

胍丁胺对创伤小鼠过度炎症反应及脾细胞增殖的影响

刘政 侯凤艳 靳贺 肖雅 范霞 杨雪 严军 梁华平

【摘要】 目的 探讨胍丁胺对创伤小鼠炎症反应及脾细胞免疫功能的影响。方法 将48只成年雄性C57BL/6小鼠按随机数字表法分为对照组、模型组(双后肢骨折+失血35%)和胍丁胺组(创伤/失血+胍丁胺200 mg/kg),每组16只。各组分别于制模后3 h、24 h处死8只小鼠,采集血、脾脏及肝脏。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清和肝组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-1 β)含量,用全自动生化分析仪测定血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)及乳酸脱氢酶(LDH)水平,采用四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)检测刀豆蛋白A(ConA)刺激的脾细胞增殖反应,用ELISA法检测ConA刺激脾细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ)与IL-2的能力。结果 与对照组比较,模型组创伤后3 h血清TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均显著升高[TNF- α (ng/L): 145.38 \pm 31.50比23.06 \pm 11.14; IL-6 (ng/L): 496.94 \pm 50.76比47.13 \pm 17.47; IL-1 β (ng/L): 321.31 \pm 43.02比29.25 \pm 16.24; 均 P <0.01],胍丁胺治疗能明显抑制创伤诱导的血清炎症因子TNF- α (ng/L: 111.56 \pm 25.47比145.38 \pm 31.50)、IL-6 (ng/L: 412.56 \pm 44.33比496.94 \pm 50.76)、IL-1 β (ng/L: 273.38 \pm 45.25比321.31 \pm 43.02)的升高(P <0.05或 P <0.01);创伤后24 h,模型组和胍丁胺组血清炎症因子均恢复至对照组水平。创伤后3 h,各组肝组织TNF- α 、IL-6水平无明显差异;创伤后24 h,模型组肝组织TNF- α 、IL-6水平均较对照组显著升高[TNF- α (ng/mg): 32.93 \pm 4.90比26.58 \pm 2.33; IL-6 (ng/mg): 11.20 \pm 1.66比8.38 \pm 0.89; 均 P <0.01],胍丁胺治疗能抑制创伤引起的肝组织TNF- α (ng/mg: 28.92 \pm 3.16比32.93 \pm 4.90)、IL-6 (ng/mg: 9.03 \pm 1.28比11.20 \pm 1.66)水平升高(P <0.05和 P <0.01)。创伤后24 h,模型组和胍丁胺组血清AST、ALT、LDH均较对照组明显升高[AST (U/L): 405.9 \pm 31.2、245.7 \pm 22.1比128.2 \pm 15.9; ALT (U/L): 92.1 \pm 6.3、51.6 \pm 5.0比30.1 \pm 3.2; LDH (U/L): 606.7 \pm 36.3、478.7 \pm 25.3比384.0 \pm 16.6; 均 P <0.01];但胍丁胺治疗能明显减少创伤后血清肝酶的活性(均 P <0.01)。创伤后24 h,模型组ConA刺激脾细胞增殖能力及其分泌IFN- γ 与IL-2的能力均较对照明显降低[增殖率:(40.97 \pm 4.13)%比(89.99 \pm 7.76)%; IFN- γ (ng/L): 91.6 \pm 12.3比353.2 \pm 21.5; IL-2 (ng/L): 53.4 \pm 6.4比91.0 \pm 12.2; 均 P <0.01],胍丁胺治疗能明显增强创伤后ConA刺激脾细胞的增殖能力[增殖率:(74.86 \pm 5.75)%比(40.97 \pm 4.13)%, P <0.01],提高脾细胞分泌IFN- γ 与IL-2的能力[IFN- γ (ng/L): 327.8 \pm 23.6比91.6 \pm 12.3; IL-2 (ng/L): 74.8 \pm 10.4比53.4 \pm 6.4; 均 P <0.01]。结论 胍丁胺能显著改善创伤诱导的脾细胞免疫功能抑制,减轻过度炎症反应和器官功能损害。

【关键词】 胍丁胺; 创伤; 炎症反应; 免疫调节

Effects of agmatine on excessive inflammatory reaction and proliferation of splenic cells in mice with trauma Liu Zheng, Hou Fengyan, Jin He, Xiao Ya, Fan Xia, Yang Xue, Yan Jun, Liang Huaping. Research Institute of Surgery, State Key Laboratory of Trauma, Burns, and Combined Injury, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Liang Huaping, Email: 13638356728@163.com

