血小板衍生生长因子对失血性休克大鼠器官功能的保护作用

蓝 丹,朱 娱,彭小勇,刘良明,李 涛 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所二室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 观察 PDGF 对失血性休克大鼠存活时间、存活率、血流动力学指标、器官灌注和线粒体功能的影响。**方法** 实验分为两部分,第 1 部分观察 PDGF 对休克动物存活率、存活时间、血流动力学的影响,第 2 部分观察 PDGF 对组织血流量和线粒体功能的影响。实验动物随机分为 6 组,休克对照组、LR 组及 PDGF 1、3.5、7、15 μg/kg 组,其中 PDGF 给药组分别在 2 倍失血量的 LR 中加入 PDGF 1、3.5、7、15 μg/kg 进行输注。**结果** 与 LR 组相比,PDGF 各剂量组均能不同程度地提高休克大鼠的存活时间及存活率,改善血流动力学指标 LVSP、± dp/dtmax,改善肝、肾血流量和线粒体功能,其中以 PDGF 3.5 μg/kg 剂量效果最好。**结论** PDGF 对急性休克状态器官功能有明显的保护作用,其机制可能与其改善血流动力学指标、组织血流量和线粒体功能有关。

[关键词] PDGF;存活率;血流动力学;线粒体活性

[中图分类号] R605.971 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0166-04

Role of platelet-derived growth factor after hemorrhagic shock in rats

LAN Dan, ZHU Yu, PENG Xiao-yong, LIU Liang-ming, LI Tao (Department 2, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate platelet-derived growth factor (PDGF) protection on blood flow and mitochondrial function of hemorrhagic shock rats. **Methods** Ninety-six SD rats were randomly divided into six groups including shock group, lactated ringer's solution (LR) resuscitation group, PDGF treatment groups (1, 3.5, 7, 15 μg/kg). Laster-Doppler and oxygen concentration determination method were applied to observe the protective effect of PDGF treatment on animal survival, blood flow and mitochondrial function in liver and kidney. **Results** As compared with LR resuscitation group, PDGF treatment increased animal survival rate and also improved blood fiow of liver and kindy, mitochondrial respiration control ration (RCR), of which the group with 3.5μg/kg had the best result. **Conclusion** This finding suggests that PDGF may be a potential agent to treat acute critical such as hemorrhagic shock.

Keywords: platelet-derived growth factor; survival rate; blood flow of liver and kindy; mitochondrial respiration control ration

失血性休克常发生于严重创伤、手术意外等引起的急性大量失血后,约 1/3 的创伤患者死于入院前失血性休克[1],其中发生在创伤后 24 h 内的致死率高达 50%[2]。因此,寻找有效的抗休克治疗药物具有重要意义。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是细胞因子家族中的重要成员,既往研究报道 PDGF 作为血管活性药物 Rac1 的激动剂,对休克血管具有保护作用[3],但 PDGF 是否有抗休克作用,目前尚未见相关报道。为此,本实验采用失血性休克大鼠模型,观察 PDGF 对动物的存活情况、血流动力学和重要器官血流灌注及线粒体功能的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

SD 大鼠 96 只,雌雄各半,体质量(230 ± 25) g,由第三军医大学第三附属医院实验动物中心提供。动物禁食过夜,自由饮水,实验时采用 3% 戊巴比妥钠麻醉,行左侧股动脉、股静脉插管用于血压检测及液体输注。实验动物分为 6 组:休克对照组(SHK 组)、乳酸林格液组(LR 组)、PDGF 1 μg/kg、3.5 μg/kg、7 μg/kg和 15 μg/kg 组。休克对照组经放血后使大鼠血压降至 40 mmHg,维持 2 h;LR 组在休克后输注 2 倍失血量 LR,PDGF 各剂量组在 2 倍失血量的 LR 中加入相应剂量的 PDGF,输注速度为 20 mL/h。

1.2 检测大鼠存活情况和血流动力学指标

每组 16 只动物,行右颈动脉插管,观察左心室收缩压、左心室压力上升或下降最大速率。在休克前(B)、休克 2 h(E)、复苏后 1 h 和复苏后 2 h 分别测动物的血流动力学指标,包括平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP)、左心室收缩压(left in traventricular systolic pressure, LVSP)、左心室压力上升或下降最大速率(the maximal change rate of left intraventicular pressure, ± dp/dtmax),测量结束后结扎血管,缝合伤口,放回观察笼,记录存活时间。

