

• 论著 •

# 还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠肺部超微结构及血中细胞因子水平的影响

廖秀玉 林建东 倪秀雄 林辉

**【摘要】** 目的 探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对脓毒症大鼠急性肺损伤保护作用的机制。方法 采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制 SD 大鼠脓毒症模型。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、GSH 组、左氧氟沙星(LEV)组;分别于术后 3、6、12、24 h 各取 7 只大鼠心脏血检测血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平,电镜下观察术后 24 h 大鼠肺组织超微结构的改变。结果 与假手术组[(132 $\pm$ 9)  $\mu$ g/L]比较,模型组术后 6 h 血浆 TNF- $\alpha$  水平[(227 $\pm$ 28)  $\mu$ g/L]显著升高( $P < 0.01$ );GSH 治疗组[(144 $\pm$ 28)  $\mu$ g/L]较模型组显著降低,且明显低于 LEV 组[(214 $\pm$ 48)  $\mu$ g/L,均  $P < 0.01$ ];各组间术后 3、12、24 h TNF- $\alpha$  水平比较均无明显差异。与假手术组[(135.43 $\pm$ 40.08)  $\mu$ g/L]比较,模型组术后 3 h 血浆 IL-6 水平[(267.65 $\pm$ 72.87)  $\mu$ g/L]显著升高( $P < 0.01$ );GSH 治疗组[(191.97 $\pm$ 62.98)  $\mu$ g/L]较模型组显著降低,且明显低于 LEV 组[(268.75 $\pm$ 74.67)  $\mu$ g/L,均  $P < 0.05$ ];各组间术后 6、12、24 h IL-6 水平均无明显差异。模型组大鼠肺组织超微结构发生显著变化,尤其是细胞内线粒体出现水肿甚至空泡变性;GSH 组大鼠肺组织超微结构的改变轻微。结论 TNF- $\alpha$  和 IL-6 在脓毒症大鼠肺损伤发生机制中起重要作用,GSH 有明显的治疗效果。

**【关键词】** 还原型谷胱甘肽; 脓毒症; 细胞因子; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; 超微结构

**Effects of reduced glutathione on plasma level of cytokines and pulmonary ultrastructure in rats with sepsis**  
LIAO Xiu-yu, LIN Jian-dong, NI Xiu-xiong, LIN Hui. Intensive Care Unit, the First Hospital Affiliated of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China  
Corresponding author: LIN Jian-dong, Email: linjd@tom.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the protection mechanism of reduced glutathione (GSH) in acute lung injury in rats with sepsis. **Methods** Sepsis in Sprague-Dawley (SD) rats were reproduced by cecal ligation and puncture (CLP). They were randomly divided into four groups, sham-operated group, model group, GSH treatment group and levofloxacin (LEV) treatment group. Heart blood of 7 rats in all groups was collected at 3, 6, 12, 24 hours after operation. The plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) were measured. The lung ultrastructure changes were observed with electron microscope at 24 hours in all groups. **Results** Compared with the sham-operated group, the plasma level of TNF- $\alpha$  increased more obviously at 6 hours of the model group [(227 $\pm$ 28)  $\mu$ g/L vs. (132 $\pm$ 9)  $\mu$ g/L,  $P < 0.01$ ]. Compared with the model group, the plasma level of TNF- $\alpha$  in the GSH treatment group decreased obviously [(144 $\pm$ 28)  $\mu$ g/L], and it was obviously lower than that of LEV treatment group [(214 $\pm$ 48)  $\mu$ g/L, both  $P < 0.01$ ]. No obvious difference of plasma level of TNF- $\alpha$  was found at 3, 12, 24 hours among all the groups. Compared with the sham-operated group, the plasma level of IL-6 of the model group raised obviously at 3 hours [(267.65 $\pm$ 72.87)  $\mu$ g/L vs. (135.43 $\pm$ 40.08)  $\mu$ g/L,  $P < 0.01$ ]. In the GSH treatment group, the plasma level of IL-6 [(191.97 $\pm$ 62.98)  $\mu$ g/L] was lower than that of the model group and the LEV treatment group [(268.75 $\pm$ 74.67)  $\mu$ g/L, both  $P < 0.05$ ]. The plasma level of IL-6 was not obviously different among all groups at 6, 12, 24 hours. In the model group, the injury of pulmonary ultrastructure was obvious, especially in the mitochondria of the pulmonary cells. In the GSH treatment group, the change in ultrastructure of the lung was slight. **Conclusion** TNF- $\alpha$  and IL-6 play significant role in the development of pulmonary ultrastructure injury in acute lung injury of septic rats. Treatment with GSH was effective in preventing such injury.