【Abstract】 Objective To observe protective effects of agmatine (AGM) on inflammatory response and spleen immune function in mice with trauma. **Methods** Forty-eight adult male C57BL/6 mice were randomly divided into three groups ($n = 16$ each), including control group, model group (bilateral femoral fracture and removal of 35% of the total blood volume), and AGM group (trauma/hemorrhage & AGM 200 mg/kg). Eight mice in each group were sacrificed at 3 hours and 24 hours, respectively, after modeling, and blood samples and tissue homogenate of spleen and liver were collected. The contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-1 β) in serum

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.007

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2012CB518102)

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一研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通讯作者:梁华平, Email: 13638356728@163.com

and liver tissue were determined with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Serum aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and lactic dehydrogenase (LDH) were determined with automatic biochemistry analyzer. Spleen proliferation response stimulated with concanavalin A (ConA) was evaluated with methyl thiazolyl tetrazolium colourimetry (MTT). γ -interferon (IFN- γ) and IL-2 releases were determined with ELISA. **Results** Compared with control group, 3 hours after trauma/hemorrhage, the levels of serum TNF- α , IL-6, and IL-1 β in model group were significantly elevated [TNF- α (ng/L): 145.38 ± 31.50 vs. 23.06 ± 11.14 , IL-6 (ng/L): 496.94 ± 50.76 vs. 47.13 ± 17.47 , IL-1 β (ng/L): 321.31 ± 43.02 vs. 29.25 ± 16.24 , all $P < 0.01$]. It was found that AGM treatment could alleviate the increase in serum pro-inflammatory mediators induced by trauma/hemorrhage, such as TNF- α (ng/L: 111.56 ± 25.47 vs. 145.38 ± 31.50), IL-6 (ng/L: 412.56 ± 44.33 vs. 496.94 ± 50.76), IL-1 β (ng/L: 273.38 ± 45.25 vs. 321.31 ± 43.02 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Twenty-four hours after trauma/hemorrhage, serum pro-inflammatory mediators were recovered to the levels in control group. There was no significant difference in TNF- α and IL-6 levels at 3 hours after trauma/hemorrhage among groups. Compared with control group, the expressions of liver TNF- α and IL-6 in model group were increased at 24 hours following trauma [TNF- α (ng/mg): 32.93 ± 4.90 vs. 26.58 ± 2.33 , IL-6 (ng/mg): 11.20 ± 1.66 vs. 8.38 ± 0.89 , both $P < 0.01$]. However, AGM inhibited the level of TNF- α (ng/mg: 28.92 ± 3.16 vs. 32.93 ± 4.90) and IL-6 (ng/mg: 9.03 ± 1.28 vs. 11.20 ± 1.66) in the liver as induced by trauma/hemorrhage ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). At 24 hours after modeling, model group and AGM group had distinctly higher serum AST, ALT, LDH levels than those of control group [AST (U/L): 405.9 ± 31.2 , 245.7 ± 22.1 vs. 128.2 ± 15.9 ; ALT (U/L): 92.1 ± 6.3 , 51.6 ± 5.0 vs. 30.1 ± 3.2 ; LDH (U/L): 606.7 ± 36.3 , 478.7 ± 25.3 vs. 384.0 ± 16.6 , all $P < 0.01$]. Nevertheless, the increase in serum AST, ALT and LDH was alleviated in AGM group (all $P < 0.01$). Meantime, trauma/hemorrhage produced a noticeable depression of proliferation of splenic cells and IFN- γ and IL-2 release stimulated with ConA compared with control group [proliferation rate: $(40.97 \pm 4.13)\%$ vs. $(89.99 \pm 7.76)\%$, IFN- γ (ng/L): 91.6 ± 12.3 vs. 353.2 ± 21.5 , IL-2 (ng/L): 53.4 ± 6.4 vs. 91.0 ± 12.2 , all $P < 0.01$]. In contrast, AGM notably restored the capacity of proliferation response of splenic cells [proliferation rate: $(74.86 \pm 5.75)\%$ vs. $(40.97 \pm 4.13)\%$, $P < 0.01$], enhanced the release of IFN- γ and IL-2 stimulated with ConA [IFN- γ (ng/L): 327.8 ± 23.6 vs. 91.6 ± 12.3 , IL-2 (ng/L): 74.8 ± 10.4 vs. 53.4 ± 6.4 , both $P < 0.01$]. **Conclusion** AGM can dramatically alleviate spleen immunosuppression, excessive inflammation and organ damage induced by trauma/hemorrhage.