1.3 检测大鼠肝肾组织血流量和线粒体功能

实验检测时间点同前,每组每个时间点取 8 只动物。用激光多普勒组织血流量测定仪(Periflux system 5 000, Stockholm)

doi:10.11659/jjssx.06E014128

[基金项目] 重庆市杰出青年科学基金项目(cstc2011jjjq0019)

[通讯作者] 李 涛, E-mail: lt200132@163.com

[收稿日期] 2014-09-20 [修回日期] 2014-10-18

的激光探针刺入肝、肾组织下约 0.5 cm,测定器官血流量。然后活杀大鼠,取肝、肾组织各 0.5 g 用于测定线粒体功能。线粒体提取采用我室的常用方法[4],主要步骤包括将肝、肾组织置于冰的分离液中,进行组织匀浆、离心,收取线粒体,测定线粒体浓度,采用溶氧仪(MT200,Strathkelvin)测定线粒体功能。待 30 ℃的测定介质平稳后注入线粒体悬液,当氧浓度曲线的斜率稳定以后(1 态呼吸),注入 0.5 mol/L 苹果酸钠和 0.5 mol/L 谷氨酸钠的混合液 80 μl,当氧浓度曲线再次出现稳定的斜率以后(4 态呼吸),注入 400 nmol/L ADP 50 μl,出现 3 态呼吸,待 ADP 完全消耗后线粒体又恢复到 4 态呼吸,分别测定加入 ADP(3 态呼吸)与 ADP 耗竭后(4 态呼吸)的氧气消耗率,计算呼吸控制率(呼吸控制率 =3 态呼吸耗氧率/4 态呼吸耗氧率)。

1.4 统计学处理

实验数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 统计分析软件对组间数据进行 t 检验,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

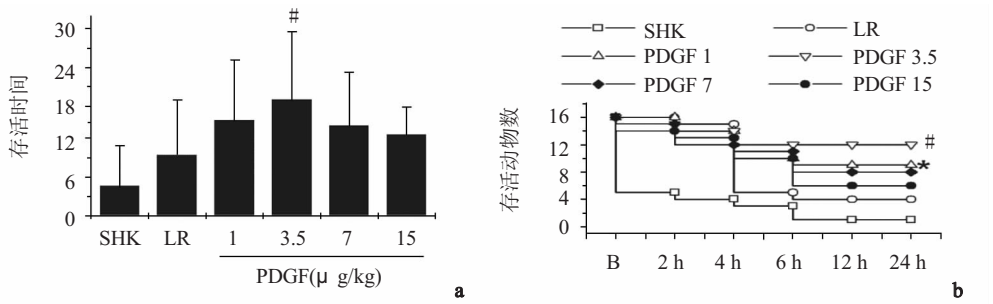
2 结果

2.1 失血性休克大鼠的存活时间与存活率

休克对照组平均存活时间仅为(4.16 ± 6.25)h,LR 复苏可轻度延长休克大鼠存活时间,平均存活时间为(9.46 ± 9.5)h,存活率为 25%。与 LR 组相比,PDGF 输注显著提高了存活时间和存活率,其中 PDGF 3.5 μg/kg 组效果最好,24 h 平均存活时间为(19.09 ± 9.24)h,存活率为 75%(图 1)。

