

·综述·

核转录因子 κ B 信号通路与失血性休克致急性肺损伤

张丽娜 岳子勇

失血性休克和复苏引发全身缺血/再灌注(I/R)损伤,激活各种炎症过程,被认为是引起组织损害的主要促发因素。在创伤后多器官功能衰竭(MOF)患者中,肺脏是最常受累的器官,在严重创伤中有高达 50% 的患者发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS),而且 ARDS 在进一步发生其他器官功能衰竭中起到重要作用^[1-3]。这些提示了对失血性休克致急性肺损伤(ALI)发生机制研究的重要性。

失血性休克致 ALI 可能存在多种细胞信号转导途径的激活,研究表明核转录因子 κ B (NF- κ B)途径是其中一个非常重要的信号转导通路^[4]。激活 NF- κ B 途径可引发前炎症细胞因子及其他引起 ALI 介质的释放^[5]。通过动物模型研究已证实,调节 NF- κ B 活性可以减轻失血性休克所致 ALI。现讨论在失血性休克致 ALI 中 NF- κ B 途径的重要作用,试图说明 NF- κ B 途径在失血性休克致 ALI 发生中的可能机制。

1 NF- κ B 信号通路的概述

1.1 NF- κ B 家族:在哺乳动物中,已证实核转录因子 NF- κ B 包括 5 个家族成员,即 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50)和 NF- κ B2(p52)。RelA(p65)、RelB 和 c-Rel 的特征是 N 末端存在 Rel 同源结构域(RHD),负责二聚体形成和结合于 DNA,C 末端含转录激活结构域;NF- κ B1(p50)和 NF- κ B2 (p52)分别由前体蛋白 p105 和 p100 合成,N 末端含 RHD,C 末端含锚蛋白复制结构域,但是缺少转录激活结构域^[6]。

不同的 NF- κ B 家族成员形成二聚体有利于 NF- κ B 与 DNA 结合,其中,p50 和 p65 是最典型的异源二聚体,存在于几乎所有细胞类型中,负责前炎症因子和细胞生存基因的表达。p50 和 p52 蛋白的同源或异源二聚体都缺少转录激活结构域,而作为转录抑制物结合并阻断 NF- κ B 共有区位点^[7]。

1.2 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)家族:在静息状态下,大多数的 NF- κ B 二聚体通过结合特殊的抑制剂 I κ B 而存在于细胞质中。I κ B 蛋白家族已被证实包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ 、I κ B ζ 、I κ BNS 和 B 细胞淋巴瘤-3(Bcl-3)。I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ 结合使 NF- κ B 隔离在细胞质中,而 I κ B ζ 、I κ BNS 和 Bcl-3 定位在细胞核内,能够与 NF- κ B 结合活化转录。I κ B 蛋白 C 末端含有 5~7 个锚蛋白重复序列,静息状态下,能够封闭 NF- κ B 二聚体核定位序列,从而阻止 NF- κ B 核转位,使其以非活性状态存在于细胞质中^[7]。细胞受刺激后,细胞质中的 I κ B 蛋白

被迅速磷酸化、泛素化和 26S 蛋白酶体降解,这个过程引起核定位信号暴露及 NF- κ B 二聚体核转位。26S 蛋白酶体选择性降解泛素化的 I κ B 而不是 NF- κ B 的具体机制目前尚未完全阐明^[8]。小泛素相关修饰物(SUMO)是泛素类蛋白家族的重要成员之一,通过与泛素竞争 I κ B α 的同一位点,抑制 I κ B α 被泛素依赖的蛋白酶体降解,间接调控 NF- κ B 的转录^[9]。

1.3 I κ B 激酶(IKK)家族:IKK 家族作为 NF- κ B 信号途径的关键成员,在免疫及炎症反应中发挥重要的作用。IKK 复合物磷酸化 I κ B 是引起 I κ B 降解和激活转录因子 NF- κ B 的重要步骤。IKK 复合物包含 2 个催化亚基(IKK α 和 IKK β)及 1 个调节亚基(IKK γ),在前炎症刺激因子如肿瘤坏死因子(TNF)和 Toll 样受体(TLR)配体激活的 NF- κ B 经典途径中,IKK α 和 IKK β 结合 IKK γ 形成复合物是必需的信号分子。

