

复方高渗盐溶液对脓毒症大鼠的治疗作用

董芳 徐亮 徐刚 王华兵 陆辉志 蔡利萍

【摘要】 目的 探讨复方高渗盐溶液(HSD)对脓毒症的治疗作用。**方法** 雄性 Wistar 大鼠 133 只,按随机数字表法分为假手术组($n=15$)、盲肠结扎穿孔术(CLP)组($n=45$)、CLP + 生理盐水(NS)组($n=45$)、CLP + HSD 组($n=28$) 4 组。采用 CLP 方法制备脓毒症大鼠模型,假手术组除不结扎和穿刺盲肠外,其余手术步骤相同。4 组大鼠术毕均皮下注射 0.9% 氯化钠 30 mL/kg; CLP+NS 组、CLP+HSD 组分别于术后 3 h 自颈静脉内输注 0.9% 氯化钠或 7.5% 氯化钠/6% 右旋糖酐 70 5 mL/kg ($0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。各组于术后 9 h、18 h 观察大鼠生存率。术后 0、9、18 h 监测平均动脉压(MAP),采用酶联免疫吸附试验(EALIS)检测血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、降钙素原(PCT)的含量。术后 18 h 处死大鼠,检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中性粒细胞比例、肺组织髓过氧化物酶(MPO)活性,计算肺组织湿/干质量(W/D)比值,并观察肺组织病理学改变。**结果** 假手术组动物未发生死亡,CLP 组 9 h、18 h 生存率分别为 62.2%、31.1%, CLP+NS 组分别为 57.8%、35.6%, CLP+HSD 组分别为 85.7%、64.3%; CLP+HSD 组生存率较 CLP 组及 CLP+NS 组明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与假手术组比较,CLP 组及 CLP+NS 组术后 MAP 明显下降,血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 水平明显升高;而 CLP 组与 CLP+NS 组比较无差异。CLP+HSD 组术后 9 h、18 h 时 MAP、血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 水平较 CLP+NS 组明显改善[MAP (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) 9 h: 102 ± 5 比 94 ± 6 , 18 h: 90 ± 2 比 72 ± 3 ; TNF- α (ng/L) 9 h: 284.19 ± 57.18 比 329.67 ± 45.79 , 18 h: 263.46 ± 42.58 比 349.68 ± 52.40 ; IL-1 β (ng/L) 9 h: 219.28 ± 39.21 比 263.47 ± 32.36 , 18 h: 195.98 ± 39.06 比 250.10 ± 41.57 ; PCT ($\mu\text{g/L}$) 9 h: 2.32 ± 0.37 比 4.52 ± 0.75 , 18 h: 2.89 ± 0.62 比 5.02 ± 0.84 ; $P<0.05$ 或 $P<0.01$]。术后 18 h, CLP 组及 CLP+NS 组 BALF 中性粒细胞比例、肺组织 MPO 活性及肺 W/D 比值均较假手术组显著升高,但 CLP+HSD 组各指标均较 CLP 组及 CLP+NS 组明显降低[中性粒细胞比例: 0.094 ± 0.019 比 0.148 ± 0.062 、 0.151 ± 0.055 , MPO (U/g): 1.19 ± 0.45 比 2.31 ± 0.79 、 2.64 ± 0.69 , 肺 W/D 比值: 4.02 ± 0.63 比 5.14 ± 0.59 、 5.12 ± 0.83 , 均 $P<0.05$]。光镜下观察,假手术组肺组织未见病理改变; CLP 组及 CLP+NS 组可见淤血、水肿,浸润性炎性改变;而 CLP+HSD 组肺组织炎性改变明显减轻。**结论** HSD 可明显改善脓毒症大鼠循环衰竭,调节免疫紊乱,减轻急性肺损伤,并提高脓毒症大鼠生存率,推测其治疗作用是多方面的。

