

• 论著 •

血红素加氧酶-1 重组乳酸乳球菌灌胃对失血性休克大鼠肠道炎症反应及细菌移位的影响

高新跃 吴长毅 周强 庞庆丰 曾因明

【摘要】 目的 利用基因工程原理合成携带血红素加氧酶-1(HO-1)基因的乳酸乳球菌,通过对正常大鼠灌胃后,观察其减轻失血性休克大鼠肠道炎症反应及肠黏膜屏障的保护效应。方法 按随机数字表法将 30 只健康清洁级雄性 SD 大鼠分为携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃组(HO 组, $n=10$)、乳酸乳球菌灌胃组(LL 组, $n=10$)及磷酸盐缓冲液灌胃组(PBS 组, $n=10$)。实验前 24 h 灌胃,复制失血性休克模型。液体复苏 1 h 后取材,比较各组动物的死亡率、细菌移位以及肠组织髓过氧化物酶(MPO)活性、HO-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-10(IL-10)含量,并检查肠组织病理学变化。结果 与 LL 组和 PBS 组比较,HO 组的死亡率、Chiu 6 级评分、细菌移位发生率均明显降低(P 均 <0.05);HO-1 含量和 IL-10 灰度值均明显增加(P 均 <0.05);与 HO 组和 LL 组比较,PBS 组肠组织 MPO 活性明显增加($P<0.05$)。结论 携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌对失血性休克大鼠有较好的肠黏膜屏障保护作用,能明显减轻肠道炎症反应和细菌移位的发生率。

【关键词】 血红素加氧酶-1; 休克,失血性; 乳酸乳球菌; 细菌移位; 肠道炎症反应

Effects of gavage with lactococcus lactis recombinant heme oxygenase - 1 gene on inflammation of intestine and bacterial translocation in rats with hemorrhagic shock GAO Xin-yue*, WU Chang-yi, ZHOU Qiang, PANG Qing-feng, ZENG Yin-ming. * Department of Anesthesiology, The Fourth People's Hospital, Wuxi 214062, Jiangsu, China

Corresponding author: WU Chang-yi (Email: iamwuchangyi@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of gavage with lactococcus lactis (L. Lactis) recombinant heme oxygenase - 1 (HO - 1) gene on alleviation of intestinal inflammation and protection of the intestinal mucosa in rats with hemorrhagic shock. **Methods** A model of rats with hemorrhagic shock was reproduced in 30 healthy SD male rats. The rats were randomly divided into the L. Lactis recombinant HO - 1 gene group (HO group, $n=10$), L. Lactis group (LL group, $n=10$) and phosphate buffer group (PBS group, $n=10$). These agents were respectively gavaged 24 hours before the experiment. Rats were re-anesthetized 1 hour after fluid resuscitation. The mortality, myeloperoxidase (MPO) activity, bacterial translocation, the pathologic changes, the contents of HO - 1, tumor necrosis factor - α (TNF - α) and interleukin - 10 (IL - 10) in the intestine were determined and compared. **Results** Compared with LL group and PBS group, the mortality, Chiu's grade and the bacterial translocation rate of HO group were significantly decreased (all $P<0.05$) but the content of HO - 1 and the level of IL - 10 in HO group were markedly increased (both $P<0.05$). Compared with HO group and LL group, the MPO activity of PBS group was obviously increased ($P<0.05$). **Conclusion** The recombinant L. Lactis has the effect to deliver HO - 1, which has protective effect on the intestinal mucosa in lessening the inflammation of the intestine and the incidence of bacterial translocation.

【Key words】 heme oxygenase - 1; hemorrhagic shock; lactococcus lactis; bacterial translocation; intestinal inflammation

失血性休克是临床上常见的急危重病,其并发症和病死率很高^[1]。治疗失血性休克需要及时采取

外科止血和液体复苏等综合措施,治疗时人们往往注意保护重要脏器(如心、肺、肾)的功能,而忽略肠道功能的改变^[2]。实际上,肠道在休克的早期首先受到伤害^[3],出现细菌移位和释放炎症介质等肠黏膜屏障功能减退表现,对全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的发生起到关键和核心作用^[4]。血红素加氧酶-1(HO-1)又名热休克蛋白 32(因其分子质量为 32 ku,简称为 HSP32),是 HO 家族中最重要的酶^[5]。有证据表明,在失血性

