论著

文章编号:1000-5404(2008)21-1988-06

肾上腺切除大鼠冲击伤后天然免疫功能的变化及其与模式识别受体的关系

杨 策,周琳琳,严 军,王海燕,周建云,刘 庆,程 英,崔 莉,蒋建新 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所第四研究室,全军交通医学研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

摘 要:目的 下丘脑-垂体-肾上腺轴分泌的神经内分泌激素对天然免疫功能具有重要调控作用。本研究通过切除大鼠双侧肾上腺,观察冲击伤对大鼠主要天然免疫学指标的影响及其与模式识别受体表达的关系。**方法** Sprague-Dawley成年大鼠在肾上腺切除7 d后遭受中度冲击伤,观察外周血白细胞数目,腹腔巨噬细胞吞噬大肠杆菌功能、肝脏、肺脏和肠系膜淋巴结细菌移位以及肺组织肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的变化,进而检测肺组织SR-A、CD14、TLR4 mRNA的表达。**结果** 肾上腺切除抑制冲击伤后外周血白细胞减少,腹腔巨噬细胞吞噬功能减弱,肝、肺、肠系膜淋巴结细菌移位以及肺组织TNF-α分泌在肾上腺切除后也进一步增强。肺组织SR-A、CD14、TLR4 mRNA在肾上腺切除后减少,并伴有显著的炎症反应和组织损伤。**结论** 肾上腺激素能增强创伤后机体的天然免疫反应,且与SR-A、CD14、TLR4介导密切有关。

关键词: 肾上腺切除;激素;模式识别受体;内毒素;创伤和损伤

中图法分类号: R392.3; R642.02; R699.3 **文献标识码:** A

Effects of adrenalectomy on innate immune responses in rats following blast injury

YANG Ce, ZHOU Lin-lin, Yan Jun, WANG Hai-yan, ZHOU Jian-yun, LIU Qing, CHEN Ying, CUI Li, JIANG Jian-xin (State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 4, Institute for Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective The regulation of neuroendocrine hormones on the innate immune responses remains controversial. This report investigated whether the adrenal-derived hormones directly enhanced the innate immune responses and alternation of main pattern recognition receptors in adrenalectomized rats following blast injury. Methods Bilateral adrenalectomy was performed on Sprague-Dawley adult rats, who inflicted with mild blast wave injury in 7 d later. Peripheral blood leukocyte counting, macrophage phagocytosis, bacterial translocation (BT) in lungs, livers and mesenteric lymph nodes (MLN) were measured and analyzed, and TNF-α level in the lung tissue was detected. The mRNA expressions of scavenger receptor-A (SR-A), CD14 and Toll like receptor-4 (TLR-4) were assessed with RT-PCR. Results After blast injury, the number of peripheral leukocytes was decreased ($P<0.05$), and the phagocytosis of peritoneal macrophages was increased ($P<0.05$), which were both reversed by adrenalectomy ($P<0.05$). The gut-derived BT, TNF-α secretion were elevated in adrenalectomized rats ($P<0.05$). Furthermore, the mRNA levels of SR-A, CD14 and TLR-4 in lung tissues of adrenalectomized rats were all decreased significantly. Adrenalectomized rats showed enhancement of inflammatory responses and severe tissue injuries. Conclusion Our data strongly indicate that the adrenal hormones can enhance the innate immune responses to the blast wave injury, at least partially *via* SR-A, CD14 and TLR-4.

Key words: trauma; neuroendocrine response; innate immune; adrenalectomy

创伤是当前青壮年致死、致残的首要疾患。随着院前急救和重症监护水平的提高以及大量对症药物的问世,伤后即刻致死得到有效控制,因免疫功能障碍所致并发症成为创伤患者的主要致死原因[1]。已有研究证实,免疫刺激,如细菌及毒素、神经内分泌激素参与对免疫反应的抑制[2,3]。在严重创伤后免疫功能失调及感染并发症的发生中,神经内分泌系统和免疫系统之间存在着复杂的交互作用。神经内分泌对于免疫

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2005CB522602);全军"十一五"科技攻关项目(06G080)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China(973 Program, 2005CB522602) and the Tackling Project of the "Eleventh Five-Year Plan" for Sci & Tech Project of PLA (06G080)

作者简介:杨 策,男,山西省大同市人,博士,助理研究员,主要从事创伤基础方面的研究。E-mail:yangce@mail.tmmu.com.cn
通信作者:蒋建新,电话:(023)68757401,E-mail:jiangjx@cta.cq.cn

