

通腑颗粒对犬缺血/再灌注损伤小肠黏膜 血液灌流和通透性的影响

胡 森¹, 段美丽², 夏 斌^{1,3}, 黎君友¹, 陈廷秀¹, 张淑文²

(1. 解放军总医院第一附属医院烧伤研究所, 北京 100037; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050;
3. 张家口解放军二五一医院, 河北 张家口 075000)

【摘要】 目的: 观察通腑颗粒对肠缺血/再灌注(I/R)损伤小肠黏膜血液灌流及通透性的影响。方法: 采用夹闭肠系膜上动脉 1 h 后恢复血液灌流造成肠 I/R 损伤犬动物模型。随机将动物分成 I/R 模型组和 I/R 治疗组, 每组 8 只。缺血即刻经肠内营养通道分别滴注生理盐水或中药通腑颗粒溶液(0.3 g/kg)。于缺血前及缺血后 1、6、8、12 和 24 h 检测血浆二胺氧化酶(DAO)活性、D-乳酸含量、肠黏膜二氧化碳分压(PiCO₂)。于缺血后 24 h 活杀动物, 取空肠组织, 观察病理形态学改变。结果: 两组缺血后 PiCO₂、血浆 DAO 和 D-乳酸均较缺血前显著升高, 但随缺血时间延长, 各指标有所下降。I/R 治疗组各指标均明显低于 I/R 模型组, 且于缺血后 24 h 回落至缺血前水平。光镜下 I/R 模型组缺血早期小肠黏膜下血管明显增多, 黏膜血管扩张、充血, 并可见大量炎性细胞浸润; 黏膜上皮细胞坏死、脱落, 肠壁变薄。I/R 治疗组肠组织病理损害较 I/R 模型组减轻。结论: 通腑颗粒能显著改善肠组织血液灌流及功能指标, 减轻肠黏膜病理损害, 对 I/R 损伤小肠有显著的保护作用。

【关键词】 通腑颗粒; 缺血/再灌注损伤; 肠; 肠黏膜二氧化碳分压; D-乳酸; 二胺氧化酶

中图分类号: R285.5; R574.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)06-0331-03

Effects of Tongfu granules (通腑颗粒) on small intestinal mucosal hemoperfusion and permeability during gut ischemia/reperfusion injury in dogs HU Sen¹, DUAN Mei-li², XIA Bin^{1,3}, LI Jun-you¹, CHEN Ting-xiu¹, ZHANG Shu-wen². 1. Burn Institute, First Affiliated Hospital, General Hospital of PLA, Beijing 100037, China; 2. Affiliated Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. the 251 st Hospital of PLA, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

【Abstract】 Objective: To observe the effects of Tongfu granules (通腑颗粒) on small intestinal mucosal hemoperfusion and permeability during gut ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods:** Gut I/R model was established by blocking the superior mesenteric artery (SMA) for 1 hour, and followed by restoration of SMA blood flow. Dogs were randomly divided into I/R model group and I/R treatment group (each n=8). Tongfu granules solution of Chinese medicine (0.3 g/kg) or 0.9% normal saline was given enterally to animals in the two groups respectively via a tonometric catheter immediately after blocking SMA. The diamine oxidase (DAO) activities, D-lactate contents and intestinal mucosal partial pressure of carbon dioxide (PiCO₂) were detected at 1, 6, 8, 12 and 24 hours of ischemia. Animals were sacrificed at 24 hours after ischemia, and the jejunal tissue was taken for histopathological examination. **Results:** The levels of plasma DAO, D-lactate and PiCO₂ were significantly elevated in both groups after ischemia than those before, and gradually declined as ischemia continued. The changes in intestinal parameters of hemoperfusion and permeability in Tongfu granules group were significantly lowered than those in I/R model group, and returned to the pre-injury levels at 24 hours of ischemia. The pathological examination of the intestine showed that the blood vessels in the gut submucosa were increased, there were angiectasis, congestion and a large amount of inflammatory cell infiltration in the intestinal epithelium, the intestinal epithelial cells had apoptosis and detachment and the intestinal wall was thin at early stage of gut I/R. Less pathological injuries were found in animals with Tongfu granules than those without it. **Conclusion:** Tongfu granules have a protective effect on gut with I/R injury by ameliorating hemoperfusion of intestinal tissues and function parameters, attenuating intestinal functional and pathological changes.