**【Key words】** Reduced glutathione; Sepsis; Cytokine; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Interleukin-6; Ultrastructure

脓毒症是临床危重患者最常见的致死原因,已知脓毒症患者血中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平与疾病的严重程度及病死率相关<sup>[1]</sup>;且郭振辉等<sup>[2]</sup>的

研究也显示,脓毒症大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$  含量明显增高,证实其参与了脓毒症急性肺损伤的发生发展。白细胞介素-6(IL-6)也可以看成是前炎症细胞因子<sup>[3]</sup>,已经证明 IL-6 可以作为评价脓毒症严重程度的指标。自由基在急性炎症组织损伤中起着重要的作用,脓毒症时吞噬细胞吞噬病原微生物后氧

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.05.009

作者单位:350005 福州,福建医科大学附属第一医院 ICU

通信作者:林建东,Email:linjd@tom.com

化代谢突然增长,“呼吸爆发”,生成大量氧自由基,过量自由基可造成组织的直接损伤,而且还能活化炎症级联反应<sup>[4]</sup>。还原型谷胱甘肽(GSH)可通过巯基与体内的自由基结合,使其转化成容易代谢的酸类物质,从而加速自由基的排泄。本研究中通过行盲肠结扎穿孔术(CLP)造成大鼠脓毒症模型<sup>[5]</sup>,观察 GSH 对脓毒症大鼠血浆炎症细胞因子水平及肺组织超微结构的影响,探讨 GSH 对脓毒症大鼠重要器官的保护作用及其作用机制。

1 材料与方 法

1.1 动物分组及模型建立:雄性清洁级 SD 大鼠 112 只,体重 200~250 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司。将大鼠按随机数字表法分成假手术组、模型组、GSH 组、左氧氟沙星(LEV)组,各组再分为术后 3、6、12、24 h 亚组,每个亚组 7 只。采用 CLP 建立大鼠脓毒症模型,术毕立即皮下注射 50 ml/kg 林格液抗休克。假手术组动物只开腹、关腹与复苏,但不结扎、不穿孔盲肠。GSH 组和 LEV 组术前 1 h 分别腹腔内注射 GSH(重庆药友制药有限公司)300 mg/kg 和 LEV(扬子江药业集团有限公司)25 mg/kg;假手术组和模型组则给予等量生理盐水。各组动物观察至 3、6、12、24 h,分别处死并留取血液与组织标本待测。

1.2 观察指标及检测方法

1.2.1 血浆炎症细胞因子水平检测:分别于 CLP 后 3、6、12、24 h 心脏取血,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,离心 15 min 后取上清液,置于-20℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测炎症细胞因子 TNF-α、IL-6 含量,均严格按照试剂盒(晶美公司提供)说明书进行操作。

1.2.2 肺组织透射电镜检测:CLP 后 24 h 心脏放血处死动物,取右下肺叶,切成 1 mm×1 mm×1 mm 大小的 3 块,戊二醛液固定冷藏,醋酸铀-柠檬酸铅双染,透射电镜下观察组织细胞超微结构。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件对数据

进行统计学分析,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析,先进行方差齐性检验,方差齐时用 *t* 检验,方差不齐时用近似 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 TNF-α 水平的变化(表 1):CLP 后 6 h 模型组血浆 TNF-α 水平较假手术组显著升高( $P < 0.01$ );GSH 治疗组血浆 TNF-α 水平较模型组显著降低( $P < 0.01$ );LEV 治疗组血浆 TNF-α 水平较假手术组和 GSH 组均显著升高(均  $P < 0.01$ )。

2.2 血浆 IL-6 水平的变化(表 1):CLP 后 3 h 模型组血浆 IL-6 水平较假手术组显著升高( $P < 0.01$ );GSH 治疗组血浆 IL-6 水平较模型组显著降低( $P < 0.05$ );而 LEV 治疗组大鼠血浆 IL-6 水平明显高于假手术组和 GSH 治疗组( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )。

2.3 肺组织超微结构的变化(彩色插页图 1)

2.3.1 假手术组:大鼠肺组织超微结构显示肺泡 I、II 型上皮细胞连接紧密,气血屏障正常。肺泡 I 型上皮细胞超微结构正常,细胞呈卵圆形,染色质较浓聚,核仁清楚,胞质在核周围较多,细胞器较少;肺泡 II 型上皮细胞超微结构正常,胞核居中,大而圆,核仁明显,胞质丰富,粗面内质网呈短索状,多泡体也常见,胞质中有大量板层小体,未见有肥大细胞、嗜酸粒细胞、浆细胞。

