneys. While in carbachol treatment groups, the levels of TNF- $\alpha$ , Cr, ALT, CK-MB in plasma were decreased dramatically after enteral administration of carbachol during ischemia stage. The pathological injuries were alleviated in the heart, liver, and kidney. **Conclusion** Enteral administration of carbachol may alleviate after the systemic inflammatory response and pathological changes in various organs, thus provide a protective effect on gut and remote organs partial ischemia/reperfusion of the intestine.

**【Key words】** gut; ischemia/reperfusion; tumor necrosis factor; organ dysfunction; carbachol

既往研究表明,创(烧)伤休克后的肠缺血-再灌注(I/R)损伤能导致肠道炎症介质释放、肠麻痹以及细菌和毒素移位,进而诱发脓毒症和多器官功能

基金项目:军队“十五”医学科研指令性课题资助项目(01L080)

作者单位:100037 北京,解放军总医院三〇四临床部全军烧伤研究所

作者简介:胡森(1959-),男(汉族),山东省临沂市人,医学博士,研究员,硕士研究生导师,主要从事创伤休克、脓毒症和多器官功能障碍综合症的发病机制和防治研究,获国家科技进步三等奖 1 项,军队科技进步一、二等奖 3 项,主编专著 1 部,参与编写专著 10 部,发表论文 70 篇(E-mail:hs82080@yahoo.com.cn)。

障碍综合征(MODS)<sup>[1]</sup>。因此,寻找能改善休克后肠道血液供应、促进胃肠动力、减轻肠道和全身炎症的药物和手段,是目前国内外有关肠道 I/R 损伤及 MODS 治疗研究的重要内容。卡巴胆碱是一种胆碱能激动剂,具有促进胃肠动力、扩张血管、增加腺体分泌等作用,临床用于治疗术后胃肠胀气和尿潴留。我们的初步研究表明,卡巴胆碱除能增加肠黏膜血流、促进胃肠运动外,还具有强大的抗炎作用,可多靶点干预肠 I/R 损伤的基本病理环节<sup>[2]</sup>。本研究的目的是观察卡巴胆碱肠内给药对肠部分 I/R 损伤

后全身炎症反应和多器官功能障碍的影响,为临床防治肠 I/R 损伤和多器官功能障碍提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 动物分组:**清洁级雄性大耳白兔 75 只,体重  $(2.0 \pm 0.2)$  kg,购自北京大学医学部动物中心,实验前适应性饲养 1~2 周。随机分为假手术组、肠部分 I/R 组和卡巴胆碱治疗组,每组 25 只。

**1.2 肠部分 I/R 损伤动物模型制备与动物处理:**结扎肠系膜上动脉(SMA)使血流量降低 50%左右,相当于失血性休克时平均动脉压降至 60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)的情况。维持 4 h,手术方法、复苏方案及术后营养支持方案等均参照文献[3]方法进行。卡巴胆碱治疗组于 SMA 阻断后 1 h 由幽门下方约 3 cm 处注入质量分数为 3%的卡巴胆碱溶液(3  $\mu$ g/kg,山东正大药业公司生产)。假手术组除不阻断血流外,其余处理同卡巴胆碱治疗组。

**1.3 指标检测及方法:**卡巴胆碱治疗组于 SMA 阻断前、阻断后 1 h 及给药后 1 h 用 Periflux 4001 型激光多普勒血流仪测定小肠黏膜血流量的变化。肠黏膜血流量以灌注单位(PU)表示。于 SMA 阻断前(0 h)及阻断后 2、4、6、8、24、48 和 72 h 于股动脉抽取动脉血,使用全自动生化分析仪测定肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸转氨酶(ALT)及血肌酐(SCr)等变化;采用放射免疫法测定血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )变化。于阻断 SMA 血流后 2、6、24、48 和 72 h 取脏器组织行病理形态学观察。

**1.4 器官功能障碍的诊断标准<sup>[4]</sup>:**①肝:ALT 大于正常对照值 3 倍;②肾:SCr 大于正常对照值 2 倍;③胃肠道:肠屏障功能丧失,呕血、黑粪或解剖见胃肠道出血;④心脏:CK-MB 大于正常对照值 3 倍。

