

加强对休克后血管低反应性的研究

刘良明



近年来许多研究表明,严重创烧伤所导致的休克晚期存在血管低反应性现象。它主要表现为全身血管对舒缩血管物质的反应降低或不反应^[1-4]。血管低反应性不仅影响着病情的发展及转归,而且严重影响着治疗的效果。有研究提示,制约严重创伤、休克治疗效果的内源性因素,除机体的物质代谢、能量代谢障碍及全身炎症反应所致多器官功能衰竭外,血管低反应性也是其中非常重要的一项^[5]。临床许多重症晚期对血管活性药物治疗的反应减弱或不反应,都可能与血管的低反应性有关,所以血管低反应性问题日益受到临床医师和基础研究工作者的重视。

一、休克后血管低反应性的发生特点与规律

严重创伤后机体失血、缺氧,可诱导血管低反应性发生。笔者单位利用大鼠失血性休克模型,研究了休克后血管低反应性的发生特点与变化规律。结果表明,失血性休克后血管低反应性呈双相变化:在休克的代偿期血管反应性呈短暂性升高;随着休克进入失代偿期,其血管反应性持续下降,下降的程度与休克程度和持续时间密切相关^[6-9]。失血性休克血压维持在 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 达 1.0 h,血管对去甲肾上腺素的反应性可丢失 50%, 1.5 h 后丢失 65%, 4.0 h 后丢失 80%^[1]。

失血性休克后血管低反应性存在器官差异,股动脉、腹腔动脉较肠系膜上动脉、肾动脉血管反应性降低早而严重,究其原因可能除各器官灌注、缺血缺氧程度不同以外,与之相关的细胞因子和炎症介质在各器官中的表达有明显差异也是重要因素。研究结果表明,严重创伤患者肝脏和骨骼肌组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、白细胞介素(IL)1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF) α 和内皮素(ET)1等细胞因子及炎症介质的mRNA表达水平在休克后升高,其上升幅度明显大于肠道和肾脏^[10]。

据报道,内毒素休克、脓毒症也可诱导血管反应性降低^[3,11,12]。另外,Cuzzocrea等^[4]利用酵母聚糖

诱导的大鼠非脓毒性休克模型也出现了明显的血管低反应性现象,说明非感染性炎症反应也可诱导血管反应性降低。

二、休克血管低反应性的诱发因素

现有的资料显示,诱发休克后血管低反应性的因素很多,概括起来主要包括休克时产生的过量一氧化氮(NO)、ET,高浓度细胞因子如TNF- α 、IL-1 β ,大量释放的内源性阿片肽(EOP,主要是 β 内啡肽)、肾上腺髓质素(AM)。细胞内酸中毒及氧自由基、一氧化碳(CO)等均可诱导血管低反应性发生。

NO引起血管低反应性的主要机制包括:(1)激活鸟苷酸环化酶(GC),升高细胞内的环鸟苷一磷酸(cGMP)浓度,通过cGMP-蛋白激酶G(PKG)通路引起肌球蛋白轻链去磷酸化,使血管平滑肌舒张^[13];(2)激活聚腺苷二磷酸(ADP)核糖聚合酶(PARP),引起血管反应性降低^[14];(3)与氧自由基生成过氧亚硝酸根离子(OONO⁻),激活对腺苷三磷酸(ATP)敏感的钾通道(K⁺-ATP),引起膜超极化而导致血管低反应性^[15];(4)此外,本实验室还观察到NO可通过cGMP-PKG通路激活大电导钙依赖性钾通道(BKCa通道),引起膜的超极化而导致血管低反应性^[16]。ET虽然是NO的生理性拮抗剂,其主要作用是引起血管的强烈收缩,但研究显示,长时间ET刺激也可引起血管的低反应性,它可通过环腺苷一磷酸(cAMP)-蛋白激酶A(PKA)通路致BKCa通道激活,引起膜的超极化而导致血管低反应性。高浓度TNF- α 、IL-1 β 可通过致肾上腺素能受体失敏而致血管低反应性^[17,18]。EOP诱导血管低反应性的主要机制包括:(1)抑制肾上腺素能受体;(2)通过阿片样受体调节血管平滑肌细胞(VSMC)的BKCa通道和钙通道参与血管低反应性形成^[19,20]。细胞内酸中毒可以引起肌钙蛋白与钙的亲合力下降,从而引起血管的低反应性。AM可通过诱导NO释放,引起血管的低反应性^[21]。CO引起血管低反应性的研究较少,推测其机制可能与NO类似。