2.3.2 模型组:可见肺泡 I 型上皮细胞线粒体水肿、肿胀,嵴断裂消失,呈空泡变性;肺泡 II 型上皮细胞数量明显减少,细胞内线粒体水肿、肿胀,嵴断裂或消失,线粒体空泡变性,多数肺泡腔呈气球样改变,肺泡腔内可见红细胞逸出。由于毛细血管上皮细胞或者邻近的其他细胞坏死脱落,肺泡腔内可见游离细胞器。毛细血管腔内及肺泡隔内可见少量中性粒细胞浸润,部分毛细血管基底膜有破坏现象,小动脉及微动脉未见明显改变。

2.3.3 GSH 治疗组:肺泡 I、II 型上皮细胞超微结构未见明显变化。肺泡 II 型上皮细胞数量增多,结构

表 1 各组脓毒症大鼠血浆 TNF-α、IL-6 水平变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	TNF-α(μg/L)				IL-6(μg/L)			
		术后 3 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 3 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组	7	135 ± 2	132 ± 9	140 ± 36	130 ± 7	135.43 ± 40.08	135.48 ± 33.39	143.40 ± 29.13	140.53 ± 36.07
模型组	7	139 ± 39	227 ± 28 <sup>a</sup>	142 ± 33	146 ± 48	267.65 ± 72.87 <sup>a</sup>	183.08 ± 53.21	193.79 ± 60.29	165.60 ± 67.40
GSH 组	7	133 ± 21	144 ± 28 <sup>c</sup>	158 ± 64	138 ± 30	191.97 ± 62.98 <sup>b</sup>	193.20 ± 62.22	182.82 ± 55.55	167.52 ± 61.18
LEV 组	7	130 ± 7	214 ± 48 <sup>ac</sup>	146 ± 36	140 ± 39	268.75 ± 74.67 <sup>ad</sup>	180.00 ± 40.38	180.94 ± 55.05	176.98 ± 54.25

注:TNF-α:肿瘤坏死因子-α,IL-6:白细胞介素-6,GSH:还原型谷胱甘肽,LEV:左氧氟沙星;与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ,与 GSH 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ,<sup>e</sup> $P < 0.01$

无明显改变,板层小体明显增多,仅少数细胞线粒体出现轻度肿胀现象,但线粒体嵴清晰或隐约可见,微绒毛存在且较丰富,少见炎性细胞。

**2.3.4 LEV 治疗组:**大鼠肺组织超微结构的改变与模型组基本相同,可见肺泡Ⅰ型上皮细胞数量明显减少。肺泡Ⅰ、Ⅱ型上皮细胞内线粒体肿胀、嵴断裂或消失,线粒体空泡变性,多数肺泡腔呈气球样改变,毛细血管腔内可见红细胞。

### 3 讨论

TNF- $\alpha$  是脓毒症时炎症反应过程中释放的早期炎症介质之一,可引起多种促炎细胞因子和炎症介质失控性释放<sup>[6]</sup>。王鸣等<sup>[7]</sup>研究表明,应用栀子金花汤能显著降低脓毒症时血浆 TNF- $\alpha$  水平,对脓毒症的治疗可取得较为满意的效果。肺是脓毒症时全身炎症反应最先累及的器官,由于炎性细胞聚集并释放炎症细胞因子,可损伤肺微血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,TNF- $\alpha$  在肺部损伤进程中也起着重要的作用<sup>[8]</sup>。有研究表明,TNF- $\alpha$  改变了血管内皮细胞紧密连接蛋白-1(ZO-1)的形态学,影响了单层内皮细胞骨架蛋白(F-actin)的分布,使得内皮细胞间出现了明显的裂隙,内皮细胞屏障功能的完整性遭到了破坏,同时也增加了血管内皮细胞的通透性<sup>[9]</sup>。当肺血管内皮细胞屏障功能受到损害,并且血管内皮细胞的通透性增加时,就可形成间质性肺水肿<sup>[10-11]</sup>。另外,脓毒症早期的全身炎症反应可导致肺内炎性细胞聚集,肺泡内板层状磷脂发生异常改变,直接或间接损伤肺泡Ⅰ型上皮细胞,导致小气道和肺泡萎陷,气体交换障碍,组织缺氧。而且,肺毛细血管受损所渗出到肺泡腔的血浆蛋白、炎症介质可抑制肺泡表面活性物质的活性,使急性肺损伤进一步发生发展。本研究中可见大鼠脓毒症损伤造成肺部的超微结构发生了较为显著的变化,包括肺泡上皮细胞、血管内皮细胞、肺泡隔等的改变,这些病理上的变化必然使肺通气及换气功能受到损害,影响气体交换。因此,可以认为脓毒症时肺部功能改变与肺超微结构的变化有着一定的相关性。

