

· 论 著 ·

参麦对大鼠失血性休克早期炎症反应的抑制作用研究

赵 明, 蒋 鹏, 焦志军, 周 峰
(江苏大学附属医院, 镇江 212001)

摘 要:目的 探讨参麦对大鼠失血性休克后早期炎症反应的抑制作用。方法 将 30 只 Wistar 大鼠随机分为 3 组, 每组 10 只, 分别为对照组(A 组)、失血性休克组(B 组)和失血性休克参麦治疗组(C 组)。采用 ELISA 法测定血清白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量; 采用化学反应法测定过氧化物歧化酶(SOD) 活性及丙二醛(MDA) 含量。结果 B 组血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量均显著高于 A 组($P < 0.01$), SOD 活性明显低于 A 组($P < 0.01$)。而 C 组与 B 组比较, 血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量显著降低($P < 0.05$), SOD 活性显著升高($P < 0.05$)。结论 参麦能有效抑制大鼠失血性休克后早期炎症因子的表达, 增强 SOD 的活性, 从而抑制大鼠休克后早期炎症反应。

关键词: 休克, 出血性; 炎症介导素类; 参麦

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.01.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)01-0012-02

The inhibited effect of treatment of shenmai on inflammatory mediators in early phase of hemorrhagic shock

Zhao Ming, Jiang Peng, Jiao Zhijun, Zhou Feng

(The Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of shenmai(SM) on serum levels of interleukin- 1β (IL- 1β), IL-6, tumor necrosis factors(TNF- α), malondialdehyde(MDA), superoxide dismutase(SOD) after hemorrhagic shock in rats. **Methods** Thirty rats were selected and divided into three group randomly($n=10$), the control group(A), hemorrhagic group(B) and hemorrhagic + SM group(C). The serum levels of IL- 1β , IL-6, TNF- α , MDA and SOD were determined by ELISA or chemical reaction method. **Results** Serum levels of IL- 1β , IL-6, TNF- α , MDA, in group B were higher than those in group A, and the SOD level of group B was lower than those in group A($P < 0.01$). Serum levels of IL- 1β , IL-6, TNF- α and MDA in group C were lower than those in group B, and the levels of SOD of group C were higher than those in group B($P < 0.05$). **Conclusion** Shenmai can inhibit the expression of inflammatory factors, and stimulate the action of SOD after hemorrhagic shock.

Key words: shock, hemorrhagic; inflammation mediators; shenmai

失血性休克是临床常见的急危重症, 其中多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是失血性休克患者的常见死亡原因, 其临床治疗十分困难, 常难以逆转, 已成为 ICU 患者死亡的首要原因。目前认为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是 MODS 的发病基础, 因此有效防治或抑制 SIRS 的发生是预防 MODS 发生的关键环节^[1-2]。近年来, 有关炎性介质在休克发展过程中的作用受到广泛关注, 已成为研究休克的热点。本实验拟通过制作失血性休克动物模型, 观察失血性休克及参麦(SM)干预后血清白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平的变化, 从而探讨参麦对大鼠失血性休克后早期炎症反应的影响。

1 材料与方 法

1.1 动物与分组 雄性 Wistar 大鼠 30 只, 体质量 180~220 g, 购自江苏大学基础医学院实验动物中心, 随机分为 3 组, 每组 10 只。A 组为对照组, B 组为失血性休克组, C 组为失血性休克参麦治疗组。实验前禁食 12 h, 自由饮水。

1.2 模型制作 采用文献^[3-4]方法复制大鼠失血性休克模型。3%戊巴比妥钠(0.1 mL/100 g 体质量)腹腔麻醉。将大鼠仰卧固定, 无菌剥离颈动脉和颈静脉, 进行插管后立即注入 0.3 mL 肝素生理盐水(含肝素 300 U), 通过 BL-410 生物机能实验系统连续描记血压、心率。经颈动脉放血至平均动脉压降

