

氢化可的松对创伤失血性休克后小肠血管内皮糖萼的保护作用

高顺良 张匀 梁廷波

【摘要】目的 糖萼作为血管内皮的“保护层”具有维持其通透性的作用,本研究期望证实创伤失血性休克能够导致肠道微循环内皮糖萼层的破坏,同时氢化可的松具有糖萼及肠道微循环的保护作用。**方法** 本研究以大鼠创伤失血性休克模型为基础,采用激光多普勒血流检测法观察小肠血流灌注,通过电镜直接观察及肠系膜上静脉内硫酸乙酰肝素(heparan sulfate)和多配体聚糖-1(syndecan-1)质量浓度检测评估内皮糖萼的破坏程度,分别采用 ELISA 及 Western-blot 法检测肠系膜上静脉 TNF- α 质量浓度及小肠内皮细胞 NF- κ B 的表达,以探讨可能参与的分子机制,同时以氢化可的松治疗作为对照,评估其对创伤失血性休克后小肠微循环功能的保护作用。**结果** 大鼠在发生休克后早期(3 h)即已出现肠道血流灌注显著下降($P < 0.05$),小肠血管内皮糖萼的组成成分硫酸乙酰肝素和多配体聚糖-1 在创伤失血性休克早期发生大量降解($P < 0.01$),同时电镜亦发现小肠微血管内皮糖萼层发生破坏变薄,氢化可的松的干预不仅缓解了糖萼的破坏,同时改善了创伤失血性休克后小肠血流的灌注。创伤失血性休克后肠系膜上静脉血中 TNF- α 质量浓度较外周血显著升高,同时小肠内皮细胞 NF- κ B 亦出现高表达,而氢化可的松的干预明显遏制了小肠内皮 NF- κ B 的表达及 TNF- α 的产生。**结论** 创伤失血性休克可能导致了糖萼的破坏以及由此造成的小肠微循环障碍,内皮细胞 NF- κ B/TNF- α 系统可能参与了糖萼的破坏的机制。以糖萼作为治疗靶点,氢化可的松可能具有较好的疗效。

【关键词】 创伤失血性休克; 毛细血管渗漏综合征; 糖萼; 肠道黏膜屏障; 氢化可的松; 肿瘤坏死因子- α

The protective effects of hydrocortisone on glycocalyx in the intestinal capillary endothelium after trauma-hemorrhagic shock Gao Shunliang, Zhang Jun, Liang Tingbo. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Liang Tingbo, Email: liangtingbo@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To study the protective effects of hydrocortisone on glycocalyx in the vascular endothelium after trauma-hemorrhagic shock (T/HS) because the role of glycocalyx in maintaining the permeability of vascular endothelium intact, and in turn to identify the hydrocortisone protecting intestinal microcirculation. **Methods** Studies were carried out, *in vivo*, on a model of rats with induced T/HS. Intestinal perfusion and changes in endothelial glycocalyx and the associated molecular mechanism were assessed by using laser-Doppler velocimetry and electron microscopy, and the measurements of heparan sulfate, syndecan-1, and TNF- α in the superior mesenteric vein (SMV) with ELISA and Western-blot, and the expression of NF- κ B in the vascular endothelium. Protective effects of hydrocortisone on the intestinal microcirculation after T/HS were evaluated. **Results** Degradation of the glycocalyx in intestinal vascular endothelium occurred 1–3 hours after T/HS in rats ($P < 0.05$). By 3 hours later, significant reduction in intestinal perfusion was observed ($P < 0.05$). The level of TNF- α in the SMV and the expression of NF- κ B in the vascular endothelium increased. With the use of hydrocortisone, intestinal perfusion was improved, and the degradation of glycocalyx was attenuated. **Conclusions** The degradation of glycocalyx is associated

with the malfunction of intestinal microcirculation after T/HS. The NF- κ B/TNF- α system in vascular endothelium participates in this process of glycocalyx degradation. Hydrocortisone may be a good agent to interrupt the course of glycocalyx degradation.

【Key words】 Traumatic hemorrhage shock; Capillary leak syndrome; Glycocalyx; Intestinal mucosal barrier; Hydrocortisone; TNF- α

