

• 论著 •

老龄大鼠脑缺血/再灌注致脑微血管基底膜损伤的变化及与明胶酶系的关系

李建生 刘轲 刘敬霞 王明航 赵跃武 刘正国

【摘要】 目的 研究老年脑缺血/再灌注(I/R)不同时期微血管基底膜损伤与明胶酶系的关系。方法 采用大鼠中动脉阻塞(MCAO)线栓法制备大鼠局灶性脑 I/R 模型,将大鼠分为青年组和老龄组,各组又分为假手术组、制模后缺血(I)3 h 和 I/R 6 h、12 h、24 h、3 d、6 d 时间点组。采用免疫组化和酶谱分析方法测定脑微血管结构、基底膜Ⅳ型胶原(ColⅣ)、层连蛋白(LN)和基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)的变化。结果 与青年假手术组比较,老龄假手术组 ColⅣ、LN 升高和 MMP-2、MMP-9 表达增强。随 I/R 时间的延长,老龄与青年大鼠基底膜成分 ColⅣ 和 LN 表达递减;MMP-2 表达递增,MMP-9、TIMP-1 表达呈先增强而后降低趋势。与青年模型组相同时间点比较,老龄模型组 ColⅣ (I 3 h、I/R 6 h、I/R 12 h)、LN (I 3 h、I/R 6~24 h)、MMP-2 (I 3 h、I/R 6~6 d)、MMP-9 (I 3 h、I/R 6~24 h)表达水平增强,TIMP-1 (I/R 24 h)表达水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组 MMP-2 与 MMP-9 的酶谱分析比较,量的变化与免疫表达规律基本一致。结论 随着增龄,大鼠脑微血管基底膜成分改变与 MMPs、TIMP 的变化有关。在脑 I/R 脑微血管基底膜损伤方面,老龄大鼠较青年严重,其损伤的特点与明胶酶系变化有关。

【关键词】 老龄鼠; 缺血/再灌注损伤; 脑; 微血管基底膜; 细胞外基质; 明胶酶系

Relationship between the changes in ischemia/reperfusion cerebro-microvessel basement membrane injury and gelatinase system in senile rat LI Jian-sheng, LIU Ke, LIU Jing-xia, WANG Ming-hang, ZHAO Yue-wu, LIU Zheng-guo. Geriatrics Department of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan, China

【Abstract】 **Objective** To study the relationship of cerebro-microvessel basement membrane injury and gelatinase system after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) in aged rats. **Methods** Cerebral I/R injury model was reproduced by intraluminal silk ligature thrombosis of the middle cerebral artery occlusion (MCAO). Rats were divided randomly into sham control and I/R groups in young rats [ischemia 3 hours (I 3 h) and reperfusion 6 hours (I/R 6 h), 12 hours (I/R 12 h), 24 hours (I/R 24 h), 3 days (I/R 3 d), 6 days (I/R 6 d)], and sham control group and I/R group in aged rats (I 3 h and I/R 6 h, I/R 12 h, I/R 24 h, I/R 3 d, I/R 6 d). The change in cerebro-cortex microvessel basement membrane structure, basement membrane type IV collagen (Col IV) and laminin (LN) contents, matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) expression in every group were determined with immunohistochemical method and zymogram analysis. **Results** With the increase in age, Col IV and LN contents of the microvessel basement membrane were increased, and MMP-2 and MMP-9 expressions were stronger. With prolongation of I/R, the degradation of microvessel basement membrane components (Col IV and LN) was positively correlated with the duration of cerebral I/R. MMP-2 expression was increased gradually, and MMP-9 and TIMP-1 expression increased at the beginning and decreased subsequently. Col IV (I 3 h, I/R 6 h, I/R 12 h), LN (I 3 h, I/R 6~24 h), MMP-2 (I 3 h, I/R 6 h~6 d) and MMP-9 (I 3 h, I/R 6~24 h) expression level in aged rats with I/R injury were higher, and TIMP-1 (I/R 24 h) expression was lower than those in young rats ($P<0.05$ or $P<0.01$). In addition, changes in MMP-2 and MMP-9 contents as determined by zymogram analysis method coincided with their immunoexpression. **Conclusion** With the increase of age, alteration in membrane components of cerebro-microvessel basement membrane in rats is related with MMPs and TIMP. Cerebro-microvessel basement membrane injury is more serious in aged rats than that of young rats. Changes in cerebro-microvessel basement membrane injury in aged rats is related with gelatinase system change.