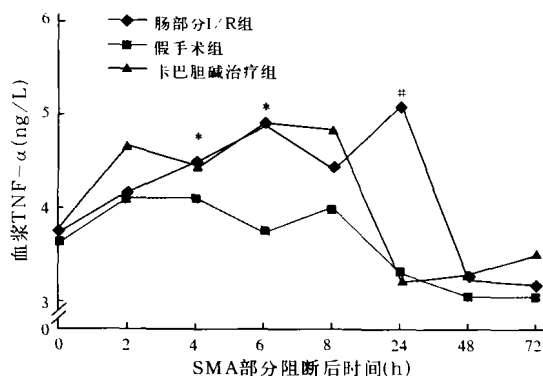
**1.5 统计学方法:**数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验及方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肠黏膜血流量变化:**SMA 阻断前肠黏膜血流量为  $(102.33 \pm 5.01)$  PU ( $n=15$ ),阻断后 1 h 降至  $(48.17 \pm 6.05)$  PU ( $n=15$ ,  $P < 0.05$ ),肠道给予卡巴胆碱后 1 h 肠黏膜血流量升至  $(77.17 \pm 3.31)$  PU ( $n=15$ ,  $P < 0.05$ )。

**2.2 TNF- $\alpha$  变化和全身炎症反应(图 1):**肠部分 I/R 组血浆 TNF- $\alpha$  在肠道缺血期即逐渐升高,再灌注后增加明显,术后 24 h 达高峰( $P < 0.05$ );同时动物体温升高( $>38$  °C)、心率( $>150$  次/min)及呼吸频率( $>40$  次/min)明显增加。卡巴胆碱治疗组血

浆 TNF- $\alpha$  水平在肠道缺血期及再灌注期变化趋势基本同肠部分 I/R 组,术后 24 h 较肠部分 I/R 组明显降低,与此相对应的生命体征亦有所好转。

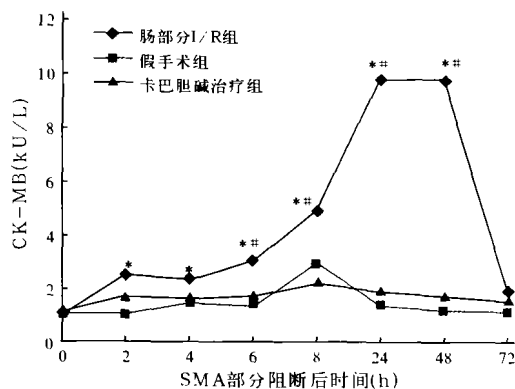


注:与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ;与卡巴胆碱治疗组比较: # $P < 0.05$

图 1 肠部分 I/R 损伤兔血浆 TNF- $\alpha$  的变化

Figure 1 Changes of TNF- $\alpha$  in plasma in gut partially I/R injury rabbits

**2.3 心、肝、肾功能变化(图 2~4):**肠部分 I/R 组缺血期 CK-MB 即增加,术后 24~48 h 达高峰,72 h 降至正常水平。ALT 缺血期至术后 72 h 呈逐渐升高,并达高峰。SCr 再灌注期至术后 24 h 无明显改变,48 h 明显升高,72 h 有所下降但仍高于假手术组。卡巴胆碱治疗组血浆 CK-MB、ALT 和 SCr 自缺血期至再灌注期较假手术组均无显著变化,手术后 24~72 h 卡巴胆碱治疗组血浆上述指标趋于平稳,显著低于肠部分 I/R 组( $P$  均  $< 0.05$ )。