创伤失血性休克 (trauma-hemorrhagic shock T/HS) 是常见的临床危重症, 一直威胁着人类生命安全。T/HS 继发的脓毒症 (sepsis) 及多脏器功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 已被认为是其导致死亡的最主要的原因, 而肠道的屏障功能障碍目前已被广泛认为是导致脓毒症和 MOF 的重要机制。另一方面, 肠道是创伤失血性休克发生后最容易遭受损伤的器官, 早期炎症损伤导致的难以纠正的微循环障碍 (毛细血管渗漏综合征) 是肠道屏障功能损伤的重要原因^[1]。近年来的研究表明血管内皮糖萼的完整性对微循环功能具有重要的意义。糖萼是衬于血管内皮细胞管腔膜侧的一层绒毛状细胞结构, 由内皮细胞合成并分泌的众多分子组成, 其中蛋白聚糖作为糖萼的主要骨架蛋白可维持其与内皮细胞的联系。糖萼作为心血管系统的重要屏障, 具有维持血管通透性^[2]、抑制细胞间黏附^[3]等作用。Marechal 等^[4]在研究中观察了大鼠小肠肌层毛细血管内皮细胞糖萼因对不同相对分子质量的右旋糖酐具有不同的透过性而发挥分子筛的作用, 进而影响血管的通透性。更为深入的研究发现内皮所接触的血浆成分中 TNF- α 浓度过高可能是导致糖萼层降解的直接因素^[5], 而 Chappell 等^[6]则发现氢化可的松对缺血-再灌注损伤后血管内皮糖萼层具有保护作用, 这一发现为糖皮质激素维护微循环稳定的诸多机制又增加了一种重要的可能。

本研究将以糖萼作为突破点, 分析其结构损伤在 T/HS 早期肠道微循环障碍发生中的意义以及以氢化可的松为代表的糖皮质激素是否具有保护糖萼进而维护微循环稳定的作用, 同时本研究将关注肠系膜上静脉 (superior mesenteric vein, SMV) 血 TNF- α 的质量浓度及其合成的因素, 进一步探讨氢化可的松对 T/HS 后肠道血管内皮糖萼及微循环功能保护的分子学机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

8~10 周龄雄性 SD 大鼠, 体质量 200~250 g。购自浙江大学医学院动物研究中心。

1.2 创伤失血性休克模型建立

通过腹腔内注射 1% 戊巴比妥 (0.4 mL/100 g) 实施麻醉。分别对右侧颈静脉、颈动脉及左侧股动脉置管以备输液和测压及放血。钝性离断左侧股骨后经左股动脉快速放血 (距模型开始 20 min) 直到 MAP 降至 (30 \pm 5) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 维持 90 min。对 T/HS 大鼠以 2 倍失血量的林格液 (Ringer's, RS) 进行匀速复苏 (10 min)。最后拔除血管置管, 缝合切口。

1.3 动物分组及标本留取

对 120 只 SD 大鼠进行随机 (随机数字法) 分组: ①假手术组 (SHAM, $n=30$), 仅行麻醉及血管置管, 不予创伤、放血及液体复苏; ②假手术治疗组 (SHAM + H, $n=30$), 假手术大鼠给予氢化可的松 (H5885, sigma) 治疗, 以 30 g/kg 的剂量溶于复苏液体中匀速进入大鼠颈静脉; ③创伤休克组 (T/HS, $n=30$), 进行完整的断股骨创伤、快速放血及液体复苏处理; ④创伤休克治疗组 (T/HS + H, $n=30$), 创伤休克大鼠在液体复苏时给予氢化可的松治疗。每组大鼠根据不同的检测及取材距离实验开始时间 40、60、120、180、360 min 分为 5 个小组 ($n=6$)。分别留取每组大鼠外周血及肠系膜静脉血进行硫酸乙酰肝素, 多配体聚糖-1 及 TNF- α 检测; 各时间点行平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 及肠道肌层血流 (blood flow in the intestine lamina muscularis, BFI) 监测; 留取液体复苏后 360 min 小组大鼠小肠进行电镜下糖萼直接观察及 NF- κ B 免疫组化检测。

1.4 血流动力学监测

研究大鼠 T/HS 模型是否诱发了循环及小肠微循环动力学的改变, 采用鼠尾袖带测压系统 (tail-cuff system, BP-98A; Softron, Tokyo, Japan)^[7-8] 监测平均动脉压; 并采用激光多普勒仪 (Moor Instruments, Axminster, England) 在各时间点组大鼠取材前麻醉状态下剖腹后监测肠道肌层微循环血流。

1.5 小肠微循环内皮糖萼层破坏的监测

多配体聚糖-1 及硫酸乙酰肝素作为糖萼的主要骨架蛋白可维持其与内皮细胞的联系。每组大鼠

的外周血及肠系膜上静脉血均被收集, 并采用 ELISA 分别进行多配体聚糖-1 (Human CD138 / SYNDECAN-1 ELISA Kit, diaclone)、硫酸乙酰肝素 (Heparan Sulfate ELISA Kit, 日本生化工业株式会社) 的检测, 具体方法参照各 ELISA 试剂盒说明书。

