

精氨酸血管加压素恢复失血性休克大鼠血管反应性和钙敏感性与蛋白激酶 C 亚型的关 系

杨光明 李涛 徐竞 明佳 刘良明

【摘要】 目的 探讨精氨酸血管加压素(AVP)对失血性休克大鼠血管反应性和钙敏感性的恢复作用与蛋白激酶 C(PKC)亚型的关 系。方法 取失血性休克大鼠肠系膜上动脉(SMA)并去除内皮,利用离体血管环张力测定技术,观察了 AVP(5×10^{-11} 、 5×10^{-10} 和 5×10^{-9} mol/L)调节对休克 SMA 对去甲肾上腺素(NE)反应性和钙敏感性的作用及其与 PKC α 、 δ 亚型的关 系。结果 AVP(5×10^{-11} 、 5×10^{-10} 和 5×10^{-9} mol/L)可明显恢复休克后的血管反应性和钙敏感性,使 SMA 对 NE 和 Ca^{2+} 的量-效曲线明显左移,血管环产生的最大收缩张力(E_{max})升高(P 均 < 0.01),且呈一定的剂量依赖关系,各剂量组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。而特异性的 PKC α 、 δ 亚型抑制剂 G66976(5×10^{-6} mol/L)和 Rottlerin(10^{-5} mol/L)均可拮抗 AVP(5×10^{-10} mol/L)诱导的休克后血管反应性和钙敏感性升高,抵消了 AVP 诱导的 NE 和 Ca^{2+} 的量-效曲线左移,使 NE 的 E_{max} 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 AVP 能剂量依赖性升高失血性休克大鼠的血管反应性和血管平滑肌钙敏感性,其机制可能与 PKC α 、 δ 亚型激活有关。

【关键词】 失血性休克; 精氨酸血管加压素; 蛋白激酶; 血管反应性; 钙敏感性

Effect of arginine vasopressin on vascular reactivity and calcium sensitivity of vascular smooth muscle and its relationship to protein kinase C following hemorrhagic shock in rats YANG Guang-ming, LI Tao, XU Jing, MING Jia, LIU Liang-ming. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 2, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: LIU Liang-ming (Email: Liuliangming2002@yahoo.com)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of arginine vasopressin (AVP) on vascular reactivity and calcium sensitivity following hemorrhagic shock and their relationship to protein kinase C (PKC) isoforms. **Methods** With endothelium denuded superior mesenteric artery (SMA) rings procured from rats in hemorrhagic shock, the effects of AVP (5×10^{-11} , 5×10^{-10} and 5×10^{-9} mol/L) on contractile responses to norepinephrine (NE) and calcium sensitivity of SMA from hemorrhagic shock in rats and their relationship to α and δ isoforms of PKC with isolated organ perfusion system were observed. **Results** AVP (5×10^{-11} , 5×10^{-10} and 5×10^{-9} mol/L) markedly restored the vascular reactivity and calcium sensitivity following hemorrhagic shock, converting the cumulative concentration-response curve of NE and Ca^{2+} shift to the left, and its maximum concentration force (E_{max}) was significantly increased (all $P < 0.01$) in a concentration dependent manner. Significant statistical differences were observed between the AVP groups (all $P < 0.05$). G66976 (5×10^{-6} mol/L) and Rottlerin (10^{-5} mol/L), respectively as the specific PKC α and PKC δ isoforms inhibitor, antagonized AVP (5×10^{-10} mol/L)-induced increase in vascular reactivity and calcium sensitivity of SMA following hemorrhagic shock and inhibited AVP-induced shift to the left of cumulative concentration-response curve of NE and Ca^{2+} , and the E_{max} was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** AVP significantly restored the decreased vascular reactivity and calcium sensitivity of vascular smooth muscle following hemorrhagic shock, and its underlying mechanisms may be related to both α and δ isoforms of PKC activation.