【Key words】 aged rat; cerebral ischemia/reperfusion injury; cerebro-microvessel basement membrane; extracellular matrix; gelatinase system

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371812);河南省杰出青年基金资助项目(0612000700)

作者单位:450008 郑州,河南中医学院老年医学研究所

作者简介:李建生(1963-),男(汉族),河南省人,医学博士,教授,主持并完成省部级科研项目7项,获省部级科技进步奖6项,发表论文230余篇,Email:li_js8@163.com。

脑缺血/再灌注(I/R)引起的继发性脑水肿加重及出血等损伤与再灌注脑微血管结构尤其是与基底膜的降解有关,其机制可能为基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)的变化^[1-2]。本实验中采用大鼠中动脉阻塞(MCAO)大鼠模型,研究老龄

大鼠脑 I/R 不同时期脑微血管基底膜损害与明胶酶系的变化关系,进一步探讨脑 I/R 损伤机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备:选择 SD 雄性大鼠,其中 5~6 月龄青年大鼠 56 只(250~350 g,动物合格证号:第 99011 号),20~21 月龄老龄大鼠 56 只(450~600 g,动物合格证号:第 410117 号),由郑州大学医学院实验动物中心提供。采用改良 Longa MCAO 线栓法^[3-4]制备大鼠局灶性脑缺血模型,青年和老龄大鼠均按随机数字表法分为假手术组、缺血(I)3 h 及 I/R 6 h、12 h、24 h、3 d、6 d 模型组,每组 8 只大鼠。

1.2 取材与标本处理:在规定的时将大鼠断头后取脑,于视交叉前 2.0 mm 处向后冠状切取 4 片脑组织,分别用于脑组织含水量、梗死面积测定及常规病理和免疫组化观察。电镜标本可选取在额极后 4.0 mm、中线旁开 4.0 mm 处的左侧皮质脑组织块,铀-铅双染,用 HITACHI-7500 透射电镜观察。

1.3 测定指标及方法

1.3.1 N 型胶原(Col IV)、层连蛋白(LN)表达水平:免疫组化染色用过氧化物酶标记的链霉卵白素(SP)法,HPAIAS-1000 病理图文分析系统。在显微镜下(20×10 倍)选取病灶侧大脑皮质区 6 个视野,观察阳性反应灰度级(gray, Ca)和比较反应面积像素数、测试区域的灰度级背景面积像素数,测试仪器的最大灰度分级 Cmax256。应用申洪^[5]推导的免疫组化原位杂交定量公式计算阳性单位(PU)值。

1.3.2 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 表达水平:免疫组化染色用 SP 方法。在显微镜下(20×10 倍)选取病灶侧大脑皮质区 6 个视野,测定阳性反应的平均灰度值。平均灰度在图像分析中表示图像的透光率,分为 256 级,最黑为 0 级,最亮为 256 级。根据设定平均灰度值与物质含量呈反向关系,即灰度值越高,免疫组化染色越浅,含量越低。

1.3.3 MMP-2、MMP-9 酶谱分析:提取脑组织蛋白,蛋白定量采用紫外吸收法,按 Hasenstab 等^[6]方法改良。提取的蛋白样品用样品缓冲液稀释,样品中加浓缩胶、分离胶(含 1% 明胶)、MMP-2 和 MMP-9 的降解底物,电泳 4 h,经振荡、孵育、漂洗后,用考马斯亮蓝染色。MMP-2 和 MMP-9 活性采用紫外光测定法凝胶自动成像及分析系统(UVP Gelworks ID Intermeditaes Version 3.01)进行吸光度(A)值测定,计算各条带的酶单位[U=(条带 A 值-背景 A 值)×面积(mm²)/10 μg 蛋白]。