电镜观察被用作小肠血管内皮糖萼层的直接观察手段。小肠标本按照 Vogel 等^[9]和 Rehm 等^[10]的方法处理后采用透射电镜 (H-7650, Hitachi High-Tech, Tokyo, Japan) 观察。每个标本任取 10 处微血管内皮糖萼层进行厚度测量, 并取平均值进行各组间的对照分析。

1.6 小肠微循环内皮糖萼层破坏的机制研究

采用免疫组化的方法检测小肠微循环内皮细胞 phospho-p65 NF- κ B 的表达。选取 10 μ m 厚的小肠石蜡切片脱蜡至水, 0.3 g/L H₂O₂ 甲醇溶剂室温作用 30 min, 滴加山羊封闭血清 1 h 后分别滴加鼠抗 p-p65 NF- κ B 抗体 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) 一抗 37 $^{\circ}$ C 1 h, 加生物素化山羊抗兔 IgG 二抗 37 $^{\circ}$ C 20 min, DAKO 法染色, DAB 显色, 苏木精-伊红复染, 脱水, 透明封片后光镜下观察 (Olympus IPP6.0; Tokyo, Japan)。高倍镜下 ($\times 40$), 每张切片观察 10 个非重复视野, 结合染色强度 (0~3 分分别代表染色强度由低到高) 及阳性细胞比例 (0~4 分分别代表 0%~70% 以上的阳性细胞比例) 两项评分作为半定量评估方法^[11], 所有切片均由两名实验员进行双盲评分。

每组大鼠的外周血及肠系膜上静脉血均被收集, 并采用 ELISA 法检测 TNF- α (Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, USA) 的变化, 具体方法参照 ELISA 试剂盒说明书。

1.7 统计学方法

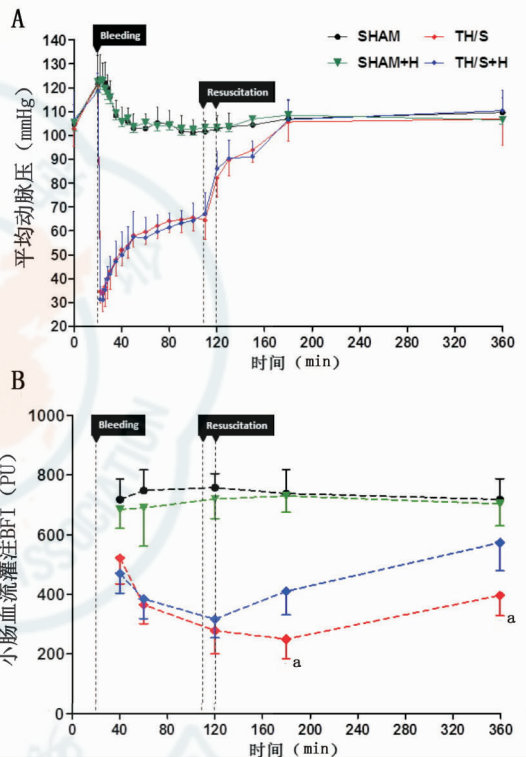
计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组间采用 ANOVA 及 Tukey's test 的检验方法通过 SPSS 16.0 软件进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 创伤失血性休克大鼠小肠血流灌注 (BFI) 下降

创伤失血性休克以及液体复苏不仅影响了体循环的血流动力学, 同时更加持久地抑制了肠道肌层微循环的灌注。本研究中大鼠经诱导 T/HS 成功后 MAP 出现了明显的下降, 但是经液体复苏 MAP 能

够恢复正常, 且氢化可的松未见明显干预效果 (图 1A)。采用激光多普勒仪发现创伤休克发生后 20 min BFI 即已出现明显下降, 且并未因液体复苏而恢复, 液体复苏完成后 60 min 降至最低后逐渐回升, 观察至创伤休克后 360 min 小肠 BFI 亦未能恢复至正常。氢化可的松的干预随着液体复苏的结束而结束, 治疗结束后 60 min, BFI 已有明显恢复 ($P < 0.05$), 而创伤休克后 360 min 组 BFI 已基本恢复正常水平 (图 1B)。



A: T/HS 大鼠 MAP 的动态变化 模型开始 20 min 快速放血后 MAP 快速下降; 110 min 后开始进行液体复苏 (维持 10 min) 后 T/HS 大鼠 MAP 可逐渐恢复正常, 氢化可的松未见明显疗效。B: T/HS 大鼠 BFI 动态变化 液体复苏后 60 min (180 min) 小肠 BFI 降至最低, 360 min 亦未能恢复正常; 氢化可的松具有明显疗效。T/HS 组与 T/HS + H 组比较, $^a P < 0.05$

