DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.03.005

药物对急性胆道感染大鼠的枯否氏细胞补体受体功能的影响*

陈 平 韩本立 王牧川 (第三军医大学西南医院肝胆中心) 630038

提 要 本实验选用肝素、地塞米松、布洛芬三种药物,试图增强急性胆道感染大鼠的枯否氏细胞(KC)补体受体(CR)功能,结果显示:急性胆道感染(AC)组、地塞米松处理(DT)组动物死亡率明显高于肝素处理(HT)、布洛芬(IT)和假手术(SO)组;AC组术后48 h KC CR功能持续下降,HT、IT能增强感染大鼠的KC CR功能;AC组肝肺组织细胞明显受损,KC变性,功能下降,HT能活化KC CR功能,吞噬活跃,组织受损轻,表明KC CR在急性胆道感染时是机体重要的防御屏障,其功能增强能减少动物死亡和减轻肝肺组织受损。小剂量的肝素是有明显的治疗作用,优于布洛芬和地塞米松。

关键词 Kupffer细胞;受体,补体;胆管炎;地塞米松;布洛芬

中图法分类号 R575.7

研究表明,枯否氏细胞(KC)通过其膜上的补体受体(CR)、FC受体等介导的吞噬功能,清除血循环中的细菌,对正常机体的防御起重要作用[1]。急性胆道感染是引起脓毒血症,多器官衰竭和病人死亡的常见原因,尽管常规诊治技术不断提高,但疗效并不十分满意。这些疾病主要的特点在于机体免疫功能抑制,防御功能下降。因此,调整机体防御系统功能,特别是KC的功能,具有重要意义。本实验通过复制大鼠急性胆道感染动物模型,选用肝素、地塞米松、布洛芬三种药物,研究大鼠枯否氏细胞补体受体(KC CR)功能的变化,进一步阐明KC CR在机体防御和多器官损伤中的作用,为药物的临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

健康Wistar大鼠重150~220 g,雄雌各半,不限水食,随机分为急性胆道感染组(AC)、假手术组(SO)、肝素处理组(HT)、地塞米松处理组(DT)、布洛芬处理组(IT),每组24只。

1.2 动物模型制作

AC组动物模型制作用采用我科创用的方法[2],即胆管结扎+胆管内注射大肠杆菌$O_{111}B_4$菌液。HT组,皮下注射肝素(天津生物化学制药厂,100 u/kg)30 min后,按AC组方法感染动物。DT组,静脉注射地塞米松(西南制药三厂,0.33 mg/kg)后30 min,按AC法感染动物,IT组,静脉注射布洛芬(西南制药三厂,0.5 mg/kg)后30 min,按AC法感染动物,SO组为假手术组。观察时相为大鼠术后6、12、24、28 h,病理组织学改变在术后48 h变化最明显,故以48 h点比较。

1.3 ^{99m}TC(锝)标记的EIgM(抗大鼠红细胞抗体IgM结合的红细胞复合物)的准备

按Loegering介绍的方法提取抗大鼠红细胞抗体IgM[3],再采用夏宗勤方法将^{99m}TC标记在大鼠红细胞上[4],从而制成EIgM[3]。

1.4 观察指标

1.4.1 动物死亡率统计:观察各组动物48 h内死亡情况。

1.4.2 KC CR清除功能的测定:此法是建立在肝脏对EIgM摄取的基础上,从大鼠颈静脉注射EIgM或红细胞2.9×10^8/100 g大鼠,10 min后活杀大鼠,取肝在γ计数器上测定器官内EIgM或红细胞量。

1.4.3 肺内EIgM摄取率:方法同上,观察各组动物对EIgM摄取情况。

1.4.4 肝、肺的组织学变化:手术后48 h,每组取4只大鼠,静脉注射EIgM 2.9×10^9/kg后2 h,参照Okabayachi和Loegering的方法[5],取右肝前叶、右肺下叶放入10%甲醛或2.5%戊二醛缓冲液中固定。常规石蜡包埋,HE染色,光镜观察。环氧树脂618包埋,超薄片,醋酸铀和柠檬酸铅电子染色,在日立H-300透射电镜下观察。