1.3.4 脑组织微血管病理学观察:组织切块经固定、脱水、浸透、包埋,制成超薄切片,切片经铀-铅染色,用 HITACHI-7500 透射电子显微镜观察、摄片。

1.4 统计学处理:计量数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 软件进行统计处理;计量资料(两组均数比较)先进行正态分布检验,符合正态分布者采用单因素方差分析,不符合正态分布者进行数据转化使其符合正态分布或者采用非参数检验;显著性水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况:所有实验大鼠术中呼吸、血压维持在正常生理范围内,手术窗口无明显活动性出血。青年脑 I/R 模型组在再灌注 6 h、12 h 和 24 h 各死亡 1 只,3 d 和 6 d 组各死亡 2 只,成功率为 87.5%;老年脑 I/R 模型组在再灌注 6 h 和 12 h 各死亡 1 只,24 h、3 d、6 d 各死亡 2 只,成功率为 85.7%。老年大鼠的死亡率高于青年大鼠。

2.2 各组大鼠 Col IV、LN 表达比较(表 1):青年和老龄模型组 Col IV 与 LN 表达均低于相应假手术组,且随 I/R 时间延长表达逐渐下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与青年组同期比较,老龄组 Col IV、LN 表达水平增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 各组大鼠 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 表达比较(表 1):青年和老龄模型组 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 表达均高于相应假手术组,随 I/R 时间延长, MMP-2 表达逐渐升高, MMP-9、TIMP-1 呈升高后下降趋势,且于 I/R 6 d 时 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平显著下降。与青年组同期比较,老龄组 MMP-2、MMP-9 表达水平增高, TIMP-1 于 I/R 24 h 时表达明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.4 各组大鼠 MMP-2、MMP-9 含量酶谱分析比较(表 1):经酶谱分析, MMP-2 在 72 000、MMP-9 在 92 000 相对分子质量处各出现一明显的消化带。青年和老龄模型组 MMP-2 和 MMP-9 含量均明显高于相应假手术组,且随 I/R 时间延长逐渐升高,而 MMP-9 在 I/R 3 d 时显著下降;与青年组同期比较,老龄组 MMP-2 和 MMP-9 含量增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.5 各组大鼠脑皮质微血管形态学病理观察:电镜下青年和老龄假手术组大鼠脑皮质微血管结构完整,基底膜及管周均无水肿。青年和老龄模型组随着 I/R 时间延长管周水肿逐渐加重,管壁结构逐渐变得不完整或变薄,老龄组管周见到红细胞(出血灶)。基底膜甚至出现模糊、溶解、断裂、缺损。