【关键词】 复方高渗盐溶液; 脓毒症; 盲肠结扎穿孔术; 免疫功能; 髓过氧化物酶; 降钙素原

Effect of compound hypertonic saline solution on septic rats Dong Fang *, Xu Liang, Xu Gang, Wang Huabing, Lu Huizhi, Cai Liping. * Department of Critical Care Medicine, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China
Corresponding author: Dong Fang, Email: weiyuyan1981@163.com

【Abstract】 Objective To study the effect of compound hypertonic saline solution (HSD) on sepsis. **Methods** 133 male Wistar rats were divided into four groups, sham operation group ($n=15$), cecal ligation and puncture (CLP) group ($n=45$), CLP plus normal saline (NS) group ($n=45$), and CLP plus HSD group ($n=28$). A rat model of sepsis was reproduced by CLP, and the rats in sham operation group received celiotomy without ligation and puncture. All rats in four groups received subcutaneous injection of 30 mL/kg 0.9% sodium chloride after laparotomy. The rats in CLP plus NS group and CLP plus HSD group received infusion of 5 mL/kg 0.9% sodium chloride or 7.5% sodium chloride/6% dextran post CLP via jugular vein for 3 hours, with the infusion rate of $0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. The survival rate of each group was observed 9 hours and 18 hours after laparotomy. Mean arterial pressure (MAP) at 0, 9, 18 hours were monitored. Blood specimens were collected from all rats 0, 9 and 18 hours after laparotomy, respectively, for measurement of the plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and procalcitonin (PCT). The rats were all sacrificed, and their lung tissues were harvested for the neutrophil count in bronchoalveolar lavage fluid

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.012

基金项目:湖北省武汉市医药卫生项目(WX10C15)

作者单位:430060 湖北武汉,武汉市第三医院重症医学科(董芳、徐亮、王华兵、陆辉志、蔡利萍);武穴市第一人民医院重症医学科(徐刚)

通讯作者:董芳, Email: weiyuyan1981@163.com

(BALF), myeloperoxidase (MPO) activity in lung tissue, wet/dry weight ratio (W/D) of lung, and pathological changes in lung tissue. **Results** There was no death in the sham operation group. The survival rates at 9 hours and 18 hours were 62.2% and 31.1% in the CLP group, 57.8% and 35.6% in the CLP plus NS group, 85.7% and 64.3% in the CLP plus HSD group, and they were all significantly higher compared with those of the CLP group and the CLP plus NS group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). MAP levels in the CLP group and the CLP plus NS group were significantly lower than those in sham operation group, and the plasma levels of TNF- α , IL-1 β and PCT were significantly higher compared with those of sham operation group, while there was no difference between CLP group and the CLP plus NS group. MAP and the plasma levels of TNF- α , IL-1 β and PCT in the CLP plus HSD group were significantly improved compared with those of the CLP plus NS group at 9 hours and 18 hours [MAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) at 9 hours: 102 ± 5 vs. 94 ± 6 , 18 hours: 90 ± 2 vs. 72 ± 3 ; TNF- α (ng/L) at 9 hours: 284.19 ± 57.18 vs. 329.67 ± 45.79 , 18 hours: 263.46 ± 42.58 vs. 349.68 ± 52.40 ; IL-1 β (ng/L) at 9 hours: 219.28 ± 39.21 vs. 263.47 ± 32.36 , 18 hours: 195.98 ± 39.06 vs. 250.10 ± 41.57 ; PCT ($\mu\text{g/L}$) at 9 hours: 2.32 ± 0.37 vs. 4.52 ± 0.75 , 18 hours: 2.89 ± 0.62 vs. 5.02 ± 0.84 ; $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. The ratio of neutrophils in BALF, MPO activity and lung W/D at 18 hours in the CLP group and the CLP plus NS group were significantly higher than those of the sham operation group, while they were all significantly lower in the CLP plus HSD group than those of the CLP group and the CLP plus NS group [ratio of neutrophils in BALF: 0.094 ± 0.019 vs. 0.148 ± 0.062 , 0.151 ± 0.055 ; MPO (U/g): 1.19 ± 0.45 vs. 2.31 ± 0.79 , 2.64 ± 0.69 ; lung W/D ratio: 4.02 ± 0.63 vs. 5.14 ± 0.59 , 5.12 ± 0.83 , all $P < 0.05$]. Under light microscope, no pathobiological changes were found in sham operation group. The lung tissues in the CLP group and the CLP plus NS group showed congestion, edema, infiltrating inflammatory changes, while the inflammatory changes in the lung tissue in the CLP plus HSD group were significantly alleviated. **Conclusion** HSD can obviously ameliorate the circulatory failure in septic rats, alleviate immune disturbance and acute lung injury, and improve the survival rate of rats with sepsis.