【Key words】 hemorrhagic shock; arginine vasopressin; protein kinase C; vascular reactivity; calcium sensitivity

严重创伤休克后出现的血管低反应性对休克救

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30625037);国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2005CB522601)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通讯作者:刘良明,博士生导师,教授,研究员,Email:Liuliang-ming2002@yahoo.com

作者简介:杨光明(1979-),男(汉族),四川省人,博士研究生。

治有着重要影响,寻找有效的血管反应性恢复药物已成为休克治疗的重要目标之一。精氨酸血管加压素(AVP)是下丘脑合成的九肽神经垂体激素,本课题组既往研究已证实,血管平滑肌钙失敏在失血性休克血管低反应性的发生中起重要作用,AVP 对休克后血管低反应性和钙失敏有一定的恢复作用^[1-3],但具体机制尚未完全阐明。大量研究表明,在生理和

休克等病理过程中,蛋白激酶 C(PKC)是调节血管反应性和血管平滑肌钙敏感性的重要分子,且 PKC 存在多种组织分布和功能不同的亚型^[2,4]。而 AVP 是否通过一种或几种 PKC 亚型来发挥恢复血管平滑肌细胞钙敏感性和血管反应性的作用,尚不清楚。本实验中采用大鼠失血性休克模型,从钙敏感性调节分子 PKC 亚型途径上初步探讨了 AVP 恢复休克血管反应性的可能机制,以期为其临床应用提供理论基础和实验依据。

1 材料与方 法

1.1 失血性休克模型复制及血管环制备: Wistar 大鼠 80 只,雌雄各半,体重 200~250 g,由第三军医大学野战外科研究所实验动物中心提供。72 只大鼠随机选取 8 只作为正常对照,余 64 只制备失血性休克模型,然后制备正常及休克肠系膜上动脉(SMA)血管环并去除内皮,每只大鼠制备两根血管环,一根用于血管反应性测定,另一根用于钙敏感性测定。采用本实验室常用方法复制失血性休克模型,右侧股动脉插管注射肝素钠生理盐水(500 U/kg)抗凝,术毕稳定 10 min 后,经股动脉插管放血 10 min 至血压为 30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),维持 2 h。然后处死大鼠,取 SMA,清除周围结缔组织,制成 2~3 mm 长的血管环。正常大鼠插管放置 2 h 后活杀制备血管环。

1.2 去除血管环内皮细胞及检验方法: 为了排除内皮细胞对血管反应性的影响,先随机取 8 只大鼠,采用机械法去除血管内皮并进行验证。每只大鼠制备 SMA 环两根,一根用自制的螺旋状钢丝条(以 4~8 根不锈钢丝扭成螺旋状)伸入血管腔内转动 3~5 圈去除内皮细胞,另一根保留内皮。将 SMA 环挂于注有 Krebs-Henseleit 液(K-H 液,配方为:NaCl 118 mmol/L, KCl 4.7 mmol/L, MgSO₄ · 7 H₂O 0.45 mmol/L, NaHCO₃ 25 mmol/L, KH₂PO₄ 1.03 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, 葡萄糖 11.1 mmol/L, pH 7.4)的离体器官灌流浴槽中,恒温 25 ℃,持续充入体积分数为 95% O₂ 和 5% 二氧化碳(CO₂)的混合气体,每 30 min 换液 1 次。给预初张力 0.5 g,平衡 2 h。待张力曲线平稳后,向浴槽中加入 10⁻⁵ mol/L 去甲肾上腺素(NE),收缩稳定后加入乙酰胆碱(ACh)10⁻⁵ mol/L,检验内皮完整性。若加 ACh 后使 NE 预收缩的血管舒张 60%~90%,可认为内皮完整;反之,则认为内皮已基本去除。

1.3 AVP 调节失血性休克血管反应性和钙敏感性与 PKC α 、 δ 亚型的关系: 取 8 根正常血管环作正常

对照组;64 根休克血管环按随机数字表法分为 8 组,每组 8 根:休克模型组、休克 + AVP(5 × 10⁻¹¹、5 × 10⁻¹⁰ 和 5 × 10⁻⁹ mol/L)组、休克 + PKC α 抑制剂 G δ 6976(5 × 10⁻⁶ mol/L)组、休克 + AVP(5 × 10⁻¹⁰ mol/L) + G δ 6976 组、休克 + PKC δ 抑制剂 Rottlerin(10⁻⁵ mol/L)组、休克 + AVP(5 × 10⁻¹⁰ mol/L) + Rottlerin 组。

