

## • 论著 •

脓毒症早期大鼠肾上腺皮质功能变化  
及地塞米松的干预作用

胡振杰 田惠玉 王澜涛 田慧艳

**【摘要】** 目的 探讨脓毒症早期是否存在相对肾上腺皮质功能不全及其可能的发病机制,以及地塞米松替代治疗的时机。方法 雄性 Wistar 大鼠 260 只,随机均分为正常对照组、假手术组、模型组(行盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症模型)、激素预处理组(CLP 前腹腔注射 10 mg/kg 地塞米松)、激素治疗组(CLP 后 7 h 腹腔注射 10 mg/kg 地塞米松),各组再分为 2、4、6、8、12 h 时间点。于 8 h 和 12 h 给予促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激实验,于刺激前及刺激后 30 min 用放射免疫分析法测定血清皮质醇浓度;用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定肾上腺 Toll 样受体 4(TLR4)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的 mRNA 表达;透射电镜下观察肾上腺皮质束状带超微结构;其余大鼠观察 12 h 存活情况。结果 ①模型组、激素预处理组和治疗组刺激前血清皮质醇浓度显著高于正常对照组和假手术组,且预处理组明显高于模型组和治疗组( $P$ 均 $<0.05$ ),但 ACTH 刺激前后血清皮质醇浓度均无明显变化。②模型组肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达较假手术组明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),激素预处理组和治疗组肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达较模型组明显下降,且预处理组可降至假手术组水平。③模型组、激素预处理组和治疗组肾上腺皮质超微结构发生代谢性改变,其中以模型组为重。④激素预处理组、治疗组大鼠 12 h 生存率均明显高于模型组(76.92%、40.00%比 33.33%, $P<0.01$  和  $P<0.05$ ),且激素预处理组高于治疗组( $P<0.05$ )。结论 ①脓毒症早期即存在相对肾上腺皮质功能不全;②肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达和超微结构变化可能参与了相对肾上腺皮质功能不全的发生;③地塞米松可以降低肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,减轻超微结构变化,提高生存率,改善预后,且早期应用效果更理想。

**【关键词】** 地塞米松; 肾上腺疾病; 脓毒症; Toll 样受体; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**Changes in adrenal cortex function and protective effect of dexamethasone in septic rats during early phases**  
HU Zhen-jie, TIAN Hui-yu, WANG Lan-tao, TIAN Hui-yan. Intensive Care Unit, the Forth Hospital  
Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

**【Abstract】** **Objective** To affirm the presence of relative adrenal insufficiency (RAI) in the early phases of sepsis and its probable mechanisms, and to study the optimal time for glucocorticoid replacement therapy. **Methods** A total of 260 healthy male Wistar rats were randomized into five groups (each group  $n=52$ ), including normal control group, sham operation group, cecal ligation and puncture (CLP) group, dexamethasone prevention group (with 10 mg/kg dexamethasone injection into the abdominal cavity before CLP) and dexamethasone treatment group (with 10 mg/kg dexamethasone injection into the abdominal cavity 7 hours after CLP). Each group was subdivided into five subgroups according to five time points: 2, 4, 6, 8 and 12 hours. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) test was conducted at 8 hours and 12 hours, and before and after 30 minutes of ACTH administration, the cortisol content in serum was determined with radioimmunoassay (RIA) and the expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA in adrenal glands were detected with semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Ultrastructure of adrenal cortex was observed with transmission electron microscope. The survival rats was recorded in all groups. **Results** ① The levels of cortisol in CLP group, dexamethasone prevention group and dexamethasone treatment group were respectively higher than those of normal control and sham operation groups (all  $P<0.05$ ). But there was no marked change in the levels of cortisol between pre- and post-ACTH in rats with sepsis in the early phases. ② The expressions of TLR4, TNF- $\alpha$  mRNA in adrenal both were significantly increased in CLP group, and they were higher than those in sham operation group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The expressions of TLR4, TNF- $\alpha$  mRNA in dexamethasone prevention group and treatment group were significantly lower than those in CLP group, and those in the dexamethasone prevention group were lower than those in sham operation group. ③ In the groups of CLP, dexamethasone prevention and treatment, ultrastructure changes were observed in the adrenal, especially in CLP group. ④ The survival rate of the dexamethasone prevention and treatment groups at 12 hours were higher than that of CLP group (76.92%, 40.00% vs. 33.33%,  $P<0.01$  and  $P<0.05$ ). The survival rate of dexamethasone prevention group was higher than that of dexamethasone treatment group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ① RAI occurs during the early stage of sepsis. ② The expressions of TLR4, TNF- $\alpha$  mRNA in adrenal and changes in corticoadrenal ultrastructure participates in the pathogenesis of RAI in the early stage of sepsis in rat. ③ Dexamethasone therapy could effectively increase the survival rate and improve outcome