收稿日期:2008-06-06;修回日期:2008-07-24

和炎症反应的调控主要通过下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal,HPA)轴和交感肾上腺髓质系统实现。近年发现,糖皮质激素的浓度和作用时间与激素的免疫效应密切相关,而非仅仅表现为免疫抑制。体外研究表明,低剂量皮质酮、去甲肾上腺素和肾上腺素能够增强腹腔巨噬细胞的吞噬和趋化功能,增加细胞因子分泌[4,5]。适度应激能够明显增强 T 淋巴细胞的功能[6]。因此,创伤早期适度的神经内分泌反应可能通过增强机体免疫功能以保护宿主防御继发性感染。

肾上腺是 HPA 轴和交感肾上腺髓质系统的共同效应器官。本研究通过大鼠双侧肾上腺切除模型,观察创伤后神经内分泌反应对白细胞数目、组织巨噬细胞吞噬、细菌移位以及 TNF-α 分泌的影响,检测模式识别受体——清道夫受体 A(scavenger receptor A,SR-A)、CD14、Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)的表达变化,旨在深入揭示创伤早期神经内分泌反应对天然免疫的调控作用,以期为防治创伤后感染、促进创伤患者康复提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物和分组

选用 144 只成年 SD 大鼠,雌雄不拘,体质量 200 ~ 250 g(本院实验动物中心提供)。分为假手术组(Sham,48 只)、冲击伤组(blast injury group,BI,48 只)、冲击伤 + 肾上腺切除组(BI + ADX,48 只)。冲击伤组(1、5、10、24、48、72 h)和冲击伤 + 肾上腺切除组(1、5、10、24、48、72 h)各时间点 8 只动物,于实验时间点前死亡的动物以同种致伤大鼠替补。

1.2　动物模型复制

1.2.1　双侧肾上腺切除(adrenalectomy,ADX)　在严格无菌条件下,用 10% 水合氯醛麻醉大鼠(300 mg/kg)后,经双侧肋脊角切口暴露双侧肾上腺并摘除。假手术组和冲击伤组除未切除肾上腺外,其余手术操作同肾上腺切除组。术后饮用含 5% 葡萄糖的生理盐水,术后 7 d 后进入实验。

1.2.2　冲击伤模型　将已适应环境的清醒大鼠布放于专用鼠笼内,随后同时置于 BST-1 型大型生物激波管内,生物学参数为正向超压峰值(372.56 ± 23.76)kPa。在同一致伤条件下复制中度冲击伤。所有冲击伤实验均于 08:30 完成。

1.3　外周血白细胞计数

为测定白细胞数目对创伤应激的敏感性,动物在伤后相应时间点经颈动脉快速取血,放入肝素化 EP 管内。于血细胞计数仪(F800, Sysmex,McGaw Park,日本)上测定白细胞数。

1.4　腹腔巨噬细胞分离和培养

腹腔巨噬细胞(PMφ)灌洗参照文献[4]的方法进行。PMφ 在 24 孔培养板以含 10% 热灭活胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养。在 37 ℃、5% CO_2 孵箱培养 2 h,以 0.01 mol/L D-Hanks 液漂洗,弃去未贴壁细胞。台盼蓝拒染实验和瑞氏染色分别显示,PMφ 活力和纯度均大于 90%。PMφ 在 37 ℃、5% CO_2 孵箱培养过夜。

1.5　腹腔巨噬细胞吞噬功能测定

PMφ 在 0.01 mol/L D-Hanks 液漂洗后,以 RPMI1640 培养基重悬。随后加入 50 μl 红色荧光 PET16 标记的灭活大肠杆菌(2×10^8 ml^{-1})。混匀后,37 ℃ 孵育 30 min。以冰冷 0.01 mol/L D-Hanks 液洗去未吞噬的细菌颗粒。2% 戊二醛固定后,在激光共聚焦显微镜下计数 200 个 PMφ,计算吞噬率和吞噬指数。

吞噬率 = 吞噬细菌的细胞数/吞噬细胞总数 × 100%

吞噬指数 = 吞噬细菌颗粒总数/吞噬细菌的巨噬细胞数 × 100%

1.6　肝、肺、肠系膜淋巴结菌落观察

于伤后相应时间点在无菌条件下分别收集约 0.2 g 肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node,MLN)、肝、肺组织,称量后在含有无菌 PBS 稀释液的匀浆器内匀浆,制成组织匀浆液并取 100 μl 涂于血琼脂细菌培养板,同时涂布等量 PBS 稀释液作对照,以排除稀释液污染造成的假阳性。置于细菌培养箱内培养 48 h 后,计算各组细菌移位率。按国际上通用标准,每克脏器组织菌落数 > 100 个菌落形成单位(CFU)为细菌移位阳性。