脓毒症时细菌及其毒素可直接作用于吞噬细胞,引起“呼吸爆发”,通过增加还原型辅酶Ⅱ氧化酶,使氧自由基生成增多而损伤组织<sup>[12]</sup>。本实验结果显示,经 GSH 预处理后,GSH 治疗组大鼠肺部超微结构的变化明显减轻。脓毒症早期给予 GSH 治疗对脓毒症大鼠器官超微结构具有保护作用,可能是由于 GSH 降低机体自由基水平,减轻机体的全身炎症反应;减少了各种炎性细胞在重要器官的聚积,

减弱了重要器官或血液中炎性细胞的激活程度;阻止了炎症级联反应的“呼吸爆发”,使血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平下降,阻断了器官超微结构的损伤,使器官不会发生不可逆性的损害。然而,虽然 LEV 治疗组大鼠给予了 LEV 抗菌治疗,但实验动物细胞超微结构仍发生了明显变化,与模型组并无显著差异,也就是说,LEV 不仅不能减轻炎症反应的发生发展,而且也不能减轻脓毒症的病理生理过程对肺超微结构的影响。这是因为抗生素虽然杀死了细菌,但细菌产生的毒素仍可产生致炎作用。因此,在临床脓毒症的药物治疗过程中,如果早期给予 GSH 干预性治疗可能会使脓毒症早期超微结构损伤明显减轻,从而不发生不可逆性的器官组织学改变,减少多器官功能障碍的发生率,降低脓毒症的临床病死率。但是关于 GSH 能否作为脓毒症患者早期干预性的治疗手段尚需进一步的研究。

### 参考文献

- [1] Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med*, 1996, 24: 392-397.
- [2] 郭振辉, 洪新, 毛宝龄, 等. 核因子- $\kappa$ B 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 334-337.
- [3] Jansen MJ, Hendriks T, Vogels MT, et al. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 1996, 24: 1196-1202.
- [4] Ben Baouali A, Aube H, Maupoil V, et al. Plasma lipid peroxidation in critically ill patients; importance of mechanical ventilation. *Free Radic Biol Med*, 1994, 16: 223-227.
- [5] Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock; a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res*, 1980, 29: 189-201.
- [6] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS, definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*, 1994, 20: 225-232.
- [7] 王鸣, 舒志军, 张胜华, 等. 栀子金花汤对腹腔感染脓毒症大鼠炎症介质的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 169-172.
- [8] Leone A, Flatow U, King CR, et al. Reduced tumor incidence, metastatic potential, and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells. *Cell*, 1991, 65: 25-35.
- [9] 郑运江, 汤耀卿, 刘伟, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  对血管内皮细胞通透性及细胞骨架和紧密连接形态变化的诱导作用. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 160-163.
- [10] Gilmont RR, Dardano A, Engle JS, et al. TNF-alpha potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury. *J Surg Res*, 1996, 61: 175-182.
- [11] Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 1990, 323: 27-36.
- [12] Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. *J Hepatol*, 2000, 32: 39-47.

(收稿日期: 2009-12-12) (本文编辑: 李银平)

## 降钙素基因相关肽对高氧暴露下肺泡 II 型上皮细胞增殖 及蛋白激酶 C $\alpha$ 信号途径的调控作用

(正文见 263 页)