为(45±1)mm Hg, 维持 60 min。C 组缺血前(用微量注射器颈外静脉给予 SM 注射液 8 mL/kg 体质量)。A 组为假手术, 除不放血外, 其他处理与 B 组相同。

1.3 标本采集 3 组实验大鼠均在模型制成后 60 min 自颈外静脉采血 2.0 mL, 离心后收集血清。

1.4 指标测定 休克观察指标: 主要测定心率(HR)、平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)。炎症反应指标 IL- 1β 、IL-6 及 TNF- α 检测采用 ELISA 法, 试剂盒购自 Sigma 公司, 按说明书操作, 每样品测 3 个平行孔, 取平均值。用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性, 硫代巴比妥酸法检测 MDA 含量, 试剂盒均为罗氏公司产品, 测定步骤完全按照试剂盒说明书。全自动性生化分析仪为日本 Olympus Au2700 型。

1.5 统计学处理 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 11.0 统计软件处理数据, 组间差异比较采用 t 检验。

2 结 果

B 组血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量显著高于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而 SOD 活性则明显低于 A 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。C 组与 B 组比较, 血清 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 SOD 活性则明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。C 组 HR、MAP 及 LVSP 都明显高于 B 组($P < 0.01$)。C 组和 A 组比较无显著变化, 见表 2。

表 1 3 组大鼠血清介质检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β ($\mu\text{mol/L}$)	IL-6($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α ($\mu\text{mol/L}$)	MDA($\mu\text{mol/L}$)	SOD(U/L)
A 组	4.72 \pm 1.64	109.14 \pm 32.69	1.36 \pm 0.45	5.31 \pm 1.67	353.45 \pm 71.37
B 组	19.63 \pm 8.41*	483.79 \pm 96.81*	5.33 \pm 1.92*	9.63 \pm 2.71*	209.62 \pm 57.81*
C 组	12.95 \pm 5.17#	352.91 \pm 83.33#	3.62 \pm 1.23#	6.10 \pm 2.03#	281.53 \pm 63.52#

*: $P < 0.01$, 与 A 组比较; #: $P < 0.05$, 与 B 组比较。

表 2 3 组大鼠休克主要指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HR(次/分)	MAP(kPa)	LVSP(kPa)
A 组	310 \pm 23	8.3 \pm 0.7	12.1 \pm 1.9
B 组	229 \pm 40	5.4 \pm 1.6	7.9 \pm 1.7
C 组	341 \pm 86*	9.2 \pm 1.5*	13.7 \pm 3.6*

*: $P < 0.01$, 与 B 组比较。

3 讨论

失血性休克是属低血容量性休克的一种。休克发生后常引起全身炎症反应,炎症介质在休克发展过程中起重要作用^[3]。近年来,有关炎症介质作用的研究受到了广泛关注,普遍认为内源性介质相互影响,相互作用,共同促进休克的发生和发展。失血性休克发生后,细胞缺血、缺氧刺激机体炎症细胞活化,并分泌大量的炎症介质^[5],其中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等在休克后炎症反应中发挥重要作用^[6]。

TNF- α 是机体应激反应中最早发挥核心作用的炎症介质,其半衰期为 14~18 min,它的短暂出现却是引起机体代谢和血流动力学紊乱,促进其他炎症介质生成,导致炎症因子“瀑布效应”的元凶。IL-1 β 主要存在于血液循环中,与 TNF- α 产生相互协同作用,促进中性粒细胞和内皮细胞之间的黏附与激活、诱导急性期蛋白的合成等。IL-6 是调节细胞和体液免疫的核心因子,其血清含量增加与休克的严重程度显著相关,因此 IL-6 的大量释放是休克患者病情危重的信号,动态监测血清 IL-6 含量有助于判断失血性休克患者的预后。在休克早期有效抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的产生和释放可以一定程度抑制休克的恶化。有研究表明利多卡因、低温、已酮可可碱、氨基双吡酮、多巴酚丁胺能减少细胞因子的产生^[7-9]。国外报道在失血性休克动物模型中用别嘌呤醇抑制氧自由基形成或用氧自由基清除剂 SOD 及过氧化氢酶治疗,均可降低病死率,提示氧自由基在休克中起重要作用^[10-11]。氧自由基(OFR)清除剂 SOD、脂质过氧化反应代谢产物 MDA 是能较好反映体内 OFR 水平及脂质过氧化损伤程度的间接指标,可反映组织细胞损伤的程度^[12-13]。本研究结果显示,B 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量显著高于对照组,而 SOD 活性则明显低于对照组,证实了失血性休克发生后机体存在的氧化损伤。

