

感染性休克犬血管内皮细胞生长因子与缺氧程度的相关性研究

邱一真 赵劲 孙华 宋扶 胡爱浩 姜火军 王洪恩 丁阿亮

【关键词】 休克, 感染性; 内皮细胞生长因子; 缺氧; 相关

感染性休克的一个重要特点是血管通透性增大, 血管内物质大量向组织间隙渗漏, 有效血容量减少, 器官组织灌注减少, 导致组织缺氧。作为反映血管通透性的活性物质血管内皮细胞生长因子(VEGF)在这一病程过程中变化如何, 与缺氧程度有何关系等报道甚少, 故本研究中以感染性休克犬为实验对象, 观察 VEGF 的变化并探讨其可能发生的机制。

1 材料与与方法

1.1 实验动物及模型制备: 10 只健康成年家犬, 雌雄不限, 体重 7~8 kg, 由南通大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SYXK(苏)2007-0021。用肠穿孔腹膜炎法制备动物感染性休克模型, 右股动、静脉插管, 多道生理记录仪监测平均动脉压(MAP), 用肝素钠 500 U/kg 抗凝。至 MAP 较基础水平下降 40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 后稳定 1 h, 排除其他导致休克的因素, 认为感染性休克模型制备成功。

1.2 检测指标及方法: 于休克前、休克时及休克后 2 h 和 4 h 取动脉血, 离心取血浆, -20 °C 保存备检。一部分用于酶联免疫吸附法(ELISA)检测 VEGF, 按试剂盒(深圳晶美生物技术有限公司进口分装)说明书要求操作; 另一部分用于血乳酸测定。同时右心房取血测定混合静脉血氧饱和度(SvO₂)。免疫组化采用过氧化物酶标记的链霉卵白素法(SP)染色, 镜下观察回肠 VEGF 表达, 兔抗犬单克隆 VEGF 抗体购自北京博奥森生物技术有限公司。

表 1 感染性休克犬不同时间点血 VEGF、乳酸、SvO₂ 的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	动物数	VEGF(ng/L)	乳酸(mmol/L)	SvO ₂
休克前	10	53.40 ± 5.42	3.35 ± 0.38	0.84 ± 0.05
休克时	10	112.70 ± 6.67*	8.31 ± 0.56*	0.46 ± 0.06*
休克 2 h	10	130.50 ± 8.29*	10.53 ± 1.01*	0.38 ± 0.06*
休克 4 h	10	152.30 ± 9.33*	13.86 ± 1.86*	0.29 ± 0.05*

注: VEGF: 血管内皮细胞生长因子, SvO₂: 混合静脉血氧饱和度; 与前一时间点比较, *P < 0.01

1.3 统计学方法: 采用 SPSS 14.0 统计软件, 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用两独立样本 *t* 检验和 Pearson 相关分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血 VEGF、乳酸、SvO₂ 动态变化(表 1); 与休克前比较, 休克后 VEGF、血乳酸明显升高, SvO₂ 明显下降(均 P < 0.01); 且休克后各时间点间比较差异均有统计学意义(均 P < 0.01)。

2.2 回肠 VEGF 表达(彩色插页图 1): 正常回肠组织 VEGF 表达极少; 休克后在核周胞质及细胞间质有特异性片状或颗粒状棕黄色着色。

2.3 血浆 VEGF、血乳酸、SvO₂ 相关性分析: 血浆 VEGF 水平与动脉血乳酸水平呈显著正相关($r = 0.825, P = 0.001$), 与 SvO₂ 呈显著负相关($r = -0.953, P < 0.05$)。

3 讨论

感染性休克是各种感染性病原引起的全身炎症反应综合征, 并发组织灌注不足及多器官功能障碍综合征。感染性休克时, 毛细血管内皮受损, 毛细血管内皮细胞之间距离增加, 引起毛细血管渗漏^[1], 血管内胶体渗透压下降, 而组织间胶体渗透压增加, 导致组织水肿、血容量不足; 同时炎症介质、细胞因子、细胞产物的大量释放, 引起血管扩张, 静脉血液淤滞, 回心血量显著减少, 致使血容量进一步减少。国内有研究通过对休克前后肺水的比较、血管渗透物的追踪表明, 感染性休克后血管通透性明显增加^[2]。血管通透性增加的直接后果是血管内物质大量向组织间隙渗透, 有效循环量不足, 组织器官灌注不足, 导致组织缺血、缺