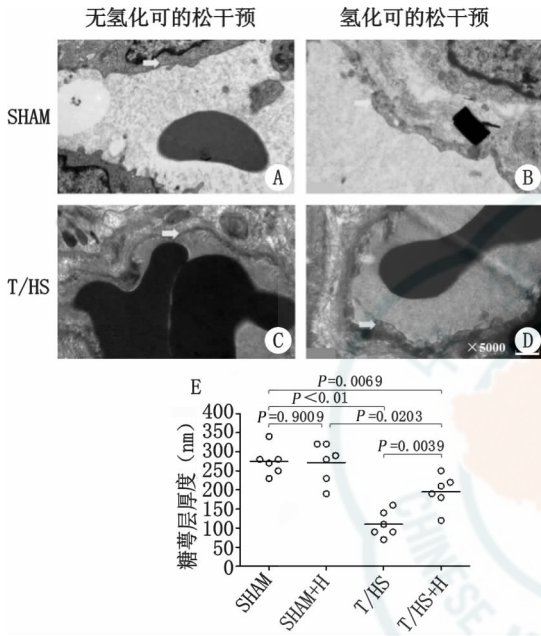
图 1 创伤休克大鼠 MAP 及 BFI 监测

Fig 1 Monitoring of MAP and intestinal perfusion in T/HS rats

2.2 创伤失血性休克后大鼠小肠毛细血管内皮糖萼发生显著破坏

电镜能够直接观察到内皮层糖萼的结构及完整性。本研究发 现 SHAM 组及 SHAM + H 组大鼠小肠微循环内皮细胞内侧的糖萼的结构是致密和完整的 (图 2A、B); 而 T/HS 早期 (3 h) 即已出现内皮糖萼厚度变薄及结构松散 (图 2C), 氢化可的松的干预可以明显减少糖萼的破坏 (图 2D), 同时

糖萼层的厚度检测已证实这一点 (图 2E)。动态定量观察发现与外周血比较, T/HS 大鼠 SMV 血中硫酸乙酰肝素及多配体聚糖-1 质量浓度出现快速升高 (40 min) 及快速下降 (3 h) 的趋势, 提示 T/HS 超早期即出现小肠血管内皮糖萼成分的丢失, 氢化可的松的使用降低了 SMV 中糖萼分解成分的浓度波峰 (图 3)。

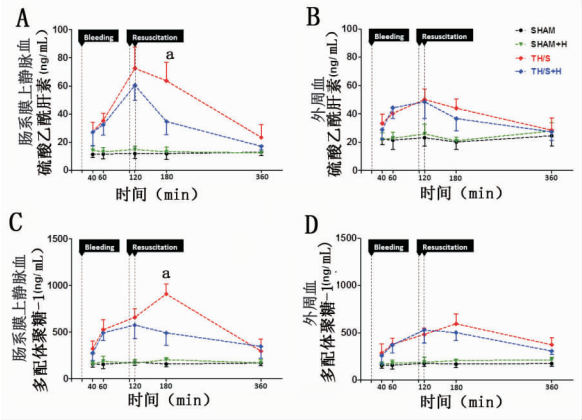


A-D: 电镜观察各组大鼠小肠微循环内皮糖萼层 (箭头所指即为糖萼); E: 各组大鼠小肠微循环糖萼层的厚度对照

图 2 创伤休克大鼠的小肠毛细血管内皮糖萼损伤的电镜表现
Fig 2 Damages to glyocalyx inside the capillary endothelium in the intestine shown by electron microscopy

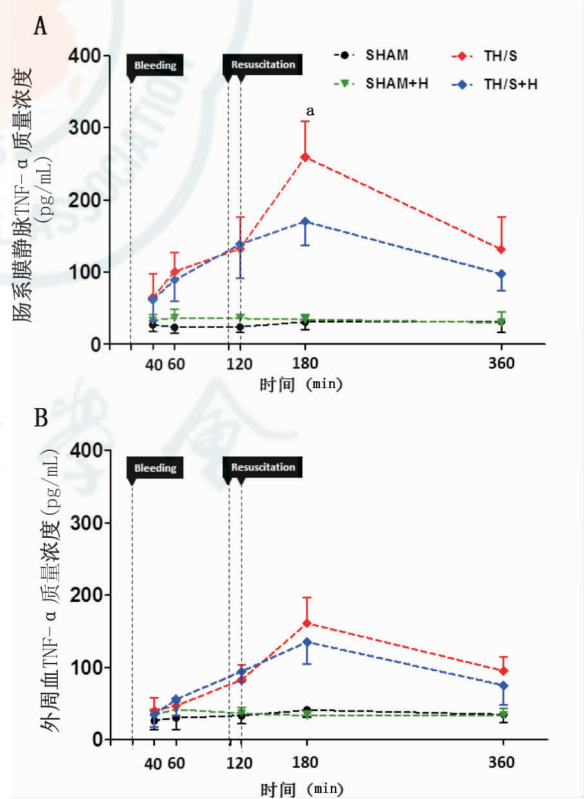
2.3 创伤失血性休克大鼠小肠毛细血管内皮 NF-κB 表达及 SMV 内 TNF-α 含量增高