IKK ϵ 被认为是非典型的 IKK,是 IKK 家族的第 4 个成员。有研究利用 IKK ϵ 基因敲除鼠证实了 IKK ϵ 在炎症和代谢疾病中的关键作用,其能够影响下游 I κ B α 和 NF- κ B 的基因表达^[10]。在研究 IKK ϵ 基因缺失鼠时发现,IKK ϵ 对于白细胞介素-17(IL-17)信号途径在气道上皮细胞、中性粒细胞和肺脏炎症中的基因表达是必需的。IL-17 主要由辅助性 T 细胞 17(Th17)产生,是炎症发生发展中一个关键的前炎症因子^[11]。IL-17 刺激使 NF- κ B 活化因子 1(Act1)与 TNF 受体相关因子(TRAF)结合形成复合物,引起下游 NF- κ B 途径的激活。IKK ϵ 作为 Act1 上游激酶能够介导其磷酸化,IKK ϵ 缺失和突变减少了 IL-17 介导的 Act1-TRAF2/5 复合物的形成,而对 Act1-TRAF6-NF- κ B 轴仍然保留,即 IKK 通过 Act1 磷酸化介导的 TRAF2/5 与 TRAF6 依赖的信号途径作用之间存在差异,表明 IL-17 介导肺脏炎症中 NF- κ B 激活需要依赖 IKK ϵ 通过多种不同的重叠或完全独立的信号转导途径^[12]。

2 NF- κ B 信号途径的激活

NF- κ B 复合物可由多种刺激激活,包括病毒和细菌感染、前炎症细胞因子、有丝分裂原、生长因子、氧化和生物力学应激等。不同的刺激物激活下游不同的信号转导途径,涉及不同的调质和信号蛋白,例如 NF- κ B 诱导激酶(NIK)、丝裂素活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1(MAPK/ERK1)、蛋白激酶 B(PKB)、IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1)、髓样分化因子 88(MyD88)、受体相互蛋白、TRAF、双链 RNA 依赖蛋白激酶、蛋白激酶 C 和转化生长因子- β 活化激酶-1(TAK1)等^[13]。大多数信号通路汇集于 IKK 复合物,根据不同的 IKK 亚基,NF- κ B 信号转导通路通过经典或旁路途径被激活。

2.1 经典激活途径:经典激活途径能够被大多数生理性 NF- κ B 刺激物激活,例如细胞因子受体,包括肿瘤坏死因子受体(TNFR)、白细胞介素-1 受体(IL-1R)及抗原受体、模式

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.019

基金项目:国家自然科学基金(30772085)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科,黑龙江省麻醉与危重病重点实验室,黑龙江省普通高等学校麻醉基础理论与应用研究重点实验室

通信作者:岳子勇,Email:yueziyong@126.com

识别受体、TLR4^[14-15]等。TNF结合TNFR后引起TNFR活化,并与TNF受体相关死亡结构域蛋白(TRADD)结合,TRADD提供组装平台以募集Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)和TRAF2,TRAF2与受体相互作用蛋白1(RIP1)结合进而激活IKK^[16]。在此途径中,IkK α 的磷酸化依赖于IKK β 和IKK γ ,最终使含p65的异源二聚体进行核转位^[17]。NF- κ B核转位后引起几个靶向基因的转录激活,同时也依赖其他转录因子例如激活蛋白1(AP-1)、CCAAT增强子结合蛋白(C/EBP)、信号转导蛋白和转录激活子等。活化的NF- κ B下调过程通过多重机制调节,涉及特征性的反馈环,例如新合成的IkK α ,结合核内NF- κ B,使之从DNA上移走并运输到胞质中^[6]。