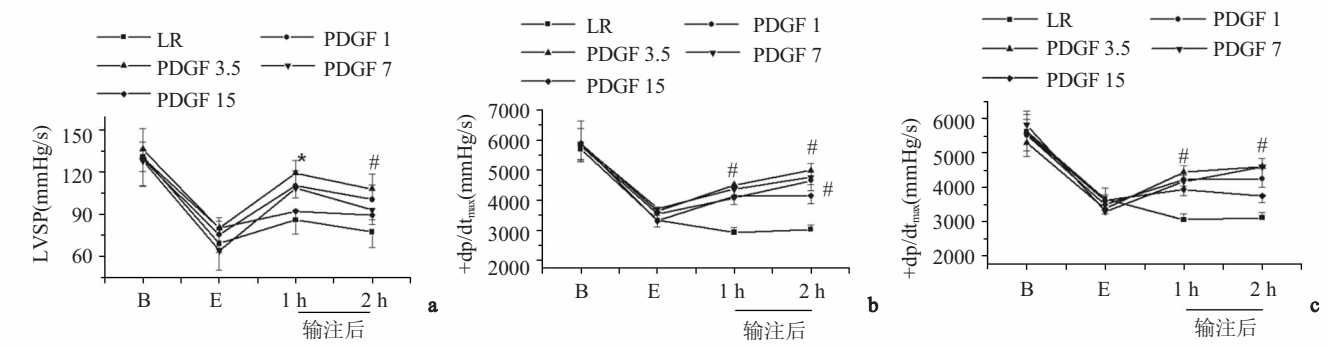
2.2 失血性休克大鼠血流动力学指标的变化

失血性休克后,大鼠 LVSP 明显低于休克前,LR 复苏后 LVSP 无明显改善,输注 PDGF 后 LVSP 有不同程度改善,以 PDGF 3.5 μg/kg 效果最为显著。休克后大鼠的 ± dp/dtmax 均明显降低,输注含不同浓度 PDGF 的 LR 液体后,± dp/dtmax 有不同程度升高,其中 PDGF 3.5 μg/kg 组在输液后 1 h 增加尤为明显,显著高于 LR 组(图 2)。



a:存活时间;b:存活动物数;*:与 SHK 组比较,$P < 0.05$;#:与 SHK 组比较,$P < 0.01$

图 1 PDGF 对失血性休克大鼠存活时间与存活率的影响



a:LVSP;b:+dp/dtmax;c:-dp/dtmax;*:与 LR 组比较,$P < 0.05$;#:与 LR 组比较,$P < 0.01$

图 2 PDGF 对失血性休克大鼠血流动力学指标的影响

2.3 失血性休克大鼠器官血流量的变化

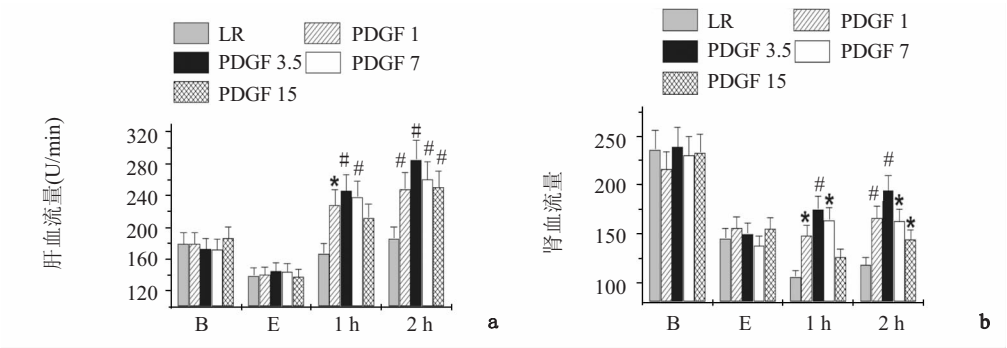
失血性休克后,大鼠肝、肾血流量较休克前明显降低,LR 复苏对肝、肾血流量无改善作用,不同浓度的 PDGF 输注对肝、肾血流量有显著改善,其中 PDGF 1、3.5、7 μg/kg 组的肝、肾血流量明显高于 LR 组,以 PDGF 3.5 μg/kg 效果最好(图 3)。

2.4 失血性休克大鼠器官线粒体功能的变化

失血性休克后,大鼠的肝、肾线粒体功能明显降低,单用 LR 复苏无明显改善,而不同浓度的 PDGF 复苏对肝、肾线粒体功能均有显著的改善作用($P < 0.05$),见图 4。