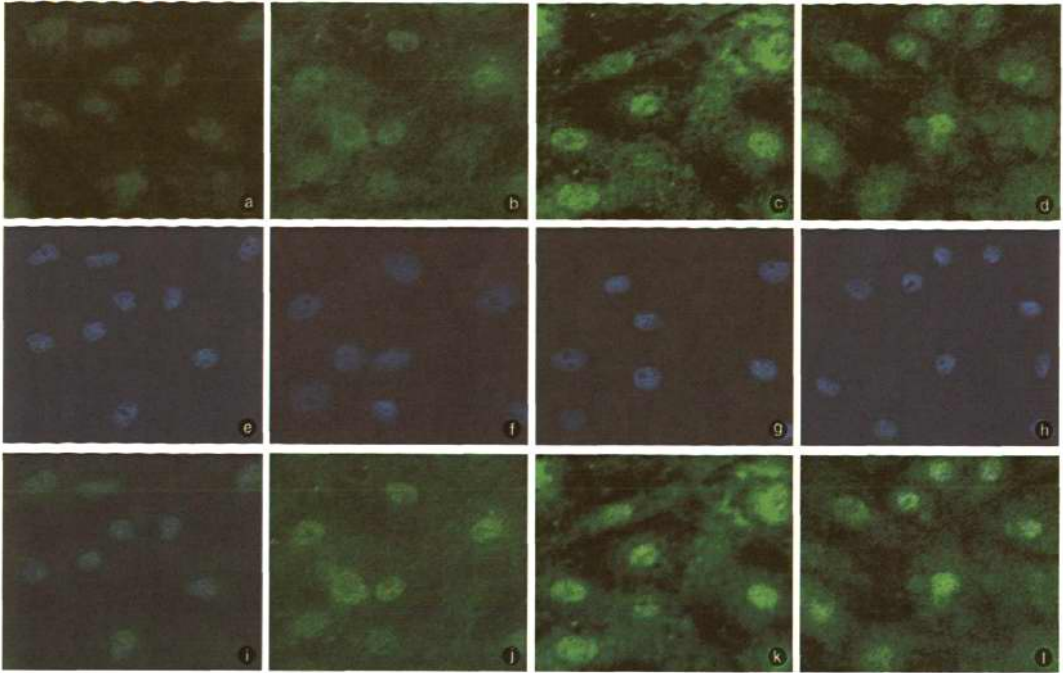


图1 激光共聚焦显微镜下观察核内核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65的表达 经异硫氰酸荧光素(FITC)标记的荧光二抗孵育后(a~d)呈绿色荧光, NF- $\kappa$ B p65表达越多, 荧光强度越强, 其中高氧降钙素基因相关肽(CGRP)组(c)绿色荧光最强, 其次为高氧 CGRP 拮抗剂组(d)、高氧组(b), 空气组(a)荧光最弱; 经4,6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色后空气组(e)、高氧组(f)、高氧 CGRP 组(g)、高氧 CGRP 拮抗剂组(h)细胞核染成蓝色, 表达强度一致; 同一张细胞爬片分别经FITC染色与DAPI染色后合成后的图片(i~l), 绿色荧光主要都分布在胞核, 其中高氧 CGRP 组(k)核内绿色荧光最强, 其次为高氧 CGRP 拮抗剂组(l)、高氧组(j), 空气组(i)核内荧光最弱  $\times 200$

## 还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠肺部超微结构及血中细胞因子水平的影响

(正文见 282 页)

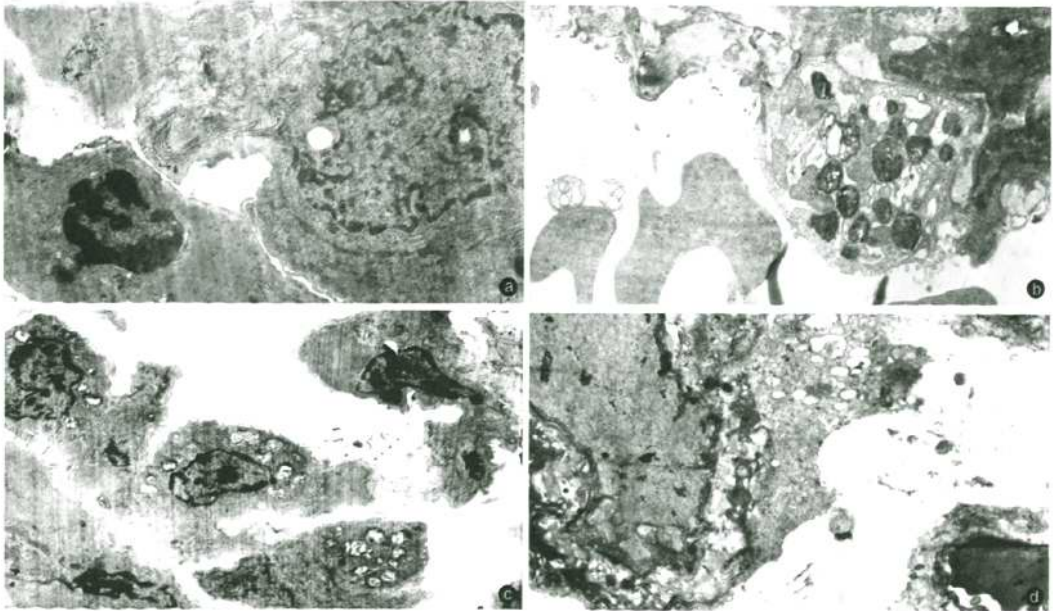


图1 电镜下观察各组大鼠肺组织超微结构改变 假手术组(a)肺泡 II 型上皮细胞结构正常  $\times 6 000$ , 脓毒症模型组(b)肺泡腔可见红细胞、游离细胞器, 肺泡 II 型上皮细胞水肿, 胞质稀薄, 线粒体肿胀  $\times 6 000$ , 还原型谷胱甘肽(GSH)组(c)肺泡 II 型上皮细胞结构基本正常, 微绒毛基本存在  $\times 3 600$ , 左氧氟沙星(LEV)组(d)肺泡 II 型上皮细胞线粒体峭断裂、消失, 空泡化变性明显  $\times 7 000$  醋酸铀-柠檬酸铅双染