氧。血乳酸和 SvO₂ 是反映组织缺氧程度的较好指标, 当组织灌注减少、组织缺氧时, 无氧酵解的产能途径被激活, 乳酸被大量合成, 导致乳酸血症的形成^[3]。通过抽取动脉血可直接测出血乳酸值, 近年来血乳酸在临床的意义越来越受到重视, 2004 年血乳酸被列为评价感染性休克严重程度、治疗指南和预后的一个重要指标^[4]。SvO₂ 并不反映某一器官的灌注状态, 而是反映全身氧供应和氧需要的平衡状态, 可用于判断组织的氧合状态^[5]。SvO₂ 对感染性休克意义重大, 与预后明显相关^[6]。

VEGF 最早作为增加微血管、初级毛细血管后静脉和小静脉通透性的细胞因子而被发现, 是已知体内最强的促进血管通透性活性物质。研究证实, VEGF 增加血管通透性的能力是组胺的 50 000 倍^[7], 作为炎症因子之一, 上皮细胞、肺泡、支气管、支气管腺细胞和激活的巨噬细胞等都能合成 VEGF, 美国贝斯以色列女执事医疗中心(BIDMC)的研究人员发现: VEGF 可作为脓毒症的关键性生化标记^[8]。最近荷兰学者研究表明, 血浆 VEGF 水平与脓毒症的严重程度和病死率相关^[9]。说明 VEGF 在炎症反应过程中特别是感染性休克过程中有着重要作用。在国内的临床研究中发现, 严重脓毒症患者 VEGF 水平在发病早期明显升高, 且生存组与死亡组之间 VEGF 水平存在差异^[10]。研究人员推测在脓毒症中, 内皮组织中 VEGF 信号途径与血管裂隙及炎症有关, 能解释并发病的产生和持续机制^[8]。

本实验中通过肠穿孔腹膜炎法制备感染性休克犬模型, 结果显示, 休克后血

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.03.018

基金项目: 江苏省南通市科技社会发展基金资助项目(S5022)

作者单位: 215101 江苏, 苏州市木渎人民医院 ICU(邱一真、赵劲、宋扶、胡爱浩、姜火军、王洪恩、丁阿亮); 南通大学附属第二人民医院(孙华)

通信作者: 孙华, Email: jsntsh@163.com

浆 VEGF 浓度大幅升高,并且随休克时间推移不断增高;随休克时间延长,反映体内缺氧指标的血乳酸值升高, SvO₂ 进一步下降,说明体内对氧需求增加,从侧面也反映了缺氧的加剧。VEGF 与 SvO₂ 呈正相关,表明 VEGF 对体内缺氧很敏感,缺氧可能是促使其分泌的一个重要原因。本研究结果还表明,在感染性休克后回肠 VEGF 表达明显增强。近年有学者通过缺血缺氧模型发现 VEGF 明显高表达,且对神经有明显修复和保护作用^[11],其原因可能与 VEGF 的上游调控基因有关,VEGF 基因启动子区含有缺氧诱导因子-1(HIF-1)反应元件,低氧时 HIF-1 可与 VEGF 基因 5' 端低氧反应元件结合,通过环二磷酸鸟苷酸(cGMP)途径调节 VEGF 表达^[12]。

综上所述,本实验结果表明,感染性休克犬血浆 VEGF 浓度显著增加,组织中 VEGF 表达增强,且随体内缺氧程度的加重而增加,二者呈正相关。这可能为以后感染性休克等相关性疾病的治疗研究提供一种新的思路。

参考文献

[1] Ferro TJ, Gertzberg N, Selden L, et al. Endothelial barrier dysfunction and p42 oxidation induced by TNF-alpha are mediated by nitric oxide. *Am J Physiol*, 1997, 272: L979-988.

[2] 邱一真, 孙华, 李峰. 人工胶体液对感染性休克犬血管通透性及血管内皮细胞生长因子的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 270-273.

[3] 俞森洋. 危重病监护治疗学. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1998: 403.

[4] 邱海波, 杨毅, 刘松桥. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(2) 严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 451-453.