TNF-α 在小肠微循环及内皮细胞的局部微环境中的含量增加可能参与了糖萼的结构破坏的发生机制。发现 T/HS 发生后 20 min 大鼠 SMV 血中 TNF-α 质量浓度即出现明显的升高 (图 4A), 且其较高质量浓度维持的时间较长 (约 3 h), 而外周血 TNF-α 质量浓度的峰值明显低于 SMV 血 (图 4B)。相对于 SHAM 组及 SHAM + H 组 (图 5A、B) 大鼠, T/HS 发生后 360 min 后小肠血管内皮出现 NF-κB 的高表达 (图 5C), 它可能是小肠 TNF-α 大量分泌进而诱导内皮糖萼降解的可能机制之一。氢化可的松能够降低 SMV 中 TNF-α 的质量浓度 (图 4A), 同时明显降低 NF-κB 的表达 (图 5D、E), 其可能为糖皮质激素对 T/HS 大鼠小肠内皮糖萼具有保护作用的潜在机制。



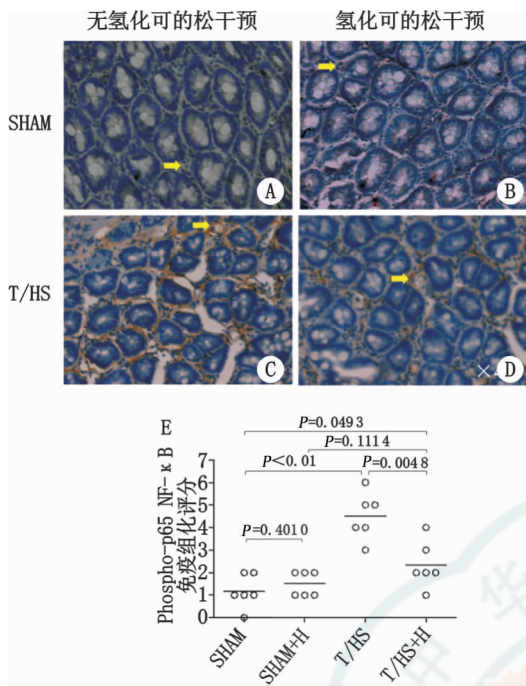
A: 各组大鼠肠系膜上静脉硫酸乙酰肝素质量浓度变化趋势; B: 各组大鼠外周血硫酸乙酰肝素质量浓度变化趋势; C: 各组大鼠肠系膜上静脉多配体聚糖-1 质量浓度变化趋势; D 各组大鼠外周血多配体聚糖-1 质量浓度变化趋势。T/HS 组与 T/HS + H 组比较, ^a*P* < 0.05

图 3 创伤休克大鼠 SMV 及外周血中糖萼成分的动态改变
Fig 3 Serum levels of glyocalyx components in the SMV and peripheral blood



A: 各组大鼠肠系膜上静脉 TNF-α 质量浓度变化趋势; B: 各组大鼠外周血 TNF-α 质量浓度变化趋势; T/HS 组与 T/HS + H 组比较, ^a*P* < 0.05

图 4 T/HS 大鼠 SMV 及外周血中 TNF-α 质量浓度的动态改变
Fig 4 Serum levels of TNF-α in the SMV and peripheral blood



A-D: 电镜观察各组大鼠小肠毛细血管内皮 NF-κB 的表达 (黄色箭头所指); E: 各组大鼠小肠毛细血管内皮 NF-κB 的表达强度对照

图 5 T/HS 大鼠的小肠毛细血管内皮 NF-κB 的表达

Fig 5 The expression of NF-κB in the vascular endothelium

3 讨论

3.1 微循环障碍——T/HS 肠道黏膜损伤发生机制的关键环节

严重创伤性休克可引发小肠严重的微循环障碍及灌注下降,微循环障碍表现为内皮细胞肿胀,血管通透性增加^[12]和白细胞黏附、迁移^[13]。中性粒细胞/内皮细胞黏附可产生足够的 O²-和细胞毒性酶(弹力蛋白酶和胶原酶等),继续损害或摧毁实质和内皮细胞,并形成恶性循环,最终导致组织不可逆的病理改变。而小肠的灌注剧烈下降往往与心排量下降不成比例,同时恢复灌注又远迟于全身^[14]。本研究发现,T/HS 诱导了大鼠小肠出现显著的不能用平均动脉压变化来解释的灌注下降。