参麦注射液是由中药红参、麦冬经提取而制成的中药注射液,在临床有广泛的使用。近来研究发现,参麦注射液具有很强的抗氧化作用,能提高 SOD 活力,清除氧自由基,降低单核巨噬细胞、中性粒细胞活化,抑制脂质过氧化和抗氧化损伤,从而对抗体内氧自由基对组织细胞的损伤,同时增加动物对缺氧环境的耐受力^[14]。本研究结果显示 C 组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MDA 含量比 B 组显著降低,而 SOD 活性则明显升高^[15]。表明参麦可通过提高机体抗氧化能力,降低体内氧自由基水平,减轻脂质过氧化反应,有效抑制大鼠失血性休克后早期炎症反应。

参考文献:

[1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis

and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCD/SCCM consensus conference committee, American college of chest physicians/society of critical care medicine[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.

[2] Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor: Fc fusion protein. The soluble TNF receptor sepsis study group[J]. New Eng J Med, 1996, 334(26): 1697-1702.

[3] Schlag G, Redl H. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure[M]. Berlin: Springer-Verlang, 1993; 371.

[4] 蒋龙云, 杨炼红, 钟娃, 等. 乌司他丁对失血性休克大鼠的保护作用及其机制的研究[J]. 中国病理生理学杂志, 2005, 21(9): 1701-1704.

[5] 朗中兵, 文亮. 严重创伤后血清内毒素、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的变化[J]. 重庆医学, 2003, 32(12): 1679-1681.

[6] Ciannoudis PV, Smith RM, Banks RE, et al. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma[J]. Br J Surg, 1998, 85(7): 986-990.

[7] 阮路阳, 林春水. 利多卡因对失血性休克兔血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响[J]. 海南医学, 2009, 20(9): 4-6.

[8] 甯交琳, 王韶亮, 葛衡江. 低温对创伤失血性休克后早期炎症反应影响的研究[J]. 重庆医学, 2005, 34(5): 717-720.

[9] Lundblad R, Ekstrom P, Gietcksky KE, et al. Pentoxifyline improves survival and reduces tumor necrosis factor, interleukin 6 and endothelial in fulminant intraabdominal sepsis in rats[J]. Shock, 1995, 3(3): 210-215.

[10] Tan LR, Waxman K, Clark L, et al. Superoxide dismutase and allopurinol improve survival in animal model of hemorrhagic shock[J]. Am Surg, 1993, 89(12): 797-800.

[11] Rhee P, Waxman K, Clark L, et al. Superoxide dismutase poly-ethylene glycol improves survival in hemorrhagic shock[J]. Am Surg, 1993, 57(12): 747-750.

[12] 杜秀华, 吴玉斌, 王晓茵, 等. 地塞米松对新生大鼠内毒素休克时心肌 NO、MDA 和 SOD 的影响[J]. 中华实用医学, 2002, 4(13): 10-13.

[13] 贾斌, 李志超, 戚好文, 等. 心房钠利尿肽对内毒素休克大鼠动脉血压的作用[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(13): 1199-1202.

[14] Verzola D, Bertolotto MD, Villaggio B, et al. Oxidative stress mediates apoptotic changes induced by hyperglycemia in human tubular kidney cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15 Supp 11: S85-87.

[15] 刘利. 复方丹参注射液联合曲美他嗪治疗冠心病心绞痛[J]. 重庆医学, 2008, 37(13): 1507-1508.