维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1990年第15卷第4期

# 内毒素休克过程中血浆和组织cAMP、cGMP含量及肾上腺功能变化的实验研究

儿科医院 王 勇 雷培芸 王贵尧 陈志远

**提 要** 用44只大鼠在腹腔内注入活大肠杆菌复制内毒素休克动物模型。测定动物血浆cAMP和cGMP，取双肾上腺，左肾上极、左心室、肝右叶等处组织测cAMP、CGMP并同步测定血浆皮质醇。结果发现休克早期，肾上腺cAMP增高，血浆皮质醇亦增高；晚期，肾上腺cAMP、cGMP及血浆皮质醇均下降。作者认为在内毒素休克早期应用大量皮质醇可能是抗休克的有益措施

**关键词** 环一磷酸腺苷； 环一磷酸鸟苷； 皮质醇； 中毒性休克

cAMP（环—磷酸腺苷）是许多激素和β-肾上腺素能药物的第二信使，cGMP（环—磷酸鸟苷）是调节机体各种活动的胆碱能的第二信使。它们在调节细胞对激素、神经递质和药物反应中起了重要的作用[1,2]，在一定程度上反映了组织细胞的功能状态。动物实验证明：在休克晚期肝、肾、脑、肌肉、小肠等组织细胞内cAMP含量减少[3~6]。但是，迄今为止，对于内毒素休克过程中cAMP，cGMP的变化尚缺乏了解。为此，我们测定了大鼠内毒素休克过程中组织细胞内及血浆cAMP、cGMP含量的动态变化，试图为阐明内毒素休克的病理生理提供一点新材料。

## 材料和方法

1. 细菌准备[7]：已鉴定的产毒性大肠杆菌（ETEC）一株，在低压冻干状态下保存。实验前将细菌取出，在肉汤管中增菌培养（37℃）2h，旋即转种在琼脂平板上孵育（37℃）18h。用0.9%无菌生理盐水将平板上的菌落洗下（约10ml/平板），离心（4000转×10min）沉淀，弃上清液，然后用无菌生理盐水溶解沉淀。用721-分光光度计，在波长600λ下测定细菌浓度，使其达到所需要浓度标准。

2. 腹腔内注射大肠杆菌，复制内毒素休克动物模型[8,9]。以每只大鼠腹腔内注入活大肠杆菌1.6×10⁹个/100mg体重为宜。注入细菌后大鼠出现挛缩、竖毛、呼吸困难等现象，于注入细菌后7～9小时全部死亡。

3. 实验动物及分组：实验用成年健康雄性大白鼠（重庆医科大学动物科提供），体重260±250g，共44只，分为5组。

第1组：动物8只，于注入细菌后2h取材。第2组：动物1只，于注入细菌后4h取材。第3组：动物8只，于注入细菌后6h取材。第4组：动物10只，注入细菌后观察动物反应直至死亡。第5组：动物10只，作正常对照。

4. 取材方法[5]：取材前5min用3%戊巴比妥钠麻醉（45mg/kg腹腔内注射），将动物固定于手术板上，行腹正中切口打开腹腔，从下腔静脉取血3～5ml，分别作cAMP、cGMP和皮质醇测定用。旋即依次取出双侧肾上腺、左肾上极，肝右叶、左心室（心尖部）的组织约60mg左右，立即投入预冷生理盐水中洗涤，冰冻，过氯酸处理，作组织cAMP、cGMP测定。

维普资讯 http://www.cqvip.com

6. cAMP、cGMP放射免疫测定盒由第四军医大学提供。皮质醇放射免疫测定盒由上海生物制品研究提供。

## 结　果

见表1，表2，表3

**表 1　内毒素休克过程中血浆cAMP、cGMP、cAMP/cGMP变化**

| | 正　常 | 休克 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2h | 4h | 6h |
| cAMP(pmol/ml) | 20.75±2.63 | 95.38±14.26* | 40.13±6.72* | 65.26±8.36* |
| cGMP(pmol/ml) | 7.92±0.62 | 14.06±1.89* | 12.34±2.53* | 10.56±2.2* |
| cAMP/CGMP | 2.81±0.15 | 6.77±0.28* | 3.28±0.23 | 6.28±0.51* |