3.2 内皮细胞糖萼的破坏——T/HS 继发微循环障碍的主要原因

糖萼是衬于血管内皮细胞管腔膜侧的一层绒毛状细胞结构,由内皮细胞合成并分泌的众多分子组成,其中蛋白聚糖作为糖萼的主要骨架蛋白可维持其与内皮细胞的联系,其成分包括:硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、透明质酸及硫酸角质素,降解其中的一些成分可导致糖萼降解^[15]。Chappell 等^[6]等发现在冠脉缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I/R)等疾病过程中或外源性物

质(透明质酸酶等)刺激下,糖萼的结构受到破坏,毛细血管壁的通透性增加,间质水肿;同时血管内皮细胞暴露,诱导白细胞与其黏附,进一步加重炎症爆发及血管内皮的损伤。Marechal 等^[4]在研究中观察了大鼠小肠肌层毛细血管内皮细胞糖萼对荧光标记的不同相对分子质量的右旋糖酐的通透情况,发现较大的分子(150 000)不能透过糖萼,而较小的分子(4 000)容易透过糖萼,提示糖萼可以发挥分子筛的作用,影响血管的通透性。而小肠在发生缺血-再灌注过程后较大分子右旋糖酐亦能通过糖萼。

本研究通过电镜及 SMV 血中糖萼成分等检测发现 T/HS 发生早期小肠黏膜下毛细血管内皮糖萼的结构即出现了明显的破坏,同时笔者发现 SMV 血中的糖萼的主要成分——硫酸乙酰肝素和多配体聚糖-1 的质量浓度明显升高,从而进一步证实了上述表现。

3.3 内皮细胞糖萼破坏的可能机制

新近的研究发现内皮糖萼的破坏可能与机体在遭受感染性休克等应急状态下分泌过多肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 有关。Henry 和 Duling^[5]利用岩藻依聚糖阻断中性粒细胞与内皮细胞的黏附后 TNF-α 仍旧能够诱导糖萼的损伤,初步证实 TNF-α 可能通过中性粒细胞非依赖方式直接作用于内皮细胞,后者释放氧自由基、蛋白激酶、磷脂酶造成糖萼损伤。Chappell 等^[16]的研究发现使用抗凝血酶能够通过改善内皮细胞的炎症反应、缓解 TNF-α 所诱导的糖萼破坏,进一步证实了血管内皮细胞本身的炎症状态,尤其是在 TNF-α 作用下所形成的局部炎症反应体系是决定糖萼结构完整性的重要因素。创伤失血性休克又是如何诱导内皮细胞产生 TNF-α 的? 细胞表面 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 和跨膜蛋白髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88) 及其下游的 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)、核转录因子 κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 作为一种经典的信号传导通路在创伤和休克发生后的迅速激活对 TNF-α 合成表达起到了重要的调控作用。本研究发现 T/HS 大鼠小肠毛细血管内皮细胞浆内 NF-κB 表达明显增高;另一方面 T/HS 大鼠 SMV 血中 TNF-α 的质量浓度较外周血更高、维持的时间更长,说明创伤休克后肠道来源(汇入 SMV)的 TNF-α 可能是其全身总量升高的主要贡献者之一,同时小肠内皮细胞 NF-κB 的高表达可能成为其 TNF-α 合成增加以及糖萼破坏的主要机制。由此笔者进一步推测肠道作为 T/HS 病理生理状态中最易受损的器官,不仅出现了严重的微循环等衰竭,同时亦可能成为全

身炎症爆发的主要贡献者, 这还需要进一步的研究来证实。

3.4 糖皮质激素对小肠血管内皮糖萼的保护作用

氢化可的松长期以来被临床用于防治继发于缺血-再灌注损伤后毛细血管渗漏综合征及组织水肿, 其可能的机制与其抑制由多种炎症介质及细胞因子介导的炎症细胞浸润的作用有关^[17]; 此外氢化可的松亦具有稳定细胞膜及细胞器膜尤其是溶酶体膜的作用, 能减少溶酶体酶的释放及降低血管活性物质、组胺、缓激肽、儿茶酚胺的质量浓度^[18-19]、抑制白细胞产生氧自由基^[20], 而溶酶体酶、血管活性物质、氧自由基的释放增多均与肠缺血及再灌注损伤的病理相关, 造成组织损伤及血管通透性增加。Chappell 等^[6]的研究开创性地发现了氢化可的松能够有效地保护内皮糖萼结构的稳定性并有效改善缺血-再灌注损伤后组织水肿的程度。本研究在更为接近于真实情况的创伤休克模型上证实氢化可的松能够较为明显地减少小肠微循环内皮细胞 NF- κ B 的表达及 SMV 血中 TNF- α 的质量浓度, 减少糖萼的分解及损伤并恢复肠道微循环的血流。这与有关糖皮质激素具有通过抑制 NF- κ B 的活性来阻遏 TNF- α 的表达的作用^[21-22]的研究结果是相辅相成的。由此笔者初步判断氢化可的松能够较为有效地保护小肠内皮糖萼的完整性及微循环的功能进而改善全身的炎症状态, 其作用机制可能与抑制 TNF- α 的合成及其相关的信号通路有关。但是糖皮质激素是否能在创伤休克发生后具有保护肠道屏障功能, 是否抑制细菌移位及脓毒血症的发生, 尚需进一步的研究证实。