through down-regulating the expression changes in TLR4, TNF- $\alpha$  mRNA and alleviating changes in ultramicrostructure of adrenal glands. Early administration of dexamethasone may give good result in the treatment of sepsis.

**【Key words】** dexamethasone; adrenal gland disease; sepsis; Toll-like receptor; tumor necrosis factor- $\alpha$

脓毒症合并相对肾上腺皮质功能不全(RAI)与多器官功能障碍综合征(MODS)的发生密切相关,能显著增加脓毒症患者的病死率<sup>[1]</sup>。因此,早期识别、积极干预脓毒症及脓毒性休克患者的RAI,对改善其预后意义重大。本实验中通过观察脓毒症早期大鼠血清皮质醇浓度以及肾上腺Toll样受体4(TLR4)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )mRNA表达、微观结构变化,探讨脓毒症早期是否存在RAI及其可能的发病机制,并观察小剂量地塞米松替代治疗的时机,以期为临床积极治疗脓毒症及脓毒性休克,降低其病死率提供实验依据。

## 1 材料与与方法

**1.1 动物分组及模型制备:**雄性Wistar大鼠,体重250~300 g,由河北省实验动物中心提供。按随机数字表法分成5组:正常对照组(52只)、假手术组(52只)、模型组(52只)、激素预处理组(52只)、激素治疗组(52只),各组又按处死时间分为2、4、6、8、12 h 5个时间点,除12 h 12只大鼠(其中2只用做电镜切片),其余各时间点10只大鼠。参照Hubbard等<sup>[2]</sup>的盲肠结扎穿孔术(CLP)方法复制脓毒症动物模型。激素预处理组于CLP前腹腔注射地塞米松10 mg/kg;激素治疗组于CLP后7 h腹腔注射地塞米松10 mg/kg;其余各组皮下注射生理盐水30 ml/kg。假手术组除不行CLP外,其余步骤与模型组相同。各组动物均于右侧颈动脉置管,供采血用。各组中8 h和12 h时间点亚组动物进行促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激实验,于CLP或开腹后6 h腹腔注射ACTH(美国Sigma公司)0.8  $\mu$ g/kg。

**1.2 检测指标及方法:**刺激前、刺激后30 min分别采血1 ml,离心取血清,-70  $^{\circ}$ C冻存备检。各组按时间点留取肾上腺皮质标本,液氮保存备检。模型组、激素预处理组及治疗组做12 h生存率的统计(按时间点处死的动物除外)。