研究发现,TLR4作为引发ALI的易感基因,刺激TLR4激活下游干扰素诱导连接蛋白(TRIF)依赖的信号转导通路,在TLR4、TRIF和TRAF6基因敲除鼠中NF- κ B的活性被显著抑制,并且能显著改善肺损伤模型中肺功能、病理形态和水肿,进而证实了经典激活途径TLR4-TRIF-TRAF6-NF- κ B在ALI模型中是一个关键的信号转导通路^[18-19]。

2.2 旁路激活途径:某些TNF家族细胞因子如白细胞分化抗原40配体(CD40L)、B细胞激活因子(BAFF)和淋巴毒素- β (LT- β)等,分别通过白细胞分化抗原40(CD40)、BAFF受体和LT- β 受体等激活非经典途径。受体激活后引起下游TRAF活化,激活下游NIK,此途径不需激活IKK β ,而通过IKK α 介导的p100磷酸化引起p100的部分裂解或形成具有转录活性的p52-ReI β 复合物,此过程在淋巴形成和B细胞成熟中起重要作用。IKK α 活化和p100磷酸化依赖于NIK的作用,NIK受到TRAF3、TRAF2和额外的泛素连接酶调节^[17]。

3 NF- κ B信号通路与失血性休克致ALI

失血性休克引起ALI的机制目前还不十分清楚,普遍认为多形核白细胞(PMN)、炎症细胞因子和趋化因子的作用,以及肺组织I/R损伤、肠道屏障功能受损和细菌内毒素移位等都在失血性休克致ALI中起着非常重要的作用。研究表明,通过抑制炎症、氧化应激、凋亡等过程能够减轻失血性休克引发的ALI^[20-21]。

3.1 NF- κ B信号通路与PMN及炎症介质的相互作用:失血性休克导致ALI的一个重要因素是肺内中性粒细胞的聚集和活化。细胞外刺激物激活肺内多种细胞IKK/NF- κ B通路,NF- κ B进入细胞核激活大量前炎症细胞因子和趋化因子基因转录,进而启动和传播炎症反应^[22]。大量细胞因子介导的炎症反应在ALI的发病机制中占基础性地位^[23-24]。Tully等^[25]证实,在肺上皮细胞中NF- κ B通过经典途径和旁路途径调节前炎症反应的发生。

前炎症细胞因子的产生可促进中性粒细胞聚集,进一步促进炎症反应的发生。肺泡中的巨噬细胞产生趋化因子,内皮细胞和中性粒细胞本身上调细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,促使活化的中性粒细胞迁移到肺间质和肺泡腔,释放各种自由基和蛋白水解酶,引发肺损伤。Reino等^[26]研究发现,在创伤失血性休克所致模型中,PMN衰竭的动物较正常模型动物肺损伤程度减轻^[26]。研究表明,细胞黏附分子147

(CD147)可以通过激活NF- κ B通路促进ALI中炎症反应的发生发展^[27]。Anne Morrison等^[28]证实创伤失血性休克患者在早期复苏阶段,外周血PMN的凋亡与随后发生感染机会的降低有关。研究表明,在失血性休克致ALI模型中,通过下调IKK/NF- κ B途径可以减轻肺脏炎症因子释放、中性粒细胞浸润和肺损伤严重程度^[29-30]。

失血性休克和复苏引发的ALI涉及前炎症通路和抗炎通路,前炎症通路的特征是激活MAPK、ERK1/2、c-Jun氨基末端激酶(JNK)及IKK,转导氧化应激信号激活AP-1和NF- κ B的转录;抗炎通路涉及配体激活型核转录因子过氧化物酶体增殖生物激活受体- γ (PPAR- γ),调节炎症反应基因的表达,PPAR- γ 已经被证实在失血性休克致肺损伤模型中具有抗炎特性,PPAR- γ 激活后能够通过调节IKK/NF- κ B信号转导通路减轻肺脏炎症,降低全身细胞因子(IL-1、IL-6)及中性粒细胞趋化因子1(CINC-1)水平^[31-32]。Chima等^[33]最近发现,C肽作为一种新型的炎症抑制剂,可以通过下调前炎症信号通路(ERK1/2、NF- κ B和AP-1)的同时上调抗炎通路(PPAR- γ),以减轻失血性休克后肺脏的炎症反应。