【Key words】 Compound hypertonic saline solution; Sepsis; Cecal ligation and puncture; Immunological function; Myeloperoxidase; Procalcitonin

脓毒症发生机制复杂,严重感染时多种因素刺激机体产生大量的炎症介质及细胞因子,并启动“瀑布”式连锁反应,机体免疫系统紊乱,微循环障碍,最终导致脓毒性休克、多器官功能衰竭而死亡^[1-5]。提高对该病的认识和防治水平无疑具有重要的临床意义。大量研究表明,高渗/高胶溶液对失血性休克有治疗作用^[6-8]。本研究观察复方高渗盐溶液(HSD)对脓毒症大鼠平均动脉压(MAP)、急性肺损伤(ALI)及免疫调节的作用,探讨HSD对脓毒症的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组:雄性Wistar大鼠133只,10~12周龄,体质量230~280 g,由湖北省疾病预防控制中心提供,动物合格证号:SCXK(鄂)2010-2012。按随机数字表法将大鼠分为假手术组($n=15$)、盲肠结扎穿孔术(CLP)组($n=45$)、CLP+生理盐水(NS)组($n=45$)、CLP+HSD组($n=28$)。

1.2 动物模型制备及处理:腹腔注射3%戊巴比妥钠30~50 mg/kg麻醉大鼠。行右颈总动脉分离置管,以备采集动脉血标本,并连接压力换能器测定MAP。行左颈静脉分离置管以备给药。采用CLP方法制备大鼠脓毒症模型;假手术组除不结扎和穿刺盲肠外,其余手术步骤相同。各组大鼠均于术毕

皮下注射0.9%氯化钠30 mL/kg;CLP+NS组和CLP+HSD组于术后3 h分别自颈静脉内输注0.9%氯化钠5 mL/kg或7.5%氯化钠/6%右旋糖酐70 5 mL/kg,输液速度为 $0.4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

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:统计各组大鼠9 h及18 h的生存率。于术后0、9、18 h采集血液标本,每次采血后都立刻注射等量0.9%氯化钠。术后18 h处死部分动物,取肺组织用于检测。

1.3.1 血浆细胞因子和降钙素原(PCT)检测:术后0、9、18 h取颈总动脉血0.8 mL,置于含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂无菌无致热原离心管中,离心分离血浆,于 -80°C 保存,测定前室温下复苏,以酶联免疫吸附试验(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、PCT的浓度。

1.3.2 支气管肺泡灌洗液(BALF)中性粒细胞比例:参照Reis等^[9]及Callol等^[10]报道的方法进行BALF的收集和细胞分类。各组术后18 h取死亡大鼠,暴露气管、肺脏,结扎右支气管,将 37°C 无菌生理盐水2 mL以注射器缓慢注入左肺,间隔30 s后回抽,重复3次,共收集BALF 5 mL。将BALF离心取沉淀的细胞涂片并行瑞氏染色。油镜下计数100个细胞,按白细胞特征进行分类计数。