基金项目:江苏省教育厅基金资助项目(KJS04002)

作者单位:214062 江苏省无锡市第四人民医院麻醉科(高新跃,吴长毅);518033 广东省深圳市第四人民医院麻醉科(高新跃);221002 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室,江苏省麻醉学研究所(周强,庞庆丰,曾因明)

通讯作者:吴长毅 (Email: iamwuchangyi@yahoo.com.cn)

作者简介:高新跃(1975-),男(汉族),江苏宿迁人,医学硕士,住院医师 (Email: gaodays@163.com)。

休克期,正常不分泌 HO-1 的肠道由于缺血、缺氧等刺激开始分泌 HO-1^[6],发挥重要的细胞保护作用^[7]。本实验利用基因工程原理合成携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌,通过对正常大鼠灌胃,观察它对失血性休克大鼠是否有肠黏膜屏障的保护作用,以及是否能减少肠道炎症反应和细菌移位发生率。

1 材料与方法

1.1 质粒和表达大鼠 HO-1 重组乳酸乳球菌的构建:采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术从大鼠脾组织分离扩增 HO-1 基因,经胸腺嘧啶/腺嘌呤(T/A)克隆测序后重组到质粒 pSEC 中,电穿孔转化乳酸乳球菌,构建能表达 HO-1 活性的重组质粒,使其在乳酸乳球菌中表达。乳酸乳球菌为本实验室构建。

1.2 试剂:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-10(IL-10)免疫组化试剂盒(湖北省武汉博士德生物试剂有限公司出品);RT-PCR 试剂盒、逆转录试剂盒(加拿大 Bdsience 公司出品);HO-1 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(加拿大 Stressgen 公司出品);髓过氧化物酶(MPO)活性试剂盒(江苏省南京建成生物试剂公司出品);其余试剂为市售。

1.3 动物分组及灌胃剂量:健康清洁级的标准雄性 SD 大鼠 30 只,体重 280~320 g,由江苏省徐州医学院实验动物中心提供。按随机数字表法分为携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃组(HO 组, $n=10$)、乳酸乳球菌灌胃组(LL 组, $n=10$)及磷酸盐缓冲液灌胃组(PBS 组, $n=10$)。3 组灌胃容量均为 1 ml,其中携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌和乳酸乳球菌活菌数达 2.5×10^9 cfu。所有动物均在实验前适应饲养环境 7 d,实验前禁食 12 h 以上,自由饮水,实验后自由饮食,单独饲养。饲养环境和实验室环境温度保持在 22~25 °C。

1.4 失血性休克模型和液体复苏方案:大鼠麻醉后,剪去术区被毛,无菌条件下分离右股动脉,用 22G 套管针行股动脉穿刺,成功后与血压换能器(所有管道内预充 7.5 kU/L 肝素液)和 Patient 401 (Biomedical Systems Inc.)多功能监护仪连接,记录血压和脉搏频率。待血压稳定后,5 min 内间断放血,使大鼠平均动脉压(MAP)维持在 35~40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)60 min。休克结束后立即进行液体复苏,将回抽的血液及 2 倍放血量的生理盐水经股动脉缓慢逆行输入,30 min 内输完,以血压恢复到放血前的 90%或以上为复苏成功。整个实验过程中保持大鼠自主呼吸空气,并注意保暖。

1.5 组织标本的收集:取所有存活动物为实验对象。分别在液体复苏后 1 h,在无菌条件下打开腹腔,从大鼠右心室抽取 2~3 ml 血液注入血培养瓶中。另外距回肠末端取下 4~5 cm 长度的一段小肠,其中 1 cm 用体积分数为 10%的甲醛溶液浸泡,余下的小肠立即保存在 -80 °C 冰箱内。

1.6 检测指标

1.6.1 死亡率、肠组织 MPO 活性:比较大鼠在液体复苏后 1 h 的死亡率,采用比色法测量肠组织内 MPO 活性,具体操作按照说明书进行。

1.6.2 细菌移位:利用 BACTEC9120 全自动血培养仪(美国)和 Bacton Dickinson Bactec 9000 软件发现有细菌生长的血培养瓶,然后再利用生物梅里埃 APR 鉴定系统鉴定细菌种类。