3.2 NF- κ B信号通路与I/R损伤:失血性休克和复苏引起全身组织器官I/R现象,I/R机制包括炎症反应、白细胞激活、活性氧释放、细胞内钙超载和微循环障碍等^[34]。在此过程中释放大量有潜在免疫调节功能的毒性介质,包括前炎症细胞因子、氧自由基等,即使是短期相对小的缺血也会激发细胞内信号级联反应,引发全身炎症反应,其中肺脏是最常见的受累器官。TLR4已经被证实在肺I/R损伤中起重要作用^[35]。研究表明,失血性休克后肺组织TLR2 mRNA、TLR4 mRNA表达增加与I/R的发生密切相关^[36]。TLR4可以识别病原相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP),刺激激活TLR4下游两个信号通路MyD88和TRIF- β 依赖途径,最终激活NF- κ B。目前,研究治疗措施意在改变I/R引起的无菌性炎症反应,如抑制细胞内NF- κ B的活化,以及拮抗细胞外模式识别受体(如TLR)的作用等^[37]。

凋亡是一种公认的多细胞损伤,如感染、炎症和肿瘤等的保护反应。在失血性休克复苏后引起的I/R损伤中,TNF- α 受体激活后活化TRAF2,TRAF2既参与炎症级联IKK/NF- κ B信号通路,也与凋亡相关。TRAF2能够通过激活前凋亡蛋白JNK,使线粒体释放凋亡因子活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase),caspase进入细胞核引起DNA裂解和程序性细胞死亡。研究表明NF- κ B参与凋亡过程的调节,一方面,NF- κ B与MAPK家族(JNK和p38MAPK)凋亡基因相互作用,能够通过转录特异性抑制蛋白抑制细胞凋亡;另一方面,NF- κ B活化后通过磷脂酰肌醇3激酶途径导致caspase-3和caspase-9的磷酸化与失活,引起caspase失活,是NF- κ B对抗细胞凋亡的另一个方式^[38]。

3.3 失血性休克致ALI中肠道的作用:目前认为,失血性休克引起全身组织缺血、缺氧,其中,肠道缺血、缺氧可引起肠道黏膜屏障功能受损,导致肠道细菌/内毒素移位,引起全身炎症反应及多器官功能障碍综合征(MODS)^[39-40]。失血性休

克复苏后肠系膜淋巴液可活化中性粒细胞,释放肠源性毒性物质、细胞因子等有害物质,并经肠系膜淋巴管向全身移位,促进 ALI 的发生。研究证实,进行肠系膜淋巴管结扎可以减轻失血性休克致 ALI^[41-42]。刺激迷走神经能够保持肠道屏障的完整性,减轻肠道炎症反应、中性粒细胞聚集、肠系膜淋巴毒性以及神经-肠道轴改变远端器官损伤。研究人员通过使用 NF- κ B 荧光素酶(NF- κ B-luc)转基因鼠,利用光子发射分析测定 NF- κ B-DNA 结合活性,证实刺激迷走神经能够减轻失血性休克引起的肺脏 NF- κ B 与 DNA 结合能力,减少髓过氧化物酶(MPO)阳性染色细胞数量、MPO 活性及肺组织内皮细胞 ICAM-1 的表达,从而减轻肺组织损伤^[43-45]。

4 展望

NF- κ B 信号通路具有多途径激活和多水平调节的复杂特性,这些都可能是很有希望的治疗肺脏损伤的靶向,但靶向单一的炎症通路或单一的炎症因子不可能显著改善人类对损伤的反应,通过对抑制 NF- κ B 途径来减轻前炎症反应治疗作用的探索仍然非常具有吸引力。因此,深入研究 NF- κ B 途径对失血性休克致 ALI 的具体作用途径和相关机制是非常重要的和迫切的。

