

大容量血液滤过对内毒素休克犬心肌组织 Toll 样受体 4 表达的影响

曾振国 张建国 江榕 夏亮 钱克俭 王春亭

【摘要】 目的 探讨大容量血液滤过(HVHF)对内毒素休克心肌组织 Toll 样受体 4(TLR4)mRNA 表达的影响。方法 健康犬 16 只,静脉注射脂多糖(LPS)650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 诱导犬内毒素休克模型。将制模成功的动物按随机数字表法分为对照组和 HVHF 治疗组,每组 8 只。用放射免疫法测定血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 含量,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法测定心肌 TLR4 mRNA 表达,电镜下观察心肌组织病理改变。结果 治疗组 HVHF 后 1、2、4 h 血清 TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$: 0.59 ± 0.15 、 0.51 ± 0.12 、 0.41 ± 0.10)、IL-6(ng/L : 11.08 ± 2.83 、 9.82 ± 2.58 、 8.25 ± 2.05)、IL-10($\mu\text{g}/\text{L}$: 57.28 ± 5.93 、 53.81 ± 5.83 、 50.67 ± 6.33)的含量显著低于本组成模时[(0.84 ± 0.16) $\mu\text{g}/\text{L}$ 、(16.97 ± 2.50) ng/L 、(70.86 ± 5.43) $\mu\text{g}/\text{L}$]和对照组相应时间点(TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$): 0.75 ± 0.14 、 0.74 ± 0.11 、 0.72 ± 0.11 , IL-6(ng/L): 15.33 ± 3.20 、 14.66 ± 3.24 、 14.20 ± 3.33 , IL-10 ($\mu\text{g}/\text{L}$): 71.54 ± 4.73 、 70.71 ± 4.34 、 69.35 ± 4.60),差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。治疗组较对照组心肌 TLR4 mRNA 表达明显下调($t = 3.58$, $P < 0.01$)。相关分析显示,TLR4 mRNA 表达与循环血中 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度呈正相关($r_1 = 0.785$, $r_2 = 0.569$, $r_3 = 0.635$, 均 $P < 0.05$)。电镜下观察治疗组心肌病理损伤较对照组减轻。结论 HVHF 能下调内毒素诱导休克犬心肌 TLR4 mRNA 表达,减轻心肌炎症反应和心肌损伤。

【关键词】 大容量血液滤过; 内毒素休克; 心肌; Toll 样受体 4

Effect of high volume hemofiltration on expression of Toll-like receptor 4 in myocardium in endotoxin induced shock in dogs ZENG Zhen-guo*, ZHANG Jian-guo, JIANG Rong, XIA Liang, QIAN Ke-jian, WANG Chun-ting. * Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: QIAN Ke-jian, Email: qkj0607@sohu.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of high volume hemofiltration (HVHF) on the expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) mRNA in myocardium in endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) induced shock in dogs. **Methods** Sixteen healthy male dogs were injected with LPS 650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ via central vein to reproduce the model of endotoxin shock. All dogs were divided randomly into two groups; control group and therapy group, with 8 dogs in each group. Contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-10 in circulation were measured by radioimmunological method. The expression levels of TLR4 mRNA in all group were measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Change in myocardial histopathology was observed and analyzed with the aid of electron microscope. **Results** The contents of TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$: 0.59 ± 0.15 , 0.51 ± 0.12 , 0.41 ± 0.10), IL-6 (ng/L : 11.08 ± 2.83 , 9.82 ± 2.58 , 8.25 ± 2.05), IL-10 ($\mu\text{g}/\text{L}$: 57.28 ± 5.93 , 53.81 ± 5.83 , 50.67 ± 6.33) in therapy group were found to have decreased significantly at 1, 2, and 4 hours after HVHF compared with those when the model was completed [(0.84 ± 0.16) $\mu\text{g}/\text{L}$, (16.97 ± 2.50) ng/L , (70.86 ± 5.43) $\mu\text{g}/\text{L}$], showing a continuous trend of lowering (all $P < 0.01$). The contents of TNF- α , IL-6, IL-10 in therapy group were lower than those in control group significantly at any time point [TNF- α ($\mu\text{g}/\text{L}$): 0.75 ± 0.14 , 0.74 ± 0.11 , 0.72 ± 0.11 , IL-6 (ng/L): 15.33 ± 3.20 , 14.66 ± 3.24 , 14.20 ± 3.33 , IL-10 ($\mu\text{g}/\text{L}$): 71.54 ± 4.73 , 70.71 ± 4.34 , 69.35 ± 4.60 , all $P < 0.01$]. Compared with control group, HVHF treatment group could down-regulate mRNA expression of TLR4 in myocardium ($t = 3.58$, $P < 0.01$). Correlation analysis revealed significant positive-correlation between tissue TLR4 mRNA expression and contents of TNF- α , IL-6, IL-10 in circulation ($r_1 = 0.785$, $r_2 = 0.569$, $r_3 = 0.635$, all $P < 0.05$). Injury to the myocardium was significantly ameliorated in therapy group compared with control group as shown by electron microscopic observation. **Conclusion** HVHF can down-regulate mRNA expression of TLR4 in myocardium in LPS induced shock in dogs, and myocardial inflammatory response was alleviated resulting in amelioration of myocardial injury.