**1.2.1 血清皮质醇检测:**用放射免疫分析法检测血清皮质醇浓度,按试剂盒(天津九鼎医学生物工程有

限公司)说明书要求操作。

**1.2.2 肾上腺TLR4、TNF- $\alpha$ 的mRNA表达:**采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测。①按TRIzol试剂盒(美国Invitrogen)说明书进行抽提和纯化总RNA,取4  $\mu$ l RNA加2  $\mu$ l 溴酚蓝,用质量分数为1.5%的琼脂糖凝胶电泳,共聚焦显像系统进行显像,观察28 s和18 s的亮度,检测RNA的完整性。②RT-PCR:逆转录及扩增步骤按照试剂盒(美国Promega公司)说明书进行;扩增体系25  $\mu$ l,TLR4、TNF- $\alpha$ 、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)基因上、下游引物由北京奥科生物有限公司合成。扩增参数:TLR4为95  $^{\circ}$ C变性30 s,55  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸30 s,共35个循环;TNF- $\alpha$ 为95  $^{\circ}$ C变性30 s,56  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸30 s,共35个循环;循环完毕后72  $^{\circ}$ C延伸6 min。以 $\beta$ -actin作为内参照;琼脂糖凝胶电泳显色、成像,Marker确定产物大小,Gel-ProAnalyzer 4软件进行统计分析,以目的基因与内参照的吸光度(A)值比值表示mRNA的相对表达量。

**1.2.5 超微结构观察:**术后(CLP或单纯开腹)12 h各组随机选取2只大鼠,用多聚甲醛水溶液灌注主动脉固定,取肾上腺皮质做电镜切片,铀-铅双染,透射电镜下观察肾上腺皮质束状带超微结构变化。

**1.3 统计学处理:**用SPSS 11.5 统计分析软件进行统计学分析。数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料行单因素方差分析(One-Way ANOVA)、配对 $t$ 检验;计数资料做多个样本率比较的 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 12 h生存率:**激素预处理组大鼠12 h生存率(76.9%,10/13)明显高于模型组(33.3%,10/20, $P<0.01$ )和激素治疗组40.0%(10/25, $P<0.05$ ),激素治疗组明显高于模型组( $P<0.05$ )。

**2.2 血清皮质醇浓度(表1):**ACTH刺激前模型组及激素预处理组和激素治疗组血清皮质醇浓度均明显高于正常对照组和假手术组,且激素预处理组明显高于模型组和激素治疗组( $P$ 均 $<0.05$ )。ACTH刺激后30 min正常对照组和假手术组血清皮质醇浓度明显高于刺激前,差异有统计学意义( $P<0.01$ 和 $P<0.05$ );模型组、激素预处理组和激素治疗组与刺激前无明显差异。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.01.012

基金项目:河北省医药卫生重点医学科研项目(07271)

作者单位:050011 石家庄,河北医科大学第四医院ICU

表 1 各组大鼠 ACTH 刺激前后血清皮质醇浓度变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	血清皮质醇( $\mu\text{g/L}$ )	
		刺激前	刺激后
正常对照组	10	9.80 $\pm$ 2.27	13.91 $\pm$ 2.56 <sup>f</sup>
假手术组	10	8.10 $\pm$ 1.86	9.41 $\pm$ 2.83 <sup>bi</sup>
模型组	10	13.84 $\pm$ 4.47 <sup>ac</sup>	13.58 $\pm$ 4.13 <sup>d</sup>
激素预处理组	10	20.83 $\pm$ 6.62 <sup>acc</sup>	20.65 $\pm$ 6.32 <sup>bdf</sup>
激素治疗组	10	12.60 $\pm$ 3.07 <sup>acg</sup>	12.04 $\pm$ 2.53 <sup>ch</sup>
F 值		40.098	34.119
P 值		0.000	0.000

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与假手术组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ,<sup>f</sup> $P < 0.01$ ;与激素预处理组比较,<sup>g</sup> $P < 0.05$ ,<sup>h</sup> $P < 0.01$ ;与本组刺激前比较,<sup>i</sup> $P < 0.05$ ,<sup>j</sup> $P < 0.01$

2.3 肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达(表 2; 图 1): 模型组 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均明显升高, TLR4 于 4 h 达高峰, TNF- $\alpha$  于 2 h 即达高峰, 12 h 两者均保持在较高水平。激素预处理组 2 h TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均较模型组明显下降, 但仍显著高于假手术组( $P$  均  $< 0.01$ ), 4 h TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达与假手术组无明显差异, 12 h TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均明显高于假手术组( $P < 0.05$ ); 激素治疗组 TLR4、TNF- $\alpha$  mRNA 表达于 8、12 h 较模型组明显下降, 但仍显著高于假手术组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

