DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.05.047
第24卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 5
606 2002年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)05-0606-02

阻塞性黄疸病人抗内毒素治疗对一氧化氮的影响

李智华[1],韩本立[1],李 昆[1],秦孝建[2] (第三军医大学附属西南医院:[1]全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院;[2]烧伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 观察阻塞性黄疸患者术前采用抗内毒素治疗对内毒素血症抑制及一氧化氮(NO)水平的影响。方法 随机选择阻塞性黄疸病人分3组在术前分别给予一般治疗(OJ组),口服胆盐(OJT1组)和静脉注射抗类脂A单克隆抗体(OJT2组),观察血浆内毒素(ET)及NO含量变化。结果 3组术前ET和NO水平无明显差异。OJT1组和OJT2组用药后血浆ET水平均有明显降低,与OJ组比较($P<0.01$),术后进一步降低。OJT1组和OJT2组NO在术后3 d天与术前比较显著降低。结论 术前应用胆盐及抗内毒素抗体可有效降低阻塞性黄疸病人围手术期血浆ET及NO水平。

关键词:阻塞性黄疸;抗内毒素抗体;一氧化氮
中图法分类号:R345.921;R575 文献标识码:A

Changes of plasma nitric oxide during anti-endotoxin treatment in patients with obstructive jaundice

LI Zhi-hua, HAN Ben-li, LI Kun, QIN Xiao-jian (Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of plasma nitric oxide (NO) and the inhibitory effects of preoperative administration of bile salts or anti-endotoxin (ET) antibody against endotoxemia in cases of obstructive jaundice (OJ). Methods The patients with OJ were randomly divided into OJT1 group which taking bile salt orally, OJT2 group which receiving intravenous anti-endotoxin antibody and OJ group which given general treatment. The plasma levels of ET and NO were determined in all the cases. Results The plasma ET level was significantly lower in the patients of OJT1 and OJT2 groups than in OJ group preoperatively and was further decreased postoperatively ($P<0.01$). The plasma NO levels were significantly decreased in OJT1 and OJT2 groups 3 d after operation than in preoperation ($P<0.05$, 0.01). Conclusion Preoperative administration of oral bile salts and intravenous anti-ET antibody can efficiently decrease the plasma levels of ET and NO pre- and postoperatively in cases of obstructive jaundice.

Key words: obstructive jaundice; anti-endotoxin antibody; nitric oxide

阻塞性黄疸患者的肝微循环损害及高内毒素血症(Ehclotoxemia, ETM)与术后并发症的发生率和死亡率高有明显关系[1]。很多研究提示梗阻性黄疸时,胆盐缺乏导致肠道粘膜屏障不全可致细菌移位(BT),产生内毒素血症。一氧化氮(NO)在调节BT或感染中有矛盾的双重作用,它有直接的杀菌作用,也可间接地通过扩张血管,增加局部血流量而促进杀菌作用,但持久的NO释放也可导致细胞损害和肠道粘膜屏障不全,促进细菌移位。本研究在术前对阻塞性黄疸病人用抗类脂A单克隆抗体和胆酸钠进行治疗,并观察血浆内毒素和NO的变化。为临床上阻塞性黄疸病人的围手术期处理提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

随机收集我科阻塞性黄疸病人36例,男性25例,女性11例,年龄35~68岁,平均年龄48.5岁,胆道梗阻时间从10~60 d,平均24 d。肝功能:ACT 53~1281 IU/L(平均681 IU/L);TB 78-434 μmol/L(平均152 μmol/L);ALP 68~425 IU/L(平均225 IU/L),其中胆总管结石16例;腹壶周围肿瘤20例。

1.2 分组及处理

随机分为3组,每组12例。OJ组:阻塞性黄疸行手术治疗组;OJT1组:口服胆酸钠加手术治疗组;术前口服胆酸钠0.2g每日3次,连续5~7 d。OJT2组:拮抗内毒素治疗加手术治疗组,术前静脉注射抗类脂A单克隆抗体(人源性,抗体效价为1∶12 800,来源于本院烧伤研究所)[2] 200 mg/d,连续3 d。采血时相为治疗前,术前及术后1、3、7、14、21、28 d共8个时相点。

1.3 检测指标

1.3.1 血浆内毒素含量测定,采用偶氮显色法定量测定,表示单位ng/L。

1.3.2 血浆一氧化氮(NO)浓度测定,表示单位μmol/L。

1.4 统计学处理

各组数据都用$\bar{x}\pm s$表示,数据应用微机处理,包括方差分析和t检验。$P<0.05$为相差显著。

2 结果

2.1 血浆内毒素含量变化

阻塞性黄疸病人血浆内毒素明显升高,经拮抗内毒素或口

作者简介:李智华(1955-),男,四川省内江市人,硕士,教授,主要从事肝胆外科临床及研究方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68754000-73078

收稿日期:2001-12-29;修回日期:2002-04-19

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

服胆盐治疗后术前和术后内毒素水平均明显降低, 与 OJ 组比较有显著差异, 见表 1。

2.2　血浆一氧化氮(NO)水平变化

胆道梗阻时血浆中 NO 明显升高, 单纯胆道引流组在术后 14 d 与术前比较有非常显著差异($P<0.01$), 而加用胆酸钠及拮抗内毒素抗体治疗后在术后 3 d 出现显著变化($P<0.05$ 及 $P<0.01$), 见表 2。