注：* 不同休克时间与正常比较P<0.01（方差分析、q检验）

**表 2　内毒素休克过程中心、肝、肾、肾上腺组织 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP变化**

| | | 正　常 | 休克 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 2h | 4h | 6h |
| cAMP (pmol/mg) | 心 | 1.53±0.27 | 1.61±0.17 | 1.31±0.3* | 0.92±0.28* |
| | 肝 | 2.25±0.26 | 1.63±0.28* | 1.29±0.37* | 0.94±0.23* |
| | 肾 | 2.12±0.30 | 2.25±0.31 | 1.33±0.22* | 0.98±0.23* |
| | 肾上腺 | 3.56±0.95 | 45±11.64* | 44.65±15.62* | 3.55±15.3 |
| cGMP (pmol/mg) | 心 | 3.46±0.93 | 4.31±0.5* | 3.34±0.48 | 2.92±0.22* |
| | 肝 | 2.50±0.60 | 2.54±0.62 | 2.39±0.71* | 2.06±0.60* |
| | 肾 | 5.49±1.17 | 5.96±1.21 | 5.38±1.25 | 4.31±0.50* |
| | 肾上腺 | 12.75±2.24 | 63.63±9.01* | 56.38±9.45* | 12.05±1.86 |
| cAMP/cPMP | 心 | 45.71±7.72 | 35.31±3.33* | 38.80±5.73* | 31.17±8.61* |
| | 肝 | 93.69±15.02 | 65.28±6.10* | 56.25±13.29* | 46.26±9.18* |
| | 肾 | 39.26±6.83 | 39.52±7.43 | 25.34±4.19* | 22.73±3.61* |
| | 肾上腺 | 27.66±4.34 | 69.90±12.25* | 77.31±18.03* | 28.85±8.88 |

注：* 同一组织不同休克时间与正常比较P<0.01（方差分析、q检验）

**表 3　内毒素休克过程中血浆皮质醇变化（nmol/L）**

| | 正　常 | 休克 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2h | 4h | 6h |
| 血浆皮质醇 | 110.08±51.59 | 248.59±65.66* | 138.78±39.45* | 85.53±36.14* |

注：* 不同休克时间与正常比较P<0.01（方差分析 q检验）

## 讨　论

1. 内毒素休克发展过程中血浆cAMP、cGMP含量的变化。本实验结果表明：大鼠注入活大肠杆菌后血浆cAMP、cGMP含量显著增加，cAMP/cGMP也增高（表1）与国内外文献报道一致[1,2,10]。许多

维普资讯 http://www.cqvip.com

作者证明，血浆cAMP水平反映β-肾上腺素能神经的功能状况，cGMP反映胆碱能神经的功能状况。本实验结果间接反映了内毒素休克过程中不仅激活了交感神经，也激活了副交感神经。

2. 内毒素休克过程中，不同脏器组织中cAMP、cGMP含量的变化。

在内毒素休克过程中，各组织内cAMP、cGMP含量及cAMP/cGMP表现出一致的规律性，即逐渐下降（表2），这是休克发展过程中细胞代谢障碍的必然结果。然而，不同脏器组织细胞内cAMP、cGMP变化又各有特点。

（1）心脏 本研究结果表明，心脏细胞在休克早期即可出现cAMP/cGMP下降，这可能是内毒素休克早期即可发生心衰的原因之一。实验证明，环核苷酸与心血管物质代谢，电生理活动和机械收缩有关。内毒素休克时心衰发生机理与心肌对交感神经刺激反应减弱有关[1,2]，其作用环节可能是cAMP/cGMP下降，影响钙通道所致[13]。有人已经证明，内毒素休克早期，心肌并无缺血表现，因而可以推测cAMP/cGMP下降可能是内毒素或细菌直接作用的结果。

（2）肝脏 在休克早期即可出现cAMP减少，cAMP/cGMP下降，并且下降趋势较快。肝脏是清除内毒素的重要器官，肝内或体循环内毒素蓄积过多，可导致肝细胞损害，实验证明，肝脏代谢受多种激素影响和调节，而且大多数是通过影响细胞内cAMP水平而发挥作用。本研究结果提示：内毒素休克早期cAMP/cGMP、cAMP所调控的代谢过程中可能已经出现异常，这种早期改变值得注意。近年来不少研究表明，肝功能衰竭在多发性器官功能衰竭发生过程中出现较早，并认为影响动物存活与否的关键器官是肝脏。

（3）肾脏 内毒素休克过程中，肾脏内cAMP、cGMP和cAMP/cGMP下降较晚，提示在休克晚期才出现肾功能衰竭。近年来研究指出，急性肾功能衰竭的发生与$k_f$的改变有关[15]（$k_f$为通透性系数或超滤过系数）。实验证明，许多因素可能影响$k_f$值。如血管扩张或收缩药物、甲状旁腺、cAMP、低蛋白血症和高血钙等，尤其是cAMP/cGMP可能是影响$k_f$的决定因素[16]。因此，内毒素休克中急性肾功能衰竭的发生可能与肾脏细胞内的cAMP/cGMP下降有关。