1.3.1 血管反应性的测定: 将 72 根 SMA 环挂于注有 K-H 液的浴槽中平衡 2 h,待张力曲线平稳后测定血管环对 NE 的反应性。AVP 组、G δ 6976 组和 Rottlerin 组分别用 AVP、G δ 6976 和 Rottlerin 孵育 10 min; AVP + G δ 6976 组和 AVP + Rottlerin 组先分别用 G δ 6976、Rottlerin 预孵育 10 min,然后用 AVP 孵育 10 min,再观察血管环对 NE 的收缩反应。按照累积浓度法向浴槽中的 K-H 液内依次加入 NE,使终浓度分别为 10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ 和 10⁻⁴ mol/L。记录不同 NE 浓度下血管环产生的最大收缩张力(E_{max}),以单位组织湿重的张力(g/mg)为量化标准。绘制量-效曲线,用曲线拟合法求 NE 达到 50% 最大反应的激动剂浓度(pD₂),以 NE 的 E_{max} 和 pD₂ 及量-效曲线评价血管反应性。

1.3.2 钙敏感性的测定: 另外 72 根 SMA 环采用相同分组方式,将血管环在 K-H 液中平衡 2 h,换用高 K⁺液(NaCl 2.7 mmol/L, KCl 120 mmol/L,其余成分与 K-H 液相同)孵育 30 min,待张力曲线平稳后,再加入 AVP、G δ 6976 和 Rottlerin 进行孵育(处理方式同上),然后测定血管环对 Ca²⁺ 的反应性。按累积浓度法向浴槽高 K⁺液中依次加入 CaCl₂,使其终浓度分别为 3 × 10⁻⁵、10⁻⁴、3 × 10⁻⁴、10⁻³、2 × 10⁻³、6 × 10⁻³、10⁻² 和 3 × 10⁻² mol/L,记录不同 Ca²⁺ 浓度下 SMA 环产生的 E_{max},以血管环单位组织湿重的张力(g/mg)为量化标准。绘制量-效曲线,用曲线拟合法求 Ca²⁺ 的 pD₂,以 Ca²⁺ 反应的 E_{max} 和 pD₂ 及量-效曲线评价血管的钙敏感性。

1.4 统计学分析: 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析和 *q* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACh 对内皮完整和去除内皮 SMA 环的舒张作用(图 1): 用 10⁻⁵ mol/L 的 NE 对内皮完整和去除内皮的血管环均诱导出了明显收缩,待收缩稳定后加入 ACh 10⁻⁵ mol/L,内皮完整的血管环出现明显的舒张反应[(86.1 ± 7.0)%],而用机械法去除内皮的血管环仅有轻微舒张甚至无舒张反应[(8.7 ±

表 1 G66976 和 Rottlerin 对 AVP 恢复休克 SMA 血管反应性和钙敏感性作用的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	NE		Ca ²⁺	
		E _{max} (g/mg)	pD ₂	E _{max} (g/mg)	pD ₂
正常对照组	8	1.607 1±0.092 5	6.889±0.191	1.012 5±0.059 4	2.604±0.184
休克模型组	8	1.256 7±0.148 4 ^b	6.593 8±0.229 ^b	0.735 8±0.054 7 ^b	2.760±0.123
休克+AVP 5×10 ⁻¹⁰ mol/L 组	8	1.768 3±0.126 7 ^c	6.966±0.058 ^c	1.093 6±0.058 2 ^c	2.688±0.146
休克+G66976 组	8	1.212 5±0.130 7	6.743±0.077	0.726 3±0.128 1	2.588±0.144
休克+AVP+G66976 组	8	1.254 8±0.165 6 ^f	7.031±0.084	0.954 0±0.134 3 ^e	2.684±0.241
休克+Rottlerin 组	8	1.092 6±0.156 1 ^c	6.577±0.077	0.731 1±0.170 6	2.592±0.210
休克+AVP+Rottlerin 组	8	1.212 7±0.148 4 ^f	6.780±0.166	0.812 1±0.183 3 ^e	2.610±0.072