【Key words】 Agmatine; Trauma; Inflammation; Immunomodulation

随着现代社会及交通工具的快速发展,创伤已成为中青年人群的首要死亡原因^[1]。严重创伤后体内过度炎症反应与免疫抑制往往同时存在^[2],进而导致脓毒症或多器官功能障碍综合征(MODS)^[3],甚至死亡。因此,改善创伤后免疫抑制及减轻过度炎症反应,无疑能缓解创伤诱导的机体病理生理的恶化,逆转严重创伤所致的不良结局。胍丁胺为经精氨酸脱羧酶作用的产物,是精氨酸代谢途径、一氧化氮(NO)合成和多胺代谢的重要调控者^[4],在生理和细胞修复机制中扮演着重要角色。本课题组前期研究证实,胍丁胺能抑制脂多糖(LPS)诱导的炎症反应,减轻小鼠肝组织损伤^[5]。但胍丁胺对创伤诱导的炎症反应及免疫抑制的调节作用尚不清楚。本研究旨在观察胍丁胺对创伤小鼠过度炎症反应及脾细胞增殖的影响,为创伤防治提供新手段。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂、仪器:清洁级 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 48 只,体质量 19~21 g,购自第三军医大学大坪医院实验动物中心,动物合格证号:SYXK(渝)2012-0010。胍丁胺硫酸盐(纯度 $\geq 97\%$)

购自美国 Sigma 公司,刀豆蛋白 A (ConA) 购自北京四正柏生物科技有限公司,四甲基偶氮唑盐(MTT) 购自美国 Amresco 公司;小鼠白细胞介素(IL-6、IL-1 β 、IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ) 酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;细胞滤网为美国 BD Falcon 公司产品,胎牛血清(FBS)和 RPMI 1640 细胞培养基为美国 Gibco 公司产品,酶标仪为美国 BioTek 公司产品。

1.2 动物分组及模型制备:按随机数字表法将小鼠分为对照组、模型组和胍丁胺组,每组 16 只。小鼠创伤模型的构建参照文献[6-7]方法改进。乙醚麻醉小鼠后,止血钳夹致双后肢骨折,随后眼眶放血 35% (总血量为体质量的 6%),术后立即皮下给予与失血量等体积的林格液复苏(限制性复苏),1 h 后予以 3 倍失血量复苏(非限制性复苏)。第 2 次复苏时胍丁胺组腹腔注射胍丁胺 200 mg/kg;模型组给予等量生理盐水;对照组小鼠仅用乙醚麻醉,不进行其他处理。术后小鼠自由饮水。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法:各组分别于制模后 3 h、24 h 颈椎脱臼法处死 8 只小鼠,取血、脾脏或肝脏备检。

1.3.1 血清和肝组织中细胞因子检测:制模后 3 h、24 h 取小鼠眼眶血,静置 1 h 后离心取上清备检,同时取肝组织,加入蛋白裂解液制备组织匀浆,离心取上清备检。各细胞因子检测严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作。

1.3.2 肝功能检测:制模后 24 h 取小鼠眼眶血,静置 1 h 后离心取上清液,采用全自动生化分析仪检测天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 含量。

1.3.3 胍丁胺对脾细胞增殖及分泌的影响

1.3.3.1 脾细胞悬液制备:脾脏取出后经充分研磨、过滤,收集细胞悬液,300×g 离心 5 min,弃上清液;裂解红细胞,离心后弃上清,洗涤 2 次;最后加入含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基 (含双抗) 重悬细胞,调整活细胞密度为 2×10⁶/mL。

