

• 论著 •

急性肝衰竭大鼠血清肠脂肪酸结合蛋白水平变化与胃肠功能障碍的关系

刘颖¹, 陆伟², 王春妍²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市传染病医院, 天津 300192)

【摘要】 目的 探讨急性肝衰竭(ALF)大鼠血清肠脂肪酸结合蛋白(iFABP)水平的变化,并分析其与ALF后胃肠功能障碍的关系。方法 将120只SD大鼠按随机数字表法分为对照组和模型组,再按制模后24、36、48 h分为3个亚组,每组20只。模型组腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)350 mg/kg 复制ALF大鼠模型,24 h后重复1次,直至48 h;对照组给予等量生理盐水。两组分别于制模后24、36、48 h取血4 ml,检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)的变化,用酶联免疫吸附法检测血清iFABP水平。结果 与对照组比较,模型组制模后24、36、48 h血清ALT、AST、TBil含量均明显升高[ALT(U/L)24 h: 335.9±116.4比50.2±11.9,36 h:206.5±67.2比50.2±11.5,48 h:98.4±31.5比50.3±11.8;AST(U/L)24 h:1 224.9±358.3比165.3±40.8,36 h:792.1±257.1比164.3±39.9,48 h:440.6±123.9比165.2±42.8;TBil(μmol/L)24 h:6.3±1.8比3.8±1.2,36 h:7.5±1.9比3.8±1.1,48 h:9.1±2.9比3.8±1.2],制模后24 h、36 h血清iFABP含量(μmol/L)明显升高(24 h:14.2±4.5比7.9±2.4,36 h:11.5±3.6比8.1±2.4),差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);Pearson相关性分析显示,模型组血清iFABP含量与肝功能指标ALT、AST均呈显著正相关(iFABP与ALT: $r_{24h} = 0.846$, $r_{36h} = 0.886$, $r_{48h} = 0.791$;iFABP与AST: $r_{24h} = 0.854$, $r_{36h} = 0.882$, $r_{48h} = 0.895$,均 $P < 0.01$)。结论 ALF早期血清iFABP水平显著升高,并与肝脏损伤程度和胃肠功能障碍程度呈显著正相关,这种变化可能对ALF后胃肠功能障碍的预测具有较为重要的意义。

【关键词】 肝衰竭,急性; 胃肠功能障碍; 肠脂肪酸结合蛋白

中图分类号:R256.4;R575.3 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.010

Relationship between level change of serum intestinal fatty acid-binding protein and gastrointestinal dysfunction in rats with acute liver failure LIU Ying*, LU Wei, WANG Chun-yan. * Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: LU Wei, Email: luwei1966@126.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the level change of serum intestinal fatty acid-binding protein (iFABP) and gastrointestinal dysfunction in rats with acute liver failure (ALF). Methods One hundred and twenty Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control group and model group according to random number table method; the both groups were subdivided into 24, 36 and 48 hours three subgroups (each $n = 20$). The thioacetamide (TAA) 35 mg/kg was injected into the enterocoele once and once again after 24 hours to establish the ALF model until 48 hours; in the control group, the same amount of normal saline (NS) was injected. After model formation, 4 ml blood was taken from every group at 24, 36, 48 hours to detect the changes of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBil). The concentration of serum iFABP was measured by enzyme linked immunosorbent assay. Results Compared with the control group, the serum ALT, AST, TBil levels at 24, 36, 48 hours in ALF rats were increased obviously [ALT (U/L) 24 hours: 335.9±116.4 vs. 50.2±11.9, 36 hours: 206.5±67.2 vs. 50.2±11.5, 48 hours: 98.4±31.5 vs. 50.3±11.8; AST (U/L) 24 hours: 1 224.9±358.3 vs. 165.3±40.8, 36 hours: 792.1±257.1 vs. 164.3±39.9, 48 hours: 440.6±123.9 vs. 165.2±42.8; TBil (μmol/L) 24 hours: 6.3±1.8 vs. 3.8±1.2, 36 hours: 7.5±1.9 vs. 3.8±1.1, 48 hours: 9.1±2.9 vs. 3.8±1.2], the serum iFABP levels (μmol/L) at 24 hours and 36 hours in ALF rats were increased obviously (24 hours: 14.2±4.5 vs. 7.9±2.4, 36 hours: 11.5±3.6 vs. 8.1±2.4, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The straight line correlation analysis demonstrated positive correlation between the serum levels of iFABP and the damage of liver function (between iFABP and ALT: $r_{24h} = 0.846$, $r_{36h} = 0.886$, $r_{48h} = 0.791$; between iFABP and AST: $r_{24h} = 0.854$, $r_{36h} = 0.882$, $r_{48h} = 0.895$, all $P < 0.01$). Conclusion The serum iFABP levels in the ALF rat show significant increase, which is highly relevant to liver damage and degree of gastrointestinal dysfunction. Therefore, at the early stage after ALF, the level of serum iFABP may play an important role in the early prediction of the gastrointestinal dysfunction.