三、发生机制与调控

迄今为止,关于休克后血管低反应性发生机制

的学说主要有 3 种,即受体失敏学说、VSMC 膜超极化学说和钙失敏假说。

1. 受体失敏学说:研究表明,高浓度激动剂如儿茶酚胺、ET、血管紧张素等较长时间刺激可引起其自身受体失敏(包括数量减少、亲和力降低),导致血管低反应性^[22]。其他因素如高浓度 NO、EOP、TNF- α 、IL-1 β 刺激也可令肾上腺素能受体失敏,导致血管低反应性。

2. VSMC 膜超极化学说:休克后缺血缺氧导致 ATP 过量消耗,并且大量释放的 NO 与自由基生成 OONO⁻, K⁺-ATP 通道随之被激活,引起 VSMC 膜超极化。NO 还可通过 cGMP-PKG 通路激活 BKCa 通道,引起 VSMC 膜的超极化。VSMC 膜超极化后可造成电压依赖性钙通道受抑,胞内游离钙离子浓度降低,血管反应性下降^[16,23]。

3. 钙失敏假说:上述受体失敏学说和 VSMC 膜超极化学说并不能完全解释休克后血管低反应性中存在的某些现象,因为在重症休克或休克晚期,VSMC 往往并非缺钙,而是多钙甚至钙超载,提示还有其他机制参与休克后血管低反应性的形成,如肌肉收缩蛋白本身的功能问题。基于基础研究得出的肌肉收缩效率(反映肌肉收缩蛋白对钙的敏感性)取决于收缩力与钙离子浓度的比值的观点,笔者提出了“休克后 VSMC 肌肉收缩蛋白可能存在钙失敏,钙失敏可能在休克后血管低反应性的发生中起重要作用”的假说(钙失敏假说)。通过动物体内、体外离体血管环和 VSMC 实验证实,休克后 VSMC 确实存在钙失敏现象,它对休克后发生血管低反应性起到重要作用。休克后 VSMC 的钙敏感性受 PKG、蛋白激酶 C(PKC)和单体鸟苷三磷酸结合蛋白质类 Rho 家族的 Rho 激酶调控,PKG 和 Rho 激酶主要通过抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)调节 VSMC 的钙敏感性,PKG 主要通过激活 MLCP 调节 VSMC 的钙敏感性^[2,8,9]。

四、防治措施

针对休克后血管低反应性的诱发因素及发生机制,人们研制出了一些对血管反应性具有一定恢复作用的药物,如:一氧化氮合酶抑制剂亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-NAME)、ET-1 受体拮抗剂 PD142893^[11]、阿片样受体特异性拮抗剂 ICI 174,864 和 nor-BNI^[6]、K⁺-ATP 通道抑制剂格列本脲^[15]和蛋白酪氨酸激酶抑制剂大豆异黄酮^[24,25]等,但疗效有待进一步提高。因此如何深入探讨休克后血管低反应性的发生机制,从其关键调控环节入手寻找新的治疗靶点,