1.7　肺组织 TNF-α 测定

肺组织匀浆按常规方法提取,匀浆液于 4 ℃,12 000 × g 离心 15 min,收集上清。蛋白浓度以 Bradford 蛋白检测试剂盒(建成生物公司, 南京)定量。TNF-α 测定严格按试剂盒(晶美生物公司,北京)说明书操作,以样品吸光度值计算 TNF-α 浓度。

1.8　SR-A mRNA、CD14 mRNA 和 TLR4 mRNA 检测

mRNA 以 RT-PCR 检测。组织总 RNA 按 RNA 提取试剂盒(Omega, 美国)说明提取。引物(表 1)由上海生物工程公司合成。二步法逆转录反应参照试剂盒(TaKaRa, 日本)方法进行。1 μg RNA 加入反应体系至总体积为 15 μl。扩增过程为 94 ℃ 预变性 2 min,94 ℃ 变性 60 s,60 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 8 min,循环 35 次。扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶上电泳,以 Quantity One 软件分析光密度值。

表 1　模式识别受体基因 PCR 引物

基因	序列	长度
SR-A	上游:5′-GTCGGGCAAACAGGGAAGAT-3′ 下游:5′-CTGCGAGCCCTTTTTACTACCA-3′	250 bp
CD14	上游:5′-CGCTCAATCTATCTTTCACTGGG-3′ 下游:5′-GCCATCTTGATTGTCCTTCCTTA-3′	389 bp
TLR4	上游:5′-CATCAGTGTATCGGTGGTCAGTGT-3 下游:5′-GGGCACTCCTTCTTCTAAATTCTT-3′	205 bp
GAPDH	上游:5′-GCAAGTTCAATGGCACAGTCAAGG-3′ 下游:5′-TGGATGCAGGGATGATGTTCTGG -3′	471 bp

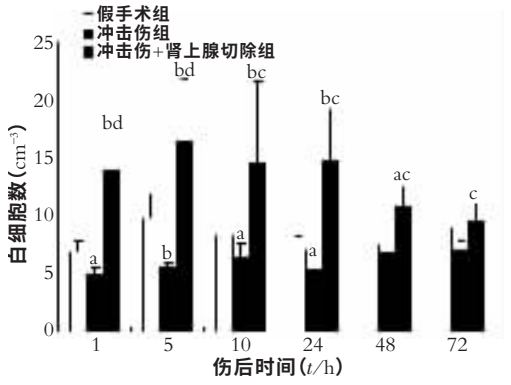
1.9　统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 统计软件进行单因素方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　ADX 大鼠冲击伤后外周血白细胞数目的变化

冲击伤组白细胞数目减少，伤后 1 h 数目减少最显著，72 h 内均保持在较低水平。冲击伤 + 肾上腺切除组外周血白细胞数目高于同时相冲击伤组和假手术组（$P<0.05$，$P<0.01$），且以伤后 5 h 最显著（$P<0.01$，图 1）。提示肾上腺切除后受损的神经内分泌反应可能影响外周血白细胞趋化功能。



a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与假手术组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与冲击伤组比较

图 1　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠外周血白细胞数目的影响

2.2　ADX 大鼠冲击伤后腹腔巨噬细胞吞噬功能变化

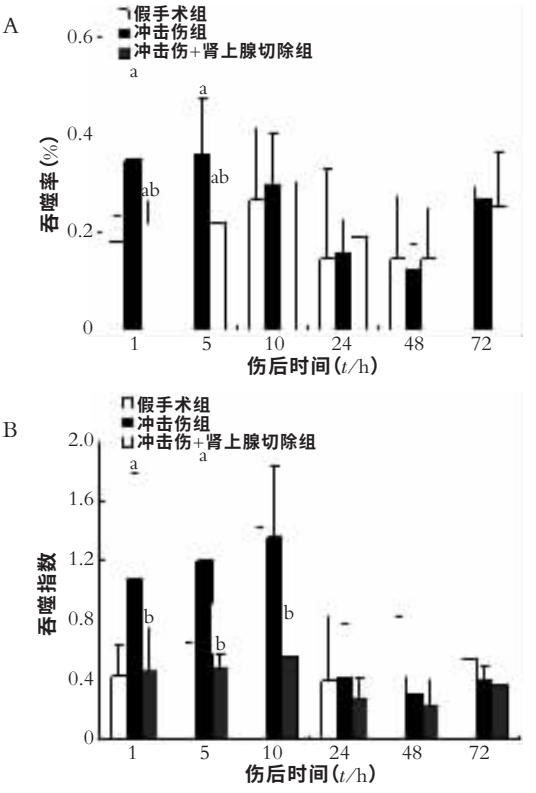
腹腔巨噬细胞吞噬功能在冲击伤组明显增加，吞噬率和吞噬指数在伤后 1、5 h 显著高于假手术组（$P<0.05$），随后逐渐回落到假手术组水平。合并肾上腺切除后，巨噬细胞吞噬率和吞噬指数在伤后 1、5 h 均低于同时相冲击伤组（$P<0.05$，图 2）。结果表明，冲击伤后巨噬细胞增强的吞噬功能在切除肾上腺后受到显著抑制，一定程度吞噬功能的恢复可能与 HPA 轴受损后外周细胞因子的释放有关。