【Key words】 High volume hemofiltration; Endotoxin shock; Myocardium; Toll-like receptor 4

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.05.014

基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目(200788);江西省南昌大学科研基金项目(J55)

作者单位:330006 江西,南昌大学第一附属医院重症医学科(曾振国、张建国、江榕、夏亮、钱克俭);250021 山东大学附属省立医院重症医学科(王春亭) 通信作者:钱克俭,Email:qkj0607@sohu.com

感染性休克是严重脓毒症的一种特殊表现形式,细菌内毒素是介导感染性休克的重要启动因子^[1]。脂多糖(LPS)可激活体内炎症细胞,诱导释放炎症介质,影响脑、心、肺、肝、肾等各重要器官,其中心肌损伤在感染性休克中起很重要的作用。本研究中拟通过建立犬脓毒症休克模型,通过观察高容量血液滤过(HVHF)对内毒素休克犬循环血炎症介质、心肌组织 Toll 样受体 4(TLR4)mRNA 表达以及心肌超微结构的影响,探讨 HVHF 对内毒素休克犬心肌损伤的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂:LPS(美国 Sigma 公司,O55:135),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-10 放射免疫试剂盒(北京美迪公司),逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)两步法试剂盒(杭州博日科技有限公司),TLR4 引物和三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物(上海生工生物工程技术有限公司合成)。

1.2 内毒素休克模型的建立^[2]:健康杂种犬 16 只,体重(13.0 \pm 0.5) kg(由南昌大学医学院动物实验中心提供)。动物麻醉后采用控制性机械通气,留置双腔血透管及 5 号 Swan-Ganz 导管。经静脉注射 650 μ g/kg LPS,当平均动脉压(MAP)下降至基础值的 20%时认为内毒素休克模型复制成功。

1.3 动物分组及治疗:将动物按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 8 只。两组动物制模后用机械通气治疗;治疗组同时加用 HVHF 治疗[采用连续性肾脏替代治疗(CRRT)机],AV-400 聚砜膜滤器,血流量为 120 ml/min,温度设置 37 $^{\circ}$ C,按 Port 改良配方的碳酸氢盐置换液以 200 ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹前稀释输入,均干预 4 h。对照组只行血液体外循环,不连接置换液。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 循环血 TNF- α 、IL-6、IL-10 的含量测定:于 HVHF 治疗 1、2、4 h 收集静脉血,静置后离心取上清液,按照放射免疫试剂盒说明书步骤进行检测。