注:与假手术组比较: \* $P < 0.05$ ;与卡巴胆碱治疗组比较: # $P < 0.05$

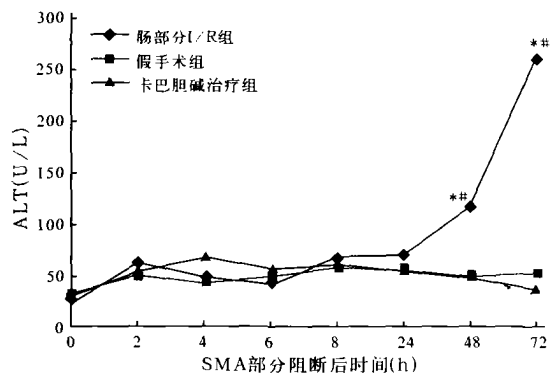
图 2 肠部分 I/R 损伤兔血浆 CK-MB 的变化

Figure 2 Changes of CK-MB in plasma in gut partially I/R injury rabbits

## 2.4 病理形态学改变

**2.4.1 肠部分缺血期:**肠部分 I/R 组肠壁可见散在出血点,肠管内有少量清亮液体积聚;缺血 2 h 后肠黏膜、心、肝、肺、肾、脾以及肠系膜淋巴结等组织内可见炎性细胞浸润。卡巴胆碱治疗组给药后 1 h 肠黏膜血管扩张明显,肠壁红润;肠缺血后 2 h 肠黏

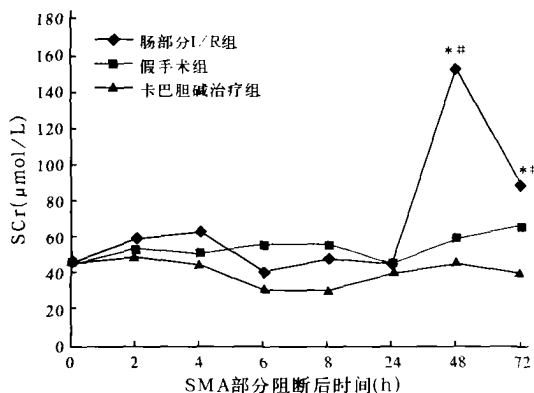
膜及心、肝、肺、肾等组织内有炎性细胞浸润,程度与肠部分 I/R 组相似。



注:与假手术组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与卡巴胆碱治疗组比较: #  $P < 0.05$

图 3 肠部分 I/R 损伤兔血浆 ALT 的变化

Figure 3 Changes of ALT in plasma in gut partially I/R injury rabbits



注:与假手术组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与卡巴胆碱治疗组比较: #  $P < 0.05$

图 4 肠部分 I/R 损伤兔 SCr 的变化

Figure 4 Changes of SCr in gut partially I/R injury rabbits

**2.4.2 肠再灌注期:**肠部分 I/R 组整段小肠可见点、片状出血,肠管内液体渗出增加,肿胀明显;小肠黏膜、心内膜及肺脏下可见散在出血点,炎性细胞浸润显著增多,组织水肿明显,黏膜上皮细胞脱落;心、肝、肺、肾、脾、肠系膜淋巴结等组织内炎性细胞浸润明显增多,组织细胞肿胀明显,可见明显的出血反应。卡巴胆碱治疗组肠管内液体渗出较少,肠管肿胀较肠部分 I/R 组轻,脏器组织内出血及炎性反应较缺血期增强,但程度低于肠部分 I/R 组。

**2.4.3 术后 24~72 h:**肠部分 I/R 组整段小肠仍可见到散在出血点,肠系膜淋巴结萎缩;肝细胞肿胀、变性,呈空泡样变及点、片状坏死以及大量炎性细胞浸润;心、肺组织内可见散在出血点和炎性细胞浸润;脾、肠系膜淋巴结内可见较多坏死细胞以及大量炎性细胞。卡巴胆碱治疗组上述组织的病变程度均有明显减轻。

### 3 讨论

肠 I/R 损伤诱发脓毒症和 MODS 的研究一直是国内外的热点课题。既往有关创伤后肠 I/R 损伤的研究,主要采用 SMA 完全阻断的方法复制动物模型,由于该模型血流阻断时间短,黏膜损伤重,缺乏术后复苏支持过程,难以被临床接受。事实上,严重创伤、休克后肠道血流虽然显著减少,但并未完全停止,因而建立肠部分 I/R 损伤所致的 MODS 动物模型更加符合临床实际<sup>[1]</sup>。本研究证明,SMA 阻断 50%、维持 4 h 造成肠部分 I/R 损伤,可诱发全身炎症反应及肠道和远隔器官的功能障碍。