【Key words】 Tongfu granules; gut ischemia/reperfusion injury; intestinal mucosal partial pressure of carbon dioxide; D-lactate; diamine oxidase

基金项目: 军队“十五”指令性课题(01L081); 北京市科技计划重大项目课题(H020920050230)

作者简介: 胡 森(1959-), 男(汉族), 山东人, 博士, 研究员, 主要从事休克和 MODS 研究(Email: hs82080@yahoo.com.cn)。

肠缺血/再灌注(I/R)是严重创伤、烧伤、休克和外科大手术后常见的病理生理过程,也是诱发脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS)的重要因素^[1,2]。严重创(烧)伤、休克时,机体通过神经体液调节,减少胃肠道、肌肉、皮肤等组织的血液供应,促使全身血流重新分布,以保障心、脑等重要生命器官的血液供应^[3,4];胃肠道作为首要的“牺牲器官”,血流量减少较体循环更为显著,而且复苏后其血供恢复较其他组织滞后,导致胃肠道发生严重的缺血、缺氧及再灌注损伤^[5,6]。有效地防治严重创(烧)伤、休克后胃肠 I/R 损伤,对于保护胃肠功能、预防脓毒症和 MODS 具有重要意义。通腑颗粒是国内学者根据胃气上逆、腑气不通证理论及治则研制成功的中药复方颗粒,经动物实验与临床研究验证,在恢复胃肠动力、保护胃肠黏膜及防治微生态紊乱等方面显示了良好的治疗效果。本研究旨在观察通腑颗粒对肠 I/R 时小肠黏膜灌流及通透性的影响,进一步探讨通腑颗粒防治肠 I/R 损伤的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备及分组:健康雄性杂种犬 16 只,体重 10~14 kg,购自解放军总医院第一附属医院实验动物科,适应性饲养 1 周后实验,手术前禁食、水 18 h。氯胺酮(8 mg/kg)+速眠新 II (0.1 ml/kg)肌肉注射麻醉;无菌手术行右侧股动、静脉插管,监测平均动脉压(MAP)及静脉输液;取上腹部正中切口逐层进腹,于距 Treiz 韧带 10~15 cm 处行空肠造口,放置 TONO-16F 肠黏膜气体张力计(带肠内营养通道, Datex-Ohmeda, 芬兰),荷包缝合固定;各组动物术中均按 30 ml/h 输入质量分数为 0.9% 的氯化钠和质量分数为 5% 的葡萄糖注射液。术后 6 h 待动物完全清醒后制备肠 I/R 模型:钝性分离肠系膜上动脉(SMA)根部,夹闭 SMA 1 h 后恢复血流;还纳肠管后逐层关闭腹腔。将动物按随机数字表法分为两组,每组 8 只。I/R 模型组:夹闭 SMA 即刻经肠内营养通道滴注生理盐水 4 ml·kg⁻¹·h⁻¹; I/R 治疗组:夹闭 SMA 后经肠内营养通道给予 0.15 g/ml 的通腑颗粒溶液(北京友谊医院研制,北京长城制药厂生产),剂量为 0.3 g/kg。

1.2 指标检测及方法:分别于缺血前及缺血后 1、6、8、12 和 24 h 检测下列指标。血浆二胺氧化酶(DAO)活性采用黎君友等^[7]报道的方法测定;血浆 D-乳酸含量采用 Brandt 等的方法加以改良^[8]进行测定;肠黏膜二氧化碳分压(PiCO₂)通过插入肠腔内的 TONO-16F 肠黏膜气体张力计,与肠黏膜张力检测仪(Tonocap 型)连接而直接测定。

1.3 病理组织学检查:缺血后 24 h 静脉注射过量的质量分数为 3% 的戊巴比妥钠处死动物,取距回盲部 20 cm 处空肠组织,放入体积分数为 10% 的甲醛溶液中固定 1 周,经脱水、包埋、制片及苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织形态学改变。

1.4 统计学分析:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 10.0 统计软件,进行 *t* 检验、方差分析及相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PiCO₂(表 1):I/R 后两组 PiCO₂ 均较缺血前显著升高,以缺血 1 h 最高,恢复灌流后逐渐回落; I/R 治疗组 PiCO₂ 于缺血后 24 h 恢复至缺血前水平,且缺血后 1、6、8 和 12 h PiCO₂ 均显著低于 I/R 模型组,差异均有显著性(P 均 < 0.01)。

2.2 血浆 DAO 活性(表 2):I/R 后两组动物血浆 DAO 活性均较缺血前显著升高,但随时间的延长,DAO 活性有所下降。I/R 治疗组于缺血后 6、8、12 和 24 h 血浆 DAO 活性均显著低于 I/R 模型组,差异均非常显著(P 均 < 0.01),且于缺血后 24 h 恢复至缺血前水平。