2.4 肾上腺组织超微结构变化(彩色插图 2): 模型组及激素预处理组和激素治疗组大鼠肾上腺皮质束状带细胞均出现脂质耗减、髓鞘样小体以及管泡状嵴的线粒体嵴和膜部分或全部溶解消失的组织形态结构改变, 其中以模型组为重。

### 3 讨论

RAI 是脓毒症常见的并发症, 预后差, 病死率高, 直接影响患者的治疗、预后和住院时间<sup>[2]</sup>。因此,

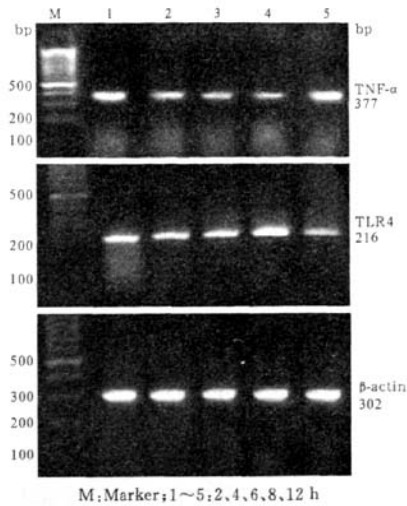


图 1 脓毒症早期 RAI 大鼠肾上腺 TNF- $\alpha$ 、TLR4 的 mRNA 表达

在脓毒症引起 MODS 的发生发展过程中, RAI 的早期诊断及治疗的临床意义显得尤为重要。

Koo<sup>[3]</sup> 的研究显示, ACTH 刺激前后血清皮质醇浓度无明显差异即为 RAI; 脓毒症早期即存在 RAI。本研究结果显示, CLP 后血清皮质醇浓度明显升高, 但 ACTH 刺激前后皮质醇浓度却无明显变化, 说明肾上腺皮质对 ACTH 刺激实验反应低下。激素预处理组血清皮质醇浓度明显升高, 但对 ACTH 刺激实验反应低下, 可能与本实验方法为定性研究, 不能准确判断程度变化有关。

脓毒症的发展与全身炎症反应综合征(SIRS) 宿主对突发刺激的反应程度有关, 是宿主对感染刺激过度反应的结果<sup>[4]</sup>。在脓毒症致 RAI 和 MODS 的发病机制中, 多种细胞因子和炎症介质构成一个复杂的网络, 相互作用造成组织细胞的损伤。研究表明 TLR4 作为脂多糖(LPS) 靶细胞膜上的跨膜受体, 参与了炎症反应的信号转导过程<sup>[5]</sup>。本研究结果

表 2 各组大鼠肾上腺 TLR4 mRNA 和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达变化的比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别 <sup>a</sup>	TLR4 mRNA					TNF- $\alpha$ mRNA				
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h
正常对照组	0.63 $\pm$ 0.14	0.63 $\pm$ 0.11	0.63 $\pm$ 0.14	0.65 $\pm$ 0.15	0.65 $\pm$ 0.11	0.10 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.01
假手术组	0.58 $\pm$ 0.19	0.67 $\pm$ 0.14	0.83 $\pm$ 0.24	0.93 $\pm$ 0.32	0.79 $\pm$ 0.20	0.13 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.03
模型组	1.74 $\pm$ 0.16 <sup>ad</sup>	2.50 $\pm$ 1.28 <sup>bd</sup>	1.57 $\pm$ 0.71 <sup>ac</sup>	1.88 $\pm$ 1.10 <sup>bc</sup>	2.13 $\pm$ 0.50 <sup>bd</sup>	0.54 $\pm$ 0.06 <sup>bd</sup>	0.45 $\pm$ 0.29 <sup>bd</sup>	0.21 $\pm$ 0.06 <sup>bc</sup>	0.35 $\pm$ 0.13 <sup>bd</sup>	0.41 $\pm$ 0.05 <sup>bd</sup>
激素预处理组	1.20 $\pm$ 0.19 <sup>adf</sup>	1.00 $\pm$ 0.16 <sup>f</sup>	1.03 $\pm$ 0.68	1.02 $\pm$ 0.52 <sup>e</sup>	1.23 $\pm$ 0.22 <sup>cf</sup>	0.24 $\pm$ 0.05 <sup>bdf</sup>	0.14 $\pm$ 0.04 <sup>bf</sup>	0.25 $\pm$ 0.07 <sup>bd</sup>	0.22 $\pm$ 0.10 <sup>bde</sup>	0.37 $\pm$ 0.06 <sup>bd</sup>
激素治疗组	1.76 $\pm$ 0.16 <sup>ad</sup>	2.41 $\pm$ 1.27 <sup>bd</sup>	1.59 $\pm$ 0.60 <sup>nd</sup>	1.22 $\pm$ 0.59 <sup>acc</sup>	1.41 $\pm$ 0.54 <sup>adf</sup>	0.54 $\pm$ 0.05 <sup>bd</sup>	0.44 $\pm$ 0.30 <sup>bd</sup>	0.22 $\pm$ 0.06 <sup>bd</sup>	0.22 $\pm$ 0.10 <sup>bade</sup>	0.29 $\pm$ 0.06 <sup>bdh</sup>
F 值	63.424	11.341	3.477	8.924	14.429	120.271	7.610	6.255	15.721	70.917
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与假手术组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ,<sup>f</sup> $P < 0.01$ ;与激素预处理组比较,<sup>g</sup> $P < 0.01$