1.3.3 肺组织髓过氧化物酶 (MPO) 活性测定:取部分右肺组织制备肺组织匀浆,严格按 MPO 试剂盒(美国 Sigma 公司)说明书步骤要求,测量各管吸光度(A)值,计算 MPO 活性。

1.3.4 肺湿/干质量(W/D)比值:取部分右肺组织称湿质量,80℃烘干 72 h 后称干质量,计算肺组织 W/D 比值。

1.3.5 肺组织病理学改变:术后 18 h 取右肺组织标本,置于甲醛液中固定,脱水、包埋、切片后,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 11.5 统计软件分析。数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用单因素方差分析。运用 χ^2 检验比较各组动物生存率的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠生存率比较(表 1):与假手术组比较,CLP 组、CLP + NS 组大鼠 9 h、18 h 生存率均明显下降(均 $P < 0.05$);CLP + HSD 组大鼠 9 h、18 h 生存率较 CLP 组、CLP + NS 组也明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠术后不同时间点生存率比较

组别	动物数 (只)	生存率[% (只)]	
		9 h	18 h
假手术组	15	100.0 (15)	100.0 (15)
CLP 组	45	62.2 (28) ^a	31.1 (14) ^a
CLP + NS 组	45	57.8 (26) ^a	35.6 (16) ^a
CLP + HSD 组	28	85.7 (24) ^{bd}	64.3 (18) ^{cd}

注:CLP 为盲肠结扎穿孔术,NS 为 0.9% 氯化钠的生理盐水,HSD 为 7.5% 氯化钠/6% 右旋糖酐 70 的复方高渗盐溶液;与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 CLP 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与 CLP + NS 组比较,^d $P < 0.05$

表 2 各组大鼠手术前后不同时间点 MAP 及血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 水平的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MAP (mmHg)			TNF- α (ng/L)		
	术前	术后 9 h	术后 18 h	术前	术后 9 h	术后 18 h
假手术组	119 ± 5 (15)	114 ± 3 (15)	112 ± 4 (15)	74.72 ± 13.59 (15)	72.33 ± 14.58 (15)	76.61 ± 11.31 (15)
CLP 组	120 ± 7 (45)	95 ± 3 (28) ^{ac}	73 ± 4 (14) ^{abc}	74.81 ± 19.13 (45)	335.04 ± 54.38 (28) ^{ac}	356.61 ± 56.54 (14) ^{abc}
CLP + NS 组	117 ± 6 (45)	94 ± 6 (26) ^{ac}	72 ± 3 (16) ^{abc}	73.67 ± 13.27 (45)	329.67 ± 45.79 (26) ^{ac}	349.68 ± 52.40 (16) ^{abc}
CLP + HSD 组	118 ± 7 (28)	102 ± 5 (24) ^{acd}	90 ± 2 (18) ^{abce}	75.08 ± 15.59 (28)	284.19 ± 57.18 (24) ^{acd}	263.46 ± 42.58 (18) ^{abce}

组别	IL-1 β (ng/L)			PCT (μ g/L)		
	术前	术后 9 h	术后 18 h	术前	术后 9 h	术后 18 h
假手术组	56.55 ± 12.46 (15)	60.12 ± 14.17 (15)	76.61 ± 11.32 (15)	0.36 ± 0.24 (15)	0.24 ± 0.03 (15)	0.21 ± 0.03 (15)
CLP 组	60.91 ± 10.41 (45)	273.66 ± 39.62 (28) ^{ac}	240.68 ± 42.54 (14) ^{ac}	0.34 ± 0.28 (45)	4.95 ± 0.71 (28) ^{ac}	5.12 ± 0.98 (14) ^{abc}
CLP + NS 组	58.13 ± 12.35 (45)	263.47 ± 32.36 (26) ^{ac}	250.10 ± 41.57 (16) ^{ac}	0.39 ± 0.21 (45)	4.52 ± 0.75 (26) ^{ac}	5.02 ± 0.84 (16) ^{abc}
CLP + HSD 组	59.18 ± 11.24 (28)	219.28 ± 39.21 (24) ^{acd}	195.98 ± 39.06 (18) ^{acd}	0.32 ± 0.26 (28)	2.32 ± 0.37 (24) ^{acd}	2.89 ± 0.62 (18) ^{abce}