1.4.2 心肌组织 TLR4 mRNA 表达检测:成模后 4 h 将两组动物处死,开胸取心脏并置于液氮瓶中保存备检。提取心肌组织总 RNA,按 RT-PCR 两步法试剂盒说明书检测心肌组织 TLR4 mRNA 表达,以 GAPDH 作为内参对照。TLR4 引物序列为:上游引物 5'-GGTAAACCGTGGAGTCCAGA-3',下游引物 5'-AACTCCATGAGGTTGGCAGC-3',扩增产物大小 207 bp^[3];GAPDH 引物序列为:上游引物 5'-TGCCCCATGTTGTGATG-3',下游引物 5'-CCAGCCCCAGCGTCAAAGGTG-3',扩增产物大小 519 bp^[4];扩增参数:94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 90 s,30 个循环后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min;产物经琼脂糖凝胶电泳后,用凝胶成像仪对扩增条带进行扫描,BandScan 5.0 软件进行图像分析,以目的产物与内参产物的灰度值比值作为目的产物 mRNA 的相对表达水平。

1.4.3 心肌超微结构观察:常规制作电镜标本,透射电镜下观察心肌组织超微结构的变化。

1.5 统计学分析:数据用 SPSS 12.0 统计软件分析,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内不同时间点数据比较采用重复测量方差分析,组间比较采用两样本 t 检验,相关性比较用相关与回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度(表 1):对照组治疗 1、2、4 h 血中 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度与成模时比较无明显变化。治疗组 HVHF 后 1、2、4 h 血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度显著低于成模时和对照组相应时间点(均 $P<0.01$)。

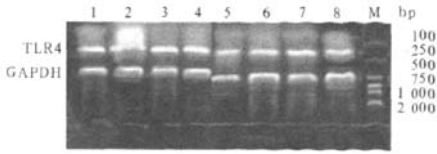
2.2 心肌组织 TLR4 mRNA 表达(图 1):对照组、治疗组治疗 4 h TLR4 mRNA 表达量为 0.956 \pm 0.048、0.883 \pm 0.032,治疗组 TLR4 mRNA 表达较对照组明显下调($t=3.58, P<0.01$)。

2.3 相关性分析:TLR4 mRNA 表达水平与血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度呈正相关,相关系数分别为 0.785、0.569、0.635(均 $P<0.05$)。

表 1 高容量血液滤过对内毒素休克犬循环血 TNF- α 、IL-6、IL-10 的影响($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	动物数	基础值	成模时	治疗 1 h	治疗 2 h	治疗 4 h
TNF- α (μ g/L)	对照组	8	0.13 \pm 0.08	0.81 \pm 0.14	0.75 \pm 0.14	0.74 \pm 0.11	0.72 \pm 0.11
	治疗组	8	0.11 \pm 0.04	0.84 \pm 0.16	0.59 \pm 0.15 ^{ab}	0.51 \pm 0.12 ^{ab}	0.41 \pm 0.10 ^{ab}
IL-6(ng/L)	对照组	8	2.19 \pm 0.34	16.35 \pm 3.51	15.33 \pm 3.20	14.66 \pm 3.24	14.20 \pm 3.33
	治疗组	8	2.15 \pm 0.13	16.97 \pm 2.50	11.08 \pm 2.83 ^{ab}	9.82 \pm 2.58 ^{ab}	8.25 \pm 2.05 ^{ab}
IL-10(μ g/L)	对照组	8	15.81 \pm 1.84	73.69 \pm 4.44	71.54 \pm 4.73	70.71 \pm 4.34	69.35 \pm 4.60
	治疗组	8	13.61 \pm 1.64	70.86 \pm 5.43	57.28 \pm 5.93 ^{ab}	53.81 \pm 5.83 ^{ab}	50.67 \pm 6.33 ^{ab}

注:TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,IL-6/IL-10:白细胞介素-6 和 10;与本组成模时比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.01$