1.3.3.2 MTT 法测定脾细胞增殖反应:在 96 孔细胞培养板中每孔加入 200 μL 细胞悬液,在 CO₂ 培养箱中培养 48 h (37 °C)。ConA 工作浓度为 2.5 μg/mL,每个实验组均设 5 个平行复孔,阴性对照组不加 ConA 进行刺激。在培养结束前 4 h 向每孔内加入 20 μL MTT 溶液。培养结束后,向每孔内加入 20% 十二烷基硫酸钠 (SDS) 溶液,避光 4 °C 过夜。待每孔内的甲瓚完全溶解后,应用酶标仪检测每孔吸光度 (A) 值。

$$\text{细胞增殖率} = (A_{\text{实验组}} / A_{\text{阴性对照组}} - 1) \times 100\%$$

1.3.3.3 ConA 刺激脾细胞分泌:在 24 孔细胞培养板中每孔加入密度为 1×10⁶/mL 的细胞悬液 1 mL,置于 CO₂ 培养箱中培养。ConA 终浓度为 2.5 μg/mL,阴性对照组不加 ConA 刺激。培养 48 h 后收集上清,分装后 -80 °C 冻存。采用 ELISA 法检测上清液中 IFN-γ 和 IL-2 的含量。

1.4 统计学分析:各实验重复检测 3 次以上,取均数。应用 SPSS 13.0 软件处理数据,结果以均数 ±

标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),组间多重比较采用 LSD-*t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况:对照组小鼠精神状态好,活泼好动,呼吸均匀,皮毛细密有光泽。模型组和胍丁胺组小鼠在制模 1 h 后蜷缩拥挤,活动减少,呼吸急促,皮毛竖立少泽;两组小鼠表现无明显差异。

2.2 血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量 (表 1):制模后 3 h,与对照组比较,模型组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均显著升高 (均 *P*<0.01);胍丁胺治疗能抑制创伤诱导的血清炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 升高 (*P*<0.05 或 *P*<0.01)。制模后 24 h,模型组和胍丁胺组血清炎症因子均恢复至对照组水平,3 组间差异无统计学意义 (均 *P*>0.05)。

2.3 肝组织 TNF-α 与 IL-6 含量 (表 1):制模后 3 h,对照组、模型组和胍丁胺组肝组织 TNF-α、IL-6 水平差异均无统计学意义 (均 *P*>0.05)。制模后 24 h,与对照组比较,模型组肝组织 TNF-α、IL-6 水平均显著升高 (均 *P*<0.01);胍丁胺治疗能使创伤诱导的肝组织 TNF-α、IL-6 水平明显下降 (*P*<0.05 和 *P*<0.01),且均恢复至对照组水平。

2.4 创伤后 24 h 肝功能情况 (表 2):模型组和胍丁胺组血清 AST、ALT、LDH 均较对照组明显升高 (均 *P*<0.01);但胍丁胺组血清 AST、ALT、LDH 升高水平均明显低于模型组 (均 *P*<0.01)。

表 2 胍丁胺对创伤后 24 h 小鼠血清 AST、ALT、LDH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

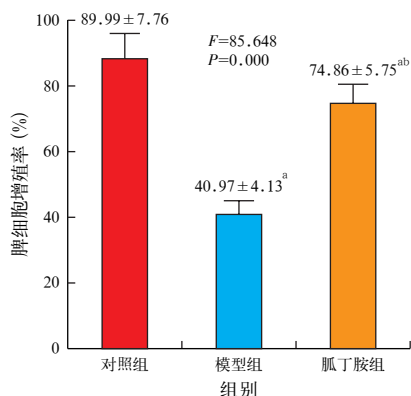
组别	动物数 (只)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)
对照组	8	128.2 ± 15.9	30.1 ± 3.2	384.0 ± 16.6
模型组	8	405.9 ± 31.2 ^a	92.1 ± 6.3 ^a	606.7 ± 36.3 ^a
胍丁胺组	8	245.7 ± 22.1 ^{ab}	51.6 ± 5.0 ^{ab}	478.7 ± 25.3 ^{ab}
<i>F</i> 值		271.821	319.749	134.463
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:AST 为天冬氨酸转氨酶,ALT 为丙氨酸转氨酶,LDH 为乳酸脱氢酶;与对照组比较,^a*P*<0.01;与模型组比较,^b*P*<0.01