1.6.3 肠组织 HO-1 含量:采用 ELISA 检测肠组织 HO-1 含量,能够对组织中的 HO-1 进行定量比较,具体操作按说明书进行。单位为每毫克肠组织中含 ng HO-1 的量(ng/mg)。

1.6.4 肠组织 TNF- α 和 IL-10 灰度值:用免疫组化法和 RichWin 97 软件分析肠组织中 TNF- α 和 IL-10 灰度值,在 1 个视野内($\times 100$)选取 10 个点,根据 1 个点与邻近点的背景值之差作为该点的灰度值。

1.6.5 组织形态学观察:光镜($\times 100$)下观察肠黏膜形态,采用 Chiu 6 级评分法评价肠黏膜损伤程度:0 分为正常;1 分为绒毛顶端上皮间隙增大;2 分为上皮层和固有层中度分离;3 分为绒毛两侧有大量分离伴有部分绒毛顶端破损;4 分为绒毛破损伴有固有层毛细血管大量暴露;5 分为固有层破坏、出血及溃疡。

1.7 统计学处理:所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较用 t 检验,组间比较用 F 检验。使用 SPSS 11.5 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡率比较:液体复苏后 1 h HO 组死亡率为 0(0/10 只),LL 组为 20%(2/10 只),PBS 组为 20%(2/10 只);与 LL 组和 PBS 组比较,HO 组的死亡率明显降低,差异均有显著性(P 均 < 0.05)。说明用携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后,能明显降低大鼠死亡率。

2.2 肠组织 MPO 活性结果:MPO 主要存在于中性粒细胞中,而在单核细胞和巨噬细胞中分布较少。MPO 活性大小与中性粒细胞数量相关,可以反映组

织内中性粒细胞的数量^[8]。表 1 结果显示,与 PBS 组比较,HO 组和 LL 组肠组织 MPO 活性明显降低,差异均有显著性(P 均 <0.05)。说明携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后,与失血性休克导致的中性粒细胞应激反应明显降低有关,因此由活化的中性粒细胞介导的炎症反应也就明显降低。

2.3 各组肠组织 HO-1 含量(表 1):与 PBS 组比较,HO 组的 HO-1 含量明显增高,差异有显著性($P<0.05$),LL 组和 PBS 组的 HO-1 含量比较差异无显著性;与 LL 组比较,HO 组的 HO-1 含量明显增高,差异有显著性($P<0.05$);说明携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后,在失血性休克应激下,能够促进大鼠肠道分泌大量的 HO-1,发挥重要的保护作用。

表 1 3 组肠组织 MPO 活性和 HO-1 含量结果($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Results of MPO activity and HO-1 content in the low intestines in three groups($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	MPO 活性(U/g)	HO-1 (ng/mg)
PBS 组	8	0.98±0.25	0.02±0
HO 组	10	0.16±0.03*	0.06±0.01*▲
LL 组	8	0.15±0.04*	0.02±0

注:与 PBS 组比较:* $P<0.05$;与 LL 组比较:▲ $P<0.05$

2.4 各组肠组织 TNF- α 和 IL-10 的结果(表 2):与 PBS 组比较,HO 组 IL-10 灰度值明显增高,差异有显著性($P<0.05$),LL 组和 PBS 组 IL-10 灰度值间比较差异无显著性($P>0.05$);与 LL 组比较,HO 组的 IL-10 灰度值明显增高,差异有显著性($P<0.05$);3 组 TNF- α 灰度值比较,差异无显著性($P>0.05$)。说明失血性休克在诱发 3 组肠道内的 TNF- α 表达、肠道炎症反应方面差异无显著性,同时通过携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后,能明显促进肠道内 IL-10 的分泌,说明它能促进肠道发挥抗炎反应。

表 2 3 组肠组织 TNF- α 和 IL-10 灰度值结果($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of TNF- α and IL-10 level in the low intestines in three groups($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	TNF- α	IL-10
PBS 组	8	36.53±11.30	8.22± 3.20
HO 组	10	37.42± 9.98	37.51±12.12*▲
LL 组	8	36.82±10.13	8.32± 2.86