可能是今后努力的方向。

参 考 文 献

- Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Hemorrhagic shock induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin. *Shock*, 2003, 19:208 - 214.
- Xu J, Liu LM. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation following hemorrhagic shock in the rat. *Shock*, 2005, 23:576 - 581.
- Li S, Fan SX, McKenna TM. Role of nitric oxide in sepsis-induced hyporeactivity in isolated rat lungs. *Shock*, 1996, 5:122 - 129.
- Cuzzocrea S, Filippelli A, Zingarelli B, et al. Role of nitric oxide in a nonseptic shock model induced by zymosan in the rat. *Shock*, 1997, 7:351 - 357.
- St John J, Barbee RW, Sonin N, et al. Inhibition of poly-(ADP-ribose) synthetase improves vascular contractile response following-trauma-hemorrhage resuscitation. *Shock*, 1999, 12:188 - 195.
- 刘良明,李莘,刁有芳,等. ICI 174,864 对失血性休克大鼠全身及局部血管反应性变化的作用. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:16 - 19.
- 开丽,胡德耀,王中峰,等. 失血性休克引起大鼠肠系膜动脉平滑肌依钙 K⁺ 通道活动改变. *生理学报*, 2001, 53:291 - 295.
- 李涛,刘良明,杨光明,等. 失血性休克大鼠血管平滑肌钙敏感性变化及其在休克双相血管反应性变化中的作用. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:647 - 650.
- 李涛,刘良明,杨光明,等. RHO-激酶在失血性休克大鼠血管低反应发生中的作用. *创伤外科杂志*, 2006, 8:116 - 119.
- Liu LM, Dubick MA. Regional diversity of hemorrhagic shock-induced vascular hyporeactivity and the roles of nitric oxide and endothelin: relationship to gene expression of NOET-1 and select cytokines in corresponding organs. *J Surg Research*, 2005, 125:128 - 136.
- Hasan A, McDonough KH. The effects of Escherichia coli sepsis and short term ischemia on coronary vascular reactivity and myocardial function. *Shock*, 1997, 8:305 - 310.
- Liu SF, Barnes PJ, Evans TW. Time course and cellular localization of lipopolysaccharide induced inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression in the rat in vivo. *Crit Care Med*, 1997, 25:512 - 518.
- Hollenberg SM, Easington CR, Osman J, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on microvascular reactivity in septic mice. *Shock*, 1999, 12:262 - 267.
- Grisham MB, JourD'Heuil D, Wink DA. Nitric Oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites; implications in inflammation. *Am J Physiol*, 1999, 276: G315 - 321.
- Zhao KS, Huang X, Liu J, et al. New approach to treatment of shock-restoration of vasoreactivity. *Shock*, 2002, 18:189 - 192.
- Zhou R, Liu LM, Hu DY. Effect of nitric oxide-induced tyrosine phosphorylation of calcium-activated potassium channel alpha subunit on vascular hyporesponsiveness in rats. *Chin J Traumatol*, 2005, 8:209 - 215.
- Zingarelli B, Squadrito F, Altavilla D, et al. Role of tumor necrosis factor alpha in acute hypovolemic shock in rats. *Am J Physiol*, 1994, 266(4 Pt 2):H1512 - 1515.
- Robert R, Chapelain B, Jean T, et al. Interleukin 1 impairs both vascular contraction and relaxation in rabbit isolated aorta. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 182:733 - 739.
- Kai L, Wang ZF, Hu DY, et al. Opioid receptor antagonists modulate Ca²⁺-activated K⁺ channels in mesenteric arterial smooth mus-

- cle cells of rats in hemorrhagic shock. Shock, 2003, 19:85-90.
- 20 Kai L, Hu DY, Wang ZF, et al. Modulation of Ca^{2+} by opioid receptor antagonists in mesenteric arterial smooth muscle cells of rats in hemorrhagic shock. J Cardiovas Pharmacol, 2002, 40:618-624.
- 21 Kojima H, Sakurai S, Uemura M, et al. Adrenomedullin contributes to vascular hyporeactivity in cirrhotic rats with ascites via a release of nitric oxide. Scand J Gastroenterol, 2004, 39:686-693.
- 22 刘良明, 胡德耀, 陈惠孙. 循环休克肾上腺素能受体失敏研究进展. 中国病理生理杂志, 1998, 14:100-103.
- 23 Pan BX, Zhao GL, Huang XL, et al. Peroxynitrite induces arteriolar smooth muscle membrane hyperpolarization with arteriolar hyporeactivity in rats. Life Sci, 2004, 74:1199-1210.
- 24 周荣, 刘良明, 胡德耀, 等. 三羟异黄酮对失血性休克大鼠肠系膜上动脉收缩反应性的影响. 中国药理学通报, 2005, 21:675-680.
- 25 Bermejo A, Zarzuelo A, Duarte J. In vivo vascular effects of genistein on a rat model of septic shock induced by lipopolysaccharide. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 42:329-338.