[5] 蔡伯蕾, 李龙芸. 协和呼吸病学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 1892-1894.

[6] Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*, 2005, 31: 1066-1071.

[7] Collins PD, Connolly DT, Williams TJ.

Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol*, 1993, 109: 195-199.

[8] Acharya S. Key role for VEGF in onset of sepsis [EB/OL]. (2006-05-22) [2010-03-10]. <http://www.rxpgnews.com/research/infectiousdiseases/article-4311.shtml>.

[9] van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis. *Shock*, 2005, 23: 35-38.

[10] 刘毅, 宋诗铎, 王洪霞. 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 172-174.

[11] Wang YQ, Guo X, Qiu MH, et al. VEGF overexpression enhances striatal neurogenesis in brain of adult rat after a transient middle cerebral artery occlusion. *J Neurosci Res*, 2007, 85: 73-82.

[12] Semenza G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 993-998.

(收稿日期: 2010-06-24)
(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2010 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——总被引频次总排序表中前 100 位医学类期刊名单

期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	总被引频次	排位
中华医院感染学杂志	8 412	5	中华放射学杂志	4 133	41	中国现代医学杂志	3 316	76
中华护理杂志	8 408	6	中国中西医结合杂志	4 113	43	实用儿科临床杂志	3 171	79
中国组织工程研究与临床康复	7 218	7	中华流行病学杂志	4 096	44	中国全科医学	3 156	80
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	6 013	9	中华儿科杂志	4 066	45	解放军护理杂志	3 131	81
中国实用护理杂志	5 717	15	中华妇产科杂志	3 972	48	中国药理学杂志	3 084	83
中草药	5 631	16	中华骨科杂志	3 910	52	中国危重病急救医学	3 029	86
中国中药杂志	5 544	19	中华内科杂志	3 674	56	世界华人消化杂志	3 009	87
中华结核和呼吸杂志	5 293	22	护士进修杂志	3 635	58	药学报	2 981	88
护理研究	5 180	25	中国妇幼保健	3 632	59	中药材	2 956	90
中国误诊学杂志	4 997	28	中国实用妇科与产科杂志	3 617	60	中国骨与关节损伤杂志	2 938	91
护理学杂志	4 881	29	中华神经科杂志	3 548	61	中华检验医学杂志	2 933	92
中华外科杂志	4 715	30	中国医学影像技术	3 458	63	CHINESE MEDICAL JOURNAL	2 891	96
中华心血管病杂志	4 623	31	中国药房	3 381	68	JOURNALS	2 880	98
中国实用外科杂志	4 491	33	中国药理学通报	3 374	69	现代中西医结合杂志	2 874	99
中国公共卫生	4 333	36	中国矫形外科杂志	3 366	70	第四军医大学学报	2 865	100
			中华肝脏病杂志	3 363	71	中华实验外科杂志	2 865	100

中国科技信息研究所 2010 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——影响因子总排序表中前 100 位医学类期刊名单

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	影响因子	排位
中国感染与化疗杂志	1.885	12	中华儿科杂志	1.340	59	中国危重病急救医学	1.130	90
中华医院感染学杂志	1.812	14	中华康复医学杂志	1.339	60	中国免疫和疫苗	1.127	91
中华结核和呼吸杂志	1.492	38	中国药理学通报	1.266	68	新乡医学院学报	1.099	98
中华护理杂志	1.485	40	中国临床保健杂志	1.194	79			
中华心血管病杂志	1.391	53	中国实用外科杂志	1.141	88			

感染性休克犬血管内皮细胞生长因子与缺氧程度的相关性研究

(正文见 185 页)

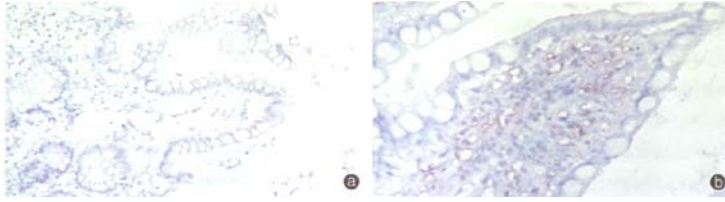


图1 光镜下观察感染性休克犬休克前后回肠组织血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达 休克前(a)正常回肠组织 VEGF 表达极少, 休克后(b) VEGF 的表达增多, 在核周胞质及细胞间质有特异性片状或颗粒状棕黄色着色 免疫组化 $\times 600$