注:与 PBS 组比较:* $P<0.05$;与 LL 组比较:▲ $P<0.05$

2.5 细菌移位情况:HO 组、PBS 组和 LL 组血液中细菌培养阳性率分别为 40%(4/10 只)、100%(8/8 只)和 100%(8/8 只)。与 LL 组和 PBS 组比较,HO 组细菌移位的发生率均明显降低,差异均有

显著性(P 均 <0.05)。说明携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃后,能够较好地保护肠黏膜屏障,明显减少肠道内细菌通过受损的肠壁转移到肠道外器官的发生率。移位的细菌按出现次数依次为:大肠杆菌、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌、类白喉棒状菌、鲁氏不动杆菌等。证明移位的细菌主要是肠道内的革兰阴性菌,它们可以通过释放内毒素,引起内毒素血症、脓毒症和 SIRS 等并发症。

2.6 组织形态学观察(表 3,彩色插页图 1):与 PBS 组比较,HO 组和 LL 组肠组织 Chiu 6 级评分明显降低,差异均有显著性(P 均 <0.05),HO 组肠组织 Chiu 6 级评分降低程度较 LL 组更明显($P<0.05$);说明 HO 组在维持肠黏膜形态方面明显较好,肠黏膜屏障受损明显减轻。

表 3 3 组肠组织 Chiu 6 级评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of Chiu's grade scores in three groups($\bar{x}\pm s$)

组名	动物数(只)	Chiu 6 级评分(分)
PBS 组	8	2.25±0.58
HO 组	10	1.41±0.28*▲
LL 组	8	1.93±0.49*

注:与 PBS 组比较:* $P<0.05$;与 LL 组比较:▲ $P<0.05$

3 讨论

3.1 失血性休克诱发肠道炎症反应及抗炎反应的机制:在失血性休克早期,由于腹腔内血液灌注减少和血流再分布的原因,肠道内的血液灌注量明显减少,肠黏膜水肿,肠黏膜屏障功能减退。肠黏膜水肿,被认为与细菌移位和 MODS 的发生有关^[2]。因此通过 Chiu 6 级评分可以判断出肠黏膜受损情况,是反映其功能改变的形态学指标。

在失血性休克期,肠道内的正常菌群依赖肠道内的营养物质大量繁殖,细菌和(或)其释放的内毒素通过受损的肠黏膜屏障转移到肠道外,这个过程称之为细菌移位。细菌移位导致的炎症介质释放,明显比肠道因缺血、缺氧刺激引起的炎症介质释放要多^[6]。目前对于 SIRS 发生的病理机制不完全清楚,有的学者认为,细菌移位引起的炎症介质释放起到关键作用^[9],但也有学者怀疑这种观点^[10,11]。实际上,肠道释放的各种炎症介质通过激活各种信号通路,如激活核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,导致各脏器的病理变化,才是导致 MODS 发生的真正原因。本实验通过血液培养证明发生了细菌移位,HO 组细菌移位的发生率最低,可以释放较少的肠源性炎症介质。

在各种炎症介质中,TNF- α 被认为是诱导

SIRS 和 MODS 发生的中心介质和早期介质,是引起 SIRS 和 MODS 发生的始动因素^[12],而肠道是失血性休克期释放 TNF- α 的主要器官和来源^[6]。中性粒细胞在激发炎症因子释放(如 TNF- α)及随之导致的 MODS 病理变化过程中起着重要的作用^[13]。IL-10 是重要的抗炎因子,可以减轻局部和远隔器官的炎症反应,对 TNF- α 有潜在的抑制作用,它的抗炎作用是通过 HO-1 发挥的^[14]。因此通过测量肠道内的 TNF- α 、MPO、IL-10 和 HO-1,可以较准确地反映肠道内炎症介质的释放情况,以及炎症反应的程度。

HO 是分解血红素的限速酶,将血红素分解为 CO、二价的铁离子(Fe²⁺)和胆绿素(后者在肠道上段还原成胆红素,大部分参与肠肝循环)。HO 有 HO-1、HO-2 和 HO-3 共 3 种亚型,其中 HO-1 又名热休克蛋白,是 HO 家族中最重要的酶,为诱导型血红素加氧酶^[5]。