显示,模型组肾上腺 TLR4 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均较假手术组明显升高,且呈持续升高趋势, TNF- $\alpha$  mRNA 表达高峰明显早于 TLR4;而假手术组肾上腺 TLR4 与 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达无明显升高。说明脓毒症早期 RAI 大鼠肾上腺 TLR4 mRNA 过度表达激活了肾上腺组织中的炎症效应细胞,导致 TNF- $\alpha$  mRNA 表达明显升高, TNF- $\alpha$  mRNA 表达上调又引起大量炎症因子释放, TLR4 与 TNF- $\alpha$  之间存在正反馈,从而使炎症反应逐级放大,最终形成失控的炎症反应,干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPAA) 的功能<sup>[6]</sup>,抑制皮质醇的合成,参与了脓毒症早期 RAI 的发生。脓毒症早期合并 RAI 大鼠肾上腺组织超微结构变化显示,脓毒症时,机体产生应激反应,出现脂质耗减、髓鞘样小体以及管泡状嵴的线粒体嵴和膜部分或全部溶解消失,甾体激素合成障碍,皮质醇分泌不足。由此推测,肾上腺组织超微结构改变可能参与了脓毒症伴 RAI 的发生。

地塞米松是具有强大免疫抑制及抗炎作用的糖皮质激素,且起效时间短<sup>[7]</sup>。本研究显示,激素预处理组大鼠肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均明显降低,肾上腺组织超微结构改变明显减轻,12 h 生存率明显增高;激素治疗组大鼠肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达也明显降低,但降低程度不如预处理组,肾上腺皮质超微结构变化较预处理组明显为重,12 h 生存率也明显低于预处理组,这与 Marik<sup>[8]</sup>报道的地塞米松可以抑制炎症反应,恢复促炎介质与抗炎介质的平衡,改善预后一致,而且早期应用效果更理想。激素预处理组显示肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达于 8 h 再次升高,12 h 达模型组水平,这可能与地塞米松起效快,作用时间较短有关,为有效控制炎症反应,需重复给药。

地塞米松通过阻止核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和

活化蛋白-1 等,也可与基因链中的启动子结合,抑制各种炎症因子的转录<sup>[9]</sup>。本结果显示,地塞米松可降低天然免疫识别受体 TLR4 mRNA 表达,其机制目前尚不明确,可能是地塞米松直接影响了 TLR4 转录,也可能是通过抑制某些能激发 TLR4 表达增高的细胞因子而产生作用<sup>[10]</sup>,有待研究。