TLR4: Toll 样受体 4, GAPDH, 三磷酸甘油醛脱氢酶;
1~4: 对照组, 5~8: 治疗组, M: Marker
图 1 逆转录-聚合酶链反应检测内毒素休克犬
心肌组织 TLR4 mRNA 表达

2.4 心肌组织病理改变(图 2): 对照组心肌细胞肌膜破损, 细胞核消失, 肌原纤维水肿、间隙增宽, 肌丝排列紊乱、溶解或断裂, 部分线粒体体积缩小呈凝聚状、肿胀, 嵴断裂, 肌浆网肿胀。治疗组心肌细胞超微结构损伤较对照组轻, 肌丝排列较整齐, 肌节各带较清晰, 可见部分肌丝断裂或排列松散, 肌膜较完整, 大部分线粒体结构基本正常, 排列在肌原纤维之间。

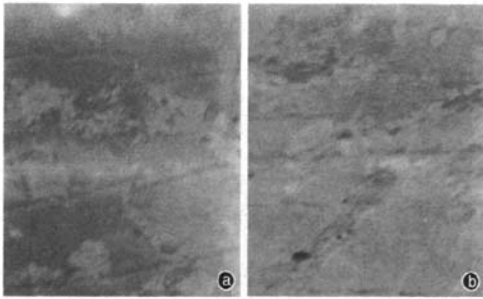


图 2 电镜下观察内毒素休克犬心肌组织病理改变 对照组(a)心肌细胞肌膜破损, 肌丝排列紊乱, 大量肌丝溶解或断裂, 部分线粒体肿胀, 嵴断裂; 治疗组(b)心肌细胞肌膜较完整, 肌丝排列较整齐, 肌节各带较清晰, 少部分线粒体肿胀, 大部分线粒体结构基本正常 铀-铅双染 $\times 6000$

3 讨论

内毒素休克对心肌造成不同程度损害, 主要是由于 LPS 介导的信号通路激活了核转录因子- κ B (NF- κ B)、释放大炎症因子所致^[5]。有研究表明, 抑制 NF- κ B 的活化对心肌可起保护作用^[6]。TLR4 是 LPS 靶细胞膜上的跨膜受体和天然免疫系统的主要病原模式识别受体, 主要介导 LPS 信号从细胞外至细胞内的跨膜转导^[7], 启动 NF- κ B 活化和炎症介质生成^[8-9], 其表达量的多少与炎症因子释放量直接相关。同时这些受 TLR4 调节的转录产物是心肌损伤的主要炎症介质和细胞因子, 它们与 TLR4 间的正反馈作用导致了 TLR4 的持续活化^[10]。

本研究结果显示, HVHF 治疗 1 h 循环血中 TNF- α 、IL-6、IL-10 的浓度即有明显下降, HVHF

治疗 4 h 后犬心肌 TLR4 mRNA 表达水平明显低于对照组, 且 TLR4 mRNA 的表达与血中 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度呈正相关。推测 HVHF 通过对流、吸附等方式清除循环中的炎症介质(TNF- α 、IL-6、IL-10 等), 削弱了炎症介质对 TLR4 mRNA 的正反馈调节, 从而下调 TLR4 mRNA 的表达, 减轻心肌损伤。电镜下观察显示治疗组心肌细胞肌膜, 肌原纤维、肌丝、线粒体、肌浆网等病理改变明显改善。

综上所述, HVHF 能下调内毒素诱导休克犬心肌 TLR4 mRNA 表达, 减轻心肌炎症反应和心肌损伤, 其作用机制可能是通过对流、吸附等方式清除炎症介质, 削弱了炎症介质对 TLR4 mRNA 的正反馈调节, 下调 TLR4 mRNA 的表达, 说明 HVHF 对心肌 TLR4 的调节可能为内毒素休克的治疗提供一个新的理论依据。

