

## • 论著 •

## 血清瘦素在手术创伤后应激反应中的变化

颜光涛 郝秀华 薛辉 林季 张凯 王录煊

**【摘要】** 目的 观察手术创伤应激反应后血清瘦素(Leptin)的变化,探讨 Leptin 在其中的作用。方法 选择不同手术方式(开腹或微创腹腔镜)切除部分肝和胆囊肿瘤患者,采用放射免疫分析法和酶联免疫吸附法(ELISA)测定两组患者不同时间血清 Leptin、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、C-反应蛋白(CRP)和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平变化。结果 同术前相比,开腹组血清 Leptin 水平在术后即刻(T0)略下降,术后 1 d(T1)达最高峰,术后 2 d(T2)、4 d(T4)开始低于高峰水平,但仍较术前有显著增高;而腹腔镜组血清 Leptin 水平变化同开腹组差异无显著性。两组患者 G-CSF 的变化在术后均显著下降,T1~T4 仍未恢复到术前水平。两组患者血清 CRP 在 T0 略下降,但在 T1~T4 均明显高于术前水平。开腹组 ACTH 水平在 T0、T1 明显下降,T2 开始恢复,但腹腔镜组 ACTH 水平术前和术后差异并无显著性。结论 手术创伤应激导致患者血清 Leptin 浓度持续增高,但与 CRP、G-CSF 和 ACTH 水平的变化不存在相关性。

**【关键词】** 手术; 应激反应; 瘦素; 粒细胞集落刺激因子; C-反应蛋白; 促肾上腺皮质激素; 腹腔镜

**Changes in serum leptin levels in patients with surgically induced stress responses** YAN Guang-tao, HAO Xiu-hua, XUE Hui, LIN Ji, ZHANG Kai, WANG Lu-huan. Research Laboratory of Biochemistry, Basic Medical Institute, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**【Abstract】** **Objective** To explore the effect of operative trauma induced stress responses on serum leptin levels. **Methods** Serum samples of patients who had undergone resection of hepatic tumors or cholecystectomy were collected, and highly sensitive radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to determine serum levels of leptin, granulocyte-stimulating factor (G-CSF), C-reactive protein (CRP) and adrenocorticotropin hormone (ACTH) in the blood of these patients. **Results** Compared with self-control before operation, serum leptin levels decreased slightly right after an abdominal operation (T0), it reached the highest level 1 day after operation (T1), and began to decrease from 2 days (T2) to 4 days after operation (T4), but the level was still higher than that before operation. Serum leptin levels of patients undergoing laparoscopic operation showed no significant difference when compared with that of laparotomy patients. G-CSF levels decreased significantly after operation in both groups, and didn't recover to the levels before operation from T1 to T4. CRP levels slightly decreased in both groups at T0, but increased significantly higher than the levels before operation from T1 to T4. ACTH levels of decreased significantly in laparotomy patients from T0 to T1, and began to recover on T2, while that of laparoscopic operation patients showed no significant difference before and after operation. **Conclusion** Serum leptin levels of patients increase significantly and constantly subsequent to operative trauma induced stress responses, but this change has no correlation with that of CRP, G-CSF and ACTH.

**【Key words】** operation; stress response; leptin; granulocyte-stimulating factor; C-reactive protein; adrenocorticotropin hormone; laparoscopy

瘦素(Leptin)是一种由肥胖基因(ob 基因)受神经-内分泌系统和外周脂肪酸浓度调节表达的不含糖的蛋白活性因子。正常情况下,Leptin 在脂肪组织和血液中维持一定的平衡,在创伤、应激、感染和其他因素刺激下,血液中 Leptin 水平发生剧烈变化,参与抑制摄食、促进脂肪酸代谢、合成 ATP 等过程<sup>[1]</sup>。另外,Leptin 还在损伤过程中发挥一定的保护机制,可能是一种新的维持内环境稳定的因素<sup>[2]</sup>。

手术创伤是一种涉及神经、内分泌、免疫功能、造血过程以及能量代谢的综合应激反应,而 Leptin 正是一种反应灵敏的新型前细胞因子,其分泌调节和功能均涉及上述诸多过程。我们推测在不同手术方式和不同创伤程度情况下,Leptin 可能发生不同的变化,故收集到通过普通开腹和微创腹腔镜操作的部分肝和胆囊肿瘤切除患者的血清。在我室建立的高灵敏放射免疫(放免)分析法基础上,进行了深入的观察和研究,获得部分有意义的结果,有益于对创伤应激反应中 Leptin 作用的理解和认识。