# 还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠肺部超微结构及血中细胞因子水平的影响

作者: [廖秀玉](#), [林建东](#), [倪秀雄](#), [林辉](#), [LIAO Xiu-yu](#), [LIN Jian-dong](#), [NI Xiu-xiong](#),  
[LIN Hui](#)  
作者单位: [福建医科大学附属第一医院, ICU, 福州, 350005](#)  
刊名: [中国危重病急救医学](#) **ISTIC** **PKU**  
英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)  
年, 卷(期): 2010, 22(5)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(12条)

- [Bernard GR;Artigas A;Brigham KL Report of the American-European consensus conference on ARDS, definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination 1994](#)
- [Wichterman KA;Baue AE;Chaudry IH Sepsis and septic shock:a review of laboratory models and a proposal 1980](#)
- [Ben Baouali A;Aube H;Maupoil V Plasma lipid peroxidation in critically ill patients:importance of mechanical ventilation 1994](#)
- [Jansen MJ;Hendriks T;Vogels MT Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome 1996](#)
- [郭振辉;洪新;毛宝龄 核因子-1 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用 2000](#)
- [郑运江;汤耀卿;刘伟 肿瘤坏死因子- \$\alpha\$  对血管内皮细胞通透性及细胞骨架和紧密连接形态变化的诱导作用\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2009\(3\)](#)
- [Leone A;Flatow U;King CR Reduced tumor incidence, metastatic potential, and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells 1991](#)
- [Borrelli E;Roux-Lombard P;Grau GE Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk 1996](#)
- [Kaplowitz N Mechanisms of liver cell injury 2000](#)
- [Vane JR;Angg\(a\)rd EE;Botting RM Regulatory functions of the vascular endothelium 1990](#)
- [Gilmont RR;Dardano A;Engle JS TNF- \$\alpha\$  potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury 1996](#)
- [王鸣;舒志军;张胜华 栀子金花汤对腹腔感染脓毒症大鼠炎症介质的影响\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2007\(3\)](#)

## 相似文献(8条)

- [期刊论文 \[廖秀玉\]\(#\), \[林建东\]\(#\), \[肖雄箭\]\(#\), \[林辉\]\(#\) 还原型谷胱甘肽对大鼠脓毒症肺损伤外周血淋巴细胞凋亡率及TNF- \$\alpha\$ 、IL-6水平的影响 -临床急诊杂志2008, 9\(3\)](#)  
目的 观察还原型谷胱甘肽对大鼠脓毒症肺损伤外周血淋巴细胞凋亡率及血浆细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的影响,探讨还原型谷胱甘肽对大鼠脓毒症肺损伤的保护作用及其机制.方法 应用盲肠结扎穿孔(CLP)法复制大鼠脓毒症肺损伤模型.将清洁级雄性SD大鼠112只,随机分成假手术组(Sham)、脓毒症肺损伤组(ALI)、还原型谷胱甘肽治疗组(GSH)、左旋氧氟沙星治疗组(LEV),每组再分为3、6、12、24 h等4个亚组,每个亚组n=7.观察大鼠脓毒症肺损伤组织的病理形态学改变,并检测外周血淋巴细胞凋亡率及血浆TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的变化.结果 在脓毒症肺损伤组及左旋氧氟沙星治疗组淋巴细胞凋亡率较假手术组及GSH治疗组明显升高(P<0.05);在脓毒症肺损伤组血浆TNF- $\alpha$ 水平在CLP术后6 h出现升高,较GSH治疗组升高明显(P<0.01).脓毒症肺损伤组大鼠血浆IL-6水平于CLP术后3 h升高,GSH治疗组CLP术后3 h血浆IL-6水平较脓毒症肺损伤组低(P<0.05).脓毒症肺损伤组大鼠病理显示明显肺损伤,GSH治疗组大鼠肺损伤程度明显减轻.结论 还原型谷胱甘肽能显著抑制外周血淋巴细胞凋亡及血浆TNF- $\alpha$ 和IL-6表达水平,对大鼠脓毒症急性肺损伤具有明显的保护作用.
- [期刊论文 \[陈斌\]\(#\), \[杜施霖\]\(#\), \[童朝阳\]\(#\), \[施东伟\]\(#\), \[闵琨\]\(#\), \[黄培志\]\(#\), \[CHEN Bin\]\(#\), \[DU Shilin\]\(#\), \[TONG Chaoyang\]\(#\), \[SHI Dongwei\]\(#\), \[MIN\]\(#\)](#)