参考文献

- [1] Van Amersfoort ES, Van Berkerl TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16:379-414.
- [2] Creteur J, Sun Q, Abid O, et al. Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. *J Appl Physiol*, 2001, 91:1701-1707.
- [3] 罗小星, 王大伟, 赵永华, 等. 开心胶囊对复苏犬心肌细胞免疫炎症因子基因表达的抑制作用. *广州中医药大学学报*, 2004, 21:379-381.
- [4] Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, et al. Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. *JAMA*, 1995, 273:1945-1949.
- [5] 顾建军, 孙华. 己酮可减少对内毒素诱导大鼠心肌细胞细胞间黏附分子-1 表达的影响及其机制. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:109-112.
- [6] 涂自智, 肖卫民, 刘梅冬, 等. 核转录因子- κ B 在热休克预处理抑制过氧化氢所致心肌细胞损伤中的作用. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:412-416.
- [7] Laflamme N, Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components. *FASEB J*, 2001, 15:155-163.
- [8] Akashi S, Shimazu R, Ogata H, et al. Cutting edge: cell surface expression and lipopolysaccharide signaling via the toll-like receptor 4-MD-2 complex on mouse peritoneal macrophages. *J Immunol*, 2000, 164:3471-3475.
- [9] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature*, 2001, 413:78-83.
- [10] Tamandl D, Bahrami M, Wessner B, et al. Modulation of toll-like receptor 4 expression on human monocytes by tumor necrosis factor and interleukin-6; tumor necrosis factor evokes lipopolysaccharide hyporesponsiveness, whereas interleukin-6 enhances lipopolysaccharide activity. *Shock*, 2003, 20: 224-229.

(收稿日期: 2010-03-02)

(本文编辑: 李银平)

作者: [曾振国](#), [张建国](#), [江榕](#), [夏亮](#), [钱克俭](#), [王春亭](#), [ZENG Zhen-guo](#), [ZHANG Jian-guo](#), [JIANG Rung](#), [XIA Liang](#), [QIAN Ke-jian](#), [WANG Chun-ting](#)

作者单位: [曾振国,张建国,江榕,夏亮,钱克俭,ZENG Zhen-guo,ZHANG Jian-guo,JIANG Rung,XIA Liang,QIAN Ke-jian\(南昌大学第一附属医院重症医学科,江西,330006\)](#), [王春亭,WANG Chun-ting\(山东大学附属省立医院重症医学科,250021\)](#)

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(10条)

- [Fitzgerald KA;Palsson-McDermott EM;Bowie AG Mal\(MyD88-adaptor-like\) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction 2001](#)
- [Akashi S;Shimazu R;Ogata H Cutting edge:cell surface expression and lipopolysaccharide signaling via the toll-like receptor 4-MD-2 complex on mouse peritoneal macrophages 2000](#)
- [涂自智;肖卫民;刘梅冬 核转录因子-κ B在热休克预处理抑制过氧化氢所致心肌细胞损伤中的作用\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2005\(7\)](#)
- [顾建军;孙华 己酮可可碱对内毒素诱导大鼠心肌细胞细胞间黏附分子-1表达的影响及其机制\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2006\(2\)](#)
- [Guest TM;Ramanathan AV;Tuteur PG Myocardial injury in critically ill patients:a frequently unrecognized complication 1995](#)
- [罗小星;王大伟;赵永华 开心胶囊对复苏犬心肌细胞免疫炎症因子基因表达的抑制作用\[期刊论文\]-广州中医药大学学报 2004\(5\)](#)
- [Creteur J;Sun Q;Abid O Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock 2001](#)
- [Van Amersfoort ES;Van Berkerl TJ;Kuiper J Receptors,mediators,and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock 2003\(3\)](#)
- [Tamandl D;Bahrami M;Wessner B Modulation of tolllike receptor 4 expression on human monocytes by tumor necrosis factor and interleukin-6:tumor necrosis factor evokes lipopolysaccharide hyporesponsiveness,whereas interleukin-6 enhances lpopolysaccharide activity 2003\(3\)](#)
- [Laflamme N;Rivest S Toll-like receptor 4:the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components 2001](#)