(收稿日期:2006-06-13)

(本文编辑:赵敏)

· 技术与方法 ·

介绍一种多功能集尿装置

任家骝 杨建秋

膀胱压力是间接无创测量腹腔压力的金标准,是诊断腹腔间隙综合征的重要依据^[1]。膀胱压力与腹腔压力具有良好相关性^[2]。近来常见腹腔间隙综合征的临床报道,但均未测量腹腔压力,只是凭临床症状、体征进行诊断,不免缺乏说服力,究其原因,大都与缺乏简便的测量手段有关。目前常用的集尿装置只可收集尿液,直接观察颜色,粗略测量尿量,但均不能方便地检测膀胱压力、尿液比重等。为此笔者设计了一种多功能集尿装置,不仅能较精确地测量尿液形成速度,而且能无污染、安全方便地测量尿液比重和膀胱压力、采集尿样等。该设计已获得国家实用新型专利证书(专利号 ZL200420037460.3),现介绍如下。

集尿装置的构造:在导尿管与集尿袋连接管的连接处加接一个三通管,三通管侧口接一带刻度的细管(压力测量管),在尿袋一端加接莫斐滴管与上尿袋连接。上尿袋分上、下两部分,上部分为容量 200~500 ml 的矩形装置;下部分为容量 50~100 ml 的倒三角形袋。下尿袋是容量为 1 000~5 000 ml 的矩形袋,之间通过三通阀相连。在导尿管锥形接头与容量袋之间加装一可测量膀胱压力的装置,在容量袋内加装可测量尿液比重的装置。见图 1。

功能:(1)尿液形成速度的测量:将导尿管的锥形头连接导尿管后,旋转三通连接阀,使连接导管与导尿管的锥形头相通,而与测压导管不通,尿液即进入上尿袋,通过滴数可计算每分钟尿量,或通过液滴传感器与微电脑处理系统连接,能较精确地测量每小时尿量。旋转三通连接阀可清空上尿袋,并可无污染地采集尿标本。如需要还可以接 pH 值、比重传感器,通过微电脑处理系统进行测量。(2)膀胱压力的测量:旋转三通连接阀,使尿管之锥形头与测压导管相通,而与连接导管不通,通过三通连接阀注入 50~100 ml 等渗盐水(笔者通过对数十例患者进行上百次测量,观察到注水量为 50~200 ml 时,所测结果完全相同,并与有创血压监护仪所测结果一致,将另文报道)。提起测压导管和重锤并使二者平行,保持三通连接阀与耻骨联合在同一高度,旋转三通连

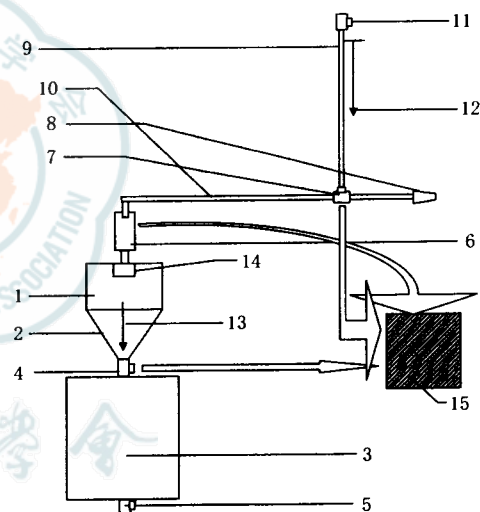


图 1 多功能集尿袋构造示意图。1. 上尿袋之矩形部分;2. 上尿袋之倒三角形部分;3. 下尿袋;4,5,7,11. 三通连接阀;6. 莫斐滴管;8. 接导尿管之锥形头;9. 测压导管;10. 连接导管;12. 重锤;13. 比重计;14. 防反流膜片;15. 微电脑处理系统

接阀使测压导管与大气相通,通过目测液柱高度即可测出膀胱压力,或通过连接压力传感器与微电脑处理系统测量膀胱压力。收集 24 h 尿时,若下尿袋容量不足,可选择大容量尿袋或与另一下尿袋串接,以扩大总容量。

参 考 文 献

- 程君涛,肖光夏. 腹腔间隙综合征. 中华烧伤杂志, 2002, 18:122-125.
- 王勇,葛颖,王大庆,等. 膀胱压、胃内压与腹内压的相关性研究. 中国普外基础与临床杂志, 2003, 10:383-384.

(收稿日期:2006-03-06)

(本文编辑:张红)