注:与正常对照组比较,^b*P*<0.01;与休克模型组比较,^c*P*<0.01;与休克+AVP 5×10⁻¹⁰ mol/L 组比较,^e*P*<0.05,^f*P*<0.01

2.7%)%。故可认为内皮已基本去除,本实验中只需考虑血管平滑肌本身的收缩反应。

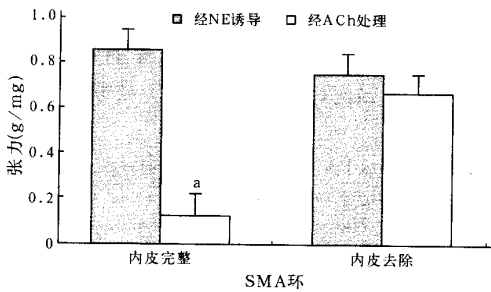


图 1 ACh 对内皮完整和去除内皮 SMA 环的舒张作用

2.2 AVP 调节失血性休克血管反应性和钙敏感性与 PKC α , δ 亚型的关系(图 2, 图 3; 表 1): 失血性休克(30 mm Hg, 2 h)可导致大鼠 SMA 血管对 NE 和 Ca²⁺ 的收缩反应性明显降低(*P* 均<0.01), 而 AVP (5×10⁻¹¹, 5×10⁻¹⁰ 和 5×10⁻⁹ mol/L) 处理后可明显恢复休克后的血管反应性和钙敏感性, 使 SMA 对 NE 和 Ca²⁺ 的量-效曲线明显左移, E_{max} 升高(*P* 均<0.01), 且呈一定的剂量依赖关系, 各剂量组之间差异也有统计学意义(*P* 均<0.05)。G66976 和 Rottlerin 都使休克 SMA 环 NE 和 Ca²⁺ 的量-效曲线右移, E_{max} 较休克模型组降低(*P*<0.01); 同时 G66976 或 Rottlerin 预处理均可拮抗 AVP 诱导的休克后血管反应性和钙敏感性升高, 抵消了 AVP (5×10⁻¹⁰ mol/L) 诱导的 NE 和 Ca²⁺ 量-效曲线左移, NE 的 E_{max} 明显降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。以正常对照组 NE 和 Ca²⁺ 的 E_{max} 为 100%, 休克对照组, AVP 5×10⁻¹¹, 5×10⁻¹⁰ 和 5×10⁻⁹ mol/L 组, AVP+G66976 组和 AVP+Rottlerin 组 NE 的 E_{max} 分别为正常对照组的 78%、93%、110%、132%、78%和 76%; 而 Ca²⁺ 的 E_{max} 分别为正常对照组的 73%、92%、108%、134%、94%和 80%。但各组间 pD₂ 差异均无统计学意义。

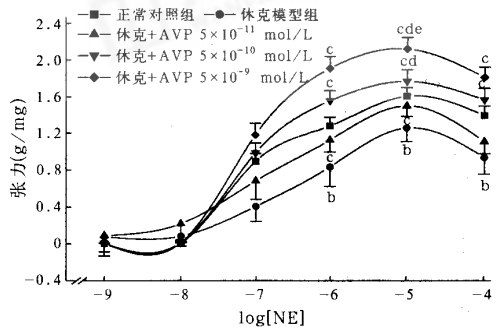


图 2 AVP 对失血性休克大鼠 SMA 血管反应性的作用
注:与正常对照组比较,^b*P*<0.01;与休克模型组比较,^c*P*<0.01;与休克+AVP 5×10⁻¹¹ mol/L 组比较,^d*P*<0.05;与休克+AVP 5×10⁻¹⁰ mol/L 组比较,^e*P*<0.05

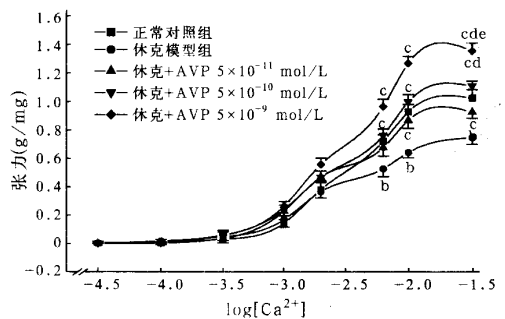


图 3 AVP 对失血性休克大鼠 SMA 钙敏感性的作用
注:与正常对照组比较,^b*P*<0.01;与休克模型组比较,^c*P*<0.01;与休克+AVP 5×10⁻¹¹ mol/L 组比较,^d*P*<0.05;与休克+AVP 5×10⁻¹⁰ mol/L 组比较,^e*P*<0.05