肠 I/R 损伤的基本病理学变化是肠道血流减少、肠动力障碍和肠黏膜的炎症损害,因此,改善肠道血流、恢复胃肠动力、减轻肠道炎症是防治肠 I/R 损伤和远隔器官损害的关键。但目前对缺血后肠黏膜局部炎症损害和全身炎症反应无针对性的治疗药物。胆碱能抗炎通路是最近提出的一条新的神经-内分泌抗炎途径<sup>[5]</sup>。研究显示,传出迷走神经递质乙酰胆碱(Ach)有明显的抗炎作用,在体外可降低巨噬细胞对内毒素(LPS)的反应性,抑制 TNF- $\alpha$  合成;刺激迷走神经和给予拟胆碱药能减轻内毒素休克动物全身炎症反应和降低促炎细胞因子水平<sup>[6,7]</sup>。卡巴胆碱作为一种胆碱能激动剂,可作用于 M 和 N 胆碱受体,不仅能扩张血管、促进胃肠动力、增加腺体分泌,而且还能减轻局部和全身的炎症反应。我们以往的研究已初步证明:卡巴胆碱能降低内毒素休克动物血和组织中 TNF- $\alpha$  含量,改善脏器功能;卡巴胆碱肠内注射能显著减轻肠缺血-再灌注损伤后肠黏膜炎症反应和病理损害<sup>[8]</sup>。

本研究中我们观察了肠内给予卡巴胆碱对肠部分 I/R 损伤后的全身炎症反应及器官功能障碍的影响。结果表明,在肠缺血早期肠内给予卡巴胆碱能显著增加肠黏膜血流量,降低血浆 TNF- $\alpha$  的水平,减轻心、肝、肺、肾、脾、小肠及肠系膜淋巴结炎性细胞浸润和组织损伤,改善心、肝、肾等器官的功能。说明卡巴胆碱肠内给药能充分发挥其促进胃肠动力、改善肠道缺血、减轻炎症反应等优点,可以多靶点干预肠 I/R 损伤的基本病理环节。由于卡巴胆碱的抗炎作用不被阿托品阻断<sup>[5]</sup>,因此与常用抗休克药山莨菪碱伍用时,既能发挥其抗炎和促进胃肠道运动的有利作用,又不会影响山莨菪碱的抗休克效果,有利于严重创伤、感染和休克患者普遍存在的全身炎症反应和胃肠道功能障碍的治疗,对于临床防治肠 I/R 损伤和多器官功能障碍具有潜在应用价值。

## 参考文献:

- Hassoun H T, Kone B C, Merrcer D W, et al. Post - injury multiple organ failure: the role of the gut [J]. Shock, 2001, 15: 1 - 10.
- 胡森, 姜小国, 石德光, 等. 卡巴胆碱对缺血-再灌注损伤时肠道局部炎症反应的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 748 - 750.
- 曹卫红, 胡森, 孙丹, 等. 肠道部分缺血再灌注损伤诱发多器官功能障碍的实验研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12: 3 - 5.
- 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: 102 - 106.
- Borovikova L V, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimula-

tion attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. Nature, 2000, 405: 458 - 462.

- 石德光, 胡森, 姜小国, 等. 电刺激迷走神经对内毒素血症所致急性肺损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 732 - 735.
- 姜小国, 石德光, 胡森, 等. 迷走神经及其递质乙酰胆碱的抗炎作用研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 59 - 61.
- 姜小国, 胡森, 石德光, 等. 肠内注射卡巴胆碱对缺血-再灌注大鼠血浆炎症介质的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 90 - 92.

(收稿日期: 2004 - 11 - 19 修回日期: 2004 - 12 - 17)

(本文编辑: 郭方, 李银平)

## • 经验交流 •

## 血液灌流联合 CVVH 治疗多器官功能障碍综合征 9 例临床分析

王俊霞 刘春乔 吕程 李小娟 王明杰

**【关键词】** 血液灌流; 连续性静-静脉血液滤过; 多器官功能障碍综合征

我院采用血液灌流联合连续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 抢救多器官功能障碍综合征 (MODS) 患者, 取得了肯定疗效, 报告如下。

## 1 临床资料

1.1 病例: 9 例 MODS 患者于 2004 年 1—8 月在本院行 CVVH 治疗, 男 6 例, 女 3 例; 年龄 17~79 岁, 平均 53.3 岁; 平均累及 3.3 个脏器; 原发病: 大面积特重烧伤 2 例, 流行性出血热 1 例, 多发性创伤 2 例, 重症感染 1 例, 肝移植后急性排斥 1 例, 毒蕈中毒 1 例, 产后急性肾功能衰竭 1 例。9 例中丙氨酸转氨酶  $\geq 500$  U/L 者 6 例, 肾功能衰竭者 8 例。