## 1 资料与方法

## 1.1 主要试剂:血清 Leptin、粒细胞集落刺激因子

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39970717)

作者单位:100853 北京,解放军总医院基础医学研究所

作者简介:颜光涛(1960-),男(汉族),四川宜宾人,研究员,博士生导师(E-mail:yan301@263.net)。

(G-CSF)及促肾上腺皮质激素(ACTH)的放免分析药盒均购自北京北方生物技术研究所;高灵敏C-反应蛋白(CRP)酶联免疫吸附法(ELISA)为我室自己建立<sup>[3]</sup>。

**1.2 病例来源:**收集我院住院的普通开腹部分肝和胆囊肿瘤切除患者的血清,同时收集临床症状和病变相同但采用微创腹腔镜切除术的患者血清作对照。采血时间包括术前、术后即刻(T0)以及术后1、2和4d(T1、T2、T4)共5个时间点,离心后血清置于-20℃保存待测。

**1.3 放免分析法和ELISA检测:**样品离心去除杂质和纤维块,按药盒说明书操作。加样血清100μl,CRP测定时先将血清先用缓冲液稀释10倍,再取100μl加样,实验反应完成后,用γ计数器和ELISA读数仪测定结果,计算出实际含量。

**1.4 统计学方法:**检测结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用Stata 7.0统计分析软件处理数据。对于正态分布、样本之间方差齐的数据,采用参数统计分析(*t*检验或单因素方差分析);对不符合正态分布、样本之间方差不齐的数据,则采用非参数统计分析(秩和检验)。*P*<0.05为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 开腹和腹腔镜组血清Leptin水平(表1):**开腹和腹腔镜手术切除肝组织和胆囊后血清Leptin水平明显增加,但两种手术方式间差异无显著性。与术

前相比,两组患者血清Leptin水平T0时略下降,T1达到高峰后逐渐下降,但仍明显高于术前水平(*P*均<0.01)。表明手术切除肝组织和胆囊后,血清Leptin水平变化剧烈;采用不同手术方式对Leptin水平变化的影响差异无显著性。

**2.2 开腹和腹腔镜组血清G-CSF水平(表2):**开腹和腹腔镜切除肝组织和胆囊可导致血清G-CSF水平明显下降,而且两种术式之间除T0外,差异均无显著性。与术前相比,G-CSF水平在T0时明显下降(*P*<0.05),T2~T4时均维持在低水平(*P*均<0.05)。提示外科手术应激对G-CSF的抑制可以持续较长时间,可能对造血功能尤其是粒细胞的成熟不利。从T0时开腹组G-CSF水平显著低于腹腔镜组来看,微创术式对G-CSF的抑制作用较普通开腹术式弱,可能对术后免疫功能的恢复(粒细胞形成)有益。

**2.3 开腹和腹腔镜组血清CRP水平(表3):**开腹和腹腔镜手术导致患者血清CRP显著上升,T0时略有下降,但T1~T4时均维持在明显增高的水平(*P*均<0.05),且两种手术方式间差异无显著性。

**2.4 开腹和腹腔镜组血清ACTH水平(表4):**开腹组患者血清ACTH水平在T0和T1时显著下降,腹腔镜组T0时略下降,然后开始恢复,至T4时已超过术前水平,但差异无显著性。表明在该类手术应激反应时,ACTH在外周血中变化不明显。

**表1 不同手术方式切除肝组织和胆囊对血清Leptin水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

**Table 1 Changes of serum leptin levels in patients undergoing laparoscopic operation or laparotomy for resection of hepatic tumors or cholecystectomy( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	术前	T0	T1	T2	T4
开腹组	4.50±1.88(16)	3.13±1.63(15)	12.84±7.03(14)**	7.87±3.54(14)#	7.14±4.02(12)
腹腔镜组	5.09±1.83(13)	3.03±1.03(13)	10.77±4.83(14)**	7.77±4.16(14)	6.49±3.63(13)#