【Key words】 Acute liver failure; Gastrointestinal dysfunction; Intestinal fatty acid-binding protein

基金项目:天津市应用基础及前沿技术项目(08JCYBJC11300)

通信作者:陆伟,Email:luwei1966@126.com

作者简介:刘颖(1983-),女(汉族),河北省人,硕士研究生。

急性肝衰竭(ALF)是一种严重的临床综合征,由大面积肝细胞坏死引起,以进展迅速的肝性脑病及严重的肝功能损害为特点,临床上伴有明显的胃

肠功能障碍,且一旦出现胃肠功能衰竭,病死率在 90%以上。故寻找胃肠功能衰竭指标、及早发现胃肠功能障碍是防止病情发展的关键。本研究旨在通过观察 ALF 大鼠血清脂肪结合蛋白(iFABP)水平变化,分析其与 ALF 后胃肠功能障碍之间的关系及其临床意义,从而为 ALF 后胃肠功能障碍的早期预测提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备:清洁级健康 8 周龄 SD 大鼠 120 只,雌雄各半,体重 220~250 g,购自天津市放射治疗研究所实验动物中心〔动物合格证号:SCXK(津)2005-0001〕。按随机数字表法均分为对照组和模型组,再按术后 24、36、48 h 分为 3 个亚组,每组 20 只。模型组腹腔注射硫代乙酰胺(TAA) 350 mg/kg,对照组腹腔注射等量生理盐水,24 h 后重复 1 次,至 48 h 制模完成。

1.2 检测指标及方法:两组分别于制模后 24、36、48 h 各取 20 只大鼠内眦静脉血 4 ml,采用全自动生化分析仪测定肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)的变化;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 iFABP 水平(试剂盒由天津世纪科华医学科技有限公司提供)。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 *t* 检验,采用 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能变化(表 1):与对照组比较,模型组大鼠各时间点 ALT、AST、TBil 均明显升高,以 AST 升高更明显,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),且 ALT、AST、TBil 水平随时间呈逐渐降低趋势。

表 1 两组大鼠不同时间点 ALT、AST、TBil 及血清 iFABP 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	动物数	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	iFABP ($\mu\text{mol/L}$)
对照	24 h	20	50.2±11.9	165.3±40.8	3.8±1.2	7.9±2.4
	36 h	20	50.2±11.5	164.3±39.9	3.8±1.1	8.1±2.4
	48 h	20	50.3±11.8	165.2±42.8	3.8±1.2	8.1±2.2
模型	24 h	20	355.9±116.4*	1 224.9±358.3*	6.3±1.8*	14.2±4.5 ^b
	36 h	20	206.5±67.2*	792.1±257.1*	7.5±1.9*	11.5±3.6 ^b
	48 h	20	98.4±31.5*	440.6±123.9*	9.1±2.9*	10.4±2.9

注:与对照组同期比较,* $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

2.2 血清 iFABP 含量变化(表 1):与对照组比较,模型组 24 h、36 h 血清 iFABP 含量明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),随后其含量逐渐降

低,48 h 时模型组与对照组已无明显差异。

2.3 血清 iFABP 与 ALT、AST 的相关性(表 2):直线相关性分析显示,模型组血清 iFABP 与 ALT、AST 之间呈显著正相关关系(均 $P < 0.01$),且随肝功能障碍的逐渐改善,iFABP 水平呈降低趋势。

表 2 模型组 20 只大鼠不同时间点 iFABP 与 ALT、AST 的相关性分析

制模后时间	ALT		AST	
	r 值	P 值	r 值	P 值
24 h	0.846	0.002	0.854	0.002
36 h	0.886	0.001	0.882	0.001
48 h	0.791	0.006	0.895	0.000