1.2 血液净化方法: 血液通路均采用经皮中心静脉穿刺置管 (8 例为股静脉, 1 例为锁骨下静脉), HA 树脂灌流器, F60 透析器, TR26 血泵, 置换液为上海长征制药厂生产的乳酸置换液, 抗凝剂为低分子肝素, 有严重出血倾向者采用无肝素法或体外肝素化, 血流量 180~220 ml/min, 置换液流量 4 000 ml/h, 后置换, 每次持续时间为 24~30 h, 灌流器串联在血滤器前, 3 h 后撤掉灌流器。

1.3 监测: 观察并记录生命体征、电解

质、肝功能、肾功能及血小板等变化。

1.4 统计学方法: 结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计量资料用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床转归: 5 例经联合其他内科方法治疗最终临床痊愈 (55.6%), 1 例转为维持性血液透析, 死亡 3 例 (1 例为肝移植后, 该患者移植前曾有脑出血史; 1 例为多发性创伤; 因经济原因放弃治疗 1 例; 此 3 例均于最初治疗后曾不同程度的好转)。

2.2 生化指标 (表 1): 治疗后血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、丙氨酸转氨酶、总胆红素均明显改善 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 电解质维持在平衡状态, 二氧化碳结合力 ( $\text{CO}_2\text{CP}$ ) 明显改善。

## 3 讨论

MODS 过程凶险, 合并肾功能衰竭病死率明显提高, 临床用药十分困难, 容量负荷过多, 电解质、酸碱平衡紊乱, 毒素及代谢废物堆积, 营养支持难以实现, 进一步加重了器官功能障碍。目前认为 CVVH 是一种疗效确切的治疗手段, 不仅能清除体内的代谢废物, 还使营养支

持更方便、有效, 同时等渗、缓慢地超滤水分, 也维持了心血管系统的稳定, 更重要的是能清除部分的炎症介质, 下调全身炎症反应, 阻止病变的进一步恶化, 使患者康复<sup>[1,2]</sup>。血液灌流可吸附一些大、中分子的炎症介质和毒性细胞因子, 与 CVVH 合用起到双重效果。对于一些有明显出血倾向、血小板低于  $5 \times 10^9/\text{L}$  的患者, 由于吸附剂对血小板有一定的破坏作用, 抗凝剂的品种及剂量的选用一定要慎重。我院采用质量分数为 20% 的人血白蛋白或新鲜血浆对灌流器进行预冲, 以及无肝素或体外肝素化进行血液净化, 取得良好效果, 无一例术后出血。同时由于 CVVH 的滤过及灌流器的吸附, 抗生素的用量需要调整, 我院均在血液净化结束时, 增加使用抗生素 1 次, 取得了满意效果。

## 参考文献:

- 季大玺, 谢红浪, 黎磊石. 连续性血液净化与非肾脏疾病 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 5 - 9.
- 季大玺. 连续性血液净化在危重病中的应用及研究热点 [J]. 中国血液净化, 2003, 3: 117 - 120.

表 1 9 例患者治疗前后生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN (mmol/L)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	总胆红素 (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	CO <sub>2</sub> CP (mmol/L)
治疗前	721 $\pm$ 389	37.0 $\pm$ 12.0	559.0 $\pm$ 321.0	248.0 $\pm$ 128.0	4.8 $\pm$ 1.9	148.0 $\pm$ 11.0	14.0 $\pm$ 5.5
治疗后	315 $\pm$ 188*	15.1 $\pm$ 9.6*	66.8 $\pm$ 23.0*	11.5 $\pm$ 4.9*	3.5 $\pm$ 0.6	138.0 $\pm$ 4.1	27.0 $\pm$ 3.1

注: 与治疗前比较; \*  $P < 0.05$

作者单位: 471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院血液透析中心

作者简介: 王俊霞 (1972 -), 女 (汉族), 河南省洛阳市人, 主治医师。

(收稿日期: 2004 - 08 - 22 修回日期: 2004 - 12 - 22)

(本文编辑: 李银平)