相似文献(6条)

- [期刊论文 聂成.江榕.夏亮.曾振国.钱克俭.NIE Cheng.JIANG Rong.XIA Liang.ZENG Zhen-guo.QIAN Ke-jian 大容量血液滤过对内毒素休克犬氧输送的影响 -江西医学院学报2008, 48\(5\)](#)
目的 研究大容量血液滤过(HVHF)对内毒素诱导休克犬氧输送(DO₂)的影响.方法 健康杂种雄性犬16条,诱导内毒素休克模型,随机分为对照组和治疗组.对照组行机械通气、补液治疗,治疗组行机械通气、补液及HVHF治疗.监测基础、成模、治疗1、2、3、4h犬的平均动脉压(MAP)、心输出量(CO)等血流动力学参数并计算全身血管阻力(SVR)、肺血管阻力(PVR);监测基础、成模、治疗4 h犬的动脉氧分压(PaO₂)、动脉氧饱和度(SaO₂)等参数并计算氧合指数(PaO₂/FiO₂)、氧输送、氧消耗(VO₂).结果 ①治疗组3、4 h MAP、CO较成模时上升(P<0.01),且均高于对照组(P<0.01);对照组4 h MAP、CO较成模时下降(P<0.01).②4 h PaO₂、PaO₂/FiO₂治疗组较成模时升高(P<0.01),而对照组较成模时下降(P<0.01);治疗组4 h DO₂高于对照组(P<0.05).结论 HVHF通过增加心输出量和改善肺氧合,增加内毒素休克犬低排高阻时的氧输送,缓解氧供不足.
- [学位论文 聂成 大容量血液滤过\(HVHF\)对内毒素休克犬氧输送的影响及机制研究 2007](#)

目的: 研究高容量血液滤过(HVHF)对内毒素诱导休克犬氧输送的影响及机制。

方法: 选择健康杂种雄性犬16条, 经中心静脉30min注入内毒素(LPS)650 μg/kg, 诱导犬内毒素休克模型。随机分为对照组和治疗组, 对照组行假治疗, 治疗组行HVHF治疗; 监测基础、成模、治疗1h、2h、3h、4h犬的HR、MAP、CVP、PAP、PAWP、CO, 计算SVR、PVR; 监测基础、成模、治疗4h犬的HB、PH、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻、SaO₂、SvO₂, 计算PaO₂/FiO₂、DO₂、VO₂、ERO₂; 采用放射免疫法测定成模、治疗1h、2h、4h循环血TNF-α、IL-6、IL-10的含量。

结果:

1、静脉注入LPS后HR、MAP、CO逐步下降, 而PAP、PAWP、CVP、PVR、SVR逐步上升; 当MAP比基础值下降20%时认为犬休克模型制成, 血流动力学为低排高阻。成模时各主要指标与基础值比较均有非常显著差异(P<0.01), 组间比较均无显著差异(P>0.05)。

2、治疗后, 治疗组MAP、CO上升, PAJP下降(P<0.01), 对照组MAP、CO下降, PAP上升(P<0.01); 治疗3h后治疗组MAP、CO高于对照组(P<0.01), 治疗2h后治疗组PAP低于对照组(P<0.01)。

3、治疗4h后, 治疗组PH保持稳定(P>0.05), HCO₃⁻上升(P<0.01), 对照组PH、HCO₃⁻均下降(P<0.05), 治疗组PH、HCO₃⁻均高于对照组(P<0.01); 治疗组PaO₂、PaO₂/FiO₂升高(P<0.01), 对照组下降(P<0.01), 组间比较有非常显著差异(P<0.01); 治疗组SaO₂有上升趋势(P>0.05), 对照组SaO₂有下降趋势(P>0.05), 两组比较无显著差异(P>0.05); 治疗组DO₂高于对照组DO₂(P<0.05)。