3 讨论

胃肠道是消化食物及吸收营养物质的场所,肠道黏膜又是全身代谢最活跃的组织之一。目前认为,肠黏膜低灌注、中性粒细胞聚集激活、氧自由基损伤及细胞因子过度释放为肠黏膜的主要致病因素^[1],由此导致的肠道黏膜屏障功能损伤、肠黏膜通透性增高、肠内细菌移位、肠源性内毒素血症以及由此触发的炎症反应,成为导致全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因之一^[2]。因此,一旦发生肠黏膜屏障功能衰竭,引起胃肠功能障碍,病死率较高。亦有学者观察到在胃肠黏膜上皮细胞无明显变化时,黏膜下已可见小动脉痉挛、淤血、血栓形成,所以通过对胃肠黏膜缺血程度的监测可以反映肠黏膜通透性^[3],从而对进一步预测 ALF 的发展及转归有重要意义。

已发现脂肪酸结合蛋白(FABP)至少存在 9 种不同的类型,其中 iFABP 具有组织特异性,仅存在于肠道绒毛顶端成熟细胞的细胞质中,由于肠绒毛处血流为逆流交换机制,所以当肠缺血时,维持顶端的氧分压明显下降,从而导致肠绒毛顶端细胞坏死,其内的 iFABP 即经门静脉和乳糜管释放入血^[4-6],是哺乳动物胃肠道黏膜组织细胞液中独有的一种低相对分子质量蛋白质。在正常情况下,iFABP 在血清中的含量微乎其微;当小肠缺血时,肠黏膜对缺血状态比较敏感,黏膜绒毛最先受累,iFABP 较早释放入血,因此 iFABP 升高是反映早期肠缺血的指标^[3,7],iFABP 的特异性和敏感性使其较其他血清标志物能够更为敏感地反映肠道缺血情况^[8]。

本研究结果显示,ALF 后大鼠血清 iFABP 水平显著升高,其机制可能是 ALF 后大鼠肠道黏膜缺血、缺氧,胃肠绒毛顶端细胞受到损害,iFABP 释放入血所致;模型组血清 iFABP 水平显著高于对照

组,且与 ALT、AST 水平呈正相关,提示 ALF 时大鼠肝脏功能损伤越严重,胃肠道黏膜缺血损害越重;随着肝功能的改善,iFABP 水平可逐渐恢复正常,可能提示肠道黏膜缺血改善,肠道屏障逐渐修复。

综上所述,监测血清 iFABP 水平有助于了解 ALF 患者胃肠黏膜受损情况,可能对 ALF 后胃肠功能障碍的早期预测有较重要意义。

参考文献

[1] 刘瑞林,张嘉,吴薇,等.大黄素对肠缺血/再灌注损害保护作用的实验研究.中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):45-47.

[2] 冯喆,张淑文.尿乳糖/甘露醇比值与肠脂肪酸结合蛋白检测对脓毒症肠壁损伤的临床意义.中国危重病急救医学,2009,21(8):470-473.

[3] 武继军,杨惠玲,靳慧涛,等.休克肠中胃肠缺血的评价.中国危

重病急救医学,2007,19(8):505-506.

[4] 曾祥泰,徐智,凌晓锋.急性缺血性肠疾病的早期诊断研究进展.中国现代普通外科进展,2007,10(5):438-441.

[5] Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. Curr Surg, 2006,63(5):322-325.

[6] Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, et al. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. World J Surg, 2009, 33(7): 1374-1383.

[7] Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. Clin Chim Acta, 2005,352(1-2):15-35.

[8] Ono T. Studies of the FABP family; a retrospective. Mol Cell Biochem, 2005,277(1-2):1-6.