2.3 血浆 D-乳酸含量(表 3):I/R 后两组动物血浆 D-乳酸含量均较缺血前显著升高,以缺血 1 h 达峰值,伤后 24 h 回落至缺血前水平; I/R 治疗组血浆 D-乳酸含量于缺血后 6、8 和 12 h 均显著低于 I/R 模型组(P 均 < 0.01)。

2.4 病理组织学检查:光镜下观察, I/R 模型组动物缺血后 1 h 和 6 h 小肠黏膜下血管明显增多,黏膜血管扩张、充血,并可见大量炎性细胞浸润;黏膜上皮细胞坏死、脱落,肠壁变薄。I/R 治疗组小肠黏膜和黏膜下血管以及炎性细胞浸润明显减少,黏膜上皮细胞坏死、脱落较 I/R 模型组明显减轻。

表 1 两组 I/R 犬 PiCO₂ 的变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Changes of intestinal mucosal PCO₂(PiCO₂) in dogs with gut I/R($\bar{x} \pm s, n=8$) mm Hg

组别	缺血前	缺血后 1 h	缺血后 6 h	缺血后 8 h	缺血后 12 h	缺血后 24 h
I/R 模型组	49.0±1.8	115.0±1.7*	78.0±1.3*	82.0±1.1*	71.0±1.4*	65.0±1.2*
I/R 治疗组	46.0±1.9	79.0±1.8*△	62.0±1.6*△	56.0±1.5*△	49.0±1.3*△	47.0±1.2

注:与本组缺血前比较: * $P < 0.01$; 与 I/R 模型组同时时间点比较: △ $P < 0.01$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

表 2 两组 I/R 犬血浆 DAO 活性变化 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 2 Changes of plasma DAO activity in dogs with gut I/R ($\bar{x} \pm s, n=8$)

kU/L

组别	缺血前	缺血后 1 h	缺血后 6 h	缺血后 8 h	缺血后 12 h	缺血后 24 h
I/R 模型组	0.74±0.16	1.19±0.15*	1.98±0.26*	2.08±0.26*	1.68±0.13*	1.41±0.21*
I/R 治疗组	0.69±0.21	1.28±0.17*	1.04±0.15* [△]	0.81±0.25* [△]	0.91±0.13* [△]	0.77±0.23 [△]

注:与本组缺血前比较;* $P<0.01$;与 I/R 模型组同时时间点比较; $\Delta P<0.01$ 表 3 两组 I/R 犬血浆 D-乳酸含量的变化 ($\bar{x} \pm s, n=8$)Table 3 Changes of plasma D-lactate content in dogs with gut I/R ($\bar{x} \pm s, n=8$)

μg/L

组别	缺血前	缺血后 1 h	缺血后 6 h	缺血后 8 h	缺血后 12 h	缺血后 24 h
I/R 模型组	2.48±0.83	6.26±1.24*	5.81±1.31*	5.27±1.13*	4.68±1.28*	2.75±1.04
I/R 治疗组	2.73±0.59	5.90±1.34*	3.37±1.12* [△]	3.11±0.86* [△]	2.87±0.75* [△]	2.59±0.66

注:与本组缺血前比较;* $P<0.01$;与 I/R 模型组同时时间点比较; $\Delta P<0.01$

3 讨论

研究证实,创伤、休克后体循环血流即使恢复,胃肠道仍处于低灌注状态和隐匿性休克状态,且肠道血流完全恢复需要 48 h 以后^[9],因此,创伤、休克时及复苏后肠道可出现严重的缺血、缺氧及再灌注性损伤。本研究中采用的 PiCO_2 是目前比较理想的监测肠道血液灌流的客观指标^[10]。DAO 存在于小肠黏膜上皮绒毛内,缺血性损伤后可大量释放入血,因而是小肠黏膜损伤的标志酶;D-乳酸是肠道固有的细菌产物,因其不被分解代谢,血中 D-乳酸水平能间接反映小肠通透性的改变。本研究观察到,I/R 后两组动物 PiCO_2 较缺血前显著升高,缺血后 1 h 达峰值,恢复灌注后虽逐渐回落,但一直高于缺血前;伴随着 PiCO_2 的升高,血浆 DAO 活性和 D-乳酸含量也显著增加,并存在小肠黏膜的病理损害。以上结果说明,I/R 后肠组织持续低灌注引起小肠黏膜损害和通透性增加。本研究结果还显示,肠内给予中药通腑颗粒治疗后小肠功能指标的改善程度显著优于给予生理盐水的对照组,表现为 PiCO_2 、血浆 DAO 活性和 D-乳酸水平明显降低,肠组织病理损害亦明显减轻。说明通腑颗粒能显著改善肠组织灌注及功能指标,减轻肠黏膜的病理损害,对 I/R 时小肠有保护作用。

