

• 研究报告 •

生长抑素对脓毒症大鼠干预作用的研究

张义胜 赵国海 丁乐 梁玲 王明海

【关键词】 脓毒症; 生长抑素; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-10

中图分类号:R631 文献标识码:B 文章编号:1003-0603(2004)06-0364-02

本研究拟选取处于全身炎症反应阶段的脓毒症动物模型,动态观察不同时间点血中促炎和抗炎性细胞因子的变化、各阶段全身性炎症反应的特点,以及生长抑素的早期干预作用,为临床治疗脓毒症提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 动物:8~10 周龄的 SD 大鼠,体重 180~220 g,雌雄各半,由南京医科大学动物中心提供。

1.2 材料:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-10(IL-10)放射免疫试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放射免疫所,生长抑素(商名品善宁)由瑞士诺华公司提供。

1.3 脓毒症大鼠模型制备方法:将 SD 大鼠实验前禁食 24 h、不禁水,乌拉坦(10 ml/kg)腹腔麻醉后固定,铺无菌巾,沿腹正中切口 2 cm,暴露盲肠,丝线结扎盲肠根部,避免肠梗阻,用 18 号针穿通盲肠 3 次,避免伤及系膜血管,并留置一条宽 2 mm、两头贯通盲肠的橡皮片以防针孔闭合,然后将盲肠放回腹腔,逐层缝合腹部切口。动物皮下注射生理盐水抗休克。

1.4 动物分组:56 只 SD 大鼠随机分为 3 组:①对照组 8 只,麻醉后活杀;②脓毒症组 24 只,盲肠结扎穿孔(CLP)后,分别于术后 2、8 和 16 h 各处死 8 只;③生长抑素干预组 24 只,CLP 后 0.5、4 和 12 h 皮下注射善宁,每次 20 μ g/kg,分别于术后 2、8 和 16 h 各处死 8 只。

1.5 检测指标及方法:各组动物处死前取静脉血 4 ml,分离血清,-20 $^{\circ}$ C 保存待测。TNF- α 和 IL-10 检测按试剂盒说明书的要求进行。已标记的 TNF- α 、

基金项目:皖南医学院中青年科研启动基金资助(WK200137)

作者单位:241001 皖南医学院弋矶山医院急诊外科(张义胜,赵国海,丁乐,王明海);芜湖市妇幼保健院(梁玲)

作者简介:张义胜(1965-),男(汉族),安徽省安庆市人,副主任医师。

表 1 各组动物不同时段 TNF- α 和 IL-10 的含量变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

指标	组别	0 h	2 h	8 h	16 h
TNF- α (μ g/L)	对照组	0.40 $\pm$ 0.15			
	脓毒症组		0.48 $\pm$ 0.07*	0.54 $\pm$ 0.09*	0.58 $\pm$ 0.15*
	生长抑素干预组		0.44 $\pm$ 0.09#	0.41 $\pm$ 0.12#	0.39 $\pm$ 0.10#
IL-10 (μ g/L)	对照组	66.30 $\pm$ 8.50			
	脓毒症组		75.90 $\pm$ 13.90*	76.70 $\pm$ 15.10*	90.30 $\pm$ 18.10*
	生长抑素干预组		63.10 $\pm$ 11.80#	64.30 $\pm$ 4.70#	65.50 $\pm$ 11.80#

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与脓毒症组比较,# $P<0.05$

IL-10 和待测样品中的 TNF- α 、IL-10 竞争性地与特异性抗体结合,加入免疫分离剂(PR)充分混匀,放在室温下 20 min,4 $^{\circ}$ C、3 500 r/min 离心 25 min,吸弃上清液,由自动 γ 计数器预先编制程序,直接给出有关参数、标准曲线及样品浓度。

1.6 统计学方法:数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相同时段两组间用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型制备:制模后,模型组动物出现嗜睡、进食、饮水减少、竖毛;尸体解剖见腹腔有浑浊渗液,空肠充气,盲肠肿胀、粘连,穿刺孔及留置皮片处广泛粘连,有黄白色脓液,肝、肾有充血。

2.2 TNF- α 和 IL-10 变化:脓毒症大鼠于术后 2、8 和 16 h 血中 TNF- α 和 IL-10 水平均升高,后两个时间段升高更明显;经生长抑素干预后血中上述细胞因子有不同程度下降,8 和 16 h 段下降更明显。见表 1。