1.4.5 数据处理:资料表达用均数±标准误($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$),器官内EIgM含量,以整个器官占注射量放射性百分比来表示,不排除含在器官内血液放射性含量,如以血液占体重6%计算,肝脾及血中放射性为90%~120%注射剂量。所得数据采用本校数理教研室统计程序包作方差分析和t检验或卡方检验,以$P<0.05$为差异显著。

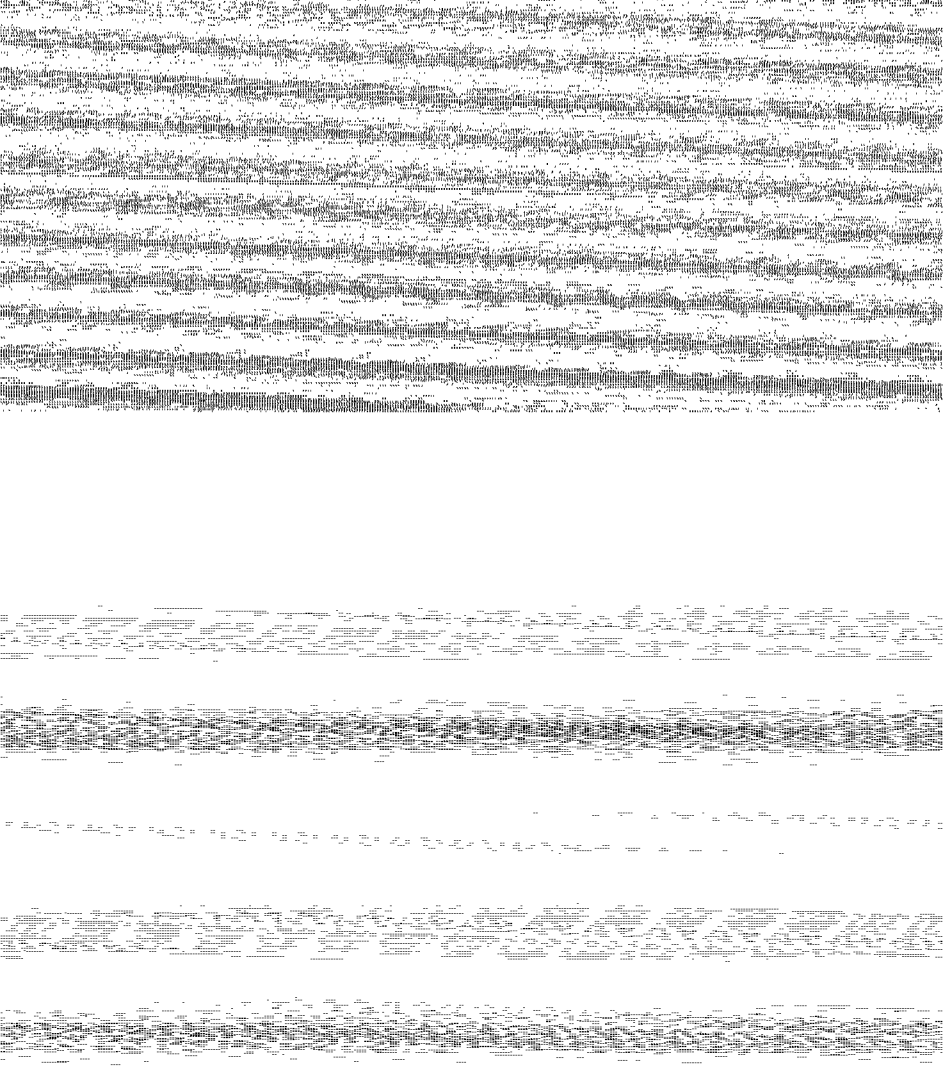
2 结果

2.1 动物死亡率

SO组48 h内无死亡,其余4组随时间延长,死亡率逐渐上升,48h点达最高,AC组、DT组与其余3组比较,有显著差异($P<0.05$),见表1。

* 国家自然科学基金资助项目,No.38870770

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



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

3 讨论

3.1 KC CR 是机体防御急性胆道感染的重要屏障

本实验显示：随着急性胆道感染的进程，感染对 KC CR 清除功能的抑制是持续而严重的，呈进行性发展，表现在肝脏 EIgM 摄取率持续下降，KC 对敏化红细胞吞噬减少，同时肝肺组织受损，肝细胞变性坏死，肺充血，肺出血，炎性细胞浸润。但一旦用增强 KC CR 的药物，如肝素，布洛芬后，KC CR 清除功能增强，肺内 EIgM 下降，肝肺组织受损亦减轻。说明 KC CR 是机体防御感染的重要屏障，其功能状态如何，是控制胆道感染的关键。

3.2 小剂量肝素的治疗作用

控制 KC CR 清除功能，达到减轻病理损害和改善感染动物预后，一直是我们实验的方向。Commins 应用地塞米松和布洛芬，能促进内毒素血症时受抑制的 KC CR 清除功能[6]，我们的实验表明，地塞米松效果欠佳，其原因在于地塞米松虽有增强 KC CR 功能的作用，但它又能抑制机体的免疫功能，因此，在急性胆道感染又未使用抗生素，单用地塞米松，其疗效差。相比之下，小剂量肝素的效果明显优于布洛芬，其主要原因是：①肝素增强了 KC 清除功能，促进 KC 增生，从而加快了对细菌的清除。②保护了腹腔内血流，特别是肝血流；抗凝血作用能溶解微血栓，防止血栓阻塞肝血窦，避免血液分流和 DIC。③能抑制补体活化形成膜攻击复合物，避免组织严重受损。

布洛芬可能有不同的作用机制，可能与影响机体代谢有关，确切机制还需进一步探讨。

参考文献

1 Logering DJ. Kupffer cell complement receptor clearance function and host defence. Circ Shock, 1986, 20(2): 321

2 龚建平，韩本立，罗 丁，等. 急性胆道感染时肠粘膜屏障损伤的研究. 中华实验外科杂志，1991，8(3)：115

3 Loegering DJ, Blumenstock FA. Depressing hepatic macrophage complement receptor function causes increased susceptibility to endotoxemia and infection. Infect Immun, 1985, 47(3): 659

4 夏宗勤. 实验核医学与核药学. 上海：同济大学出版社，1985：167