注:MAP 为平均动脉压,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,PCT 为降钙素原,CLP 为盲肠结扎穿孔术,NS 为 0.9% 氯化钠的生理盐水,HSD 为 7.5% 氯化钠/6% 右旋糖酐 70 的复方高渗盐溶液;1 mmHg = 0.133 kPa;与本组术前比较,^a $P < 0.05$;与本组术后 9 h 比较,^b $P < 0.05$;与假手术组比较,^c $P < 0.05$;与 CLP 组和 CLP + NS 组比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;括号内为动物数

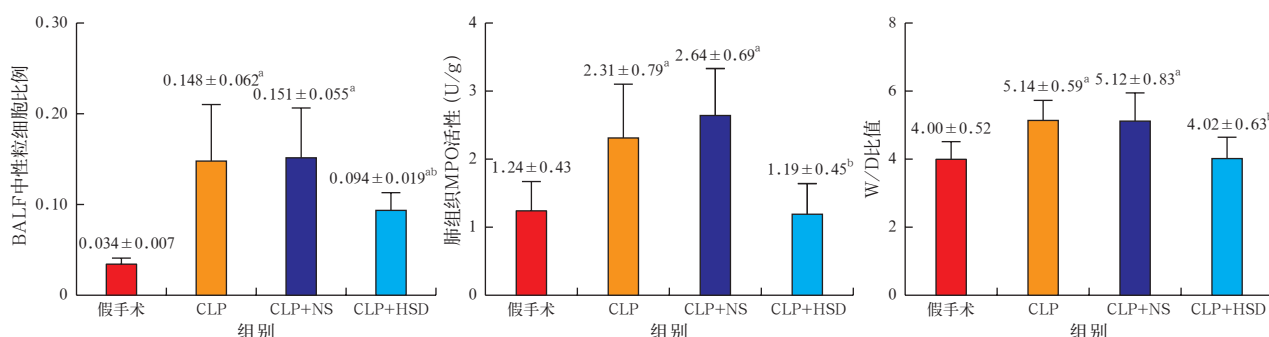
2.2 各组 MAP 变化(表 2):各组大鼠 MAP 基础值无明显差异。与术前比较,假手术组 9 h、18 h MAP 变化不大;而 CLP 组、CLP + NS 组、CLP + HSD 组呈下降趋势。CLP 组、CLP + NS 组 9 h、18 h MAP 较假手术组明显下降(均 $P < 0.05$);CLP + HSD 组 9 h MAP 较 CLP 组、CLP + NS 组显著改善,HSD 的改善作用可持续至 18 h ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 各组血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 变化(表 2):假手术组术后各时间点血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 均无明显改变。CLP 组及 CLP + NS 组术后 9 h 血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 水平较术前迅速升高;18 h 时 TNF- α 、PCT 进一步升高,IL-1 β 虽有降低趋势,但仍明显高于术前水平,且各时间点均显著高于假手术组(均 $P < 0.05$)。CLP + HSD 组术后 9 h、18 h 血浆 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 均较 CLP 组和 CLP + NS 组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 BALF 中性粒细胞比例(图 1):CLP 组、CLP + NS 组 BALF 中性粒细胞比例较假手术组显著升高(均 $P < 0.05$);接受 HSD 治疗的大鼠中性粒细胞比例较 CLP 组及 CLP + NS 组显著降低(均 $P < 0.05$)。