表 1 各组大鼠 Col IV、LN 表达及明胶酶系指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	Col IV (PU)	LN (PU)	MMP-2 (灰度值)	MMP-2 (U)	MMP-9 (灰度值)	MMP-9 (U)	TIMP-1 (灰度值)
青年假手术组	8	23.04±2.19	20.16±2.09	191.59±11.39	3.45±0.81	152.48±13.41	5.26±1.12	197.65±12.13
青年 13 h 组	8	22.71±2.07	19.70±1.92	185.46±12.30	4.46±0.89	146.25±13.04	7.02±1.25	192.56±12.95
I/R 6 h 组	7	20.61±2.54	18.07±1.32	171.89±11.23 ^{ac}	6.05±0.83 ^b	135.01±14.31 ^b	11.80±2.14 ^{bd}	187.03±12.40
I/R 12 h 组	7	18.03±1.71 ^{bd}	15.93±1.73 ^{bd}	163.73±11.13 ^{bd}	8.40±1.32 ^{bde}	116.69±13.68 ^{bdf}	16.69±1.37 ^{bdf}	164.13±11.95 ^{bdf}
I/R 24 h 组	7	14.85±3.32 ^{bdfg}	11.88±1.72 ^{bdfh}	151.75±11.27 ^{bdf}	12.07±1.75 ^{bdfh}	98.96±11.54 ^{bdfh}	22.34±2.01 ^{bdfh}	126.50±11.79 ^{bdfh}
I/R 3 d 组	6	10.75±2.47 ^{bdfhj}	8.28±1.60 ^{bdfhj}	139.55±12.69 ^{bdfh}	16.21±1.75 ^{bdfhj}	77.00±13.52 ^{bdfhj}	27.92±1.82 ^{bdfhj}	137.13±12.09 ^{bdfh}
I/R 6 d 组	6	8.31±1.55 ^{bdfhj}	6.90±1.32 ^{bdfhj}	132.41±12.54 ^{bdfhj}	19.83±1.78 ^{bdfhj}	121.45±13.68 ^{bdejl}	19.63±1.54 ^{bdfhl}	166.67±13.05 ^{bdfhl}
老龄假手术组	8	28.89±3.29 ^a	28.84±2.50 ^a	171.19±12.14 ^m	5.39±1.18 ^m	125.28±13.64	7.99±1.81 ⁿ	185.96±12.34
老龄 13 h 组	8	27.45±2.09 ⁿ	27.18±1.22 ⁿ	162.26±10.86 ⁿ	7.15±1.01 ⁿ	112.39±11.21 ^{an}	9.80±2.04 ⁿ	181.85±11.59
I/R 6 h 组	7	24.16±2.39 ^{bcm}	25.22±2.39 ^{bn}	146.16±12.14 ^{bcm}	9.93±0.90 ^{bcm}	101.21±13.35 ^{bn}	16.76±2.33 ^{bcm}	175.07±12.03
I/R 12 h 组	7	20.96±2.30 ^{bcm}	20.95±2.90 ^{bcm}	135.66±13.53 ^{bcm}	13.38±1.93 ^{bcm}	76.16±12.24 ^{bcm}	22.71±2.54 ^{bcm}	151.54±10.32 ^{bcm}
I/R 24 h 组	6	16.66±3.52 ^{bdfh}	16.36±5.58 ^{bdfh}	118.42±13.36 ^{bdfh}	18.26±1.78 ^{bdfh}	45.37±13.99 ^{bdfh}	30.17±2.02 ^{bdfh}	141.32±11.01 ^{bdfh}
I/R 3 d 组	6	12.40±2.88 ^{bdfhj}	10.28±2.11 ^{bdfhj}	108.20±13.80 ^{bdfh}	21.03±2.08 ^{bdfhj}	86.52±13.24 ^{bdejl}	29.39±1.49 ^{bdfhm}	129.53±12.64 ^{bdfh}
I/R 6 d 组	6	9.73±2.04 ^{bdfhj}	7.42±1.90 ^{bdfhj}	104.10±12.25 ^{bdfhm}	23.45±1.91 ^{bdfhkn}	107.10±12.74 ^{bhl}	22.72±2.01 ^{bdfjm}	168.35±13.38 ^{cgil}

注:与本组假手术组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与本组 13 h 比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$;与本组 I/R 6 h 比较,^e $P<0.05$,^f $P<0.01$;与本组 I/R 12 h 比较,^g $P<0.05$,^h $P<0.01$;与本组 I/R 24 h 比较,ⁱ $P<0.05$,^j $P<0.01$;与本组 I/R 3 d 比较,^k $P<0.05$,^l $P<0.01$;与青年组同期比较,^m $P<0.05$,ⁿ $P<0.01$

3 讨论

微血管基底膜是血脑屏障的重要组成部分,主要由 LN、Col IV、内肌动蛋白、纤维连接蛋白、糖蛋白等大分子物质组成,其中 LN、Col IV 是构成基底膜的主要物质。研究证实 Col IV 与 LN 的降解参与了 I/R 微血管基底膜的损伤^[7-8]。随着增龄,脑微血管基底膜厚度逐渐增加^[9]。

本研究显示,随着增龄,大鼠脑血管基底膜成分 Col IV 和 LN 含量上升,似乎与微血管基底膜厚度增加成正比。随 I/R 损伤加重,3 h 时 Col IV 和 LN 含量变化不明显,随 Col IV 和 LN 含量逐渐下降,老龄大鼠出现统计学意义的时间点早于青年大鼠,Col IV 和 LN 表达水平较青年组增高,I/R 6 d 时其损伤趋势有所减缓。这一结果表明,随着增龄,老龄大鼠脑血管基底膜成分上升,但由于基底膜厚度增加,成分分布不均,或弹性蛋白含量的降低,非弹性成分增多,导致脑血管脆性增加,通透性增加,较青年大鼠更易遭受 I/R 损伤。