4、治疗1h后, 治疗组犬的TNF-α、IL-6、IL-10浓度明显下降(P<0.01), 且呈持续下降趋势(P<0.01), 对照组犬的TNF-α、IL-6、IL-10浓度与成模时比较无显著差异(P>0.05); 各时间点组间比较均有非常显著差异(P<0.01)。

结论: HVHF能增加内毒素休克犬低排高阻时的氧输送, 缓解氧供不足。其机制是通过清除循环血的炎症介质, 稳定内环境, 达到增加心输出量和改善氧合的治疗目的。HVHF是感染性休克有效的治疗手段之一, 为临床治疗感染性休克探索了一条新途径。

3. 期刊论文 [钱克俭, 江榕, 朱峰, 曾振国, 吕农华, QIAN Ke-jian, JIANG Rong, ZHU Feng, ZENG Zhen-guo, L\(U\) Nong-hua](#) 高容量血液滤过对内毒素诱导休克犬循环功能的影响 - 江西医学院学报2006, 46(6)

目的 研究高容量血液滤过(HVHF)对内毒素诱导休克犬循环功能的影响。方法 选择健康杂种雄性犬16条, 经中心静脉30 min注入内毒素(LPS)650 μg/kg, 诱导犬内毒素休克模型。随机分为对照组和治疗组, 对照组(n=8)行假治疗, 治疗组(n=8)行HVHF治疗。监测HVHF治疗0、1、2、3、4 h时HR、mAP、PAP、CVP、PAWP、CO值并计算PVR、SVR值。结果 ①静脉注入LPS后mAP、CO、HR逐步下降, 而PAP、PAWP、CVP、PVR、SVR逐步上升, 当mAP比基础值下降20%以上时认为模型成立。成模时各指标与基础值比较均有显著差异(P<0.01), 两组同时点比较差异统计学无意义(P>0.05)。②HVHF治疗3 h后, 治疗组mAP、CO高于对照组(P<0.01); 治疗2 h后治疗组PAP低于对照组(P<0.01)。治疗组HR、PAWP保持稳定(P>0.05); 对照组4 h HR下降(P<0.05), PAWP上升(P<0.05)。两组比较, 治疗组3 h后HR高于对照(P<0.01); PAWP两组差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗组PVR下降(P<0.01), 对照组上升(P<0.05)。两组比较, 治疗2 h后治疗组PVR低于对照组(P<0.05或P<0.01)。结论 HVHF能有效地改善内毒素诱导休克犬的循环功能, HVHF是感染性休克有效的治疗手段之一。

4. 期刊论文 [钱克俭, 朱峰, 江榕, 曾振国, 吕农华](#) 高容量血液滤过对内毒素诱导休克犬的炎症介质的影响 - 江西医学院学报2006, 46(5)

目的 研究高容量血液滤过(HVHF)对内毒素诱导休克犬的炎症介质的影响。方法 选择健康杂种雄性犬16条, 经中心静脉在30 min内注入内毒素(LPS)650 μg/kg, 诱导犬内毒素休克模型。随机分为对照组和治疗组, 对照组行假治疗, 治疗组行HVHF治疗。采用放射免疫法测定治疗0 h、1 h、2 h、4 h实验犬循环血TNF-α、IL-6、IL-10的含量。结果 治疗组1 h后循环血中TNF-α、IL-6、IL-10的浓度即有明显下降, 且呈持续下降趋势(P<0.01)。而对照组各指标与成模时比较差异无统计学意义(P>0.05)。两组比较, 治疗组各时点均低于对照组(P<0.01)。结论 HVHF使用的高通透性滤器, 能清除以细胞因子为代表的多种炎症介质, 提示HVHF是清除内毒素诱导休克犬炎症介质的有效方法。