注:与同组术前比较:\*\**P*<0.01;与同组T1比较:#*P*<0.05;( )内为病例数

**表2 不同手术方式切除肝组织和胆囊对血清G-CSF水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

**Table 2 Changes of serum G-CSF levels in patients undergoing laparoscopic operation or laparotomy for resection of hepatic tumors or cholecystectomy( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	术前	T0	T1	T2	T4
开腹组	150.00±37.30(16)	70.17±25.77(15)*#	124.20±40.91(14)	99.12±35.94(14)*	93.34±33.79(12)*
腹腔镜组	152.09±39.27(13)	103.96±31.32(13)*▲	133.74±41.43(14)	88.14±21.51(14)*#	92.55±25.57(13)*#

注:与同组术前比较:\**P*<0.05;与同组T1比较:#*P*<0.05;与开腹组同时点比较:▲*P*<0.05;( )内为病例数

**表3 不同手术方式切除肝组织和胆囊对血清CRP水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

**Table 3 Changes of serum CRP levels in patients undergoing laparoscopic operation or laparotomy for resection of hepatic tumors or cholecystectomy( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	术前	T0	T1	T2	T4
开腹组	3.28±4.02(16)	2.74±3.07(15)	14.55±13.06(14)*	15.65±15.44(14)*	13.59±7.77(12)*
腹腔镜组	3.06±3.54(13)	4.67±2.32(13)	14.11±11.52(14)*	14.08±13.46(14)*	17.77±15.46(13)*

注:与同组术前比较:\**P*<0.05;( )内为病例数

表 4 不同手术方式切除肝组织和胆囊对血清 ACTH 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Changes of serum ACTH level in patients undergoing laparoscopic operation or laparotomy for resection of hepatic tumor or cholecystectomy( $\bar{x} \pm s$ )

组别	术前	T0	T1	T2	T4
开腹组	22.79±6.09(16)	19.08±5.02(15)*	18.47±4.35(14)**	21.64±2.83(14)	25.48±4.10(12)
腹腔镜组	21.47±7.16(13)	19.59±4.15(13)	22.75±10.77(14)	25.12±9.42(14)	25.05±8.68(13)

注:与同组术前比较;\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;( )内为病例数

### 3 讨论

Leptin 广泛存在于脂肪组织中,对多种物理和生物因素刺激很敏感。多种组织和细胞中均存在其受体,产生多种功能作用,其中最普遍的看法是,Leptin 能抑制摄食、促进脂肪分解代谢和提供能量。Leptin 的释放受中枢神经、内分泌系统及血脂脂肪酸水平控制,在内毒素血症时可能通过中枢作用产生厌食,进而减低体重<sup>[4,5]</sup>。不仅如此,更多实验发现 Leptin 在创伤、应激和感染时水平变化可能与其维持内环境稳定、促进细胞修复、促进造血和增强免疫功能相关<sup>[6-8]</sup>,但尚缺乏系统、深入的机制研究。

本实验中同时观察了与创伤应激反应密切相关的几种血液因子,希望能阐明新型的前细胞因子 Leptin 在创伤后不同时间点的变化及同 G-CSF、CRP 和 ACTH 的关系。同时,也期望能得到不同手术方式(普通和微创)对 Leptin 的不同影响。结果表明,血清 Leptin 水平在两种手术创伤应激后均有显著增高,但术式间差异不存在显著性,而且 Leptin 的改变和上述应激因子之间也无相关性。

我们的结果显示,外科手术后 Leptin 明显上升,持续时间长,表明整体情况下 Leptin 参与了机体应激后内环境稳定的过程。它的作用与 G-CSF、CRP 和 ACTH 不存在相关性,推测其增高的原因可能为:①术后交感神经系统兴奋,肾上腺素能神经元功能亢进所致高分解状态下脂肪酸水平明显上升;②手术导致的创伤性内毒素血症刺激 Leptin 增高;③术后应激性炎症细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等增高诱导 Leptin 释放;④术后微循环障碍导致的低氧环境促使脂肪细胞释放 Leptin。

至于 Leptin 增高的意义,我们分析,可能与以下方面有关:①改善术后的脂肪高分解状态,促进 ATP 合成;②促进创伤后细胞损伤的修复和增殖;③稳定细胞膜,减少单核/巨噬细胞系统的坏死,从而降低非特异性炎症反应。总之,Leptin 增高的意义可归纳为维持内环境稳定和促进修复,是一种保护性机制。相应的证据有:Leptin 通过自分泌和旁