3 讨论

严重创伤休克后出现的血管低反应性对休克的发生发展和转归,特别是休克救治有着重要影响。有文献报道 AVP 对各种原因的休克均有明显升压效果。本实验结果显示,3 个剂量的 AVP 都对休克后血管反应性和血管平滑肌钙敏感性有明显的恢复作用,且呈一定的剂量依赖关系。既往文献报道,在生理情况下,AVP 能通过增加胞外 Ca²⁺ 内流和促进胞内 Ca²⁺ 释放来升高胞内 Ca²⁺ 浓度,进而促进血管

平滑肌细胞收缩^[5]。但是严重创伤休克后,血管反应性降低,而血管平滑肌细胞内 Ca²⁺ 浓度并未降低,反而有所升高,甚至出现钙超载^[2,6],在此情况下,增高胞内 Ca²⁺ 浓度并不能有效恢复血管反应性。因此,在休克后血管平滑肌细胞内钙超载状态下,AVP 通过增加细胞内 Ca²⁺ 浓度来促进血管收缩途径,显然不能解释 AVP 能有效恢复休克后血管反应性的作用。我们前期实验已经发现,Rho 激酶可能参与了 AVP 的抗休克作用,用 Rho 激酶的抑制剂 Fasudil 预处理仅部分拮抗了 AVP 对休克后血管反应性和钙敏感性作用^[3]。我们推测尚有其他机制参与 AVP 恢复血管反应性和钙敏感性的作用,但具体机制如何尚不清楚。

基础研究表明,平滑肌细胞的舒缩主要受肌球蛋白轻链(MLC₂₀)的磷酸化及脱磷酸化调节,肌肉收缩效率取决于力/钙比率,即肌肉收缩蛋白对 Ca²⁺ 的敏感性。研究发现,CPI-17 是一种调节血管平滑肌细胞钙敏感性的关键分子^[7],Rho 激酶和 PKC/CPI-17 途径都是重要的钙敏感性调节机制,PKC 和 Rho 激酶均可磷酸化 CPI-17,通过调节平滑肌钙敏感性来促进血管收缩^[8-9]。但是,有实验显示 PKC 在平滑肌钙敏感性调节中可能比 Rho 激酶具有更重要或较上游的位置。Shimomura 等^[10]报道,PKC 通过调节平滑肌钙敏感性来介导血管收缩至少包含 Rho 依赖性的 MLC₂₀ 磷酸化和独立的 MLC₂₀ 磷酸化两条途径。其他作者也表达了相似观点:PKC 和 Rho 激酶可能位于同一条胞内信号转导途径上,且 PKC 的作用位点在 Rho 激酶上游^[11]。

PKC 是一类由多种同工酶组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。依据其对钙和二酰基甘油的依赖性不同,通常分为钙依赖性或传统型 PKC (cPKCs, 包括 α、β I、β II、γ 亚型)、钙不敏感型或新型 PKC (nPKCs, 包括 δ、ε、θ、η 亚型)、非典型 PKC (aPKCs, 包括 ι、λ、ζ 亚型)。在不同生物、组织来源的细胞内不同 PKC 亚型的分布及生物效应均不同,且对不同的刺激反应也不同,这可能是由各 PKC 同工酶变化所调节的^[4]。研究发现非钙依赖性的 PKC 亚型(如 ε/δ)可能参与了激动剂诱导血管收缩的钙敏感性调节途径;传统型 PKCα 受 Ca²⁺ 浓度增高而激活,但也可和非 Ca²⁺ 依赖的新型 PKC 尤其是 PKCε/δ 一样,通过调节钙敏感性介导血管收缩;而非典型 PKC 可能不参与钙敏感性和血管收缩调节^[7,12-13]。但是,在严重休克后,哪一种或几种亚型的 PKC 参与了休克后血管平滑肌钙失敏和血管低反应性的调

