DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.01.002

The ratio of FCCP-stimulated rate with state 4 rate was decreased when the dosage of D_1 increased. The experimental results were similar if glutamate, malate or succinate was used. The turning point of the ratio-decreasing gradient was at the D_1 concentration of 1 mg/ml. The decrease of FCCP-stimulated rate and state 4 rate indicates that there are damages to the respiratory chain. Cytochrome oxidase, the terminal segment of the chain, was intact. Therefore, the damage might occur somewhere in complexes Ⅰ～Ⅲ and Ⅲ～Ⅳ.

The activities of NADH: cytochrome c reductase and succinate: cytochrome c reductase were both markedly inhibited while those of NADH dehydrogenase and succinate dehydrogenase remained intact. These findings suggest further that the damage might occur in complex Ⅲ, the bc_1 complex.

Key words burns; eschar; mitochondria, liver; respiratory chain; phosphrylation site; uncoupling

实验性胆源性脓毒症时肝脏代谢反应及其调控机制的改变

董家鸿 黄志强 王救川 韩本立 蔡景修 （第三军医大学西南医院肝胆中心）630038

胆源性脓毒症是各种胆道病的常见并发症和首要致死原因之一。胆源性脓毒症时，肝脏功能早期损害可能是此症恶性发展并导致多器官衰竭的病理基础。肝脏在维持脓毒症状态下宿主代谢稳态中起着十分重要的作用。但是，胆源性脓毒症时肝脏代谢反应及肝损害的代谢病理过程尚不清楚。本实验设计了一种新的胆源性脓毒症动物模型，并借助这一模型对胆源性脓毒症期间肝脏能量代谢、糖异生功能及与之相关的肝细胞膜腺苷酸环化酶系统信息转导功能的动态变化进行了一系列研究，主要结果如下：

（1）在兔右侧叶肝管开口近侧结扎总肝管并注入2×10^8 E. Coli 可诱发类似临床病人的胆源性脓毒症；此模型具有病程进展迅速、胆道高压、胆血屏障破坏、持续菌血症、血压降低、外周血白细胞减少、代谢性酸中毒、低血糖、高乳酸血症、肝内显著炎症反应和早期肝损害等临床病理特征，其48 h 内病死率为60.0%。此模型具有复制方法简单、重复性好和易于标准化等特点，适用于胆源性脓毒症的发病机制及治疗方法的实验研究；尚可籍此模型同时观察和比较胆源性脓毒症和腹腔脓毒症在肝脏产生的不同病理效应。在这一胆源性脓毒症模型上，始于感染肝叶而波及非感染肝叶的全身性炎症反应可能是肝脏功能损害发生发展的病理机制之一。

（2）兔胆源性脓毒症早期（12 h）感染肝叶线粒体Ⅲ态呼吸速率、呼吸控制比（RCR）及磷氧比即显著降低，而非感染肝叶RCR 却显著升高；随病程进展，感染肝叶线粒体呼吸功能损害加重，而非感染肝叶线粒体呼吸功能也由代偿增强转为持续抑制。肝组织内 ATP 含量与其线粒体呼吸功能改变呈同步降低。动脉血酮体比值（KBR）自病程早期即随感染肝叶线粒体功能抑制而进行性降低。这一结果表明，实验性胆源性脓毒症时肝线粒体能量代谢功能早期受累且持续抑制，动脉血 KBR 是反映早期肝损害的灵敏指标。

（3）在本实验条件下，胆源性脓毒症时血糖水平呈双相变化，即早期高血糖继之以持续低血糖。在病程早期的高血糖相、感染和非感染肝叶肝细胞糖异生功能即已降低，表现为在胰高糖素和肾上腺素刺激下肝细胞糖异生速率增加的幅度呈不同程度地减低；在病程后期低血糖相，感染肝叶和非感染肝叶肝细胞糖异生功能及对糖异生激素的低反应性更形显著；此时体内高水平分解代谢激素和糖异生底物的代谢环境也不能维持肝脏糖异生功能，这可能是低血糖相的主要成因。地塞米松对胆源性脓毒症所致肝细胞糖异生功能损害和低血糖具有一定的保护作用。

（4）在胆源性脓毒症状态下，动物感染肝叶和非感染肝叶细胞膜腺苷酸环化酶系统的功能完整性先后受损；感染肝叶内这一系统的各功能组分呈一致性显著抑制；而在非感染肝叶内，这一系统的信息转导功能障碍首先发生在受体与环化酶之间的偶联环节上，β－肾上腺素受体密度降低只见于病程晚期，而环化酶本身的活性在所观察的48 h 内尚未显抑制。无论感染肝叶或非感染肝叶，其膜腺苷酸环化酶系统信息转导机能障碍均与相同肝叶内肝细胞对糖异生激素的反应性低下及糖异生功能抑制相同步，这提示肝细胞对胰高糖素和肾上腺素的抵抗与膜环化酶系统功能损害有关。

综合本系列实验研究结果，可以看出，胆源性脓毒症期间感染肝叶与非感染肝叶的代谢功能及其调控机制相继受损；与非感染肝叶相比，感染肝叶损害早而重，这表明胆源性脓毒症时肝脏代谢功能损害较一般腹腔脓毒症者更早更重。由严重胆道感染始动的全身脓毒性反应可介导自身损害加重并累及肝外器官。胆源性脓毒症早期发生的肝脏代谢障碍将会导致宿主代谢危机以至发生多器官衰竭，这可能是临床上胆源性脓毒症常呈现出以急性肝损害为先导的多器官衰竭的高危病程的病理基础。

关键词 线粒体，肝/代谢；腺苷三磷酸；受体，肾上腺素能，β；地塞米松；胆源性脓毒症*；兔

中图法分类号 R575；R363.21

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