目的:观察脓毒症大鼠急性肝损伤时肝脏Toll样受体4(TLR4)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的变化,探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对脓毒症大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制。方法:采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备SD大鼠脓毒症肝损伤模型,实验大鼠随机分成假手术组、模型组、GSH干预组(每组各24只),每组大鼠再按0 h、2 h、6 h、24 h分为4个亚组(每组各6只)。GSH干预组在造模后立即经尾静脉给予GSH(300 mg $\cdot$ kg $^{-1}$ )共0.1mL,假手术组和模型组则给予等量0.9%氯化钠溶液。每组大鼠在4个时间点(CLP术后0 h、2 h、6 h、24 h)采集血标本和肝组织标本,HE染色观察肝组织病理改变;检测血清肝功能和肝组织TLR4和TNF- $\alpha$ 水平的变化。结果:与假手术组相比,模型组大鼠血清肝功能水平在术后6 h起开始升高,术后24 h仍持续升高;肝组织TLR4和TNF- $\alpha$ 水平均在术后2 h显著升高,术后6 h达到高峰,术后24 h有所回落;术后24 h肝组织HE染色显示肝细胞肿胀、大量炎性细胞浸润、细胞变性等损伤性改变。与模型组相比,GSH干预组在术后6 h和24 h血清肝功能损伤指标显著降低( $P<0.05$ ),而肝组织TLR4和TNF- $\alpha$ 水平在术后2 h、6 h、24 h均显著降低( $P<0.05$ ),肝组织的病理学损伤性改变也明显减轻。结论:在脓毒症早期肝组织TLR4及其调控的炎症因子TNF- $\alpha$ 水平增高在脓毒症急性肝损伤中起重要作用;脓毒症早期应用GSH治疗可能通过降低TLR4水平,减少肝组织TNF- $\alpha$ 浓度,对脓毒症急性肝损伤有保护作用。

### 3. 期刊论文 陈斌,童朝阳,杜施霖,施东伟,黄培志 还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠肝损伤时肝组织热休克蛋白70的影响 -中国急救医学2010, 30(8)

目的 通过观察还原型谷胱甘肽(GSH)对脓毒症大鼠急性肝损伤时肝组织热休克蛋白70(HSP70)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的影响,探讨GSH对脓毒症大鼠急性肝损伤的保护作用及其可能的机制。方法采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备SD大鼠脓毒症肝损伤模型,实验大鼠随机分成假手术组、模型组、GSH干预组(每组各24只),每组大鼠再随机分为0、2、6、24 h 4个亚组(每组各6只)。GSH干预组在造模后立即经尾静脉给予GSH 300 mg/kg(0.1 mL),假手术组和模型组则给予等量生理盐水。每组大鼠在CLP术后0、2、6、24 h分别采集血标本和肝组织标本,HE染色观察肝组织病理改变;检测血清肝功能和肝组织HSP70和TNF- $\alpha$ 水平的变化。结果与假手术组相比,模型组大鼠血清肝功能(TBIL、ALT和AST)水平在术后6 h起开始升高,术后24 h仍持续升高;肝组织HSP70水平在术后2 h即显著升高,术后6 h达到高峰,术后24 h则有所回落;肝组织TNF- $\alpha$ 水平在术后2 h起开始升高,术后6 h达到高峰,术后24 h有所回落;术后24 h肝组织HE染色显示肝细胞肿胀、大量炎性细胞浸润、细胞变性等损伤性改变。与模型组相比,GSH干预组在术后6 h和24 h血清肝功能损伤指标及肝组织TNF- $\alpha$ 水平显著降低( $P<0.05$ ),而肝组织HSP70水平在术后2 h、6 h和24 h均显著升高( $P<0.05$ );术后24 h肝组织的病理学损伤性改变明显减轻。结论在脓毒症早期应用GSH治疗对脓毒症急性肝损伤有保护作用;其作用机制可能是通过提高肝组织HSP70浓度,降低肝组织TNF- $\alpha$ 浓度,从而减轻炎症因子对肝组织的损伤。

### 4. 学位论文 廖秀玉 还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠血浆TNF- $\alpha$ 、IL-6水平及重要脏器超微结构的影响 2007

目的:观察还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠血浆细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6水平及肺、肝、肾等重要脏器超微结构的影响,从而探讨脓毒症大鼠重要脏器超微结构损伤的发生机制,以及还原型谷胱甘肽对脓毒症大鼠的保护作用。