2.3　ADX 大鼠冲击伤后细菌移位

冲击伤后肝、肺和肠系膜淋巴结均可发现细菌菌落生长，且以肠系膜淋巴结较明显（$P<0.05$，$P<0.01$），伤后 1 h 组即有细菌出现，肝脏和肺脏菌落数较少。合并肾上腺切除后，肝脏、肺脏和肠系膜淋巴结菌落数显著高于冲击伤组，且以伤后 10～24 h 最为明显（$P<0.01$，图 3），但在外周血培养未见细菌生长。

2.4　ADX 大鼠冲击伤后肺组织 TNF-α 分泌的变化

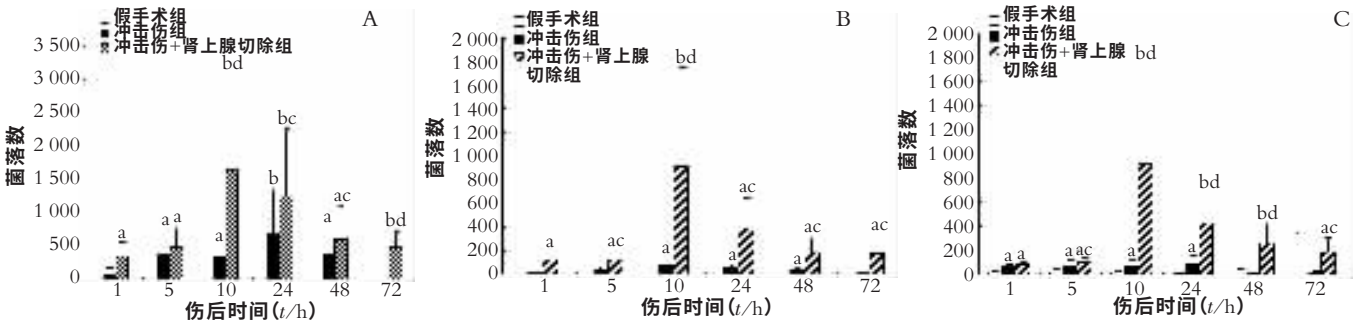
冲击伤后，肺组织 TNF-α 水平明显升高，高峰时间在伤后 1～5 h。合并肾上腺切除后肺组织 TNF-α 水平进一步显著升高，且在伤后 5 h 达到峰值（$P<0.01$，图 4）。



A：腹腔巨噬细胞吞噬率；B：腹腔巨噬细胞吞噬指数

a：$P<0.05$，与假手术组比较；b：$P<0.05$，与冲击伤组比较

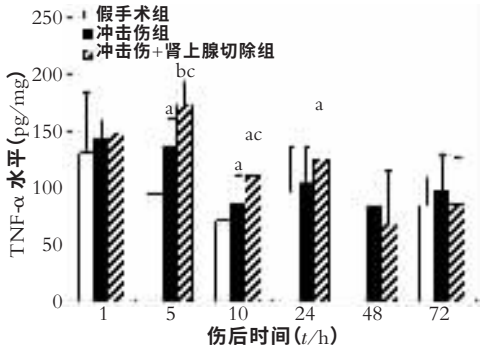
图 2　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响



A：肝脏；B：肺脏；C：肠系膜淋巴结

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与假手术组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$ 与冲击伤组比较