参考文献

- [1] Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation[J]. J Trauma, 2003, 54(5 Suppl):S203-206.
- [2] Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients[J]. Lancet, 2012, 380(9847):1099-1108.
- [3] 李晓华,李福祥,肖贞良. 严重急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(3):186-189.
- [4] Shenkar R, Yum HK, Arcaroli J, et al. Interactions between CBP, NF- κ B, and CREB in the lungs after hemorrhage and endotoxemia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281(2):L418-426.
- [5] 胡蓉,姜虹,朱也森. 核转录因子- κ B 在肺疾病中的表达[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(7):1168-1169.
- [6] Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- κ B [J]. Genes Dev, 2004, 18(18):2195-2224.
- [7] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling [J]. Cell, 2008, 132(3):344-362.
- [8] Chiu YH, Zhao M, Chen ZJ. Ubiquitin in NF- κ B signaling[J]. Chem Rev, 2009, 109(4):1549-1560.
- [9] 高阳,陈思娇,宋今丹. SUMO 化修饰对 NF- κ B 信号通路的调控[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(6):701-706.
- [10] Verhelst K, Verstrepen L, Carpentier I, et al. I κ B kinase ϵ (IKK ϵ): a therapeutic target in inflammation and cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(7):873-880.
- [11] 牛成成,尤青海. 白细胞介素-17 受体 C 与肺部及相关疾病的研究进展 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2013, 6(4):64-66, 70.
- [12] Bulek K, Liu C, Swaidani S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation [J]. Nat Immunol, 2011, 12(9):844-852.
- [13] Kumar A, Takada Y, Boriek AM, et al. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease[J]. J Mol Med(Berl), 2004, 82(7):434-448.
- [14] 汪首振,汤展宏,胡军涛,等. 亚低温对脂多糖诱导巨噬细胞 Toll 样受体 4 mRNA 转录及炎症平衡的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2):84-88.
- [15] 吴晓静,段薇娜,薛锐,等. TLR4/NF- κ B 信号通路在胸部撞击和胸部撞击-失血性休克复苏致大鼠急性肺损伤中作用的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(2):233-236.
- [16] Liu F, Xia Y, Parker AS, et al. IKK biology [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1):239-253.
- [17] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways [J]. Nat Immunol, 2011, 12(8):695-708.
- [18] Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury [J]. Cell, 2008, 133(2):235-249.
- [19] 王谦,钱倩,曹鄂洪,等. 失血性休克诱导小鼠肺组织巨噬细胞 TLR4 原位表达的变化[J]. 中国急救医学, 2012, 32(1):40-43.
- [20] 徐睿,李启芳,姜虹. 失血性休克急性肺损伤的发病机制[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(4):352-355.
- [21] 石海梅,周华成,贾雅蕊,等. 氢气对失血性休克大鼠急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6):347-350.
- [22] 尹文,童卫,熊利泽,等. 失血性休克缺血-再灌注损伤家兔肺泡巨噬细胞中 I κ B- β /NF- κ B 改变的实验研究[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(1):54-56.
- [23] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. Lancet, 2007, 369(9572):1553-1564.
- [24] 高冬娜,张彧. 急性肺损伤研究进展 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(1):72-76.
- [25] Tully JE, Nolin JD, Guala AS, et al. Cooperation between classical and alternative NF- κ B pathways regulates proinflammatory responses in epithelial cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 47(4):497-508.
- [26] Reino DC, Palange D, Feketeova E, et al. Activation of toll-like receptor 4 is necessary for trauma hemorrhagic shock-induced gut injury and polymorphonuclear neutrophil priming [J]. Shock, 2012, 38(1):107-114.
- [27] 许才明,陈海龙. CD147 与急性肺损伤的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12):765-768.
- [28] Anne Morrison C, Moran A, Patel S, et al. Increased apoptosis of peripheral blood neutrophils is associated with reduced incidence of infection in traumapatients with hemorrhagic shock [J]. J Infect, 2013, 66(1):87-94.
- [29] Kim K, Kim W, Rhee JE, et al. Induced hypothermia attenuates the acute lung injury in hemorrhagic shock [J]. J Trauma, 2010, 68(2):373-381.
- [30] Costantini TW, Deree J, Martins JO, et al. A novel fluid resuscitation strategy modulates pulmonary transcription factor activation in a murine model of hemorrhagic shock [J]. Clinics (Sao Paulo), 2010, 65(6):621-628.
- [31] Zingarelli B, Hake PW, O'Connor M, et al. Lung injury after hemorrhage is age dependent: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. Crit Care Med, 2009, 37(6):1978-1987.
- [32] Chima RS, Hake PW, Piraino G, et al. Ciglitazone ameliorates lung inflammation by modulating the inhibitor kappaB protein kinase/nuclear factor-kappaB pathway after hemorrhagic shock [J]. Crit Care Med, 2008, 36(10):2849-2857.
- [33] Chima RS, LaMontagne T, Piraino G, et al. C-peptide, a novel inhibitor of lung inflammation following hemorrhagic shock [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(5):L730-739.
- [34] 姜达志,赵金龙,钱永跃. 肺缺血再灌注损伤机制研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(12):941-944.
- [35] Ben DF, Yu XY, Ji GY, et al. TLR4 mediates lung injury and inflammation in intestinal ischemia-reperfusion [J]. J Surg Res, 2012, 174(2):326-333.
- [36] 吕锋烽,宋勇,施毅,等. 失血性休克鼠肺组织 Toll 样受体基因的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(9):519-522.
- [37] Weyker PD, Webb CA, Kiamanesh D, et al. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to-bedside review [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 17(1):28-43.