5. 期刊论文 [王一梅, 何建强, 邹建洲, 滕杰, 丁小强, WANG Yi-mei, HE Jian-qiang, ZOU Jian-zhou, TENG Jie, DING Xiao-qiang](#) 不同剂量血液滤过对内毒素休克猪生存时间和细胞因子水平的影响 - 中华肾脏病杂志2009, 25(1)

目的 探讨不同剂量连续性血液滤过(CVVH)对细胞因子的清除作用以及对血浆细胞因子水平的影响。方法 采用静脉注射内毒素(E. coli 0111:B4, 15.7 μg/kg)的方法诱导内毒素休克猪模型。将内毒素休克猪按随机数字表法分为对照组(n=6)、CVVH组(n=6, 前稀释法, 等于后稀释法的45 ml·kg⁻¹·h⁻¹)和高容量血液滤过(HVHF)组(n=6, 前稀释法, 等于后稀释法的70 ml·kg⁻¹·h⁻¹)。于造模前(基线)、成模时(T0)、成模后1 h(T1)、6 h(T6)、12 h(T12)、24 h(T24)分别测定血浆肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)6、IL-10和IL-18水平。结果 对照组动物平均生存时间为(15.4±5.2)h; CVVH组为(21.4±7.1)h; HVHF组为(22.4±6.7)h, CVVH组和HVHF组的生存时间显著高于对照组(均P<0.05)。3组动物的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)和心排出量(CO)之间差异无统计学意义(P>0.05)。内毒素休克猪成模后出现BUN和Scr的进行性升高, 两治疗组的BUN和Scr水平显著低于对照组(P<0.05), 但两者之间差异无统计学意义(P>0.05)。对照组TNF-α和IL-6水平在T1时达高峰, IL-10水平在T0时最高, 随后不断下降。IL-18水平在成模后上升, 后无明显变化。CVVH组血浆IL-10(T6、T12、T24)水平低于对照组(P<0.05)。HVHF组TNF-α(T6)和IL-10(T6、T12、T24)水平低于对照组和CVVH组(P<0.05), 3组的IL-6和IL-18水平差异无统计学意义, IL-6(T6、T12)水平和动物生存时间呈负相关(P<0.05)。结论 CVVH和HVHF治疗均能显著延长内毒素休克猪的生存时间。CVVH能有效清除IL-10; HVHF治疗能清除TNF-α和IL-10; 但CVVH和HVHF对IL-6和IL-18水平无明显影响; CVVH和HVHF均能有效清除BUN和Scr。IL-6水平是预测内毒素休克预后的独立指标。

6. 学位论文 [赵钗](#) 不同容量血液滤过对内毒素休克羊血流动力学影响的研究 2004

目的: 本实验通过对内毒素休克羊模型CVVH和HVHF治疗, 初步探讨CVVH及HVHF对内毒素休克羊血流动力学的影响及作用机制, 为临床应用提供理论依据。结论①应用大肠杆菌内毒素静脉持续微量注射制备内毒素休克模型, 可观察到注射内毒素后羊血压明显下降, 心率加快, 外周循环阻力指数下降, 与内毒素休克临床表现基本一致, 说明该方法制备内毒素休克模型具有简单、稳定、重复性好的优点。②CVVH可通过增加外周循环阻力、增强心肌收缩力及降低心率使内毒素休克的血流动力学得到改善。③HVHF也是通过增加外周循环阻力、增强心肌收缩力使内毒素休克的血流动力学得到改善, HVHF的作用优于CVVH。④乳酸水平在CVVH及HVHF治疗后明显下降, 与血流动力学改善一致, 可能与血流动力学改善后组织氧供改善有关。另外与应用碳酸氢盐置换液有利于血流动力学的改善, 避免了高乳酸血症有关。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjy201005013.aspx
授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: b9ccdf97-fc01-4c84-ab62-9ede01638a2d

下载时间: 2011年5月9日