分泌作用促进角质细胞、血管壁细胞和纤维母细胞等分化和增殖,对切割性损伤有强烈的促生长作用<sup>[9]</sup>。如 1 mg/kg Leptin 经腹腔使用可显著促进大鼠结肠吻合术伤口修复,减轻中性粒细胞和单核细胞浸润,增加肠管张力,使血管和组织纤维增生明显增强<sup>[10]</sup>。全身应用 Leptin 可明显促进 Leptin 缺失小鼠上皮细胞增生和修复,促进 Leptin 受体上调,有望成为一种新型创伤修复的基因药物<sup>[11]</sup>。另外,Leptin 可减轻烧伤诱发的多器官功能损伤,减少单核/巨噬细胞坏死<sup>[12]</sup>。

CRP 作为急性炎症反应蛋白,本研究中其水平增高代表手术创伤应激后的一种全身状态,符合目前创伤是一种全身性炎症强烈诱导因素的共识。

G-CSF 主要是促进骨髓细胞增殖、分化、发育为成熟的中性粒细胞<sup>[13]</sup>,在本结果的降低可能意味着手术创伤对非特异免疫功能的抑制,即粒细胞的分化、成熟受到一定抑制,其相关报道仍很少见。

ACTH 作为中枢性应激激素,通过促进外周皮质激素的分泌而增加机体应激能力。但本组结果显示 ACTH 在早期受到一定的抑制后很快恢复并超过正常水平,表明 ACTH 肯定在手术创伤后机体内环境稳定方面发挥了某种调节作用。特别是腹腔镜组在 T1 时即恢复到术前水平,表明损伤程度对 ACTH 释放的影响很关键。尽管本组数据差异无显著性,但其趋势非常明显。

总之,本项研究证实血清 Leptin 水平在手术创伤后明显增高,其水平变化与 G-CSF 下降和 CRP 增加不存在相关性,可能是一种独立因素影响创伤应激的病理生理过程。由于两种术式间 Leptin 水平不存在显著差异,提示 Leptin 对创伤程度不具备判断意义。Leptin 增高的意义可能与能量代谢及创伤后免疫功能稳定有关,其复杂机制有待深入探讨。

### 参考文献:

- 林季,颜光涛. Leptin 与内毒素[J]. 标记免疫分析与临床,2004,11:41-44.
- Lin J, Yan G T, Hao X H, et al. Effect of intestinal ischemia-reperfusion injury on protein levels of leptin and orexin-A in peripheral blood and central secretory tissues [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11:1000-1004.

- 3 薛辉, 颜光涛, 张凯, 等. C 反应蛋白酶联免疫分析和化学发光免疫分析的建立及其初步应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11: 154-156.
- 4 Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis [J]. J Leukoc Biol, 2000, 68: 437-446.
- 5 Loffreda S, Yang S Q, Lin H Z, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses [J]. FASEB J, 1998, 12: 57-65.
- 6 林季, 颜光涛, 王录焱, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 蛋白质及 mRNA 水平的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 651-655.
- 7 Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 1045-1050.
- 8 林季, 颜光涛, 郝秀华, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 浓度变化影响的初探[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 722-725.
- 9 Murad A, Nath A K, Cha S T, et al. Leptin is an autocrine/paracrine regulator of wound healing [J]. FASEB J, 2003, 17: 1895-1897.
- 10 Tasdelen A, Algin C, Ates E, et al. Effect of leptin on healing of colonic anastomoses in rats [J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51: 994-997.
- 11 Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, et al. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair [J]. J Clin Invest, 2000, 106: 501-509.
- 12 Cakir B, Cevik H, Contuk G, et al. Leptin ameliorates burn-induced multiple organ damage and modulates postburn immune response in rats [J]. Regul Pept, 2005, 125: 135-144.
- 13 郑茵红, 高瑞兰, 朱大元, 等. 三七总皂苷及其单体对人骨髓造血祖细胞增殖作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 135-137.

