DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.06.026

们在肝损伤中的作用以及ET-1与一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素(prostacyclin)间的相互关系。主要结果如下:

(1)内毒素血症时,血浆、肝组织ET-1活性迅速明显升高,持续时间较长。肝组织中ET-1下降速度相对比血浆中ET-1较慢。内毒素还可使HUVEC合成和释放ET-1能力增强。提示内毒素能使肝组织中的ET-1含量增加。

(2)内毒素血症时,肝组织ET-1 mRNA相对含量较对照组明显增加。提示内毒素可能是在转录和翻译水平使ET-1合成和释放增加。肝组织ET-1 mRNA原位杂交,结果表明肝血窦内皮细胞、肝小叶中央静脉内皮细胞和Kupffer's细胞呈阳性反应,颗粒堆积,视野内阳性颗粒数较对照组增多。肝脏合成ET-1的细胞可能为肝血管内皮细胞、肝血窦内皮细胞、Kupffer's细胞。ET-1免疫组织化学发现棕黄色阳性颗粒分布于部分肝小叶中央静脉周围,肝血窦内皮细胞未见阳性颗粒。原位杂交和免疫组化结果提示,内毒素血症时肝组织ET-1mRNA合成增多,储备较少,可能与ET-1的连续性释放有关。

(3)内毒素血症时,肝细胞膜ETR数目逐渐减少,亲和力不变。ETAR mRNA在肝组织表达较对照组增强。ETAR原位杂交结果显示肝血窦周围、肝小叶间动脉壁上平滑肌细胞呈阳性反应,颗粒堆积。表明小叶间动脉平滑肌细胞含有ETAR;推测肝血窦周围阳性反应细胞可能为贮脂细胞。内毒素血症时,ETR变化机理及意义还待进一步探讨。

(4)内毒素血症时,ET-1的升高与肝损伤有一定关系,ET-1与MDA正相关,与ATP负相关。ET-1抗体可部分拮抗内毒素所致的肝损伤作用。给正常大鼠输注ET-1使肝血流量减少。在大鼠肝脏原位灌注模型,ET-1不仅使门脉压升高,而且导致肝细胞浊肿,增加脂质过氧化物生成。因此,ET-1可能参与内毒素血症所致的肝损伤。

(5)本实验结果提示,内毒素血症时,ET-1可促进NO、PGI_2含量增加;NO、PGI_2则呈剂量依赖的方式抑制ET-1的合成和释放,NO抑制剂—LNNA能使ET-1增加,而PGI_2和NO合成底物—L—Arg能使ET-1含量降低。另外,NO,PGZ_2通过舒张血管平滑肌拮抗ET-1的缩血管作用。NO、PGI_2可能是内毒素血症时调节ET-1合成和生物学作用的主要因素之一。

关键词 内皮素;内皮素受体;内毒素血症;肝;一氧化氮;前列环素

中图法分类号 R329

(收稿:1995-12-01;修回:1995-12-12)

内源性内毒素移位在失血性休克中的作用及其分子机理研究

Role of endogenous endotoxin translocation in hemorrhagic shock and its molecular mechanisms

蒋建新 陈惠孙 胡德耀 (第三军医大学野战外科研究所第二研究室)重庆,630042

近年来,关于感染,尤其是内源性感染的研究在外科领域内仍备受人们关注。目前的研究表明,细菌内毒素(ET)移位可能是临床上感染发生率难以降低的主要原因。为了进一步阐明内源性ET移位在失血性休克中的作用,研究了以下三方面①探讨休克后内源性ET在组织内的分布及其在休克中的作用;②探讨休克时体内细胞因子反应及其与ET移位的关系;③探讨休克时低剂量内毒素能否发挥其损伤作用及其可能机理。其主要结果与结论如下:①采用LAL显色法测定组织内ET,结果表明,LAL基质显色法可以准确定量测定组织匀浆液内ET含量;②选用失血性休克动物模型,首次较系统地观察了休克后内源性ET在组织器官内的分布规律及其与休克后器官功能和休克预后的关系,结果表明,失血性休克能引起明显的内源性ET移位,且与休克持续时间密切相关,容量复苏,虽可恢复有效循环血量,改善组织灌流,但复苏后ET移位仍持续存在,并较休克时明显;休克时进入体内的ET主要分布于肝、肺、肾等组织内,其中肝脏是休克时ET最早、最主要的聚积场所,并且ET在组织内能较长时间地保留其生物活性;ET血症虽仅在失血性休克早期一过性轻度发生,但可提示休克后大量ET的移位,因此测定血浆ET水平对休克后脓毒症发生仍具有一定的预警意义;失血性休克时内源性ET移位与休克后器官功能损害及休克预后有着一定的内在联系,其中分布在组织内的ET可能起着关键作用;③采用RT—PCR技术,首次较系统地观察了失血性休克后几个生命器官内细胞因子的基因表达,结果表明,失血性休克后,肝、肺、肾、肠器官内TNFα、IL-1β、IL-6等细胞因子基因表达可相继增加,其中,TNFα是休克后最先表达的细胞因子;④较系统地探讨了失血性休克后组织及循环内TNFα水平的变化,结果显示,失血性休克后体内产生的细胞因子主要分布在各组织器官内,并且在组织内存在的时间要长于在循环中存在的时间,这说明与其内分泌活性相比,细胞因子的旁分泌、自分泌活性在休克后器官功能损害中更具有重要的病理意义。休克后组织器内细胞因子的基因表达和释放增加可能与休克后并发的ET移位有关;⑤进一步在家兔失血性休克模型上证实失血性休克具有增敏门静脉源性ET的作用;⑥采用RT—PCR和细胞原位杂交技术,首次发现失血性休克及复苏可上调LBP/CD_{14}的基因表达,这可能是休克增敏ET作用的重要机理。

关键词 失血性休克;细菌内毒素;RT-PCR;细胞原位杂交;细胞因子;CD_{14};LBP

中图法分类号 R605.971

(收稿:1995-12-02;修回:1995-12-11)

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