3. 内毒素休克过程中肾上腺功能的变化。本实验首次检测了内毒素休克过程中肾上腺内cAMP、cGMP含量的变化，结合血浆cAMP、cGMP和皮质醇的同步测定，试图以新的角度观察休克时肾上腺细胞内的代谢活动。结果表明，内毒素休克过程中肾上腺细胞内cAMP、cGMP及cAMP/cGMP呈双期性变化，即早期显著增高，晚期逐渐下降，同步测定血浆皮质醇也呈相似变化。实验证明，cAMP与肾上腺功能相关密切，cAMP即能促进髓质细胞对儿茶酚胺的合成和释放分泌过程，又参与影响皮质激素合成和分泌调节过程。同时，ACTH促进皮质激素合成效应与细胞内cAMP增多的效应之间存在正比关系，在皮质激素合成增多以前，肾上腺皮质细胞内cAMP已经增加[18]。因此，肾上腺皮质细胞内cAMP在一定程度上反映了肾上腺细胞内所进行的对激素合成和分泌的活动过程。根据本研究结果，在内毒素休克早期肾上腺内cAMP增高，血浆皮质醇也增高这一事实，我们认为在此时期，肾上腺内皮质激素的合成和分泌较为旺盛，肾上腺功能是增强的。

随着休克加重，肾上腺内cAMP、cGMP、cAMP/cGMP及血浆皮质醇均趋下降，这提示随着休克的恶化，肾上腺功能逐渐衰竭，肾上腺皮质激素的合成和分泌活动减弱。这种功能衰竭是相对于休克状态而言的。休克是一种强烈的应激反应，机体肾上腺内cAMP、cGMP含量及血浆皮质醇浓度下降到接近正常水平，已不能满足应激的需要，从而导致休克的进一步恶化直至死亡。因此，在内毒素休克早期，应用大量皮质激素

维普资讯 http://www.cqvip.com

可能是抗休克的有益措施。

## 参 考 文 献


[1] Kunitads S. Eur J Pharmacol 1978; 48:159

[2] Honma M, et al, Eur J Pharmacol 1978; 47:1

[3] Rutenbery A H, et al. Ann Surg 1971; 174:461

[4] Chaudary I H, et al. S G O 1977; 145: 877

[5] Meardle A H, et al. Arch Surg 1975; 110:316

[6] Jones C A, et al. Surgery 1977; 82:483

[7] Archer L T, et al. Circulation Shock 1982; 9:7

[8] Ottosso J, et al. Circulation Shock 1982; 9:57

[9] 田牛主编，微循环基础与临床，军医出版社，北京，1986:64

[10] 肖殿模，等，中国医学科学院学报 1983; 5:201

[11] Archer L T, et al. Brit J Pharmacol 1975; 54:145

[12] Hinshaw L B, et al. S G O 1972; 135: 39

[13] Reuter H, et al. Am Rev Physiol 1979; 41:413

[14] 张平，等. 中华实验外科杂志 1986; 3:36

[15] Stein J H, et al. Kidney International 1976; 10:568

[16] Editorial. J Lab Clin Med 1977; 90:227

[17] Laycok J, et al: Essential Endocrinology, Oxford. Oxford Medical Publication 1983

[18] 徐有恒，医学参考 1978; (1):5


注△：研究生，现在成都铁路中心医院

# DETERMINATIONS OF cAMP, cGMP AND CORTISOL LEVELS IN BLOOD AND cAMP AND cGMP LEVELS IN THE TISSUES OF THE INTERNAL ORGANS IN EXPERIMENTAL SEPTIC SHOCK

*Wang Yong*, et al

(Deparment of Pediatric Surgery Children's Hospital)

Forty-four mice were used in this experiment. The animal model of septic shock was produced by intraabdomenal injection of the viable B. coli. The animals were divided into 3 groups. During the course of the development of the septic shock, some of the animals were killed and blood from inferior vena cava was withdrawn for the determination of cAMP, cGMP and cortisol. Tissues from both sides of the adrenal glands, lower pole of the left kidney, left ventricle and right lobe of liver were removed for determination of cAMP and cGMP. The results showed that, during the early stagenof septic shock, the levels of cAMP, cGMP and cortisol were raised, followed by steady lowering of these levels as the shock became more profound. Base on the results of this experiment the author pointed out that the large dose glucocorticosteroids may be useful during the early stage of septic shock

**KEY WORDS** cAMP; cGMP; Cortisol; Septic shock