在失血性休克期,正常不分泌 HO-1 的肠道,由于缺血、缺氧的刺激开始分泌 HO-1,并且在复苏后 6~12 h 达到高峰^[6]。许多证据表明,HO-1 在失血性休克期有重要的细胞保护作用,可以改善受损器官的功能;而阻断 HO-1 表达,则可以加重受损器官的损害^[7]。它是通过分解血红素使其不能参与氧化作用和(或)它的 3 个代谢产物的作用来完成^[15]。具体说是:①抗氧化作用;②维持微循环稳定;③调节细胞生长周期;④抗炎症作用^[16]。

3.2 携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌灌胃对肠道功能的保护作用:通过携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌对大鼠灌胃,在失血性休克应激情况下,促进肠道内皮细胞大量合成 HO-1,发挥细胞保护作用。表现在:①HO 组有较低的 Chiu 6 级评分和细菌移位发生率,并且死亡率在 3 组中最低;②局部肠组织内的 TNF- α 灰度分析在各组间无差别,说明失血性休克诱发的肠道炎症反应在各组间差异均无显著性。但在促进抗炎物质释放方面,HO 组的 HO-1 和 IL-10 较其他两组多,有利于发挥局部抗炎作用和减少肠源性炎症介质的释放。

本实验采用的乳酸菌表达系统是一种目前国际上高度通用、食品级的 NICE 系统(nisin controlled expression system),被广泛地应用于外源性基因在乳酸乳球菌中的表达^[17]。本实验证明,合成的携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌对大鼠灌胃后,在应激情况下能够具有 HO-1 活性,为药物开发提供一种新的途径和思路。但本实验只观察复苏后 1 h 的肠道

炎症反应,对于延后的反应没有研究,而且灌胃剂量、用药途径及时间选择还有待于进一步研究。

4 结 论

本实验结果表明,将携带 HO-1 基因的乳酸乳球菌给大鼠灌胃后,在失血性休克期能发挥 HO-1 的生物活性,能够较好地保护肠黏膜屏障,从而减少肠道炎症反应和细菌移位发生率。

参考文献:

- 1 Wheeler A P, Bernard G R. Treating patients with severe sepsis [J]. *N Eng J Med*, 1999, 340: 207-214.
- 2 Kirton O C, Windsor J, Wedderburn R, et al. Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU [J]. *Chest*, 1998, 113: 1064-1069.
- 3 常建星, 陈双, 符玉茹, 等. 大鼠失血性休克复苏早期肠黏膜损伤与修复的形态学观察 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 477-480.
- 4 Grocott M P, Mythen M G, Gan T J. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100: 1093-1106.
- 5 Moncure M, Chen L, Childs E W, et al. Heme-oxygenase-1 mRNA expression affects hemorrhagic shock-induced leukocyte adherence [J]. *J Trauma*, 2003, 55: 118-125.
- 6 Nakao A, Kimizuka K, Stolz D B, et al. Protective effect of carbon monoxide inhalation for cold-preserved small intestinal grafts [J]. *Surgery*, 2003, 134: 285-292.
- 7 Zuckerbraun B S, McCloskey C A, Gallo D, et al. Carbon monoxide prevents multiple organ injury in a model of hemorrhagic shock and resuscitation [J]. *Shock*, 2005, 23: 527-532.
- 8 Sakoda M, Ueno S, Kihara K, et al. A potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor- κ B [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1722-1729.
- 9 De-Souza D A, Greene L J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1125-1135.
- 10 Deitch E A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings [J]? *Surgery*, 2002, 131: 241-244.
- 11 Osband A J, Deitch E A, Hauser C J, et al. Albumin protects against gut-induced lung injury in vitro and in vivo [J]. *Ann Surg*, 2004, 240: 331-339.
- 12 Sobhian B, Jafarmadar M, Redl H, et al. Hemorrhage-and resuscitation-related alterations in gastrointestinal circulation: effect of a low dose of L-NMMA [J]. *Shock*, 2005, 23: 243-247.
- 13 Burrin D G, Davis T A. Proteins and amino acids in enteral nutrition [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7: 79-87.
- 14 Philippidis P, Mason J C, Evans B J, et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Circ Res*, 2004, 94: 119-126.
- 15 Berberat P O, A-Rahim Y I, Yamashita K, et al. Heme oxygenase-1-generated biliverdin ameliorates experimental murine colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11: 350-359.