综上所述, 糖萼的破坏可能参与了创伤失血性休克后小肠微循环障碍及屏障功能损伤的机制, 内皮细胞 NF- κ B 表达活化及 TNF- α 的大量合成可能参与了糖萼破坏的分子学机制。以内皮细胞糖萼作为治疗靶点, 氢化可的松可能具有较好的疗效。

参考文献

- [1] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (2): 138-150.
- [2] Cabrales P, Vázquez BY, Tsai AG, et al. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102 (6): 2251-2259.
- [3] Chappell D, Dorfler N, Jacob M, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion [J]. *Shock*, 2010, 34 (2): 133-139.
- [4] Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress [J]. *Shock*, 2008, 29 (5): 572-576.
- [5] Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (6): H2815-2823.
- [6] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (5): 776-784.
- [7] Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure [J]. *Hypertension*, 2004, 43 (3): 686-691.
- [8] Asakura M, Kitakaze M, Takashima S, et al. Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF: metalloproteinase inhibitors as a new therapy [J]. *Nature Medicine*, 2002, 8 (1): 35-40.
- [9] Vogel J, Sperandio M, Pries AR, et al. Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20 (11): 1571-1578.
- [10] Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100 (5): 1211-1223.
- [11] Zhou YQ, He C, Chen YQ, et al. Altered expression of the RON receptor tyrosine kinase in primary human colorectal adenocarcinomas: generation of different splicing RON variants and their oncogenic potential [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (2): 186-197.
- [12] Samonte VA, Goto M, Ravindranath TM, et al. Exacerbation of intestinal permeability in rats after a two-hit injury: burn and *Enterococcus faecalis* infection [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (11): 2267-2273.
- [13] Sir O, Fazal N, Choudhry MA, et al. Role of neutrophils in burn-induced microvascular injury in the intestine [J]. *Shock*, 2000, 14 (2): 113-117.
- [14] Calvet X, Baigorry F, Duarte M, et al. Effect of sucralfate on gastric intramucosal pH in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23 (7): 738-742.
- [15] Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277 (2 Pt 2): H508-514.
- [16] Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104 (1): 78-89.
- [17] Mukaida N, Zachariae CC, Gusella GL, et al. Dexamethasone inhibits the induction of monocyte chemoattractant-activating factor production by IL-1 or tumor necrosis factor [J]. *J Immunol*, 1991, 146 (4): 1212-1215.
- [18] Warnecke HB, Schirmeier A, Nussler AK, et al. The combined treatment with L-arginine and methylprednisolone improves graft morphology and mucosal barrier function [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34 (3): 996-998.
- [19] Geisler FH, Coleman WP, Benzel E, et al. Spinal cord injury [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9348): 1883; author reply 1884.
- [20] Lombardi D, Gaetani P, Marzatico F, et al. Effect of high-dose methylprednisolone on anti-oxidant enzymes after experimental SAH [J]. *J Neurol Sci*, 1992, 111 (1): 13-19.
- [21] Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids [J]. *Science*, 1995, 270 (5234): 283-286.

[22] 于泳浩, 崔乃强, 王国林, 等. 严重脓毒症患者单核细胞功能改变及糖皮质激素、白细胞介素-10 的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14 (5): 424-426.

(收稿日期: 2015-02-10)

(本文编辑: 沈惠云)