- [38] Rushing GD, Britt LD. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(6):929-937.
- [39] 陈新河, 肖奇明. 多器官功能障碍综合征的肠保护治疗进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(2):155-158.
- [40] 何健卓, 张敏州, 郭力恒, 等. 加味黄连解毒汤对多器官功能障碍综合征大鼠核转录因子- κ B 通路的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(5):303-306.
- [41] 刘勇军, 毛恩强, 欧阳彬, 等. 肠系膜淋巴管结扎对失血性休克大鼠的器官保护作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(5):274-277.
- [42] 张萍, 林兆奋. 创伤失血性休克动物淋巴液的内皮细胞毒性作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(8):510-512.
- [43] Reys LG, Ortiz-Pomales YT, Lopez N, et al. Uncovering the neuroenteric-pulmonary axis: vagal nerve stimulation prevents acute lung injury following hemorrhagic shock [J]. *Life Sci*, 2013, 92(13):783-792.
- [44] Levy G, Fishman JE, Xu D, et al. Parasympathetic stimulation via the vagus nerve prevents systemic organ dysfunction by abrogating gut injury and lymph toxicity in trauma and hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2013, 39(1):39-44.
- [45] Krzyzaniak M, Peterson C, Loomis W, et al. Postinjury vagal nerve stimulation protects against intestinal epithelial barrier breakdown [J]. *J Trauma*, 2011, 70(5):1168-1175.

(收稿日期:2013-11-29)

(本文编辑:李银平)

· 经验交流 ·

陕西关中地区蛇咬伤患者的临床特点及救治体会

张宽民

2000 年至 2013 年本院共收治蛇咬伤患者 168 例, 现将其临床特点及救治体会总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 男性 95 例, 女性 73 例; 10 岁以下 3 例, 10~20 岁 10 例, 20~60 岁 130 例, 60 岁以上 25 例; 就诊时间: 数十分钟至 3 d 不等; 受伤部位以手、足、臂、腿部多见。

1.2 临床表现: 关中地区以陕西蝮蛇多见。蝮蛇以血液毒素为主, 中毒早期以血液淋巴循环系统症状为主, 后期可伴随神经症状。咬伤处剧痛, 肿胀明显, 伴有水泡和血泡, 并迅速向肢体近心端蔓延, 局部有明显的青紫瘀斑、红肿, 并有已经溶解的血液从齿痕流出, 附近有淋巴结肿大, 如果肿胀不能及时缓解, 则易发生局部组织坏死; 同时患肢麻木沉重, 感觉迟钝, 伴有心慌、气短、头晕、恶心、乏力、出汗。