5 Okabayashi K, Ohtani M, Morio M. Structual changes of Kupffer cells in rat liver following experimentat thermal injury. Burn, 1990, 16(2): 83

6 Commins LM, Loegering DJ, Minnear FL. Effect of Ibuprofen and dexamethasone on Kupffer cell comlement receptor function after endotoxemia and the phagocytosis of erythrocytes. Circ Shock, 1989, 27: 237

（收稿：1993-08-15；修回：1994-03-27）

A study of the effects of drugs on the functions of Kupffer cell complement receptors during acute biliary infection in rats※

Chen Ping, Han Benli, Wang Aochuan (Center of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract Heparin, dexamethasone and ibuprofen were administered to the rats with acute obstructive cholangitis to observe the effects of the 3 agents on the functions of Kupffer cell complement receptors. It was found that the mortality rate was higher in the rats without any treatment and treated with dexamethasone than in those treated with ibuprofen or heparin. The functions of Kupffer cell complement receptors were drcreased in the rats without treatment but increased after the administration of ibuprofen or heparin. The Kupffer cells, the hepatocytes and the alveolar walls of the lungs were markedly damaged during acute obstructive cholangitis but the phagocytic function and number of Kupffer cells were increased and the damages on the liver and lungs were alleviated after the treatment of heparin.

Key words Kupffer cells; receptors complement; cholangitis; dexamethasone; ibuprofen

※ The Project Supported by the National Natural Science Foundation of China

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