(收稿日期: 2005-08-31 修回日期: 2006-02-20)  
(本文编辑: 李银平)

## • 病例报告 •

# 应用彩色多普勒超声及超声造影 发现外伤性脾挫裂伴脾实质内假性动脉瘤形成 1 例

段雅琦 梁萍

【关键词】 彩色多普勒超声; 超声造影; 假性动脉瘤; 脾挫裂

假性动脉瘤是局部血管壁破裂形成的较大血肿, 血肿外可仅有外膜层甚至仅为血管周围组织包绕构成壁, 早期血肿内面直接与血管腔相通, 构成极高速的血流循环, 因瘤壁薄弱, 所以最严重的并发症为破裂出血<sup>[1]</sup>。因此, 早期发现、早期诊断及及时采取治疗措施, 可防止并发症的发生, 及时挽救伤者生命。报告由急诊超声发现脾挫裂伴脾实质内假性动脉瘤形成患者 1 例如下。

### 1 病历简介

患者女性, 20 岁, 左腹部撞伤后 6 h 入院。入院查体体温、脉搏、呼吸、血压均在正常范围, 急诊行彩色多普勒超声检查: 脾脏厚 4.1 cm, 长 9.2 cm, 脾实质内近脾门处可见一约 2.3 cm × 2.0 cm 大小的无回声区, 其边界清晰。彩色多普勒显像示无回声区内呈漩涡状红蓝相间的血流信号, 旁动脉呈花色血流; 脉冲多普勒呈紊乱的湍流频谱, 峰值流速约 180 cm/s。患者右侧卧位见肝脏下方盆腔内有游离液体, 肝下前后径约 0.8 cm, 盆腔前后径约 2.0 cm。超声诊断: 外伤后脾实质

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院超声科

作者简介: 段雅琦 (1979-), 女 (汉族), 安徽涡阳人, 硕士研究生, 医师。

内假性动脉瘤形成; 盆、腹腔游离液体。超声造影检查: 脾脏二维超声所示实质内无回声区, 早期造影剂随动脉显影而快速充填, 并持续等同于脾动脉分支显影, 范围 2.8 cm × 2.1 cm, 形态欠规则, 可见一支动脉血流由脾门处直接入内; 无回声区的腹侧偏右周围区域造影剂无充填, 少充填区延续至腹侧被膜下, 范围约 2.6 cm × 3.0 cm。脾脏超声造影诊断考虑为脾挫裂伴脾动脉分支破裂, 脾实质内假性动脉瘤形成。该患者经急诊留观, 给予止血药物, 严格卧床休息及对症处理, 病情稳定后出院。

### 2 讨论

脾脏假性动脉瘤多为创伤、手术所致, 其早期破裂出血致死率甚高, 因此, 早期诊断及正确治疗十分重要。彩色多普勒超声检查简便易行, 无损伤, 重复性好, 具有其他检查方法所不具备的诊断优势, 可作为诊断假性动脉瘤的首选方法<sup>[2]</sup>。彩色多普勒超声可测定假性动脉瘤大小、范围、搏动、杂音, 并可进行术前、术后随访检查。它对于指导临床选择治疗方法, 评价临床治疗效果以及判断预后都有重要意义<sup>[3]</sup>。

假性动脉瘤的超声表现为主要扩张的搏动性无回声囊腔, 与动脉相交通, 就

诊时囊腔周围内多有血栓形成。彩色多普勒超声示相邻动脉有一破口与瘤腔直接相通, 瘤腔与动脉交通处的血流呈“穿梭样”运动; 而脉冲多普勒超声可见破裂口处与瘤体内双期双向血流频谱<sup>[4]</sup>, 将其用于外伤患者的检查, 可以帮助判断二维超声和彩色多普勒超声不能明确显示的外伤所致实质性脏器挫裂伤以及有无活动性出血, 并可准确判断活动性出血的部位。此例患者就是应用超声造影技术诊断出除有假性动脉瘤外还伴有脾挫裂。综上, 彩色多普勒超声应作为假性动脉瘤诊断的首选检查手段, 如果再结合超声造影检查, 诊断准确率会更高。

### 参考文献:

- 1 杨光华. 病理学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 138.
- 2 刘昌伟, 管珩, 朱预, 等. 医源性假性动脉瘤的临床分析[J]. 中华外科杂志, 1995, 32: 112-114.
- 3 游箭, 牟玮, 陈伟, 等. 假性动脉瘤的影像诊断及介入治疗[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24: 648-650.
- 4 段云友, 袁丽君, 杨炳昂, 等. 彩色多普勒超声诊断假性动脉瘤[J]. 中国医学影像学杂志, 2001, 9: 147-148.

(收稿日期: 2005-10-24)  
(本文编辑: 李银平)