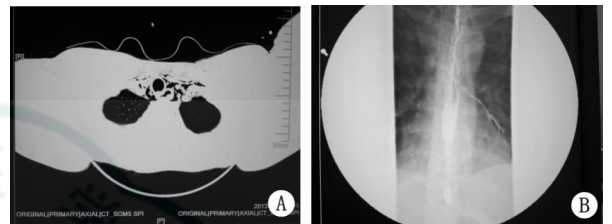
· 病例报告 ·

氯化汞中毒致纵膈气肿、左侧气胸、急性肾损伤一例

韩世权 陈晓园

患者男性, 31 岁, 化验室实验员, 工作过程中可接触氯化汞。因“上腹痛 17 h, 呕血, 黑便, 无尿 11 h”入院。患者入院前 17 h 误服氯化汞 10 g, 服后约 0.5 h 出现上腹痛, 6 h 后开始呕吐新鲜血及排黑便, 并逐渐出现无尿。入院时查体: T 37.5 °C, P 96 次/min, R 26 次/min, BP 118/83 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 烦躁, 口腔内可见鲜红色液体, 触诊颈部及前胸部有握雪感, 双肺未闻及干湿啰音, 腹软, 上腹部压痛, 无反跳痛及肌紧张, 肠鸣音 3 次/min。入院辅助检查: 胸腹部 CT (图 1A) 示锁骨下、纵膈气肿, 左侧气胸, 心脏前下方及后下纵膈食管旁可见多发游离气体影, 胃壁弥漫性增厚, 胃周脂肪密度模糊, 肝周、脾周少量积液。血常规: 白细胞计数 $40.4 \times 10^9 L^{-1}$, 中性粒细胞百分数 91.5%, 血红蛋白 201 g/L, 血小板计数 $120 \times 10^9 L^{-1}$; 生化指标: 钾 6.52 mmol/L, 尿素氮 10.63 mmol/L, 肌酐 292 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 76 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 717 U/L, 总胆红素 79.4 mmol/L, 非结合胆红素 47 mmol/L, 肌酸激酶 526 U/L, 肌酸激酶同工酶 94 U/L, 乳酸脱氢酶 7 885 U/L, 淀粉酶 390 U/L, 脂肪酶 1 588 U/L; 血气分析: pH 7.318, PCO_2 24 mmHg, PO_2 136 mmHg, BE -12.1 mmol/L, HCO_3^- 15.4 mmol/L, Lac 4.3 mmol/L。入院诊断: 重度氯化汞中毒、消化道出血、腐蚀性食管炎, 纵膈气肿、左侧气胸、急性胰腺炎、代谢性酸中毒、高钾血症、高乳酸血症。多器官功能障碍综合征: 急性肾损伤 3 期、急性肝损伤、急性心肌损伤。治疗经过: 患者数字胃肠钡餐透视 (图 1B) 示食管气管交通。监测血液、血滤废液、尿液汞含量 (表 1), 患者入院后立即禁食水、肠外营养, 抗生素覆盖革兰氏阴性阳性细菌控制感染, 质子泵抑制剂抑酸, 血液滤过及药物清除炎症介质治疗, 营养心肌、保肝等支持治疗。行持续血液滤过治疗急性肾损伤及驱汞, 患者见尿后二巯基丙磺酸钠钠注射驱汞治疗。经治疗 6 周后患者痊愈出院

讨论 无机汞 (inorganic mercury) 多呈粉末状态, 常见的有氯化高汞 (升汞)、氯化亚汞等。消化道和皮肤吸收是引起生活性中毒的常见途径, 如误服、自杀等。经消化道摄入无机汞化合物可出现急性腐蚀性胃肠炎; 吸收后的汞, 随血流分布于各脏器, 以肾脏含量最高, 发生中毒性肾病。血液净化可用于急性汞中毒患者, 常见的方法有



A: 患者入院胸腹部 CT 结果; B: 患者数字胃肠钡餐透视影像

图 1 患者影像学检查结果

表 1 患者血清、血液净化废液、尿液汞含量监测量化表 (mg/L)

样本	2013-10-29 (血液滤过)	2013-11-16 (血液透析)	2013-11-20
血清			
治疗前	4.771	2.031	0.314
治疗中	3.124	1.948	
治疗后	3.096	0.751	0.028
废液			
治疗后	0.314	0.193	
尿液标本			
治疗前	无尿		
治疗后	无尿	0.191	

血液灌流、血液滤过、血液透析。血液滤过是基于对流原理, 通过压力梯度, 将血浆中的中小分子物质过滤掉。该例患者入院时合并多脏器功能障碍综合征, 选择血液滤过治疗更安全、可靠。其与血液透析及血液灌流相比, 对于严重肾功能损害的患者, 血液滤过在清除血汞同时可清除体内过高的肌酐、炎症介质等中小分子代谢毒素, 有助于早期肾功能恢复。此例患者通过 24 h 持续高流量血液滤过清除了血汞总量的 35%, 效果显著。笔者认为: ①汞中毒常常合并严重消化道及气道粘膜损伤而发生食管穿孔、纵膈气肿及气胸, 避免漏诊。②一旦发生, 应予禁食水及抗感染治疗, 避免消化道穿孔扩大、感染加重。③汞中毒导致急性肾损伤早期行血液滤过治疗, 达到肾脏替代治疗的目的同时达到了驱汞治疗的目的, 安全又可靠。④急性肾损伤早期, 不宜立即行药物驱汞治疗, 肾衰竭得到恢复, 见尿后行二巯基丙磺酸钠等药物驱汞效果佳。

(收稿日期: 2015-01-08)

(本文编辑: 郑辛甜)