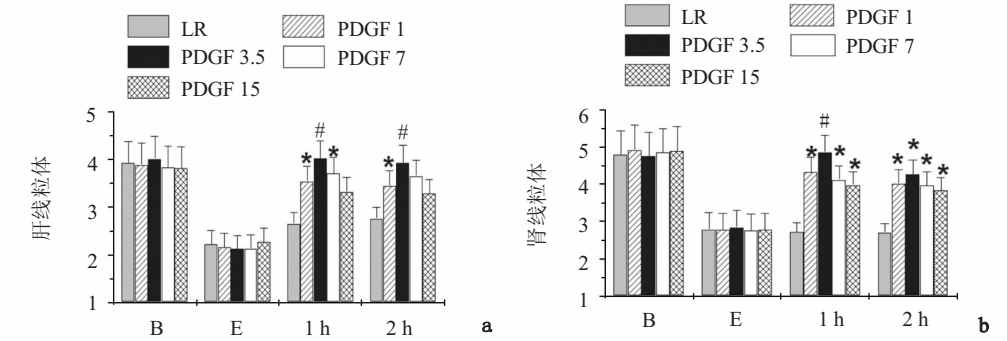
3 讨论

血小板衍生生长因子(PDGF)是细胞因子家族中的一个重要成员,广泛存在于组织和细胞中,包括平滑肌细胞和内皮细胞[5]。在以往的研究中,人们主要关注 PDGF 在伤口愈合和慢性疾病治疗中的作用,例如 Judith 及 Yan 等分别使用 PDGF 研究其对皮肤伤口的



a:肝血流量;b:肾血流量;*:与 LR 组比较,$P<0.05$;#:与 LR 组比较,$P<0.01$

图 3 PDGF 对失血性休克大鼠器官血流量的影响



a:肝线粒体功能;b:肾线粒体功能;*:与 LR 组比较,$P<0.05$;#:与 LR 组比较,$P<0.01$

图 4 PDGF 对失血性休克大鼠器官线粒体功能的影响

愈合,Mulder 等研究其对糖尿病足的影响[6-10]。大量的研究结果证实 PDGF 在慢性难愈性伤口组织修复中起着重要作用[5-8]。我们通过前期研究,发现小剂量 PDGF(20 ng/mL)作为血管活性药物 Rac1 的激动剂,对休克血管具有保护作用[3]。国内外其他学者的研究结果也证实,浓度小于 20 ~ 30 ng/mL 的 PDGF 可激活 Rac1[11-12]。然而,PDGF 是否对其他器官也具有类似的保护作用,尚需要进一步研究来证实。

本实验采用大鼠失血性休克模型,观察 PDGF 对失血性休克动物血流动力学指标及 24 h 存活率的影响,发现给予外源性大剂量 PDGF(1 ~ 15 μg/kg)后,动物的存活时间和存活率有显著提高,其中 PDGF 3.5 μg/kg剂量组效果最好,其24 h 平均存活时间和存活率显著高于休克对照组和仅输注 LR 复苏组。同时,我们观察到输注 PDGF(1 ~ 15 μg/kg)可不同程度改善休克动物肝、肾等重要组织的血流量,提高器官线粒体功能,效果明显优于单纯给予 LR 复苏。

综上所述,本实验发现 PDGF 可提高失血性休克动物 24 h 存活时间和存活率,改善血流动力学状态和器官血流量,提高器官线粒体功能,从而在抗休克治疗中发挥一定的积极作用,但其具体作用机制还有待深入研究。

[参考文献]

[1] Villela NR, Tsai AG, Cabrales P, et al. Improved resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's lactate with increased viscosity in the hamster window chamber Model[J]. J Trauma, 2011, 71(2): 418 - 424.

[2] Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, et al. Shock and hemorrhage: an overview of animal models[J]. Shock, 2005, 24(1): 33 - 39.

[3] Li T, Yang GM, Xu J, et al. Regulatory effect of Rac1 on vascular reactivity after hemorrhagic shock in rats[J]. J Cardivasc Pharma, 2011, 57(6): 656 - 665.

[4] 徐 竞,蓝 丹,李 涛,等. 线粒体 KATP 在吡那地尔预处理后失血性休克大鼠组织血流灌注和线粒体功能保护效应中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(23): 2441 - 2444.

[5] Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development[J]. Development, 2003, 130(20): 4769 - 4784.

[6] Judith R, Nithya M, Rose C, et al. Application of a PDGF-containing novel gel for cutaneous wound healing[J]. Life Sci, 2010, 87(1 - 2): 1 - 8.

[7] Hee CK, Dines JS, Solchaga LA, et al. Regenerative tendon and ligament healing: opportunities with recombinant human platelet-derived growth factor BB-homodimer[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2012, 18(3): 225 - 234.

[8] Mulder G, Tallis AJ, Marshall VT, et al. Treatment of nonhealing diabetic foot ulcers with a platelet-derived growth factor gene-activated matrix (GAM501): results of a phase 1/2 trial[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(6): 772 - 779.