- 16 Jao H C, Lin Y T, Tsai L Y, et al. Early expression of heme oxygenase - 1 in leukocytes correlates negatively with oxidative stress and predicts hepatic and renal dysfunction at late stage of sepsis[J]. Shock, 2005, 23: 464 - 469.
- 17 Bermudez-Humaran L G, Langella P, Commissaire J, et al.

Controlled intra-or extracellular production of staphylococcal nuclease and ovine omega interferon in Lactococcus lactis [J]. FEMS Microbiol Lett, 2003, 224: 307 - 313.

(收稿日期: 2006-06-10)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

连续性静-静脉血液滤过/透析联合血液灌流治疗药物中毒合并多器官功能障碍综合征

李修奎 李敬柱 李志芬 冯爱萍 刘芬 汤静

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

应用血液灌流(HP)联合连续性静-静脉血液滤过/透析(CVVH/CVVHD)方法,抢救急性药物中毒并发多器官功能障碍综合征(MODS)22例,取得较好疗效,报告如下。

1 病例与方法

1.1 临床资料:2004年6月—2005年11月本院共收治毒物、药物中毒患者96例,其中并发MODS 42例。男11例,女31例,年龄15~62岁,平均26.5岁;药物和毒物种类:有机磷农药31例,镇静催眠药4例,灭鼠药2例,抗精神失常药1例,汞1例,碳酸钡1例,原因不明2例。除汞中毒和碳酸钡中毒为吸入外,余均为口服。服毒(接触毒物)后至开始行血液净化时间2~16h。患者入院有不同程度意识障碍,表现为深昏迷9例,浅昏迷15例,嗜睡12例;并发肝功能损害5例,心肌酶升高8例,肾功能损害4例,呼吸衰竭36例,消化道出血11例,精神障碍2例,其中3个以上脏器功能障碍24例,2个脏器功能障碍18例。

1.2 治疗方法:所有患者均经洗胃、补液、利尿、对症处理等综合治疗。有机磷农药中毒者同时予以阿托品、解磷定等处理。低血压及呼吸衰竭者予以升压药及呼吸兴奋剂或呼吸机辅助呼吸。同时建立有效的血管通路(颈内静脉置管术15例,股静脉置管术27例)。按照随机原则将患者分为两组:单纯HP治疗组(对照

组)20例,联合治疗组22例。对照组采用单纯HP治疗2~4h(4008S透析机,丽珠HA330或HA230树脂灌流器);联合治疗组采用HP治疗2~4h后撤机,继续CVVH/CVVHD治疗4~20h。治疗过程中观察患者意识变化和心电监护情况,以及生命体征变化;治疗后复查血常规、血清胆碱酯酶活性等。所有患者进行血液净化治疗的次数均根据其病情和血清胆碱酯酶变化的情况而决定,平均1.6次/人。

1.3 统计学方法:计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以年表示,用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组共进行HP治疗37次,其中13例痊愈出院,4例死亡,1例合并冠心病患者在治疗期间发生心肌梗死,1例合并尿毒症患者好转后转为门诊透析,1例精神病患者好转后转专科医院治疗,治愈率为65%。联合治疗组22例共治疗38次,其中20例痊愈出院,1例死亡,1例合并肺癌患者好转后转肿瘤科治疗,治愈率为91%。两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。而且联合治疗组平均住院时间为(32±6)d,对照组为(45±7)d,差异也有显著性($P < 0.05$)。

3 讨论

目前HP被认为是临床上用于抢救药物和毒物中毒的有效手段之一,其疗效优于血液透析和腹膜透析等常规血液净化方法。但HP只能清除毒物本身,不能改变由毒物引起的机体病理生理改