图 3　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠肝、肺和肠系膜淋巴结细菌移位的影响

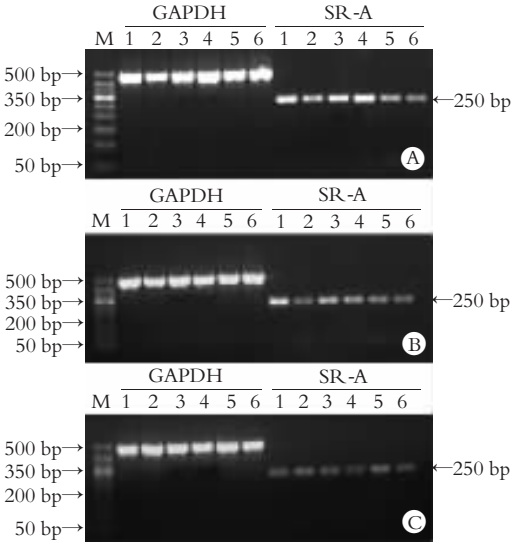


a:$P<0.05$, b: $P<0.01$, 与假手术组比较; c:$P<0.05$,与冲击伤组比较

图 4　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠肺组织 TNF-α 分泌的影响

2.5　ADX 大鼠冲击伤后肺组织 SR-A、CD14 和 TLR4 表达变化

2.5.1　SR-A mRNA 的表达　　SR-A mRNA 在冲击伤后表达减少(0.34 ± 0.12),与假手术组(0.55 ± 0.02)比较,伤后 10 h 表达量减少最明显。合并肾上腺切除后 SR-A mRNA 进一步减少,在观察时间内,SR-A mRNA 表达[(0.35 ± 0.07) ~ (0.26 ± 0.11)]低于同时相冲击伤组[(0.47 ± 0.04) ~ (0.34 ± 0.12)]和假手术组[(0.65 ± 0.05) ~ (0.39 ± 0.02),图 5]。



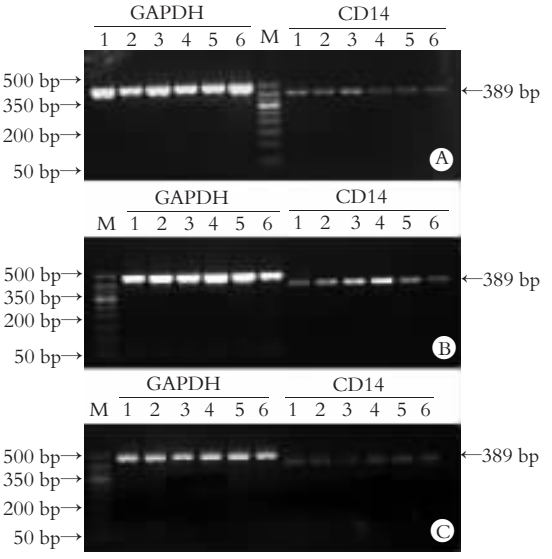
A: 假手术组; B: 冲击伤组; C: 冲击伤 + 肾上腺切除组

M: 标准; 1: 1 h; 2: 5 h; 3: 10 h; 4: 24 h; 5: 48 h; 6: 72 h

图 5　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠肺组织 SR-A 表达的影响

2.5.2　CD14 mRNA 表达　　CD14 mRNA 在冲击伤后表达增加,合并肾上腺切除后,CD14 mRNA 表达减少,在伤后 72 h 内,光密度值[(0.30 ± 0.08) ~ (0.24 ± 0.10)]低于同时相冲击伤组[(0.45 ± 0.09) ~ (0.35 ± 0.07)]和假手术组[(0.37 ± 0.06) ~ (0.24 ± 0.08),图 6]。

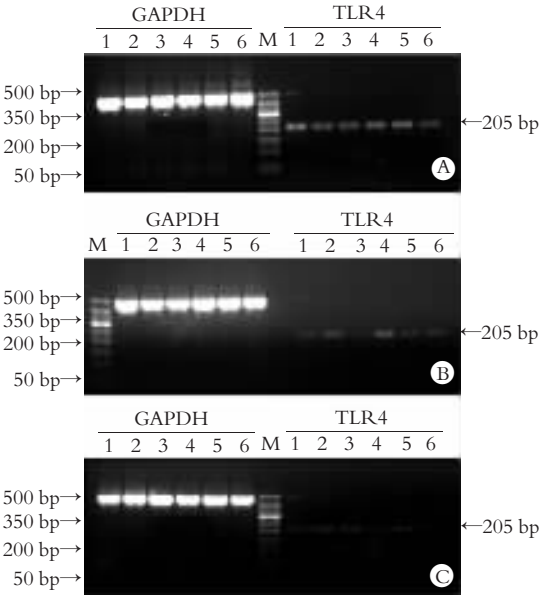
2.5.3　TLR4 mRNA 表达　　TLR4 mRNA 在冲击伤后表达减少,肾上腺切除后 TLR4 mRNA 表达进一步减少,光密度值[(0.17 ± 0.03) ~ (0.12 ± 0.03)]低于冲击伤组[(0.45 ± 0.09) ~ (0.35 ± 0.07)]和假手术组[(0.25 ± 0.03) ~ (0.21 ± 0.03),图 7]。