[9] Yan G, Sun H, Wang F, et al. Topical application of hPDGF-A-modified porcine BMSC and keratinocytes loaded on acellular HAM promotes the

儿童胆道蛔虫病的 MRI 表现

秦 勇[1],蔡金华[1],丁永刚[2] (1. 重庆医科大学附属儿童医院放射科,儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地,重庆 400014;2. 平顶山市妇幼保健院放射科,河南 平顶山 467000)

[摘 要] **目的** 探讨儿童胆道蛔虫病(BA)的 MRI 表现特点。**方法** 回顾性分析 13 例 BA 患儿的临床及 MRI 资料,总结其 MRI 表现特点。**结果** 虫体信号:表现为条状低信号充盈缺损 13 例,其中呈典型"三线"征 5 例;虫体位置:胆总管内 12 例,合并肝内胆管内 3 例,合并胆囊内蛔虫 2 例,单发于肝内胆管 1 例;虫体数量:除 1 例先天性胆总管囊肿术后胆道内可见多条蛔虫外,其它多为 1 ~ 2 条;虫体形态:呈条状、圈状、团状等多形态表现;并发症:13 例 BA 均并发胆管扩张,合并胆管炎 4 例、胆囊炎 2 例,胰管轻度扩张 3 例。**结论** 儿童胆道蛔虫病 MRCP 表现在虫体信号、位置、数量及并发症方面有一定特点,结合临床常可对 BA 做出正确诊断。

[关键词] 胆道蛔虫病;儿童;磁共振胰胆管成像;核磁共振成像
[中图分类号] R816 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0169-03

MRI diagnosis of biliary ascariasis in children

QIN Yong[1,2], CAI Jin-hua[1,2], DING Yong-gang[3] (1. Department of Radiology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Child Development and Disorders Cofounded by Chongqing and Ministry of Education, Key Laboratory of Pediatrics of Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014; 2. Department of Radiology, Maternity and Child Care Centers of Pingdingshan City, Pingdingshan Henan 467000, China)

Abstract: Objective To study the clinical and MRI features of biliary ascariasis (BA) in children. **Methods** The clinical data and MRI findings in thirteen children with BA confirmed by MRI and(or) surgery were analyzed retrospectively. **Results** All the cases were detected with MR scanning and MRCP. All ascaris' worms(wall) signal showed equal or slightly higher signal on T1WI and low signal on T2WI. In which, 5 cases' worms showed characteristic MR feature of concentric circles sign or three-line sign After devouring liquid. Worms' position of 12 cases were in common bile duct, accompanied by 3 cases in intrahepatic bile ducts, accompanied by 2 cases in the gallbladder and one case in the intrahepatic bile duct alone. Worms' morphological manifestations were mostly changeable, such as strip, circle shape or lump. Excepting the one who had a history of congenital choledochal cyst excision had a large number of worms, the others had mostly one or two. BA was accompanied by bile duct dilatation in 13 cases, cholangitis in 4, cholecystitis in 2 and dilated pancreatic duct in 3. **Conclusion** MR imaging of children BA showed characteristics in worms signal, position, number and morphological manifestations. Combined with clinical features, MRI findings can lead to a correct diagnosis of BA.

Keywords: biliary ascariasis; children; MRCP; magnetic resonance imaging

胆道蛔虫病(biliary ascariasis, BA)是肠道蛔虫病少见的并发症之一,MRI 现已逐渐成为胆道蛔虫病的主要检查方法之一。目前有关胆道蛔虫病 MRI 报道多为成人患者[1-2],而儿童胆道蛔虫病的 MRI 表现仅见极少数个案报道[3-4]。我们在临床工作中发现,儿童胆道蛔虫病MRI表现与成人比较有一定特点。本文

doi:10.11659/jjssx.11E014008
[基金项目] 重庆市教委基金(KJ080313)
[通讯作者] 蔡金华,E-mail:cjh710506@tom.com
[收稿日期] 2014-11-08 [修回日期] 2014-12-24

healing of combined radiation-wound skin injury in minipigs[J]. Int J Radiat Biol, 2011, 87(6): 591 - 600.
[10] Bordei P. Locally applied platelet-derived growth factor accelerates fracture healing[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(12): 1653 - 1659.
[11] Zheng DT, Niu SQ, Yu D, et al. Abba promotes PDGF-mediated membrane ruffling through activation of the small GTPase Rac1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(4): 527 - 532.
[12] Simeone-Penney MC, Severgnin M, Rozo L, et al. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(4): L698 - 704.

(编辑:雷 艳)