乌司他丁对百草枯中毒大鼠肺纤维化的影响及其机制研究

(正文见 187 页)

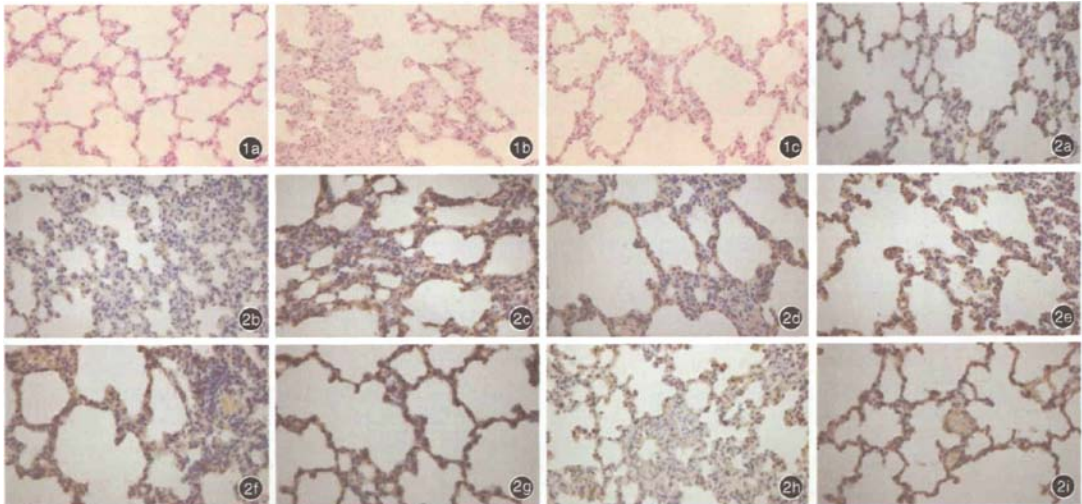


图1 光镜下观察各组百草枯中毒大鼠术后 28 d 肺组织病理改变 对照组(a)肺组织形态正常, 肺泡隔较薄, 由肺泡上皮和肺泡壁毛细血管构成, 未见纤维化; 模型组(b)肺组织有炎细胞浸润, 肺泡隔增厚相互融合; 乌司他丁组(c)肺组织有少量炎细胞浸润, 肺泡形态良好 HE $\times 20$ 图2 光镜下观察各组百草枯中毒大鼠术后不同时间点肺组织转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的分布及表达 TGF- $\beta 1$ 蛋白阳性表达呈棕黄色细颗粒状, 或呈棕黄色丝网状; 对照组(a) 21 d 肺组织单核/巨噬细胞、肺间质结缔组织、血管内皮及平滑肌细胞可见少许 TGF- $\beta 1$ 蛋白阳性表达, 肺泡上皮及血管、支气管上皮 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达均为阴性。模型组 7 d (b) 肺组织水肿、炎症较重, 肺泡隔上皮、血管、支气管上皮 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达呈强阳性; 14 d (c)、28 d (e) 肺组织炎症逐渐减轻, 肺泡隔增厚较前恢复, 肺泡隔上皮、血管、支气管上皮 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达均为强阳性; 乌司他丁组 7 d (f) 肺组织水肿、炎症较重, 肺泡隔上皮、支气管上皮 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达均为阳性; 14 d (g)、21 d (h)、28 d (i) 肺组织水肿、炎症减轻, 肺泡隔上皮 TGF- $\beta 1$ 蛋白表达为阳性, 但弱于模型组 免疫组化 $\times 10$

叔丁基对苯二酚对早期糖尿病小鼠肾脏氧化应激损伤影响的实验研究

(正文见 191 页)