(收稿日期:2010-09-28)
(本文编辑:李银平)

• 病例报告 •

血液透析联合血液灌流治疗挤压综合征合并肾衰竭 3 例

刘国庆

(吉林省九台市人民医院肾内科,吉林 九台 130500)

【关键词】 血液透析;血液灌流;挤压综合征;肾衰竭;急性

中图分类号:R642 文献标识码:B DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.011

综合国内外资料,挤压综合征导致急性肾损伤的病死率较高。本院近年来采用血液透析(HD)联合血液灌流(HP)救治该病疗效显著,报告如下。

1 病历简介

1.1 例 1:患者男性,27 岁,因火车撞伤 3 h 入院。查体:体温(T)35.6℃,脉搏(P)112 次/min,血压(BP)98/65 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),意识清,心、肺、腹未见异常,右上、下肢肿胀伴大面积瘀青及擦伤,指(趾)末梢肿胀青紫。诊断:大面积软组织挫伤、四肢末梢 I 度冻伤。予以抗炎、输液、营养支持及对症治疗。患者入院后 3 d 内无尿;白细胞计数(WBC)14.7 × 10⁹/L,红细胞(RBC)3.5 × 10¹²/L,血红蛋白(Hb)8.9 g/L,尿素氮(BUN)18.2 mmol/L,肌酐(Cr)587.2 μmol/L,血钾 6.7 mmol/L,尿蛋白(+++)。诊断:挤压综合征;急性肾衰竭(少尿期);高钾血症。立即给予下肢间断筋膜切开引流术,股静脉插管双腔管,行 HD 联合 HP,每日 1 次,5 d 后尿量恢复正常,各项生化指标检查正常,停止治疗,住院 19 d 后出院。

1.2 例 2:患者男性,38 岁,因煤矿事故被埋压、挤伤 6 h,救出后入院。查体:BP 95/70 mm Hg, P 108 次/min,呼吸频率(RR)32 次/min,意识清,肺部叩诊实音,呼吸音消失,腹平软,全腹轻度压痛,双下肢大面积肿胀、瘀青,X 线片显示左后肋第 7~9 肋骨骨折,气气胸;左下肢胫腓骨骨折。入院后立即行左侧胸腔闭式引流术,引出血性液体 800 ml,4 h 后行左小腿钢板内固定术。患者入院后无尿;实验室检查:Cr 626.5 μmol/L, BUN 17.6 mmol/L,血钾 6.3 mmol/L。诊断:挤压综合征;急性肾衰竭(少尿期);高钾血症。立即行股静脉插管及 HD 联合 HP,每日 1 次,3 d 后尿量约 700 ml,7 d 后尿量恢复正常,生化指标检查正常。

1.3 例 3:患者男性,28 岁,因煤矿事故被埋压、挤伤 6 h,救出后入院。查体:BP 120/85 mm Hg, P 78 次/min,胸腹查体未见异常,双下肢大面积瘀青、肿胀。予以输液、抗炎及营养支持治疗。入院后 2 d 出现双下肢肿胀、瘀青加重,少尿,Cr 326.4 μmol/L, BUN 10.2 mmol/L,血钾 5.7 mmol/L,尿蛋白(++)。诊断:挤压综合征;急性肾衰竭(少尿期);高钾血症。立即行双下肢筋膜间断切开引流术及 HD 联合 HP,4 d 后尿量恢复正常,生

化指标检查正常,继续治疗。

2 讨论

挤压综合征时可出现低血容量休克、高钾血症、高尿酸血症及凝血功能障碍等并发症,最严重的是急性肾衰竭。有研究报道,采用连续性肾脏替代治疗横纹肌溶解急性肾衰竭,可使患者血 Cr、BUN 和肌红蛋白显著下降^[1]。

HD 在患者高分解代谢状态下能够清除体内滞留的代谢废物,同时又纠正了水、电解质紊乱及酸碱失衡。HP 能有效清除患者体内的内毒素与炎症介质,减轻或防止炎症反应,切断炎症“瀑布效应”,改变炎症反应过程,从而有效控制疾病进展^[2]。不仅如此,HP 治疗挤压综合征的可能机制还包括清除肌红蛋白。普通 HD 主要以弥散方式清除溶质,对肌红蛋白的清除率低。而 HP 则能有效清除肌红蛋白,加速肾功能恢复^[1-2]。

参考文献

[1] 沈波,张薇.持续性肾脏替代治疗抢救横纹肌溶解急性肾功能衰竭.中国危重病急救医学,2005,17(10):637-638.

[2] 江建强,马国英.血液净化治疗多器官功能障碍综合征.中国危重病急救医学,2006,18(4):245.

(收稿日期:2010-12-05)
(本文编辑:李银平)

作者简介:刘国庆(1969-),男(汉族),河北省人,副主任医师。