节,AVP 是针对哪些亚型的 PKC 来发挥恢复钙敏感性和血管反应性的作用,目前尚未见相关报道。故本实验进一步研究了 AVP 恢复休克血管平滑肌钙敏感性与 PKCα(钙依赖性亚型)和 PKCδ(非钙依赖性亚型)的关系。结果显示,Gö6976(PKCα 抑制剂)和 Rottlerin(PKCδ 抑制剂)明显拮抗了 AVP 对休克后血管反应性和钙敏感性的恢复作用,提示 AVP 可能通过调节 PKCα 和 PKCδ 来影响血管反应性和血管平滑肌钙敏感性。但在实验中也观察到这两种抑制剂对 AVP 抗休克作用的拮抗程度并不相同。

综上所述,AVP 对休克后血管反应性有良好的恢复作用,其机制可能与激活了 PKC 的 α 和 δ 亚型有关,但是否尚有其他 PKC 亚型(如 ε、ζ)参与 AVP 的抗休克作用,哪种亚型具有更重要的地位以及具体的调控机制如何,尚需进一步研究阐明。

参考文献

- [1] Liu L M, Ward J A, Dubick M A. Hemorrhage-induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin [J]. Shock, 2003, 19(3): 208-214.
- [2] Xu J, Liu L. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation after hemorrhagic shock in the rat [J]. Shock, 2005, 23(6): 576-581.
- [3] Yang G, Liu L, Xu J, et al. Effect of arginine vasopressin on vascular reactivity and calcium sensitivity after hemorrhagic shock in rats and its relationship to Rho-kinase [J]. J Trauma, 2006, 61(6): 1336-1342.
- [4] Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C [J]. Science, 1992, 258(5082): 607-614.
- [5] Takeda K, Meyer-Lehnert H, Kim J K, et al. AVP-induced Ca fluxes and contraction of rat glomerular mesangial cells [J]. Am J Physiol, 1988, 255(1 Pt 2): F142-150.
- [6] 杨光明, 刘良明. MCI-154 对失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性的影响及其机制 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 7-11.
- [7] Kitazawa T, Eto M, Woodsome T P, et al. Agonists trigger G protein-mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility [J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 9897-9900.
- [8] Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension [J]. Nature, 1997, 389(6654): 990-994.
- [9] Kitazawa T, Takizawa N, Ikebe M, et al. Reconstitution of protein kinase C-induced contractile Ca²⁺ sensitization in triton X-100-demembrated rabbit arterial smooth muscle [J]. J Physiol, 1999, 520 Pt 1: 139-152.
- [10] Shimomura E, Shiraiishi M, Iwanaga T, et al. Inhibition of protein kinase C-mediated contraction by Rho kinase inhibitor fasudil in rabbit aorta [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2004, 370(5): 414-422.
- [11] Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al. Evidence for

protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(12): 2209-2214.

[12] Shirasawa Y, Rutland T J, Young J L, et al. Modulation of protein kinase C (PKC)-mediated contraction and the possible role of PKC epsilon in rat mesenteric arteries [J]. *Front Biosci*, 2003, 8: a133-138.

[13] Horowitz A, Clément-Chomienne O, Walsh M P, et al. Epsilon-isoenzyme of protein kinase C induces a Ca²⁺-independent contraction in vascular smooth muscle [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(2 Pt 1): C589-594.

(收稿日期: 2007-06-15 修回日期: 2008-02-18)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

联合血液净化治疗重症急性胰腺炎 11 例

马国英

【关键词】 胰腺炎, 急性, 重症; 血液净化; 血液灌流

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见急腹症, 目前主张“综合治疗为主、手术治疗为辅”, 我们采用血液灌流(HP)联合血液透析(HD)/血液透析滤过(HDF)治疗, 取得了满意疗效, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 11 例患者中男 9 例, 女 2 例; 年龄 48~76 岁, 平均(56.73±19.24)岁; 均经血、尿淀粉酶(AMS)及腹部 CT 明确, 且符合 SAP 的诊断标准; 合并急性肾功能衰竭 5 例, 急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 2 例, 急性心功能衰竭 2 例, 多器官功能障碍综合征(MODS) 2 例, 严重肝功能损害 3 例。