正常情况下,MMP-2 和 MMP-9 具有一定活性,对于保持细胞外基质(ECM)的营养和防止底物堆积具有重要作用。脑缺血可诱导 MMPs 表达,MMPs 参与缺血性损伤。MMP-9、MMP-2 的激活可导致血脑屏障损伤、血管源性脑水肿及继发神经炎症反应等^[1,10],I/R 影响了 MMPs 和 TIMPs 之间的平衡,而 MMPs、TIMPs 则以复杂的形式促进再灌注损伤。本研究发现,随着增龄,MMP-2、MMP-9 表达增强。此结果可能与老龄鼠由于动脉内膜增厚,引起小动脉中层慢性缺血、缺氧,导致炎症介质、自

由基等产生增加,从而激活明胶酶,引起一系列病理生理变化有关^[11]。由此可知,年龄也是脑卒中的危险因素之一,MMPs 高表达可能是血管病变的重要原因之一。

MMP-2、MMP-9 的表达有时间依赖性。随 I/R 时间的延长,老龄与青年大鼠 MMP-2 表达呈持续增强趋势,老龄大鼠 MMP-2 表达与青年大鼠同时点增强;MMP-9 表达则呈先增强而后降低变化规律,随 I/R 时间的延长,老龄与青年模型组大鼠 MMP-9 表达增强差异出现统计学意义的时间点老龄大鼠早于青年大鼠,其增强梯度较青年快,峰值出现早。此结果可部分解释 I/R 微血管基膜损伤老年较青年严重,出现提早、不易恢复的原因。另外,各组 MMP-2 与 MMP-9 的酶谱分析比较可知,量的变化与免疫表达规律基本一致,弥补了免疫组化不能确定分子量的不足。随 I/R 时间的延长,MMP-9 的抑制因子 TIMP-1 呈先增强而后降低的趋势,结果与 Wang 等^[12]的研究基本一致。

总之,老龄大鼠脑 I/R 损伤较青年大鼠出现早且严重,这与微血管基底膜损伤有关。老龄大鼠脑 I/R 损伤过程中,MMP-2 和 MMP-9 降解 ECM 的程度较青年大鼠严重、出现较早、持续时间长,TIMPs 对抗 MMPs 的能力较弱。

参考文献

- Jiang X, Namura S, Nagata I. Matrix metalloproteinase inhibitor KB-R7785 attenuates brain damage resulting from permanent focal cerebral ischemia in mice[J]. Neurosci Lett, 2001, 305(1): 41-44.
- 李章平,陈寿权,王姗姗,等. 大鼠心肺复苏后脑组织基质金属

- 蛋白酶及其组织抑制制表达的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 548-551.
- [3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [4] 刘柯, 李建生, 王明航, 等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管基底膜损伤变化及与纤溶酶原激活系的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(11): 654-657.
- [5] 申洪. 免疫组织化学染色定量方法研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1995, 4(1): 89-92.
- [6] Hasenstab D, Forough R, Clowes AW. Plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 increase after arterial injury in rats[J]. Circ Res, 1997, 80(4): 490-496.
- [7] Hamann GF, Liebetrau M, Martens H, et al. Microvascular basal lamina injury after experimental focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(5): 526-533.
- [8] 李玲, 黄如训, 张小燕, 等. 局部脑缺血再灌注病损区脑微血管基底膜及其成分改变的实验研究[J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(5): 364-367.
- [9] 王笃伦, 陈增保, 李朝晖, 等. 小鼠大脑皮质毛细血管密度和基膜厚度增龄变化的定量分析[J]. 数理医药学杂志, 1997, 10(3): 211-214.
- [10] 杜月光, 万海同, 孟祥磊, 等. 脑缺血/再灌注损伤时 MMP9 表达及养阴通脑颗粒干预作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(6): 330-332.
- [11] Birkedl-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 1993, 4(2): 197-250.
- [12] Wang X, Yaish-Ohad S, Li X, et al. Use of suppression subtractive hybridization strategy for discovery of increased tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 gene expression in brain ischemic tolerance [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(11): 1173-1177.