#### 参考文献

- [1] Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 2000, 283 (8): 1038-1045.
- [2] Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, et al. Cecal ligation and puncture. *Shock*, 2005, 24 (Suppl 1): 52-57.
- [3] Koo DJ. Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*, 2001, 29(3): 618-622.
- [4] 张斌,任延波,蒋丽. 脓毒症早期大鼠肾脏细胞凋亡及炎症细胞因子的变化. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 89-91.
- [5] Su GL, Klein RD, Aminlari A, et al. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats; role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology*, 2000, 31(4): 932-936.
- [6] Knapp PE, Arum SM, Melby JC. Relative adrenal insufficiency in critical illness: a review of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, 2004, 11: 147-152.
- [7] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, 364 (9433): 545-548.
- [8] Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(4): 363-369.
- [9] Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ 3rd, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med*, 2005, 33(6): 1214-1224.
- [10] Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells; IFN-gamma and TNF- $\alpha$  mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1286-1293.

(收稿日期: 2008-11-08 修回日期: 2008-11-23)

(本文编辑: 李银平)

#### • 科研新闻速递 •

#### 丙酮酸乙酯减轻酵母多糖诱导的小鼠全身炎症损害

意大利学者最近对丙酮酸乙酯在酵母多糖诱导的小鼠休克模型中的作用进行了研究。他们采用雄性 CD 小鼠,腹腔注射酵母多糖后 1 h 和 6 h 经腹腔注射丙酮酸乙酯,18 h 后评估器官衰竭和全身炎症的状况。结果显示,丙酮酸乙酯治疗可减少腹膜渗出和中性粒细胞迁移,减轻肺、肝、胰腺损伤和肾功能障碍,并抑制肺和肠的髓过氧化物酶活性升高。胰腺和小肠的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、诱生型一氧化氮合酶等免疫组化分析阳性表达程度均显著降低。此外,在给予酵母多糖造成小鼠全身毒性反应伴体重明显降低的疾病程度严重的模型中,7 d 观察期的死亡率达 60%。丙酮酸乙酯治疗可显著抑制全身毒性反应的发展,减少体重降低,并降低死亡率至 20%。研究者认为,丙酮酸乙酯治疗能显著减轻酵母多糖引起的全身毒性反应,改善体重降低,并降低死亡率。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校



# 核转录因子- $\kappa$ B对过氧化物酶增殖体激活受体 $\gamma$ 调控作用的体外研究

(正文见3页)

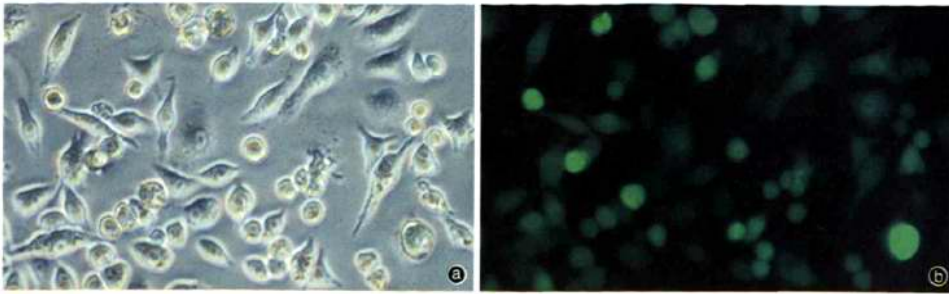


图4 光镜下(a)小鼠Ana-1细胞多呈圆形,部分贴壁伸展呈梭形;荧光显微镜下(b)所转染的小鼠Ana-1细胞呈绿色荧光  $\times 100$

## 内毒素血症小鼠骨骼 Toll 样受体 4 基因的变化

(正文见13页)