本实验中所用通腑颗粒为首都医科大学附属北京友谊医院研制的中药制剂,由厚朴、大黄、枳实、木香等中药组成,是一种以通里攻下、清热解毒、疏肝理气、活血化瘀为主的中药方剂^[11]。根据以往的研究报告和本研究结果分析,通腑颗粒对 I/R 时小肠黏膜的保护作用机制可能是:①活血化瘀,增加肠道血流:通腑颗粒主要成分大黄具有活血化瘀的作用,研究表明大黄能显著增加失血性休克大鼠和危重病患者肠黏膜血流量,降低血液黏度,改善肠道微循环^[11]。②清热解毒,减轻黏膜炎症:大黄能显著降低

休克和脓毒症患者血浆肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 含量,减轻胃肠黏膜的炎症损害^[12]。③理气促动,改善胃肠麻痹:有研究表明,大黄能提高内毒素休克大鼠肠跨膜电位和肠道平滑肌兴奋性^[13];厚朴能改善内毒素休克时胃肠电抑制及肠麻痹^[14];木香能促进内源性胃动素的释放,加速胃的排空^[15]。通腑颗粒主要成分中含有上述 3 种中药,协同作用能显著改善胃肠动力,纠正胃肠功能紊乱。

参考文献:

- [1] Hassoun H T, Kone B C, Mercer D W, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut[J]. Shock, 2001, 15: 1-10.
- [2] Deitch E A, Xu D, Kaise V L. Role of the gut in the development of injury and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review[J]. Front Biosci, 2006, 11: 520-528.
- [3] 胡森,曹卫红,孙丹,等.卡巴胆碱对肠部分缺血/再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响[J].中国危重病急救医学, 2005, 17: 49-52.
- [4] Stallion A, Kou T D, Latifi S Q, et al. Ischemia/reperfusion: a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40: 470-477.
- [5] 曹卫红,胡林,孙丹,等.肠道部分缺血-再灌注损伤诱发多器官功能障碍综合征的实验研究[J].中华急诊医学杂志, 2003, 12: 655-657.
- [6] Hu S, Sheng Z Y. The effects of anisodamine and dobutamine on gut mucosal blood flow during gut ischemia/reperfusion[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8: 555-557.
- [7] 黎君友,吕艺,付小兵,等.二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义[J].中国危重病急救医学, 2000, 12: 482-484.
- [8] 黎君友,孙丹,吕艺,等.脓毒症大鼠小肠功能变化的研究[J].中国危重病急救医学, 2004, 16: 352-354.
- [9] 胡森,晋桦,吕艺,等.山羊低血容量性休克和复苏后胃结肠黏膜内 pH 值的变化[J].中国危重病急救医学, 1997, 9: 708-710.
- [10] 胡森,盛志勇,柳琪林,等.大鼠小肠缺血再灌注时肠内给予不同营养物质对肠黏膜吸收功能和能量代谢的影响[J].中华医学杂志, 2002, 82: 689-691.
- [11] 陈德昌,姜兴禄,李红江,等.大黄对危重病患者胃结肠黏膜血流灌注的影响[J].中国急救医学, 1999, 19: 581-584.
- [12] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等.大黄对危重病患者胃肠道的保护作用[J].中国危重病急救医学, 2000, 12: 87-90.
- [13] 陈德昌,景炳文,杨建东,等.大黄对胃肠动力学影响的基础和临床研究[J].中国危重病急救医学, 1997, 9: 411-413.

[14] 次秀丽, 王宝恩, 郭昌燕, 等. 厚朴对正常和内毒素休克大鼠胃肠电活动影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 1999, 6: 154-156.

生长抑素、胃动素水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14: 406-408.

