

LPS 炎症信号向胞内转导中起主要作用,是 LPS 的优先受体^[5]。NF- κ B 广泛存在于细胞中,具有多种转录调节作用,能参与疾病过程中多种炎症细胞因子过度表达,NF- κ B 与基因启动子和(或)增强子中特定的 κ 序列结合,启动和调控众多参与炎症过程细胞因子和炎症介质的基因表达。有研究表明,TLR 与其配体相结合后,激活 NF- κ B 移入核内,进一步使 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症介质的基因转录增强^[6-8]。

SAP 在中医学中属于“胃脘痛”、“脾心痛”等范畴。因肝失疏泄,胆汁淤滞不畅,致脾胃运化失常,痰湿内生,阳气被遏。日久湿从热化,湿热壅结,以致寒热错杂,痰瘀凝滞,腑气不通,不通则痛而发本病。大黄附子汤源自汉·张仲景《金匮要略》,由大黄、附子、细辛组方,有效成分包括大黄素、乌头碱以及细辛醚等。方中大黄性苦寒,气味重浊,泻下通便,直降下行,走而不守,可荡涤肠胃,推陈出新,通利水谷;附子、细辛性温热,散寒止痛,温运脾胃。三者合用,寒热并投,刚柔并用,可避免大黄苦寒凝滞之弊,同时增加疏通之力。中医认为肺与大肠相表里,肺失肃降,则大肠之气亦缠结不通,反之肺气悖逆加重。此时如通利大肠,使大肠腑气通畅,则能肃降肺气,缓解喘逆,肺之宣肃复常,则水道通畅,百脉和顺,诸症可解。对 SAP 本方同样具有辛开苦降、清热解毒、化痰散结之功效。使脏腑通畅,气血调和,邪去正安,危病得愈。

本研究结果显示,使用大黄附子汤对 SAP-ALI 模型大鼠进行干预后,从术后 3 h 开始血清淀粉酶、内毒素水平明显降低,肺组织病理学改变明显改善;肺组织 TLR4 从术后 3 h、NF- κ B 从术后 6 h 开始表达较 SAP-ALI 组也明显下降。推测可能由于大黄附子汤在 SAP-ALI 病程早期抑制肠道内细菌移位,减少了肠源性内毒素的产生,降低了内毒素对 TLR4 的刺激能力,随后通过抑制 NF- κ B p65 活化,

下调 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子的释放,从而减轻肺组织损伤,阻止 SAP 的病程进展。血必净注射液为目前治疗脓毒症的一线中药复方制剂,我们以其作为治疗有效的样本对照,本实验中亦显示其良好的效果。

综上所述,本实验中初步探讨了大黄附子汤对 SAP-ALI 大鼠肺组织 TLR4/NF- κ B 的影响。认为 TLR4/NF- κ B 信号通路是大黄附子汤作用于 SAP-ALI 炎症信号靶点中的一部分,其相关通路分子、基因表达网络还有待深入研究。

参考文献

- [1] 杜微,王红,张淑文,等. 全身炎症反应综合征与急性胰腺炎病情严重程度关系的探讨[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(5):279-281.
- [2] 路小光,战丽彬,曲明阳,等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(6):352-354.
- [3] Osman MO, Kristensen JU, Jacobsen NO. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotising pancreatitis in rabbits[J]. Gut,1998,43(2):232-239.
- [4] Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, et al. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection [J]. J Trauma,2003,54(1):121-130.
- [5] Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, et al. Endocytosed HSP60s use Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells[J]. J Biol Chem,2001,276(33):31332-31339.
- [6] 姚咏明, 鄢小建, 姚风华, 等. 严重腹腔感染大鼠组织 Toll 样受体 2/4 基因表达及其调节机制[J]. 中国危重病急救医学, 2003,15(11):646-650.
- [7] Musikacharoen T, Matsuguchi T, Kikuchi T, et al. NF-kappaB and STAT5 play important roles in the regulation of mouse Toll-like receptor 2 gene expression[J]. J Immunol,2001,166(7):4516-4524.
- [8] Pandey S, Agrawal DK. Immunobiology of Toll-like receptors: emerging trends[J]. Immunol Cell Biol,2006,84(4):333-341.

(收稿日期:2008-10-18 修回日期:2008-11-17)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

白细胞介素-6 调节 CD4⁺T 细胞的死亡机制

最近日本科学家发现,增强白细胞介素-6(IL-6)表达可抑制超抗原诱导激活的 CD4⁺T 细胞死亡。超抗原诱导的 CD4⁺T 细胞死亡在 IL-6 基因敲除小鼠增加,而在增强 IL-6-gp130-STAT3 信号途径的小鼠则降低。血清 γ -干扰素 (IFN- γ) 浓度与 IL-6 信号强度成反比,IFN- γ 缺乏可抑制超抗原诱导激活 CD4⁺T 细胞死亡,这些提示 IL-6 可能通过影响 IFN- γ 表达抑制 CD4⁺T 细胞死亡。有趣的是,在 IL-6 基因敲除小鼠,清除激活的 CD8⁺T 细胞,既能抑制超抗原诱导的 IFN- γ 表达增加,也能增加 CD4⁺T 细胞死亡。研究者们认为,CD8⁺T 细胞的 IL-6-gp130-STAT3 信号途径,通过抑制 IFN- γ 表达,促进超抗原诱导的 CD4⁺T 细胞死亡,可以作为治疗超抗原相关疾病的潜在靶点。