A: 假手术组; B: 冲击伤组; C: 冲击伤 + 肾上腺切除组

M: 标准; 1: 1 h; 2: 5 h; 3: 10 h; 4: 24 h; 5: 48 h; 6: 72 h

图 6　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠肺组织 CD14 表达的影响



A: 假手术组; B: 冲击伤组; C: 冲击伤 + 肾上腺切除组

M: 标准; 1: 1 h; 2: 5 h; 3: 10 h; 4: 24 h; 5: 48 h; 6: 72 h

图 7　冲击伤后双侧肾上腺切除对大鼠肺组织 TLR4 表达的影响

3　讨论

神经内分泌反应在创伤后免疫和炎症反应中发挥着重要调控作用。肾上腺激素-糖皮质激素、肾上腺素和去甲肾上腺素直接参与对免疫细胞活性的调控[7]。近年发现,神经内分泌系统通过与免疫系统间的密切交互作用,维持炎症反应时机体内环境稳定。既往研究表明,感染过程中,神经内分泌反应对于免疫反应具有抑制效应[8],然而,神经内分泌反应对创伤早期非

感染条件下免疫功能的调控机制仍未完全阐明。本研究采用双侧肾上腺切除方法,观察神经内分泌轴在天然免疫和炎症反应中的作用,旨在深入揭示神经内分泌对免疫反应的调控机制,从而为防治创伤并发症,降低伤死、伤残率提供新的依据。

趋化、吞噬是免疫细胞执行天然功能的重要环节,且是非特异性免疫反应的基础。免疫细胞迁移并聚集到炎症病灶,分泌多种细胞因子以实现对外来细菌和异物的清除[9]。本研究结果显示,外周血白细胞数目在冲击伤组减少,病理学观察到白细胞在肺组织损伤区域的浸润、聚集。合并肾上腺切除后,外周血白细胞数目减少受到显著抑制。Dhabhar 等[10]也报道,急性束缚应激时肾上腺应激激素是白细胞从外周血向其他器官(皮肤、淋巴结、骨髓)分布的重要介质。因此,肾上腺激素可能对外周血白细胞的趋化具有关键调控作用。此外,巨噬细胞经过趋化和黏附以吞噬方式参与对细菌和异物的清除并且获得免疫记忆。结果显示,冲击伤组腹腔巨噬细胞对灭活大肠杆菌的吞噬功能增强,与大鼠腹腔巨噬细胞在一定剂量的皮质酮、肾上腺素刺激后吞噬功能变化相一致[4,5]。其他研究也发现,儿茶酚胺能增加壁虎和小鼠巨噬细胞的吞噬活性。结果进而显示,在合并肾上腺切除后,腹腔巨噬细胞的吞噬功能显著减弱,表明肾上腺激素参与创伤机体对细菌和毒素的清除[11]。

细菌移位是细菌从胃肠道迁移到无菌组织,如肝、肺、肠系膜淋巴结等器官的过程,与手术后脓毒症的发生密切相关[12]。细菌移位检测结果显示,肾上腺切除能够显著增加肠源性细菌移位至肠系膜淋巴结、肝脏和肺脏,且在伤后 10 h,肠系膜淋巴结菌落数最多。表明除创伤应激所致缺血缺氧外,肠黏膜屏障的完整性也有赖于神经内分泌激素的参与。类似研究发现,注射外源性褪黑激素能够显著抑制肠道缺血再灌注损伤后的细菌移位[13]。究其原因,可能是巨噬细胞趋化、吞噬活性等在肾上腺切除后受到显著抑制,导致肠源性细菌感染和肺组织炎性损伤加重。

机体损伤早期,神经内分泌激素能通过促进细胞因子和炎症介质的分泌增强免疫功能[14]。本研究结果显示,TNF-α 分泌在冲击伤组增加。其他研究表明,去甲肾上腺素能刺激多种细胞因子的分泌,内源性肾上腺素和去甲肾上腺素可刺激 IL-1 分泌;体外实验显示,低剂量皮质酮、肾上腺素能刺激大鼠腹腔巨噬细胞 TNF-α 分泌[4,5]。因此,一定剂量的激素能够促进机体 TNF-α 分泌,增强宿主对感染的防御功能。然而,合并肾上腺切除后,肺组织 TNF-α 分泌显著高于冲击伤组,提示肾上腺切除进一步增强冲击伤后 TNF-α 分泌,呈现炎症反应瀑布,机体对感染的风险性和对细菌及其毒素攻击易感性增高,因此,肾上腺激素对过度炎症反应可能具有保护作用。

