

杂交显示,假手术组 iNOS 染色结果阴性,其评分值为(1.90±0.99)分;CLP 组有大量单核/巨噬细胞、血管平滑肌细胞和支气管上皮细胞着色,胞质呈深棕色深染,其评分值为(4.90±1.10)分,为 iNOS 强阳性表达(彩色插图图 5),与假手术组比较差异有显著性($P<0.01$);PHC 处理组只有散在的单核/巨噬细胞、血管平滑肌细胞和支气管上皮细胞着色,胞质呈棕色,其评分值为(3.50±1.27)分,为 iNOS 弱阳性表达(彩色插图图 6),与 CLP 组比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 讨论

内毒素作用于肺内的巨噬细胞、上皮细胞和肺上皮细胞等,激活 iNOS 和其他炎症介质大量表达,产生过量的 NO,促使大量中性粒细胞在肺组织内聚集和活化,引起“呼吸爆发”,产生大量氧自由基,促进肺组织的炎性渗出及肺泡损伤^[4]。有研究表明,CLP/内毒素所致急性肺损伤时,注入选择性 iNOS 抑制剂可减轻肺损伤和微血管渗漏^[5-6]。其中,MDA 是机体内氧自由基代谢中产生的脂质过氧化产物,它可以反映该体系中脂质过氧化自由基的存在及反应的程度^[7]。SOD 是广泛存在于需氧物体内的一种金属酶,能催化超氧阴离子自由产生歧化反应,是体内最重要的自由基清除剂^[8]。

本研究表明,CLP 小鼠肺组织中 MDA 含量明显升高,SOD 活性明显降低,肺组织 iNOS mRNA 的表达显著增强。肺泡、肺间质充血、水肿,肺泡腔内大量弥漫性中性粒细胞浸润,部分有脓肿形成。电镜显示板层小体排空现象明显,形成大空泡,多数线粒体膜断裂、解体、

嵴粒溶解。iNOS mRNA 过度表达,产生大量 NO,可通过两个方面损伤肺组织:①NO 与细胞质中可溶性鸟苷酸环化酶(GC)活化中心上的 Heme 基因结合,使之活化,造成细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)升高而产生血管平滑肌松弛作用^[9-10];②NO 与氧自由基结合生成另一种强氧化自由基——过氧化硝基化合物,产生细胞毒性作用,造成组织损伤、细胞坏死^[11]。

给予 PHC 处理后,小鼠肺组织中 SOD 活性明显升高,MDA 含量显著下降,iNOS mRNA 表达也明显减弱,肺泡腔内无明显的中性粒细胞浸润,板层小体排空减轻,形成空泡数量少、体积小,未见线粒体膜的断裂、解体、嵴粒溶解。PHC 对 CLP 引起肺损伤的保护作用可能通过抑制 iNOS 活性,减少过量 NO 产生来实现,一方面降低血管平滑肌松弛和细胞毒性作用,纠正肺部低氧血症及改善肺脏血流量,而减轻肺损伤;另一方面则通过减少脂类过氧化物的形成,增强机体对自由基损伤的防御能力,从而减轻组织或细胞的过氧化损伤。但其详细机制及其临床效果有待进一步深入研究。

参考文献:

- 1 Fein A M, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. Crit Care Clin, 2000, 16(2): 289-317.
- 2 祝寿河,方鹤松.山萘碱治疗感染性休克[J].北京第二医学院学报,1980,1(1): 2-9.
- 3 Birner P, Schindl M, Obermair A. Overexpression hypoxia-inducible factor-1 α is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer[J].

Cancer Res, 2000, 60(17): 4693-4696.

- 4 杨毅,邱海波,周韶霞,等.吸入一氧化氮对急性肺损伤小鼠肺组织炎症反应的影响[J].中国危重病急救医学,2002,14(12):723-727.
- 5 Okamoto I, Abe M, Shibata K, et al. Evaluating the role of inducible nitric oxide synthase using a novel and selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in septic lung injury produced by cecal ligation and puncture[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(2 Pt 1): 716-722.
- 6 刘颖格,李焕章,戚好文.氨基胍对内毒素诱发的急性肺损伤血清丙二醛的影响[J].中国危重病急救医学,2001,13(9): 548-549.
- 7 Gawel S, Wardas M, Niedworok E, et al. Malondialdehyde(MDA) as a lipid peroxidation marker[J]. Wiad Lek, 2004, 57(9-10): 453-455.
- 8 McCord J M, Edeas M A. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision[J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59(4): 139-142.
- 9 Thomas D D, Miranda K M, Colton C A, et al. Heme proteins and nitric oxide(NO): the neglected, eloquent chemistry in NO redox signaling and regulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2003, 5(3): 307-317.
- 10 杜捷夫,沈洪.一氧化氮在急诊医学的进展及应用[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(1): 54-56.
- 11 Royall J A, Kooy N W, Beckman J S. Nitric oxide-related oxidants in acute lung injury[J]. New Horiz, 1995, 3(1): 113-122.

(收稿日期:2007-04-13)

修回日期:2007-09-04)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

依那西普降低酵母多糖诱导的多器官功能障碍综合征急性期组织损伤和死亡率

众所周知,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在多器官功能障碍综合征(MODS)的发病过程中起重要作用。近期,意大利研究者用酵母多糖(500 mg/kg,溶于氯化钠溶液,腹腔内注射)复制 MODS 模型,在此模型上应用一种可溶性的 TNF- α 抑制剂依那西普(Etanercept, 10 mg/kg 皮下注射),研究其对 MODS 急性期和后期死亡率的影响。实验采用注射酵母多糖 1 h 后给予依那西普,18 h 后处死动物;另一组只给予依那西普的动物用于监测药物的组织毒性、体重降低和 12 d 死亡率;并设生理盐水组和 TNF 受体 1(TNFR1)缺陷动物组作为对照。结果显示,在依那西普治疗和 TNFR1 基因缺陷的小鼠,由酵母多糖所诱导的腹膜渗出和中性粒细胞迁移均显著减轻;胰腺和回肠组织损伤减轻,回肠和肺组织髓过氧化物酶活性增加;胰腺和回肠组织 TNF- α 、转化生长因子- β 和血管内皮生长因子免疫组化阳性染色深度明显减弱;18 h 器官功能指标和 12 d 存活率均明显改善。研究者由此证明了依那西普能降低非脓毒症 MODS 模型小鼠急性期组织损伤和死亡率。

杜颖,编译自《Shock》,2007-08-23(电子版);胡森,审校