2.5 肺组织 MPO 活性(图 1):CLP 组及 CLP + NS 组大鼠肺组织 MPO 活性较假手术组明显升高(均 $P < 0.05$);CLP + HSD 组肺组织 MPO 活性较 CLP 组及 CLP + NS 组显著降低(均 $P < 0.05$)。

2.6 肺组织 W/D 比值(图 1):CLP 组及 CLP + NS 组大鼠肺组织 W/D 比值较假手术组明显升高(均 $P < 0.05$);CLP + HSD 组肺组织 W/D 比值较 CLP 组及 CLP + NS 组明显好转(均 $P < 0.05$),且与假手术组接近。



注: BALF 为支气管肺泡灌洗液, MPO 为髓过氧化物酶, 肺组织 W/D 比值为肺组织湿 / 干质量比值, CLP 为盲肠结扎穿孔术, NS 为 0.9% 氯化钠的生理盐水, HSD 为 7.5% 氯化钠 / 6% 右旋糖酐 70 的复方高渗盐溶液; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与 CLP 组和 CLP + NS 组比较, ^b $P < 0.05$

图 1 各组大鼠术后 18 h BALF 中性粒细胞比例、肺组织 MPO 活性、肺组织 W/D 比值比较

2.7 肺组织病理学改变 (图 2): 假手术组大鼠肺组织未见明显异常病理改变。CLP 组及 CLP + NS 组肺组织明显水肿、淤血, 表现为浸润性炎性改变, 肺泡腔渗液; 肺间质水肿、增生和变厚, 伴大量炎性细胞浸润。与 CLP 组及 CLP + NS 组比较, CLP + HSD 组肺组织病理改变减轻, 仅可见部分肺泡腔和间质内轻度炎性细胞浸润。

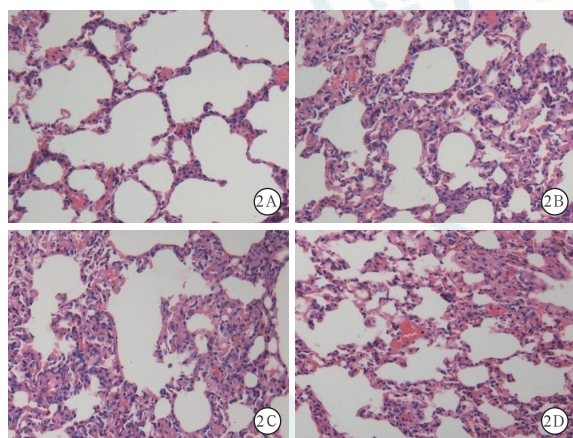


图 2 光镜下观察各组大鼠术后 18 h 肺组织病理学改变 假手术组 (A) 肺组织未见明显异常病理改变; 盲肠结扎穿孔术 (CLP) 组 (B) 及 CLP 后给予 0.9% 氯化钠的生理盐水治疗组 (CLP+NS 组, C) 肺组织有明显炎性改变; CLP 后给予 7.5% 氯化钠 / 6% 右旋糖酐 70 的复方高渗盐溶液治疗组 (CLP + HSD 组, D) 肺组织病理改变减轻, 仅见轻度炎性改变 HE 中倍放大

3 讨论

脓毒症常导致机体免疫调节功能紊乱、循环衰竭、多器官功能障碍而死亡。临床脓毒症的治疗包括病原体、免疫调节、液体管理、多系统及器官功能等方面。有效控制体内炎症介质紊乱是防治脓毒症和多器官功能障碍综合征 (MODS) 的重要手段^[11], 采用 CLP 方法制备脓毒症动物模型可复制出与临

床类似的循环衰竭表现, 且血中炎症因子升高持续时间较长, 升高幅度相对稳定^[12-14]。本研究实验期间模型动物 MAP 显著下降, 血浆 TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高; 而假手术组实验动物表现为活动自如, 反应灵敏, 正常进食水。