表 1　血浆内毒素含量变化(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Tab 1 Changes of plasma ET concentration in every group pre- and post-operatively(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	Beforetreatment	Beforeoperation	Post operation (days)					
			1	3	7	14	21	28
OJ	108.11±17.82	105.33±32.12	96.24±26.15	70.11±28.64 #	65.06±28.31 ##	58.80±34.91 ##	39.67±8.32 ##	35.75±5.61 ##
OJT1	112.32±24.53	60.88±11.68 #*#	37.56±10.54 ## **	33.11±16.82 ## **	29.33±14.04 ## **	22.88±7.37 ## **	21.55±5.65 ## **	18.09±2.62 ## **
OJT2	104.49±15.11	49.88±3.95 #*#	41.11±11.12 ## **	32.33±15.42 ## **	21.11±6.37 ## **	20.44±6.00 ## **	19.55±5.64 ## **	13.11±2.26 ## **

#: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* before treatment; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* OJ group

表 2　血浆 NO 变化(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of plasma NO levels in every group pre- and post-operatively(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	Beforeoperation	Post operation (days)					
		1	3	7	14	21	28
OJ	169.92±37.07	152.26±46.47	125.07±38.11	115.43±32.95	121.13±34.83 ##	98.12±31.89 ##	95.37±24.58 ##
OJT1	153.80±27.46	151.51±29.93	104.51±35.29 #	92.93±35.52 ##	84.30±22.48	81.42±21.34 ##	76.58±19.83 ##
OJT2	148.60±37.31	120.63±32.89	104.10±24.60 ##	90.68±26.21 ##	88.40±31.92 ##	85.43±27.12 ##	74.34±26.10 ##

#: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* before treatment

3　讨论

NO 是一种活性很强的自由基气体, 由结构酶(原有酶)和诱导酶转化 L-精氨酸而成, 具有旁分泌生物学介质特性, 参与千变万化的生理和病理生理过程。它是血管张力的重要调节剂, 内源性 NO 在内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、平滑肌和肝脏枯否氏细胞内合成。由内毒素和 IL-6、TNF 和 γ 干扰素等细胞因子所刺激, 诱导酶系统引起 NO 的过度生成, 导致内毒素血症时血管扩张和低血压[3]。

梗阻性黄疸时, 由于肠道内胆盐减少, 不仅影响内毒素的正常失活, 而且导致肠道内微生物群的增加内毒素池扩大[4]。其肠道内大肠杆菌数量增多 10 倍, 菌群发生显著性改变。大量的内毒素吸收入门静脉, 导致肝血窦中的细菌及内毒素增多, 超过了 Kupffer 细胞群的最大吞噬能力, 部分细菌、内毒素"渗出"进入体循环。由于胆道梗阻 Kupffer 细胞本身受损, 吞噬功能进一步下降, 形成内毒素血症[5]。已知 NO 的生成是维持微循环内环境恒定中的重要介质, 但另一方面, NO 可明显抑制靶细胞的氧化呼吸, 使血流异常分布而导致周围组织氧利用减少, 易促发组织缺氧和器官衰竭。因此, NO 过多生成则是内毒素血症和脓毒症发生的重要因素[6]。在开展对脓毒性休克的新治疗途径中, 已注意到抗内毒素抗体和胆盐的作用。胆盐可以抑制肠腔内厌氧菌丛的繁殖和抑制肠道细菌的生长, 防止肠道内毒素的吸收, 从而使肠源性门静脉血的内毒素浓度降低, 术前应用胆盐可增加肠腔内胆盐浓度, 防止肠道内毒素入血。NO 值升高与血清内毒素值呈正比, 而与全身血管阻力呈反比。一些临床试验提示 NO 合成酶阻滞剂能有效地治疗脓毒症的全身反应。本研究结果表明胆道梗阻后内毒素及 NO 水平均升高, 术前应用胆酸钠和抗内毒素抗体可有效的降低血中内毒素有非常显著的差异。血浆 NO 水平在术后 3 d 治疗组与对照组之间在术前有显著差异。本结果提示术前应用抗内毒素抗体及口服胆盐, 可有效的降低血中内毒素及 NO 水平, 改善微循环, 减少组织缺血缺氧性损害, 降低梗阻性黄疸病人围手术期并发症和死亡率。

参考文献:

[1] Ito Y, Machen N W, Urbaschek R. Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin[J]. Shock, 2000, 14(6): 599-604.

[2] 府伟灵, 肖光夏, 肖　红. 抗内毒素抗体与抗生素的作用对严重烧伤病人的治疗[J]. 第三军医大学学报, 1997, 19(2): 109-111.

[3] Genesca J, Gonzalez A, Segura R. Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with live cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(1): 169-177.

[4] Scopa C D, Koureleas S, Tsamandas A C. Beneficial effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on intestinal bacterial translocation, endotoxemia, and apoptosis in experimentally jaundiced rats[J]. J Am Coll Surg, 2000, 190(4): 423-431.

[5] Kenned J A, Lewis H, Clements W D. Kupffer cell blockade, tumour necrosis factors secretion and survival folowing endotoxin challenge in experimental biliary obstruction[J]. Br J Surg, 1999, 86(11): 1 410-1 414.

[6] Vandivier R W, Eidsath A, Banks S M. Down-regulation of nitric oxide production by ibuprofen in human volunteers[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 289(3): 1 398-1 403.

(编辑　王　红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net