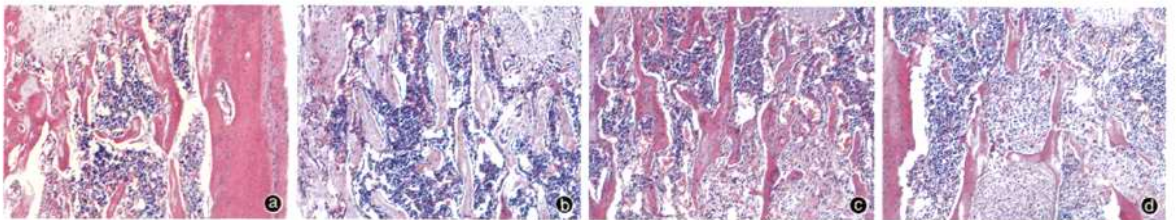


图6 光镜下正常组(a)小鼠骨骼正常,与正常组比较,LPS处理24、48、72 h组(b-d)小鼠骨骼均无明显变化 HE  $\times 100$

## 多器官功能障碍综合征小鼠脾脏高迁移率族蛋白B1

### 及免疫细胞功能变化的研究

(正文见25页)

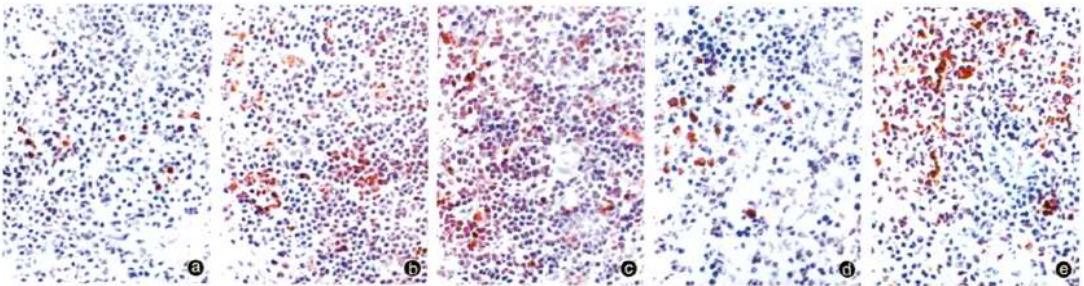


图4 TUNEL染色阳性细胞呈深棕色,正常对照组(a)小鼠脾脏白髓和红髓可见少量单个散在分布的阳性细胞;伤后12 h(b)可见散在分布的小片状阳性细胞;伤后24 h(c)阳性细胞较正常对照组明显增多,呈大片状或巢状分布;伤后5 d(d)阳性细胞明显减少,略多于正常对照组;伤后10~12 d(e)阳性细胞再次增加,大量阳性细胞呈片状分布 TUNEL  $\times 400$

## 脓毒症早期大鼠肾上腺皮质功能变化及地塞米松的干预作用

(正文见40页)

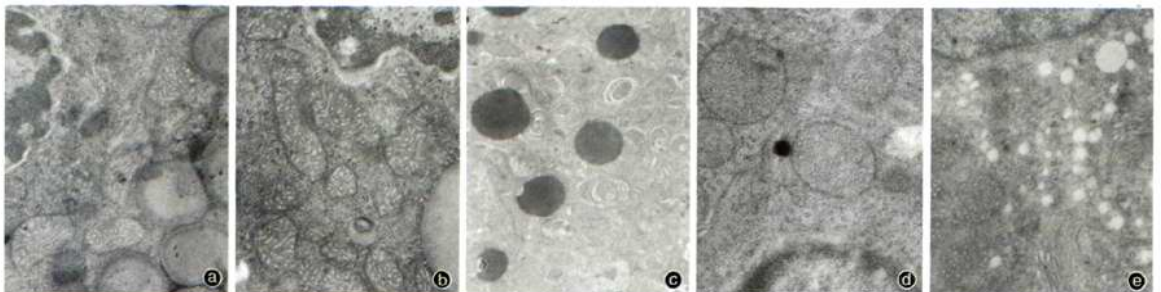


图2 正常对照组(a)、假手术组(b)大鼠肾上腺皮质束状带超微结构正常,模型组(c)、激素预处理组(d)和激素治疗组(e)大鼠肾上腺皮质束状带细胞均出现脂质耗减、髓鞘样小体以及管泡状嵴的线粒体嵴和膜部分或全部溶解消失,其中以模型组为重 铀-铅双染 a、b、d、e均 $\times 20\ 000$  c $\times 6\ 000$