1.3 治疗方法

1.3.1 局部治疗: ①止血带绑扎患肢伤口近心端 10~20 cm 处以阻止血液和淋巴液回流, 15~20 min 放松 1 次, 持续时间 < 2 h。②用双氧水和生理盐水交替冲洗伤口, 碘伏消毒牙痕周围 10 cm 左右; 局麻后用刀片沿牙痕处“十”字切开 1~2 cm, 深至真皮下 3~5 mm, 不宜过深。用弯钳或刀柄扩创, 由近心端向切口处挤压, 使血液和淋巴液充分排出, 促使毒液外流, 直至无明显渗出, 再用双氧水和生理盐水反复冲洗。③用 2% 利多卡因配置等量的醋酸泼尼松龙溶液, 沿切口周围环形封闭, 尽量不使药液从切口处渗出, 然后沿切口的近心端 10~20 cm 处常规消毒, 再次做环形封闭。④用 20 mL 注射针头快进快出刺破八邪穴(上肢咬伤)或八风穴(下肢咬伤)^[1], 有血液溢出为度, 由近心端向远端逐渐挤压, 使针刺穴的血液充分流出。⑤常规消毒创口, 无张力包扎创口、环形封闭部位、八邪穴或八风穴, 去除止血带, 每日常规换药 1 次。

1.3.2 一般治疗: ①肌肉注射盐酸异丙嗪 50 mg; 静脉注射地塞米松 10 mg 或甲泼尼龙 40~80 mg; 20% 甘露醇静脉滴注; 破伤风抗毒素 1 500 U 皮试后注射; 有条件者应尽早注射精制抗蝮蛇毒血清(皮试阴性); 同时予以抗感染、补液、对症支持及中医、中药治疗(如蛇药片)。

2 结果

本组 168 例患者经门诊救治 85 例, 住院救治 65 例, 经急诊处理后转上级医院 18 例; 治疗时间 5~20 d; 轻型 52 例, 中型 98 例, 危重型 18 例; 中型及危重型患者出现了不同程度的肝、肾、心、脑、肺、消化道、血液系统和神经系统等 1 个或多个功能损害。在本院治疗的 150 例患者全部治愈。

3 讨论

精制抗蝮蛇毒血清是目前治疗蛇咬伤最有效的药物^[1], 但由于其来源有限且价格昂贵, 许多蛇咬伤患者常得不到及时救治。因此, 必须强调对毒蛇咬伤患者早期合理有效的处置。对蛇咬伤的处置包括促进创口局部毒素排出, 阻止毒素进一步的扩散和吸收; 局部使用利多卡因缓解疼痛; 应用激素中和毒素, 其具有抗炎、稳定膜结构、增加组织耐受性, 减轻机体应激反应的作用。蛇毒对于人体是一种异体毒素蛋白, 盐酸异丙嗪不仅可以缓解人体的全身炎症反应综合征(SIRS), 也能缓解患者受伤后的紧张情绪, 以及激素类药物引起的兴奋、失眠等不良反应。甘露醇具有脱水、消肿、抗炎、清除自由基作用。早期动态的血尿常规、肝功能、肾功能、心肌酶、D-二聚体等监测为全身治疗和防治 SIRS、弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)提供依据。要树立谨慎的救治观念, 在本地区只要是蛇咬伤, 均按蝮蛇咬伤对待, 不要过度纠缠蛇的大小、形态、花纹以及是否为毒蛇等受伤经过, 要争分夺秒尽快处置。

参考文献

- [1] 赵尔宓, 黄美华, 宗榆, 等. 中国动物志: 爬行纲(第三卷)[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 393-403.

(收稿日期:2014-04-11) (本文编辑:李银平)