(收稿日期: 2008-05-29 修回日期: 2008-10-20)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

严格控制危重病成年患者葡萄糖摄入的利弊统计学分析

一项试验表明, 严格控制葡萄糖摄入可降低外科重症加强治疗病房(SICU)患者的病死率。因此, 美国糖尿病协会建议, 应严格控制危重病患者的葡萄糖摄入。但是, 相似的研究得出了不同的结论, 而且即使是严格控制葡萄糖摄入也可引起危险的低血糖症。因此, 需将该提议的数据资料进行严格评估。为了评价严格控制危重病成年患者葡萄糖摄入和常规摄入的利弊, 美国研究人员查阅了所有关于重症加强治疗病房(ICU)成年患者葡萄糖摄入情况的文献。在 1 358 篇经鉴定的文献中, 有 34 项随机对照临床试验(23 篇出版物, 9 篇文摘, 2 篇未发表的文献)符合选择标准。两名评论者按照详细说明前的协议独立收集资料, 用同一标准评价文献质量, 文献作者的信息不被提供。研究者使用随机效应模型和固定效应模型计算相对危险度(RR), Meta 分析共纳入 29 项随机对照试验共 8 432 例患者。结果显示, 严格控制葡萄糖和常规摄入葡萄糖两者的医院病死率无差异(21.6%比 23.3%; $RR=0.93$, 95%可信区间(CI)为 0.85~1.03)。不同葡萄糖摄入水平和 ICU 类别的病死率差异亦无统计学意义[严格控制组(≤ 6.1 mmol/L) 23%比 25.2%, $RR=0.90$, 95%CI 为 0.77~1.04; 适度控制组(< 8.3 mmol/L) 17.3%比 18.0%, $RR=0.99$, 95%CI 为 0.83~1.18; 外科: 8.8%比 10.8%, $RR=0.88$, 95%CI 为 0.63~1.22; 内科: 26.9%比 29.7%, $RR=0.92$, 95%CI 为 0.82~1.04; 内外科: 26.1%比 27.0%, $RR=0.95$, 95%CI 为 0.80~1.13]。严格控制葡萄糖摄入与重新透析风险显著降低无关(11.2%比 12.1%, $RR=0.96$, 95%CI 为 0.76~1.20); 而与脓毒症风险显著降低(10.9%比 13.4%, $RR=0.76$, 95%CI 为 0.59~0.97)和低血糖症风险显著升高(葡萄糖 ≤ 2.2 mmol/L, 13.7%比 2.5%, $RR=5.13$, 95%CI 为 4.09~6.43)有关。因此, 研究者们认为, 严格控制危重病成年患者葡萄糖摄入与医院病死率显著降低无关, 而与低血糖症的显著升高相关。

张立俭, 编译自《JAMA》, 2008, 300(8): 963-965; 胡森, 审校

循环微粒对脓毒性休克患者血管功能的保护作用

法国科研人员通过分析非脓毒性和脓毒性休克患者循环微粒特征, 评价了循环微粒对血管功能的影响。研究者用流式细胞仪测定 36 例脓毒性休克患者和 18 例非脓毒性休克人群血液中循环微粒及其细胞由来。而后, 给小鼠静脉内注射微粒, 测定主动脉血管反应性。分析包括一氧化氮(NO)在内的酶类表达和活性以及环加氧酶代谢产物的产出。结果显示, 脓毒症患者微粒、血小板以及内皮衍生的微粒增加。脓毒性微粒并没有因为血清素的存在而降低小鼠主动脉收缩的敏感度, 反而升高了其敏感度。另外, 脓毒性微粒加强了脂多糖处理小鼠主动脉的收缩性, 该效应与钙离子流入加快和 Rho 激酶抑制剂敏感度无关。脓毒性微粒效应的改善不受一氧化氮合酶和环加氧酶抑制剂的影响, 且与 NO 和 O_2 过度产生无关。非选择性环加氧酶-2 抑制剂、吲哚美辛、血栓烷 A_2 拮抗剂和 SQ-29548 分别降低和阻止了非脓毒性和脓毒性休克小鼠主动脉的收缩。脓毒性微粒的效应和血栓烷 A_2 产出增加有关, 对血栓烷 A_2 拮抗剂敏感。研究者认为, 增加的循环微粒可抵抗脓毒性休克患者血管低反应性, 从而抑制低血压。

张立俭, 编译自《Am J Respir Crit Care Med》, 2008-08-21(电子版); 胡森, 审校