脓毒症时常伴随微循环障碍, 内皮屏障功能丧失^[15], 但目前采用的标准液体复苏渗液体都是等渗溶液, 如 0.9% 氯化钠溶液、乳酸林格液等, 使用等渗液体复苏需要较大剂量才能维持循环, 也可能导致大量液体渗漏入组织间隙造成组织水肿, 加重微循环障碍^[16]。本研究发现, CLP 术后静脉注射 HSD 的动物血流动力学显著改善, 这可能与 HSD 输入血管后产生渗透压梯度使组织间液、细胞内液向血管内转移有关, 同时 HSD 也可直接使血管得到充盈, 使得回心血量进一步增多, 增加心脏每搏量; 另外, 复方高渗液体的张力比等渗液体大, 只需较小容量就可能对循环产生更持久积极的影响, 从而避免输注大量液体对机体产生不良影响^[17]。

HSD 在脓毒症治疗中可能通过多种途径发挥免疫调节作用。脓毒症发生时, 机体释放大促炎介质和抗炎介质, 以促炎介质为主导的全身炎症反应综合征 (SIRS) 占优则有可能导致循环衰竭、多器官功能衰竭; 以抗炎介质为主导的代偿性抗炎反应综合征 (CARS) 占优则导致免疫麻痹; 只有 SIRS/CARS 保持平衡, 才会对机体有利。促炎因子 TNF- α 是炎症介质“瀑布”式网络级联反应的触发因子, IL-1 β 则位于网络的中心^[3,17], 两者在 SIRS 中具有重要地位。本研究显示, CLP + HSD 组动物 TNF- α 、IL-1 β 较 CLP 组及 CLP + NS 组明显下降, 但仍比假手术组高, 可见 HSD 对 TNF- α 、IL-1 β 等促炎介质并不是完全抑制, 而是在一定程度上降

低它们的表达水平,有助于保持 SIRS/CARS 平衡,这可能是 HSD 调节脓毒症时免疫紊乱的机制之一。除此之外,促炎介质 TNF- α 等还可增加血管通透性,引起毛细血管渗漏,降低血管收缩力,引起血管扩张,导致低血压^[18]; HSD 在一定程度上抑制了脓毒症早期 TNF- α 的大量释放,这对循环衰竭、微循环障碍有一定纠正作用。

脓毒症机体释放过量的炎症介质常导致远隔器官功能发生障碍^[19]。ALI 是脓毒症常见并发症, SIRS 状态下,在血中大量促炎介质 TNF- α 、IL-1 β 刺激下,中性粒细胞聚集于肺内微血管并持续活化,释放一系列损伤介质,引起弥漫性肺泡损害,最终导致 ALI^[20-21]。本研究显示, CLP 组实验动物肺组织表现为明显水肿、淤血,呈浸润性炎性改变,肺 W/D 比值、肺组织 BALF 中性粒细胞比例及 MPO 活性均较假手术组显著升高,符合脓毒症 ALI 的病理生理改变;而使用 HSD 治疗的大鼠肺组织病理改变减轻,仅可见部分肺泡腔和间质内轻度炎性细胞浸润,证实 HSD 对 CLP 术后所致 ALI 有保护作用。这可能与前文提到的 HSD 对 SIRS 状态下促炎介质 TNF- α 、IL-1 β 的大量释放有抑制作用,且能改善脓毒症的微循环障碍有关。

PCT 浓度与脓毒症感染严重程度、治疗评估及预后相关^[22-25],其表达水平是监测脓毒症疗效的依据^[26],而生存率是临床治疗脓毒症的重要目标。本研究显示, CLP + HSD 组大鼠 9 h、18 h PCT 水平均低于 CLP 组及 CLP + NS 组,说明 HSD 在此期间的治疗作用是持续有效的; CLP + HSD 组大鼠 9 h 生存率为 85.7%,比 CLP 及 CLP + NS 组明显提高,虽然在 18 h 生存率有所下降(64.3%),却提示我们 HSD 为脓毒症提供了更多的治疗时间,临床如果在脓毒症早期,使用 HSD 的同时配合其他综合治疗,后期生存率应该会有进一步提高。