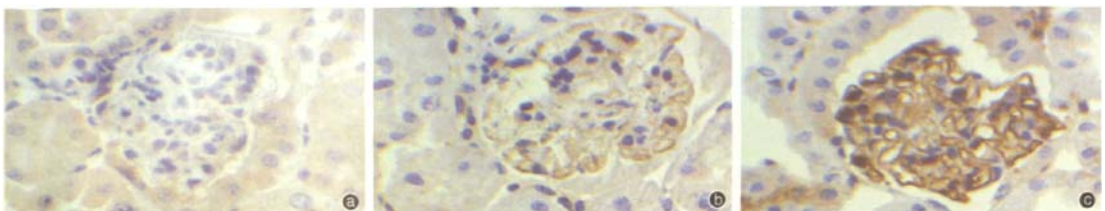


图2 光镜下观察各组小鼠肾小球 NF-E2 相关因子(Nrf2)的蛋白表达 Nrf2 蛋白的阳性表达定位于肾小球固有细胞的胞质和胞核, 呈棕黄色颗粒, 对照组(a)肾小球细胞胞质及胞核内可见少量 Nrf2 基础表达; 模型组(b)胞质及胞核内 Nrf2 蛋白表达较对照组(a)明显增强; 叔丁基对苯二酚(tBHQ)组(c) Nrf2 蛋白表达较模型组(b)明显增强 免疫组化 $\times 400$

研究

作者: [邱一真](#), [赵劲](#), [孙华](#), [宋轶](#), [胡爱浩](#), [姜火军](#), [王洪恩](#), [丁阿亮](#)
 作者单位: [邱一真, 赵劲, 宋轶, 胡爱浩, 姜火军, 王洪恩, 丁阿亮 \(苏州市木渎人民医院ICU, 江苏, 215101\)](#), [孙华 \(南通大学附属第二人民医院\)](#)
 刊名: [中国危重病急救医学](#) ISTIC PKU
 英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)
 年, 卷(期): 2011, 23 (3)

参考文献(24条)

1. [Varpula M; Tallgren M; Saukkonen K Hemodynamic variables related to outcome in septic shock](#) [外文期刊] 2005 (8)
2. [Ferro TJ; Gertzberg N; Selden L Endothelial barrier dysfunction and p42 oxidation induced by TNF-alpha are mediated by nitric oxide](#) 1997
3. [蔡伯蔷; 李龙芸 协和呼吸病学](#) 2005
4. [邱一真; 孙华; 李峰 人工胶体液对感染性休克犬血管通透性及血管内皮细胞生长因子的影响](#) 2007 (5)
5. [邱海波; 杨毅; 刘松桥 《2004严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座\(2\) 严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用](#) [期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2004 (8)
6. [俞森洋 危重病监护治疗学](#) 1998
7. [俞森洋 危重病监护治疗学](#) 1998
8. [邱海波; 杨毅; 刘松桥 《2004严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座\(2\) 严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用](#) 2004 (8)
9. [邱一真; 孙华; 李峰 人工胶体液对感染性休克犬血管通透性及血管内皮细胞生长因子的影响](#) [期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2007 (5)
10. [蔡伯蔷; 李龙芸 协和呼吸病学](#) 2005
11. [Ferro TJ; Gertzberg N; Selden L Endothelial barrier dysfunction and p42 oxidation induced by TNF-alpha are mediated by nitric oxide](#) 1997
12. [Varpula M; Tallgren M; Saukkonen K Hemodynamic variables related to outcome in septic shock](#) 2005
13. [van der Flier M; van Leeuwen HJ; van Kessel KP Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis](#) 2005
14. [Collins PD; Connolly DT; Williams TJ Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo](#) 1993
15. [Acharya S Key role for VEGF in onset of sepsis](#) 2010
16. [Acharya S Key role for VEGF in onset of sepsis](#) 2010
17. [Collins PD; Connolly DT; Williams TJ Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo](#) 1993
18. [van der Flier M; van Leeuwen HJ; van Kessel KP Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis](#) 2005
19. [Semenza G Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1](#) [外文期刊] 2002 (5/6)
20. [刘毅; 宋诗铎; 王洪霞 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究](#) 2009 (3)

21. [Wang YQ;Guo X;Qiu MH VEGF overexpression enhances striatal neurogenesis in brain of adult rat after a transient middle cerebral artery occlusion 2007](#)
22. [Wang YQ.Guo X.Qiu MH VEGF overexpression enhances striatal neurogenesis in brain of adult rat after a transient middle cerebral artery occlusion 2007](#)
23. [刘毅;宋诗铎;王洪霞 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2009\(3\)](#)
24. [Semenza G Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 2002](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201103018.aspx