研究证实,机体对细菌细胞壁成分的炎症反应由模式识别受体 SR-A、CD14、TLR4 等介导。SR-A 和 CD14 分别在灭活、清除内毒素和巨噬细胞激活中发挥重要作用[16,17]。TLR4-MD2 复合物能够介导 CD14 传递的细胞膜信号,并将信号进一步传递给接头分子 MyD88。因此,免疫细胞功能活性模式识别受体的数量对于损伤后宿主防御细菌感染非常关键。结果显示,SR-A、CD14 和 TLR4 在冲击伤合并肾上腺切除后表达显著减少。SR-A 介导的非调理素依赖性吞噬和 CD14 依赖性吞噬受到抑制[18,19]。Hsieh 等[20]和 Seki 等[21]相继发现,TLR4 活化能够促进趋化因子分泌;Fukata 等[22]曾报道,TLR4 对于限制小鼠急性肠炎的细菌移位是必需的,因此,合并肾上腺切除后趋化、吞噬功能减弱和细菌移位增加可能与模式识别受体减少相关,神经内分泌激素对天然免疫功能的调控至少部分有赖于 PRRs 介导。

综上所述,创伤早期适度的神经内分泌反应可增强机体天然免疫功能。肾上腺切除后,神经内分泌激素分泌的显著削弱导致天然免疫功能受损,肠源性细菌移位增加,机体炎症反应和组织损伤加重。模式识别受体 SR-A、CD14、TLR4 很可能介导了神经内分泌激素对天然免疫的调控。因此,合理调控神经内分泌反应对于机体防御创伤后感染的发生具有重要意义。

参考文献:

[1] Miller S E, Miller C L, Trunkey D D. The immune consequences of trauma[J]. Surg Clin North Am, 1982, 62(1): 167 - 181.

[2] Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2005, 34(2): 271 - 292, vii.

[3] Hunter P. Sepsis under siege: a new understanding of sepsis might lead to the development of therapies to treat septic shock[J]. EMBO Rep, 2006, 7(7): 667 - 669.

[4] 周建云,蒋建新,杨　策,等. 皮质醇对大鼠腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(2):120 - 123.

[5] 周建云,蒋建新,严　军,等. 肾上腺素对腹腔巨噬细胞吞噬和分泌功能的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(5): 650 - 652.

[6] Dhabhar F S, McEwen B S. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(3): 1059 - 1064.

[7] Johnson J D, Campisi J, Sharkey C M, *et al*. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevations in extracellular Hsp72[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(5): 1789 - 1795.

[8] Collado-Hidalgo A, Sung C, Cole S. Adrenergic inhibition of innate anti-viral response: PKA blockade of Type I interferon gene transcrip-

tion mediates catecholamine support for HIV-1 replication[J]. Brain Behav Immun, 2006, 20(6): 552 – 563.
[9] Tarlowe M H, Kannan K B, Itagaki K, *et al*. Inflammatory chemoreceptor cross-talk suppresses leukotriene B4 receptor 1-mediated neutrophil calcium mobilization and chemotaxis after trauma[J]. J Immunol, 2003, 171(4): 2066 – 2073.
[10] Dhabhar F S, Miller A H, McEwen B S, *et al*. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones [J]. J Immunol, 1996, 157(4): 1638 – 1644.
[11] Roy B, Rai U. Dual mode of catecholamine action on splenic macrophage phagocytosis in wall lizard, Hemidactylus flaviviridis [J]. General and Comparative Endocrinology, 2004, 136(2): 180 – 191.
[12] MacFie J, Reddy B S, Gatt M, *et al*. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years[J]. Br J Surg, 2006, 93(1): 87 – 93.
[13] Sileri P, Sica G S, Gentileschi P, *et al*. Melatonin reduces bacterial translocation after intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Transplant Proc, 2004, 36(10): 2944 – 2946.
[14] Sternberg E M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(4): 318 – 328.
[15] Engler K L, Rudd M L, Ryan J J, *et al*. Autocrine actions of macrophage-derived catecholamines on interleukin-1 beta[J]. J Neuroimmunol, 2005, 160(1 – 2): 87 – 91.
[16] Jiang J, Xie G, Chen Y, *et al*. Intra-hepatic expression of scavenger receptor and CD14 and their relationship with local inflammatory responses in endotoxemia in mice[J]. Shock, 2001, 16(1): 75 – 80.
[17] Shimura H, Nitahara A, Ito A, *et al*. Up-regulation of cell surface Toll-like receptor 4-MD2 expression on dendritic epidermal T cells after the emigration from epidermis during cutaneous inflammation [J]. J Dermatol Sci, 2005, 37(2): 101 – 110.
[18] Thomas C A, Li Y, Kodama T, *et al*. Protection from lethal gram-positive infection by macrophage scavenger receptor-dependent phgocytosis[J]. J Exp Med, 2000, 1911(1): 147 – 156.
[19] Schiff D E, Kline L, Soldau K, *et al*. Phagocytosis of gram-negative bacteria by a unique CD14-dependent mechanism[J]. J Leukoc Biol, 1997, 62(6): 786 – 794.
[20] Hsieh Y C, Frink M, Hsieh C H, *et al*. Downregulation of migration inhibitory factor is critical for estrogen-mediated attenuation of lung tissue damage following trauma-hemorrhage[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(5): L1227 – L1232.
[21] Seki E, De-Minicis S, Osterreicher C H, *et al*. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis[J]. Nat Med, 2007, 13(11): 1324 – 1332.
[22] Fukata M, Michelsen K S, Eri R, *et al*. Toll-like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(5): G1055 – G1065.