3 讨论

脓毒症为感染所引起的全身炎症反应临床综合征,与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)以及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生、发展关系密切,可向 MODS 转化,后者是其严重的结局,常导致较高的病死率。在感染或损伤的动物模型及临床研究中已经观察到,在全身炎症反应的发展过程中,随着炎症介质大量释放,引起全身炎症反应综合征(SIRS)的同时,机体也大量释放内源性抗炎介质,如 IL-10、白细胞介素-1 受

体拮抗剂(IL-1ra),转化细胞生长因子- β (TGF- β)等。正常时两者保持平衡,内环境恒定;当促炎 $>$ 抗炎,即炎症反应占优势时,表现为 SIRS;当抗炎 $>$ 促炎,即抗炎反应占优势时,表现为代偿性抗炎反应综合征(CARS)^[1]。因此,两者均反映了机体炎症反应的失控状态,是导致 ARDS、急性肾衰竭(ARF)甚至 MODS 的根本原因。

本实验中采用 CLP 致严重腹膜炎复制脓毒症大鼠模型,动物表现出高代谢和 SIRS 等感染性休克的特征,与人类腹腔感染脓毒性休克的外科表现相似。我们选取促炎性细胞因子 TNF- α 和抗炎性细胞因子 IL-10 作为观测指标,结果显示,脓毒症后 8 h TNF- α 和 IL-10 含量均明显升高,说明腹腔感染过程中存在 SIRS 和 CARS 病理过程。

多种细胞因子和介质造成组织细胞的损伤在脓毒症致 MODS 发病机制中占重要地位,且这些介质间构成一个复杂的网络,相互作用。目前基础和临床应用单一炎症介质拮抗剂减轻脓毒症致 MODS 的严重程度和病死率,收效甚微。国外联合应用抗 TNF- α 抗体、可溶性 TNF- α 受体(sTNFR)和 IL-1ra 等,也没有明确的临床价值,且联合用药可能产生不可预测的互斥和不良反应。因此,寻找对全身炎症反应具有多层次、正效应的新型药物,以达到早期、多环节切断细胞因子、介质间的“交叉对话”(crosstalking),阻断 SIRS 和 CARS 的进展,将有助于腹腔感染患者的救治。

生长抑素对急性胰腺炎的良好治疗

效果已被大量动物实验和临床研究所证实,其不仅能抑制胰腺活性,还具有调节免疫异常的作用^[2],能抑制多种炎症性细胞因子的活性,缓解胰腺炎的炎症过激反应,从而减少 ARDS 和 MODS 的发生率,提高存活率^[3,4]。本实验结果证实生长抑素可在早期同时降低脓毒症大鼠血浆 TNF- α 和 IL-10 的含量,具有双向调节作用^[5],调整促炎和抗炎双方力量,促使机体恢复内环境平衡,使机体的炎症和抗炎反应处于一种低水平的平

衡状态。但其免疫调节作用机制不明,有待于进一步研究。

参考文献:

- 1 Bone R C. Immunologic dissonance; a continuing evolution in our understanding of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996, 125: 680-687.
- 2 扬情. 生长抑素与免疫 [J]. 免疫学杂志, 2003, 19(1): 75-77.
- 3 黄广建, 张延龄. 生长抑素在外科治疗中

的应用 [J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(6): 375-376.

- 4 王玉海. 重症急性胰腺炎治疗进展 [J]. 河北医药, 2001, 23(12): 941.
- 5 陈晓理, 黄兴兰, 吴浩, 等. 急性胰腺炎血中抗炎性细胞因子的变化和生长抑素的调节作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(4): 223-225.

(收稿日期: 2004-02-25)

修回日期: 2004-04-20)

(本文编辑: 李银平)

• 基层园地 •

小儿重型颅脑损伤合并多器官衰竭的病情评估

董伟 朱信卫 刘学勇 蔡可胜 倪鸣山

【关键词】 多器官衰竭; 颅脑损伤, 重型; 儿童

中图分类号: R651.15 文献标识码: B 文章编号: 1003-0603(2004)06-0365-01

按照《婴儿及儿童多系统器官衰竭诊断标准的建议》^[1], 对我院 1999 年 11 月—2003 年 11 月收治的 30 例重型颅脑损伤合并 2 个以上器官衰竭患儿进行分析, 总结如下。