(收稿日期: 2006-09-27 修回日期: 2006-10-20)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

盐酸纳洛酮联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死 30 例临床观察

苏耀中, 郭晓宁

(福建省三明市大田县医院, 福建 三明 366100)

【关键词】 盐酸纳洛酮; 灯盏花素; 脑梗死; 急性

中图分类号: R277.7; R242 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2006)06-0334-01

采用盐酸纳洛酮联合灯盏花素注射液治疗急性脑梗死患者 30 例, 取得较好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2002 年 8 月—2005 年 8 月收入我院的急性脑梗死(发病<48 h)患者 60 例, 诊断及神经功能缺损程度评分(NDS)均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的标准, 并经头颅 CT 证实, 按随机原则分为两组。治疗组 30 例, 男 20 例, 女 10 例; 年龄 48~74 岁, 平均(62.21±10.35)岁; 轻型(0~15 分)3 例, 中型(16~30 分)26 例, 重型(31~45 分)1 例。对照组 30 例, 男 17 例, 女 13 例; 年龄 51~72 岁, 平均(62.67±10.89)岁; 轻型 2 例, 中型 27 例, 重型 1 例。两组患者性别、年龄、并发症及病情分级比较差异均无显著性, 具有可比性。

1.2 治疗方法: 根据患者颅内压情况使用甘露醇降颅压, 并对高血压、冠心病、糖尿病患者进行对症治疗。治疗组加用盐酸纳洛酮和灯盏花素注射液; 对照组加用复方丹参注射液和低分子右旋糖酐; 两组均连续 14 d 为 1 个疗程。观察期间均不使用影响血小板功能和凝血功能的药物。

1.3 疗效判定标准: 按文献[1]标准进行评分, 分为基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化。

1.4 统计学方法: 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验和方差分析, 等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

作者简介: 苏耀中(1959-), 男(汉族), 福建德化人, 副主任医师。

表 1 两组临床疗效及神经功能改善情况比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)					NDS($\bar{x} \pm s$, 分)	
		基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	治疗前	治疗后
治疗组	30	8	13	6	2	1	15.42±6.10	4.95±5.03
对照组	30	5	7	6	10	2	15.76±5.97	8.87±6.51
统计值				$U_c = 3.84$			$t = 0.219$	$t = 2.609$
P 值				< 0.01			> 0.05	< 0.01

2 结果

2.1 临床疗效及 NDS 比较(表 1): 治疗 14 d 后, 治疗组总有效率和显效率显著高于对照组, 两组比较差异均有显著性(P 均 < 0.01)。两组治疗后 NDS 比较差异有显著性($P < 0.01$)。

2.2 不良反应: 两组在治疗过程中未出现明显不良反应。

3 讨论

β -内啡肽(β -EP)是体内作用较强的阿片肽之一, 主要集中在下丘脑-垂体轴中, 脑梗死发生时大量释放。纳洛酮通过拮抗 β -EP 所致缺血区脑血流下降, 提高脑组织供氧状态, 改善细胞能量代谢, 减轻脑缺血/再灌注损伤, 抑制花生四烯酸代谢, 调节前列腺素 I_2 (PGI_2) 和血栓素 A_2 (TXA_2) 失衡, 改善微循环^[2]; 纳洛酮还可直接作用于神经细胞, 通过抑制蛋白水解、脂质过氧化, 稳定溶酶体膜、细胞膜 Ca^{2+} 的通透性, 改善细胞水平的代谢^[3]; 抑制缺氧诱导的大脑皮质神经元细胞凋亡, 对神经元细胞具有保护作用^[4]。

灯盏花素注射液具有扩张脑动脉, 增加脑血流量, 降低血液黏度的作用^[5]; 通过促进体内纤溶活性, 抑制血小板及红细胞聚集, 阻止梗死灶进一步扩大; 清除氧自由基, 抑制组胺介质的形成或释放作用, 减轻缺氧期脑细胞的损伤程度;

明显增加脑缺血后的 ATP 酶活性以减轻脑缺血/再灌注损伤^[6]。提示盐酸纳洛酮联合应用灯盏花素注射液治疗急性脑梗死, 具有相互协同作用, 能有效抑制梗死区扩大及防止病情进展, 明显提高临床疗效, 且无不良反应。

参考文献:

- [1] 陈清荣. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-383.
- [2] 蒋晓江, 陈曼娥, 王景周, 等. 全脑缺血/再灌注时催乳素生长激素与 β -内啡肽的应变效应[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7: 132-135.
- [3] 张虹桥, 章成国, 罗韶辉. 盐酸纳洛酮治疗重症脑梗死患者的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2000, 13: 253.
- [4] 宋扬, 沈洪, 丁爱石, 等. 纳洛酮对体外培养的缺氧大鼠皮质神经元细胞凋亡的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 553-556.
- [5] 徐庆有, 李学信. 灯盏细辛注射液对高黏滞血症病人血液黏度的影响[J]. 新药与临床, 1995, 14: 233.
- [6] 张焰, 陈群, 丁浩中, 等. 灯盏花素注射液对脑缺血/再灌注沙土鼠海马 ATP 含量和 ATP 酶活性变化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 92-94.

(收稿日期: 2006-03-21)

(本文编辑: 李银平)