方法:将清洁级雄性SD大鼠112只,随机分成假手术组(Sham)、脓毒症模型组(CLP)、还原型谷胱甘肽治疗组(GSH)、左旋氧氟沙星治疗组(LEV),每组再分为3、6、12、24小时4个亚组,每亚组n=7。检测血浆TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的变化,并通过电子显微镜观察肺、肝、肾超微结构的改变。

结果:在CLP模型组血浆TNF- $\alpha$ 水平在CLP术后6小时出现升高,较GSH治疗组升高明显( $p<0.01$ )。CLP模型组大鼠血浆IL-6水平于CLP术后3小时升高,GSH治疗组CLP术后3小时血浆IL-6水平较CLP模型组低( $p<0.05$ )。脓毒症模型组大鼠肺、肝、肾的超微结构均发生较为显著的变化,尤其是各脏器细胞内的线粒体均出现水肿,甚至发生空泡变性。GSH治疗组大鼠各脏器组织超微结构的改变轻微。

结论:在脓毒症大鼠重要脏器超微结构损伤的发生机制中TNF- $\alpha$ 和IL-6水平的升高发挥着重要作用,用还原型谷胱甘肽治疗有明显疗效。

### 5. 期刊论文 明自强,俞林明,吕银祥,吕少明,王黎卫 还原型谷胱甘肽对重度脓毒症患者多脏器功能的保护作用 -实用医学杂志2007, 23(3)

目的:探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对重度脓毒症(severe sepsis)患者多脏器功能保护作用的机制。方法:将50例重度脓毒症患者随机分为GSH组和对照组。GSH组加用GSH 2.4 g/d静脉滴注,其余治疗两组相同。于治疗前和治疗第7天测定各种血浆生化指标。结果:两组血浆丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐和尿素氮均较治疗前明显降低(均 $P<0.01$ ),且GSH组前3项指标较对照组下降明显;两组血浆乳酸脱氢酶、肌酸激酶及其同工酶均较治疗前明显降低(均 $P<0.01$ ),而GSH组均较对照组下降更显著(均 $P<0.05$ )。结论:GSH对重度脓毒症患者的肝、肾、心功能有较好的保护作用。

### 6. 期刊论文 鲍扬,李维勤,黎介寿,BAO Yang,LI Weiqin,LI Jiesshou 腹腔感染后维生素A、E、C代谢障碍的防治 -中华急诊医学杂志2006, 15(5)

目的观察完全胃肠外营养(TPN)添加维生素A、E、C对腹腔感染后抗氧化能力的影响。方法采用盲肠结扎穿孔(CLP)模型,将SD大鼠随机分为对照组(CLP+TPN)、治疗组(CLP+TPN+维生素A、E、C)、延迟治疗组(CLP+TPN+延迟应用维生素A、E、C),于术后当天以及第1、3、5天观察血浆及肝组织中维生素含量及丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)的变化。结果 CLP对照组维生素A、E、C及GSH明显低于正常对照,MDA显著高于正常对照;治疗组和延迟治疗组维生素A、E、C及GSH显著高于对照组,但延迟治疗组低于治疗组;治疗组和延迟治疗组MDA明显低于对照组,但延迟治疗组高于治疗组。结论 TPN添加维生素A、E、C能改善腹腔感染后机体的抗氧化能力,减轻脂质过氧化损伤。

### 7. 期刊论文 鲍扬,李维勤,黎介寿 完全肠道外营养添加维生素A、E、C对腹腔感染后抗氧化能力的影响 -医学研究生学报2002, 15(5)

目的:观察完全肠道外营养(TPN)添加维生素A、E、C对腹腔感染后抗氧化能力的影响。方法:采用盲肠结扎穿孔(CLP)模型,将SD大鼠随机分为对照组(CLP+TPN)和治疗组(CLP+TPN+维生素A、E、C),于0、1、3、5天观察血浆及肝组织中维生素含量、丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)的变化。结果:治疗组维生素A、E、C及GSH显著高于对照组,MDA明显低于对照组。结论:TPN添加维生素A、E、C能改善腹腔感染后机体的抗氧化能力,减轻脂质过氧化损伤。

### 8. 会议论文 明自强,俞林明,吕银祥,吕少明,王黎卫 还原型谷胱甘肽对重度脓毒症患者多脏器功能的保护作用

2006

重度脓毒症发病过程中机体的促炎因子与抗炎因子平衡失调,缺血、再灌注损伤和微循环障碍,内毒素血症等参与了其病理过程,从而导致多器官功能不全(MODS)甚至多器官功能衰竭(MOF)。鉴于此,本文拟探讨还原型谷胱甘肽(GSH)对重度脓毒症的肝脏、肾脏和心脏功能的保护作用。