1 临床资料

1.1 病例: 30 例患儿中男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 0~5 岁 4 例, $\geq 5 \sim 10$ 岁 12 例, $\geq 10 \sim 14$ 岁 14 例, 平均 9.5 岁。昏迷 26 例(其中深昏迷 12 例, 中度昏迷 14 例), 意识恍惚 4 例; 呕吐 22 例; 抽搐 20 例; 瞳孔改变 21 例(一侧散大 10 例, 双侧散大 6 例, 大小多变 5 例); 颅神经损害 23 例; 合并伤 7 例(肺挫伤 3 例, 脾破裂 1 例, 股骨干骨折 2 例, 骨盆骨折 1 例)。28 例行头颅 CT 检查, 其中硬膜外或硬膜下血肿 6 例, 脑内血肿 3 例, 弥漫性轴索损伤 4 例, 原发性脑干损伤 5 例, 蛛网膜下腔出血 3 例, 广泛脑挫裂伤 6 例, 多发血肿 1 例。开放性损伤 14 例, 闭合性损伤 16 例。

1.2 评估方法: 除积极治疗原发病外, 患儿入院后 24 h 内, 连续监测血压、心率、呼吸、血氧饱和度; 经股动脉穿刺抽

表 1 血糖与各项指标异常的关系

例次

组别	例数	呼吸	心率	血氧饱和度	血压	血红蛋白	胃肠	血 K ⁺	血 Na ⁺	BUN	血 pH
血糖异常组	13	29	27	16	14	12	10	10	10	8	7
血糖正常组	17	1	3	14	16	18	20	20	20	22	23

血进行血气分析及血常规、钾、钠、氯、血糖、尿素氮、肌酐并行胃液检查。按照文献^[1]标准对患儿进行器官功能衰竭的诊断。

1.3 统计学方法: 使用 Excel 建立数据库, 对数据进行 χ^2 检验处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 治疗结果:

1.4.1 器官衰竭频度: 30 例患儿中, 各器官出现衰竭的频度依次为: 肺 93.7% (28 例), 心 87.7% (26 例), 脑 37.3% (11 例), 胃肠 33.3% (10 例), 肾 30.0% (9 例), 肝 17.8% (5 例), 弥散性血管内凝血(DIC) 6.7% (2 例)。

1.4.2 器官衰竭数目与病死率的关系: 30 例中死亡 15 例, 病死率为 50.0%, 其中 2 个器官衰竭者的病死率为 25.0% (4/16 例), 3 个器官为 50.0% (3/6 例), 4 例器官为 80.0% (4/5 例), ≥ 4 个器官为 100.0% (3/3 例)。

1.4.3 血糖与各指标异常关系见表 1。

2 讨论

多器官衰竭(MOF)最早、最常累及的器官是肺脏, 这与急性呼吸衰竭所致重度低氧血症有关。MOF 的预后取决于颅脑损伤的程度及器官衰竭的个数, 病

死率随器官受累的数字增加而升高。因此, 在抢救中除积极治疗原发病、解除脑受压外, 应做好重要脏器尤其是心、肺的支持保护, 尽量避免出现 3 个以上的器官受累, 以降低病死率。另外, 血压异常高达 47.3%, 这是由于: ①小儿自身血容量少, 对失血耐受差, 仅有颅内出血即可引起血压下降; ②小儿神经调节功能尚未成熟, 神经性低血压发生率较高; Kokoska 等^[2]发现, 闭合性颅脑损伤患儿复苏早期阶段维持足够的血压可改善预后。因此, 要重视对低血压的防治。血糖异常组呼吸和心率异常比例最高, 可见高血糖对 MOF 患儿的评估亦有重要意义, 临床应引起重视。

参考文献:

- 1 中华医学会儿科学会急救学组, 第四届小儿急救研讨会纪要 [J]. 中华儿科杂志 1995, 33: 371-373.
- 2 Kokoska E R, Smith G S, Pitman T, et al. Early hypotension worsens neurological outcome in pediatric patients with moderately severe head trauma [J]. J Pediatr Surg, 1998, 33: 333-338.

(收稿日期: 2004-01-02)

修回日期: 2004-05-28)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 221600 江苏省沛县人民医院(董伟, 朱信卫, 刘学勇, 蔡可胜); 221000 江苏省徐州医学院附属医院(倪鸣山)

作者简介: 董伟(1968-), 男(汉族), 江苏省沛县人, 主治医师。