变,尤其在中毒并发MODS时就显示了单一HP治疗的局限性。

而HP联合CVVH/CVVHD治疗可相互取长补短。HP能与血浆蛋白竞争毒物药物,吸附毒物药物,从而能有效、快速地将毒物、药物从血液中清除;CVVH/CVVHD不但可清除高水溶性毒物、药物和部分炎性介质,同时可通过超滤脱水,减轻组织间隙水肿,纠正电解质及酸碱失衡,改善各脏器功能。HP联合CVVH/CVVHD还可依靠连续性肾脏替代疗法(CRRT)机器加温置换液从而使血液加温,不必另增加加温装置。

使用HP联合CVVH/CVVHD治疗急性毒物、药物中毒并发MODS时应注意:①凡口服中毒者要及时、彻底洗胃;②对某些具有特殊解毒剂的药物及毒物中毒,解毒剂的使用仍很重要,可以增强治疗效果,但因血液净化对解毒剂(如阿托品、解磷定、纳洛酮等)的部分清除及吸附作用,常需增大解毒剂的使用剂量;③因灌流器有饱和性,HP的使用时间为每次2~3h,需要延时者要更换灌流器;④毒物、药物中毒合并MODS者大多存在机体分解代谢加强,故应注意加强营养支持治疗;⑤一次治疗不理想或病情反跳者需进行多次HP联合CVVH/CVVHD治疗,直至病情稳定;⑥因血液净化产生作用需一定时间,对于一些中毒特别严重,并伴有呼吸、循环衰竭者,需在心电监护、升压药维持血压、呼吸机辅助呼吸的同时,进行HP联合CVVH/CVVHD治疗。

(收稿日期: 2006-05-26)

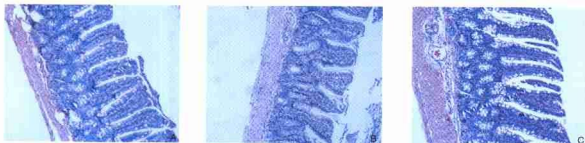
(本文编辑: 李银平)

作者单位: 277100 山东省枣庄矿业集团公司枣庄医院

作者简介: 李修奎(1971-),男(汉族),山东枣庄人,主治医师。

血红素加氧酶-1重组乳酸乳球菌灌胃 对失血性休克大鼠肠道炎症反应及细菌移位的影响

(正文见546页)



A: HQ组, B: PBS组, C: LL组

图1 3组肠组织病理切片 (HE, ×100)

Figure 1 Pathological sections of the low intestine in HQ group, PBS group and LL group (HE, ×100)

亚甲蓝对兔创伤性休克的干预作用

(正文见558页)

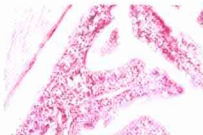


图1 假手术组小肠黏膜 (HE, ×200)
Figure 1 Small intestinal mucosa in sham operation group (HE, ×200)

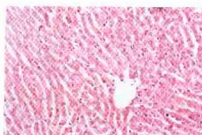


图2 假手术组正常肝组织 (HE, ×200)
Figure 2 Normal liver tissue in sham operation group (HE, ×200)

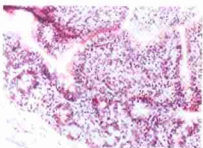


图3 生理盐水复苏组小肠黏膜病理改变 (HE, ×200)
Figure 3 Pathology changes of small intestinal mucosa in NS group (HE, ×200)

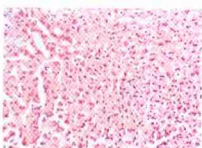


图4 生理盐水复苏组肝组织病理改变 (HE, ×200)
Figure 4 Pathology changes of liver tissue in NS group (HE, ×200)

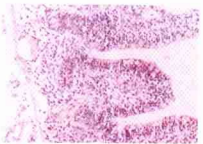


图5 MB处理组小肠黏膜病理改变 (HE, ×200)
Figure 5 Pathology changes of small intestinal mucosa in MB group (HE, ×200)

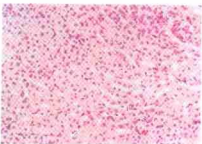


图6 MB处理组肝组织病理改变 (HE, ×200)
Figure 6 Pathology changes of liver tissue in MB group (HE, ×200)