1.2 常规治疗: 禁食、胃肠减压, 足量补液, 给予洛赛克、山莨菪碱、生长抑素, 抗感染及对症治疗。

1.3 血液净化治疗: 诊断明确后均早期行 HP 联合 HD/HDF 治疗, 用股静脉置管建立血管通路, Bellco 2000 型血透机和 HA230 或 330 型大孔树脂灌流器串联于透析器前。肝素抗凝, 治疗 3 次后继续行 HD 或 HDF 治疗。停止血液净化的指征^[1]: 体温 < 38℃, 呼吸频率(RR) < 20 次/min, 心率(HR) < 90 次/min。

1.4 观察指标: 观察治疗过程中 HR、RR、血压(BP)以及神经、精神症状和腹

部体征的变化, 并测定血 AMS 及肝、肾功能和电解质。

1.5 统计学方法: 检测结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现: 11 例患者治疗前后血压无明显变化; 治疗后体温、HR、RR 均较治疗前明显降低, 自觉症状好转。

2.2 生化指标改变(表 1): 联合血液净化治疗后, 血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、AMS、二氧化碳结合力(CO₂CP)、钾、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)均明显降低(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

2.3 不良反应及临床转归: 治疗过程中未发生低血压、畏寒、出血等明显不良反应。痊愈出院 8 例; 死亡 3 例, 其中 2 例死于 ARDS, 1 例死于 MODS。

3 讨论

在 SAP 的发生发展过程中, 产生大量的炎症介质, 引起全身炎症反应综合征, 致使全身内皮细胞和实质细胞损伤, 最终导致机体对炎症介质反应失控, 转为休克及多器官功能衰竭^[2], 其中肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)被认为是炎症介质级联反应中的核心因子^[3]; 这些炎症介质以大分子聚合物形

式存在, 而 HP 能有效吸附清除内毒素、中大分子物质(如直接、间接胆红素)以及 TNF 和 ILs 等, 降低由此造成的各脏器损害^[4]。HP 能清除多种血液中游离的炎症介质, 而 HDF 则是通过对流和弥散作用达到清除目的, 同时超滤过多水分, 调节酸碱平衡, 纠正电解质紊乱, 两者联合可优势互补^[5]。本组 11 例患者联合血液净化治疗后, 早期即能明显改善临床症状和各项生化指标, 最终 8 例患者痊愈出院, 说明联合应用疗效较好。

参考文献

[1] 张圣道. 重症急性胰腺炎临床新技术[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 123.

[2] 杨朝晖, 杨军, 汪勇俊. 连续性血液滤过对重症急性胰腺炎诱发组织器官损害的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(4): 232-234.

[3] 邓群, 黎洁良, 姚咏明, 等. 急性坏死性胰腺炎早期血清细胞因子的变化及免疫干预的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(6): 358-360.

[4] 王继军. 血液灌流联合血液透析治疗急性重症胰腺炎[J]. 中国血液净化, 2005, 4(7): 387-388.

[5] 杨晓娟, 李丽霞, 王淑贤. 血液灌流与血液透析滤过联合治疗急性重症胰腺炎合并急性肾功能衰竭[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(8): 476.

表 1 11 例 SAP 患者联合血液净化治疗前后血生化指标的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	BUN(mmol/L)	SCr(mmol/L)	AST(U/L)	TBil(μmol/L)	AMS(U/L)	血钾(mmol/L)	CO ₂ CP(mmol/L)
治疗前	13.66±8.41	280.50±295.81	265.00±433.62	58.11±64.83	1 089.64±427.14	5.03±0.84	18.05±3.15
治疗后	8.03±4.59 ^a	150.65±140.23 ^a	91.64±152.00 ^b	21.08±21.06 ^a	373.55±170.90 ^a	4.35±0.39 ^a	20.20±1.87 ^b

注: 与治疗前比较, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01

作者单位: 556000 贵州凯里, 贵州省黔东南州人民医院肾内科

作者简介: 马国英(1967-), 女(汉族), 四川人, 副主任医师。

(收稿日期: 2007-12-19)

(本文编辑: 李银平)