(编辑 吴培红)

文章编号:1000-5404(2008)21-1993-01

个案与短篇

多发性肌炎合并肾、肺、心和肝等多脏器损害1例

冯辉亮[1],李开龙[2],左洪炜[2] ([1]湖南省浏阳市人民医院肾内科,湖南 浏阳 410300;[2]第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

1 临床资料

患者,女性,69岁,因"进行性肌无力伴呼吸困难、下肢浮肿2个月余"入大坪医院野战外科研究所。2个月前因上述症状在院外行胸片检查提示"双下肺肺炎",给予"头孢哌酮和阿奇霉素"治疗4 d后症状好转出院。出院后不久再次出现全身肌无力伴疼痛,主要表现为转颈,抬肩困难,吞咽阻碍感,坐位后起立困难,上楼困难等;双侧指关节和膝关节疼痛,但局部无红、肿、和皮疹;下肢浮肿进行性加重。在该所门诊查尿常规:蛋白(++)、潜血(++),以慢性肾炎收入。否认高血压、糖尿病和慢性肾脏疾病史。入院查体:慢性病容,呼吸急促,全身皮肤无皮疹;双肺底可闻及裂帛音(Velcro音);心界略向左扩大,心率119次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;四肢肌肉无萎缩,四肢肌力Ⅱ~Ⅲ级,肌张力正常,腱反射消失,病理反射未引出;全身肌肉有触痛,无感觉障碍。血常规:WBC 9.67×10^9/L、中性粒细胞71.4%、淋巴细胞18.6%、HGB 109 g/L、PLT 230×10^9/L;尿常规:蛋白(++)、潜血(+++)、RBC 6~8个/HP;尿蛋白定量1.63 g/24 h;红细胞沉降率(ESR) 19 mm/h;C反应蛋白(CRP) 11.6 mg/L;抗"O"抗体及RF阴性;肾功:BUN 4.8 mmol/L、Scr 59.9 μmol/L、尿酸(URIC)297.6 μmol/L;肝功:TP 51.5 g/L、ALB 23.2 g/L、GLB 28.3 g/L、AST 635.7 U/L、ALT 447.1 U/L、ALP 102.6 U/L、GGT 33.2 U/L、LDH 1 369.5 U/L;心肌损伤标志物:TNT 1.25 ng/ml、CK-MB 252.4 ng/ml、肌红蛋白(MYO) >3 000 ng/ml;CK 6 089.7 U/L;自身抗体:ANA(+)1∶100,抗SS-A抗体(+),抗RO-52抗体(+),余为阴性;补体C3、C4以及T4、T3、TSH和血皮质醇正常。双膝关节正侧位片提示退行性改变;颅脑螺旋CT提示脑萎缩、腔隙性脑梗死;心脏B超提示左室增大和顺应性下降、射血分数63%;心电图示窦性心动过速,T波异常(Ⅱ、Ⅲ、aVF、V4~V6低平双向,V1~V3倒置),疑急性非ST段抬高心肌梗死;胸部64层CT提示双肺间质性炎症、弥漫性肺间质纤维化、双下肺炎症、双侧肋膈角积液;肾穿刺活检病理诊断:轻度系膜增生性肾小球肾炎伴IgM和C3

(下转1997页)

作者简介:冯辉亮,男,湖南省浏阳市人,主治医师,主要从事肾脏疾病临床诊治方面的研究。电话:(0731)2386109
通信作者:李开龙,电话:(023)68757872,E-mail:likailong1966@163.com
收稿日期:2008-04-05;修回日期:2008-06-02