表 1 胍丁胺对创伤后不同时间点小鼠血清和肝组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

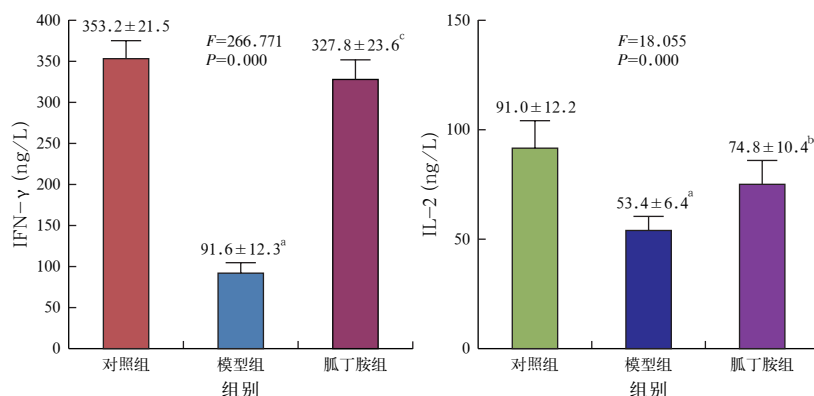
组别	动物数 (只)	血 TNF-α (ng/L)		血 IL-6 (ng/L)		血 IL-1β (ng/L)		肝 TNF-α (ng/mg)		肝 IL-6 (ng/mg)	
		3 h	24 h	3 h	24 h	3 h	24 h	3 h	24 h	3 h	24 h
对照组	8	23.06 ± 11.14	23.56 ± 14.38	47.13 ± 17.47	46.63 ± 30.08	29.25 ± 16.24	37.88 ± 19.09	26.96 ± 3.18	26.58 ± 2.33	8.20 ± 1.58	8.38 ± 0.89
模型组	8	145.38 ± 31.50 ^a	37.38 ± 18.49	496.94 ± 50.76 ^a	49.19 ± 37.07	321.31 ± 43.02 ^a	65.50 ± 35.24	26.88 ± 3.20	32.93 ± 4.90 ^a	8.24 ± 1.57	11.20 ± 1.66 ^a
胍丁胺组	8	111.56 ± 25.47 ^{ab}	28.06 ± 18.47	412.56 ± 44.33 ^{ac}	55.13 ± 27.35	273.38 ± 45.25 ^{ab}	53.09 ± 24.12	25.68 ± 3.52	28.92 ± 3.16 ^b	8.66 ± 1.94	9.03 ± 1.28 ^c
<i>F</i> 值		54.244	1.339	283.097	0.151	141.484	2.108	0.374	6.278	0.178	10.072
<i>P</i> 值		0.000	0.284	0.000	0.861	0.000	0.146	0.693	0.007	0.838	0.001

注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,IL-6、IL-1β 为白细胞介素-6、-1β;与对照组比较,^a*P*<0.01;与模型组比较,^b*P*<0.05,^c*P*<0.01



注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;
与模型组比较,^b $P < 0.01$

图1 胍丁胺对创伤后24h小鼠脾细胞增殖的影响



注:IFN-γ 为 γ-干扰素,IL-2 为白细胞介素-2;与对照组比较,
^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.01$

图2 胍丁胺对创伤后24h小鼠脾细胞分泌的影响

2.5 创伤后24h ConA刺激脾细胞增殖情况(图1):模型组、胍丁胺组脾细胞增殖率均明显低于对照组(均 $P < 0.01$);但胍丁胺组脾细胞增殖率明显高于模型组($P < 0.01$)。

2.6 创伤后24h ConA刺激脾细胞分泌情况(图2):与对照组比较,模型组脾细胞分泌IFN-γ与IL-2的能力被显著抑制(均 $P < 0.01$);虽然胍丁胺组脾细胞分泌IL-2的能力也较对照组降低($P < 0.05$),但其分泌IFN-γ与IL-2的能力明显高于模型组(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

胍丁胺是经精氨酸脱羧酶作用的产物,自1994年Li等^[8]从牛脑中分离出纯内源性可乐定替代物质,并用质谱法确定为胍丁胺后,其合成、代谢及生物学作用才逐渐引起关注。随后大量研究证实,胍丁胺具有广泛的细胞保护特性,包括神经保护、肾脏保护和心脏保护^[4,9-11]。同样,胍丁胺在炎症领域的进展也是日新月异。研究显示,胍丁胺能阻止内毒素休克大鼠血压和肾小球滤过率降低,并可显著提高小鼠生存率^[12]。最近的一项研究证实,胍丁胺可通过抑制氧化应激、NO合成和TNF-α表达来保护D-半乳糖胺和LPS诱导的肝损伤^[13]。李炫飞等^[5]研究发现,胍丁胺可能通过抑制LPS诱导的核转录因子-κB(NF-κB)入核,减少炎症因子的合成与释放,进而减轻LPS诱导的小鼠肝损伤。此外,胍丁胺的抗炎作用在酵母多糖诱导的急性肺损伤模型中也得到了验证^[14]。但胍丁胺对创伤免疫功能的影响至今未见报道。