王瑞晨,编译自《Int Immunol》,2008-12-02(电子版);胡 森,审校

表 2 8 只急性草乌中毒兔假 HP 前后血细胞计数、血浆蛋白及电解质的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	HCT	TP(g/L)	Alb(g/L)	Glo(g/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
灌流前	7.4±1.5	4.4±0.8	316.9±81.8	94.1±9.0	0.32±0.05	56.3±11.2	35.6±6.2	22.2±6.1	3.6±0.8	141.3±5.6	102.2±6.1
灌流后	7.4±1.5	4.4±0.8	311.6±79.0	93.8±8.8	0.31±0.05	55.0±11.4	35.7±6.3	22.0±5.8	3.5±0.7	141.1±5.1	102.1±6.0

动物急性中毒模型建立的关键在于给药剂量,根据以往经验,取最小致死量给药较为合适。给药途径因不同毒物剂型、剂量、中毒途径及实验目的等而异。本实验中我们采用灌胃给药,此法给药剂量准确,在急性中毒实验中最为常用,且毒物吸收代谢过程类似于临床经口误服中毒者。

本实验 HP 用颈内动脉、颈外静脉插管的原因:①兔头部动、静脉系统中有丰富的侧支循环,一支动脉或静脉闭塞或循环不足,其余血管可起到代偿作用,不会对实验兔造成局灶性或弥漫性脑缺血、缺氧表现;②颈外静脉、颈内动脉易分离,血管插管较容易,操作简便。也有文献报道采用股动静脉插管建立 HP 的方法,但兔下肢动脉少,采用股动、静脉插管后可影响下肢血液循环,造成兔血液中某些指标的改变^[3]。且该手术操作难度相对较大,股动、静脉较细小,不易分离,需使用较细的导管,如兔全身肝素化不完全,则容易发生管腔栓塞,不利于 HP 的进行。

HP 无法纠正毒物已产生的病理改变,一般主张灌流开始时间越早越好,尽量选择血毒浓度达峰前开始灌流,草乌中毒极易引起心律失常^[4],且其严重程度与血毒浓度成正比^[5-6],可根据心电图表现间接判断中毒严重程度,兔草乌中毒其紊乱性心律失常出现时间一般为草乌灌胃后 1~2 h 左右,因此,我们在灌胃染毒后 1 h 开始 HP。

目前常用于急性中毒 HP 治疗的吸附剂有活性炭、吸附树脂,活性炭吸附具有广谱性、吸附速度快、吸附容量高,对中小分子物质、低极性、疏水性物质吸附能力较强,而吸附树脂对大中分子物质、脂溶性高的物质吸附性要高于活性炭^[7-8]。此外,活性炭吸

附通常是不可逆的,而树脂吸附则是可逆性吸附^[9]。本实验中采用活性炭作为吸附剂,对急性草乌中毒进行 HP 治疗,结果表明活性炭可有效清除血浆乌头碱,降低血毒浓度,减轻动物草乌中毒症状。假 HP 组动物实验过程中生命体征稳定,心电活动无异常表现,血液生物相容性检测表明本实验装置对兔血液系统无明显破坏作用。通过动物急性草乌中毒 HP 治疗实验,为临床急性草乌中毒 HP 治疗提供实验基础,同时为研究其他毒物的解毒治疗提供实验方法。HP 是一项安全有效的治疗技术与实验方法,其设备简单,技术易掌握,具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 赵初环,卢中秋,黄唯佳,等.血液净化治疗急性乌头碱中毒[J].中华内科杂志,2001,40(7):502.
- [2] 卢中秋,胡国新.乌头碱急性中毒及诊治研究现状[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(2):119-121.
- [3] Mashiah A, Marcus L, Savin H, et al. The rabbit as an animal model for haemoperfusion: surgical preparation and use[J]. Lab Anim, 1984, 18(1):26-32.
- [4] 张颖,周玉华.乌头碱中毒致心律失常 68 例临床分析[J].中国危重病急救医学,1999,11(5):319.
- [5] 李玲文,邱俏桦,吴斌.乌头碱急性中毒患者的心电图特点及意义[J].中国急救医学,2007,27(2):124-126.
- [6] 刘刚,邱俏桦,卢中秋,等.急性草乌中毒兔血浆毒性成分及组织病理学改变的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(4):198-200.
- [7] 李斌,文亮,朗中兵,等.活性炭和树脂血液灌流救治急性毒鼠强中毒的对比研究[J].中华急诊医学杂志,2003,12(9):610-612.
- [8] 孙玉汾.血液灌流治疗急性重度中毒[J].中国临床医学,2004,11(3):364-365.
- [9] 龚德华,季大玺.急性中毒的血液净化治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(3):281-284.

(收稿日期:2008-11-14 修回日期:2008-12-17)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

降钙素原能准确预测非选择性外科重症患者预后

德国学者近日一项研究回顾了 220 例术后重症监护病房(ICU)治疗或需要监测的患者,分析其降钙素原浓度与手术后发病率、致死率和住院时间的关系后发现,降钙素原浓度和结局具有非线性的对数关系。调整相关变量后,降钙素原能单独决定发病率、病死率,以及术后存活者住院时间。对发病率的分析显示,降钙素原的预测效果优于急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分和白细胞介素-6,其最佳截止点为 1.44 μg/L,敏感度为 80.8%,特异性为 80.4%。将病死率和发病率相结合进行预测时,使用降钙素原的结果不逊于其他预测指标。研究者认为,将降钙素原作为对非选择性外科重症患者预测预后的指标,还应该做进一步的测试。

王瑞晨,编译自《Shock》,2008-11-11(电子版);胡 森,审校