综上所述, HSD 可以调节脓毒症免疫紊乱,对脓毒症出现的循环衰竭有明显改善,能够减轻脓毒症 ALI,对脓毒症治疗有多方面的作用,最终提高脓毒症生存率。但临床使用高渗高胶液体尚存在输注浓度、速度、输注时机及可能导致并发症等问题,需进一步进行深入的临床研究。

参考文献

- [1] 吴叶,姚咏明,施志国. 脓毒症的分子生物学基础及其治疗途径的进展[J]. 中国急救医学,1998,18(6):54.
- [2] van der Poll T. Immunotherapy of sepsis [J]. Lancet Infect Dis, 2001,1(3):165-174.

- [3] 栾樱译,姚咏明. 脓毒症中免疫负调控途径的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(3):616-619,624.
- [4] 蔡颀,刘占国,常平. 脓毒症致急性肾损伤的机制及治疗研究进展[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(7):444-446.
- [5] Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont [J]. Minerva Anestesiol, 2013,79(9):993-1002.
- [6] Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution [J]. Surgery, 1986,100(2):239-247.
- [7] Liu LM, Hu DY, Zhou XW, et al. HSD is a better resuscitation fluid for hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude [J]. Shock, 2008,30(6):714-720.
- [8] 周其全,刘福玉,高钰琪,等. 不同渗透压不同氧浓度液体对高原失血性休克大鼠复苏效果的对比观察[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(7):393-396.
- [9] Reis A, Tötsch M, Shennib H, et al. Bronchoalveolar lavage: results of sequential, selective techniques in viable murines [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994,150(2):547-550.
- [10] Callol L, Barbero EA, Blasco R, et al. New method of collection of bronchioloalveolar lavage in rat [J]. Respir Med, 1994,88(5):399.
- [11] 胡森,宋琪,王磊,等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):205-208.
- [12] Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned [J]. Shock, 1998,9(1):1-11.
- [13] 宋林萍,张星火,李莉,等. 脓毒症患者血流动力学数值与动脉压力波形关系的探讨[J]. 中国危重病急救医学,2002,14(8):457-460.
- [14] 朱雪琦,刘清泉,姚咏明. 脓毒症动物模型制备方法的研究进展[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(2):114-116.
- [15] 马晓春. 应加深对脓毒症微循环功能障碍的认识[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(2):66-67.
- [16] 王小红,董晨明,张红松. 毛细血管渗漏综合征的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(2):123-125.
- [17] Meybohm P, Cavus E, Bein B, et al. Small volume resuscitation: a randomized controlled trial with either norepinephrine or vasopressin during severe hemorrhage [J]. J Trauma, 2007,62(3):640-646.
- [18] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997,112(1):235-243.
- [19] 赵克森,金娟娟. 休克的细胞和分子基础[M]. 北京:科学出版社,2002:315-316.
- [20] 李志军. 菌毒炎并治与多器官功能障碍综合征[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(6):381-383.
- [21] Downey GP, Dong Q, Kruger J, et al. Regulation of neutrophil activation in acute lung injury [J]. Chest, 1999,116(1 Suppl):46S-54S.
- [22] Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, et al. Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury: Giles F. Filley Lecture [J]. Chest, 1999,116(1 Suppl):37S-43S.
- [23] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- [24] Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation [J]. Pak J Biol Sci, 2009,12(4):393-396.
- [25] Dimitri E, Amalyanchyk V, Bordinchia E, et al. Diagnostic approach to phlogoses: the validity of procalcitonin [J]. Pediatr Med Chir, 2013,35(6):276-280.
- [26] 赵永祯,李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(3):153-158.

(收稿日期:2014-05-19)

(本文编辑:李银平)