随着创伤病理生理学研究的深入,严重创伤后过度炎症反应与免疫抑制并存,这一现象逐渐被认

可^[15]。创伤后单核/巨噬细胞合成过多的TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症介质,其中血清IL-6水平与创伤严重程度^[16]及创伤后脓毒症等不良结局的风险呈正相关^[17-18]。众所周知,出血常常伴随着创伤的发生,并且能加剧复苏后的炎症反应程度,Cai等^[19]证实抗炎复苏(anti-inflammatory resuscitation)能够减轻创伤/失血大鼠全身性炎症反应,改善生存情况。同样,严重创伤患者在常规救治的基础上,早期应用血必净注射液能有效抑制过度炎症反应^[20-21],纠正T细胞辅助/抑制免疫炎症调节网络紊乱^[22],从而逆转不良结局。Gill等^[23]报道,静脉给予胍丁胺300 μg/kg能恢复失血性休克大鼠的血压,并通过α₂肾上腺素能受体提高生存率,但对全身炎症反应的影响仍不清楚。在本实验中,胍丁胺治疗能显著减轻创伤诱导的炎症反应,表现为抑制创伤后3h血清TNF-α、IL-6、IL-1β水平,降低创伤后24h肝组织TNF-α、IL-6和血清AST、ALT、LDH水平,说明胍丁胺不仅能抑制过度炎症反应,而且能保护肝脏免受炎症损伤。

然而,过多的研究聚焦于控制炎症反应,很少有研究关注创伤免疫功能抑制的现象^[24]。研究表明,创伤/失血诱导的严重免疫抑制导致宿主易感脓毒症,是患者伤后死亡的主要原因之一^[25-27]。大量研究证实,性激素/受体阻断剂能改善创伤/失血免疫功能,从而降低随后脓毒症的死亡率^[28-30]。对于重症创伤患者,胰岛素强化治疗不仅能拮抗创伤后炎症反应^[31],而且可以明显改善严重创伤后免疫功能,增强单核细胞吞噬大肠杆菌的能力^[32],提高患者机体抵抗力,并改善预后^[33]。本研究显示,模型组小鼠创伤后脾细胞增殖能力显著降低,表现为ConA

(促T细胞有丝分裂)刺激脾细胞增殖率下降,脾细胞分泌IFN- γ 与IL-2的能力降低,这一现象与先前的报道一致^[34]。而胍丁胺治疗能明显改善脾细胞增殖能力,并增加脾细胞分泌IFN- γ 与IL-2的能力,逆转严重创伤诱导的免疫抑制。

综上,本研究成功构建了创伤/失血小鼠模型,表现为创伤后过度炎症反应、肝功能损害及免疫抑制。胍丁胺治疗能明显抑制创伤诱导的血和肝脏中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平升高,增强创伤后脾细胞增殖能力,提高ConA刺激脾细胞分泌IFN- γ 与IL-2的能力,有关分子机制的研究正在进行中。

参考文献

- [1] 中华医学会创伤学分会交通伤与创伤数据库学组,中华医学会创伤学分会创伤急救与多发伤学组.严重创伤规范化救治[J].中华创伤杂志,2013,29(6):485-488.
- [2] 靳贺,肖雅,梁华平.早期预测创伤后脓毒症发生的研究进展[J].中华危重病急救医学,2014,26(9):685-688.
- [3] 梁华平,姚咏明,王正国.创伤后脓毒症的治疗现状不容乐观——预警研究值得重视[J].第三军医大学学报,2011,33(21):2223-2226.
- [4] Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(17-18): 880-893.
- [5] 李炫飞,范霞,郑志华,等.胍丁胺对脂多糖诱导急性肝损伤的保护作用[J].中华危重病急救医学,2013,25(12):720-724.
- [6] Drechsler S, Weixelbaumer KM, Redl H, et al. Experimentally approaching the ICU: monitoring outcome-based responses in the two-hit mouse model of posttraumatic sepsis [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 357926.
- [7] Drechsler S, Weixelbaumer K, Raeven P, et al. Relationship between age/gender-induced survival changes and the magnitude of inflammatory activation and organ dysfunction in post-traumatic sepsis [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51457.
- [8] Li G, Regunathan S, Barrow CJ, et al. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain [J]. Science, 1994, 263(5149): 966-969.
- [9] Kuo JR, Lo CJ, Chio CC, et al. Resuscitation from experimental traumatic brain injury by agmatine therapy [J]. Resuscitation, 2007, 75(3): 506-514.
- [10] Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW, et al. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat [J]. J Clin Invest, 1996, 97(2): 413-420.
- [11] Greenberg S, George J, Wollman Y, et al. The effect of agmatine administration on ischemic-reperfused isolated rat heart [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2001, 6(1): 37-45.
- [12] Satriano J, Schwartz D, Ishizuka S, et al. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis [J]. J Cell Physiol, 2001, 188(3): 313-320.
- [13] El-Agamy DS, Makled MN, Gamil NM. Protective effects of agmatine against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice [J]. Inflammopharmacology, 2014, 22(3): 187-194.
- [14] 顾颖,范霞,张醇,等.胍丁胺对酵母多糖诱导急性肺损伤的器官保护作用[J].中华危重病急救医学,2011,23(11):665-668.
- [15] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491-1501.
- [16] Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E, et al. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(4): 515-521.
- [17] Gouel-Chéron A, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33095.
- [18] Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis [J]. Technol Health Care, 2010, 18(2): 89-100.
- [19] Cai B, Deitch EA, Grande D, et al. Anti-inflammatory resuscitation improves survival in hemorrhage with trauma [J]. J Trauma, 2009, 66(6): 1632-1639; discussion 1639-1640.
- [20] 王静,高燕,赵雪生,等.血必净注射液对重症创伤患者炎症反应的抑制作用[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(4):203-205.
- [21] 刁云锋,杨细平,涂悦,等.血必净注射液对重型颅脑创伤后肺部感染患者血浆炎症介质表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(4):200-202.
- [22] 周忠东,陆远强,杨林,等.血必净注射液对严重创伤患者外周血T淋巴细胞亚群变化的干预研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(2):108-110.
- [23] Gill F, Pelit T, Terzioğlu B, et al. Effects of agmatine on the survival rate in rats bled to hemorrhage [J]. Arzneimittelforschung, 2011, 61(4): 229-233.
- [24] Tiesi G, Reino D, Mason L, et al. Early trauma-hemorrhage-induced splenic is gut-mediated and toll-like receptor 4-dependent [J]. Shock, 2013, 39(6): 507-513.
- [25] Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(4): 801-808.
- [26] Neunaber C, Zeckey C, Andruszkow H, et al. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis - where do we stand? [J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2011, 5(1): 17-25.
- [27] 盛志勇,姚咏明.加强对脓毒症免疫功能障碍及其监测的研究[J].解放军医学杂志,2011,36(1):8-10.
- [28] Raju R, Chaudry IH. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/cardiorenal responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis [J]. Anesth Analg, 2008, 107(1): 159-166.
- [29] Szalay L, Shimizu T, Suzuki T, et al. Androstenediol administration after trauma-hemorrhage attenuates inflammatory response, reduces organ damage, and improves survival following sepsis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291(2): G260-266.
- [30] Zeckey C, Andruszkow H, Neunaber C, et al. Protective effects of finasteride on the pulmonary immune response in a combined model of trauma-hemorrhage and polymicrobial sepsis in mice [J]. Cytokine, 2011, 56(2): 305-311.
- [31] 赵晓东,孟海东,姚咏明,等.严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对血清炎症介质水平的影响[J].中华危重病急救医学,2005,17(7):406-408.
- [32] 赵晓东,姚咏明,马俊勋,等.胰岛素强化治疗对创伤患者免疫球蛋白、补体及单核细胞噬菌能力的影响[J].中华危重病急救医学,2007,19(5):279-282.
- [33] 党伟,张宪,姚咏明,等.早期胰岛素强化治疗对严重创伤后高迁移率族蛋白B1水平及患者预后的影响[J].中华危重病急救医学,2011,23(3):173-175.
- [34] Suzuki T, Shimizu T, Szalay L, et al. Androstenediol ameliorates alterations in immune cells cytokine production capacity in a two-hit model of trauma-hemorrhage and sepsis [J]. Cytokine, 2006, 34(1-2): 76-84.

(收稿日期:2014-09-12)

(本文编辑:李银平)