

• 论著 •

复方肝毒清对二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠肝组织细胞因子表达的影响

张玲¹, 江远¹, 何金洋², 聂广³

(1. 广州医学院附属深圳沙井医院内一科, 广东 深圳 518104; 2. 广州中医药大学热带医学研究所, 广东 广州 510405; 3. 深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518020)

【摘要】 目的 探讨复方肝毒清对二甲基亚硝胺(DMN)诱导肝纤维化大鼠肝组织转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的 mRNA 表达的影响。方法 采用每周连续 3 d 腹腔注射 DMN 10 μ l/kg 共 4 周制备大鼠肝纤维化模型(70 只),并设对照组(10 只)。第 2 周开始,将 70 只模型大鼠按随机数字表法分为模型组、秋水仙碱组、氯化钆(GdCl₃)组以及复方肝毒清高、低剂量组,后 4 组分别灌胃秋水仙碱 0.01 mg/kg、腹腔注射 GdCl₃ 40 mg/kg 及灌胃中药复方肝毒清 20 g/kg、5 g/kg;对照组及模型组均灌胃生理盐水 10 ml/kg;均每日 1 次,连用 21 d。采用定量聚合酶链反应(PCR)检测肝组织 TGF- $\beta 1$ 、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达。结果 中药复方肝毒清不仅能减轻肝组织铁的沉积,抑制胶原纤维的增生,减少假小叶的形成;而且能不同程度下调 TGF- $\beta 1$ 、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达,以高剂量组较显著,与模型组比较差异有统计学意义(TGF- $\beta 1$ mRNA: 6.32 ± 1.19 比 16.15 ± 2.39 , iNOS mRNA: 18.73 ± 2.13 比 43.15 ± 6.39 , TNF- α mRNA: 3.69 ± 1.22 比 8.68 ± 2.13 , 均 $P < 0.01$)。结论 铁沉积于库普弗细胞在肝纤维化发生发展过程中发挥重要作用,复方肝毒清的抗肝纤维化机制可能与其调节体内铁的代谢有关。

【关键词】 肝纤维化; 库普弗细胞; 铁; 中医药疗法

中图分类号: R285.5; R575.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.013

Effects of compound Ganduqing decoction (复方肝毒清) on mRNA expression of cytokine in rats of N-Nitrosodimethylamine induced liver fibrosis ZHANG Ling*, JIANG Yuan, HE Jin-yang, NIE Guang. * Department of Internal Medicine, Affiliated Shenzhen Shajing Hospital of Guangzhou Medical College, Shenzhen 518104, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of compound Ganduqing decoction (复方肝毒清) on mRNA expressions of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), inducible nitric oxide synthase (iNOS), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in rats of N-Nitrosodimethylamine (DMN) induced liver fibrosis. Methods Rat liver fibrosis models were established by DMN intraperitoneal injection at a dose of 10 μ l/kg daily, for 3 consecutive days each week for 4 weeks, and blank control group (10 rats) was made. From the second week, 70 rats for liver fibrosis models were randomly divided into model group, colchicine group, GdCl₃ group, compound Ganduqing high-dose and low-dose groups. Rats of the last four groups were treated by gastric infusion at the dosage of colchicine 0.01 mg/kg, intraperitoneal injection of GdCl₃ 40 mg/kg, gastric perfusion of compound Ganduqing decoction at the dosage of 20 g/kg and 5 g/kg, respectively. The model group and blank control group were both infused gastrically with normal saline at 10 ml/kg. All groups were treated once daily for 21 days. Quantitative polymerase chain reaction (PCR) was applied to detect expressions of TGF- $\beta 1$, iNOS and TNF- α mRNA. Results Compound Ganduqing not only could reduce iron deposition, prevent the proliferation of collagen fibers and decrease pseudobulb formation in liver, but also could down-regulate TGF- $\beta 1$, iNOS and TNF- α mRNA expressions of liver tissue, which were more considerable in the Ganduqing high-dose group. Compared with the model group, there were statistical significant differences (TGF- $\beta 1$ mRNA: 6.32 ± 1.19 vs. 16.15 ± 2.39 , iNOS mRNA: 18.73 ± 2.13 vs. 43.15 ± 6.39 , TNF- α mRNA: 3.69 ± 1.22 vs. 8.68 ± 2.13 , all $P < 0.01$). Conclusion Iron deposition in Kupffer cells may play an important role in the genesis and development of liver fibrosis. Compound Ganduqing can ameliorate liver fibrosis, whose anti-fibrosis mechanism might be related to Ganduqing regulatory action on iron metabolism of liver tissues.

【Key words】 Liver fibrosis; Kupffer cell; Iron; Traditional Chinese medicine therapy

铁沉积与肝纤维化关系密切。有研究认为,巨噬细胞(库普弗细胞)是铁促进肝纤维化的介导者,肝星状细胞(HSC)则是效应者^[1]。本课题组前期研究中通过腹腔注射二甲基亚硝胺(DMN)复制 SD 大鼠肝纤维化模型,发现铁主要沉积在肝小叶周围,并且大部分可沉积在细胞外或库普弗细胞中^[2]。然而

铁沉积于库普弗细胞到底影响了库普弗细胞的哪些功能并促进了肝纤维化进展尚不清楚。复方肝毒清是临床治疗乙型肝炎、肝纤维化的经验方,研究表明,本方具有抗肝纤维化作用^[3]。本实验中通过观察 DMN 诱导肝纤维化大鼠肝组织转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的 mRNA 表达变化,以期阐明铁沉

作者简介:张玲(1977-),女(汉族),湖北省人,主治医师。

积于库普弗细胞对肝纤维化相关细胞因子表达的影响及复方肝毒清的干预作用。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备与分组给药:SD 大鼠 80 只,雌雄各半,体重 120~150 g,购于广州中医药大学实验动物中心,合格证号:0008215。每周连续 3 d 随机向 70 只大鼠腹腔注射用生理盐水配制 1:100 的 DMN 稀释溶液 10 μ l/kg 制备肝纤维化模型,对照组 10 只注射等量生理盐水,共 4 周。于第 1 周注射 DMN 结束后再将 70 只大鼠按随机数字表法分为模型组、秋水仙碱组、氯化钆($GdCl_3$)组以及复方肝毒清高、低剂量组,每组 14 只。各给药组分别灌胃秋水仙碱 0.01 mg/kg,腹腔注射 $GdCl_3$ 40 mg/kg,灌胃复方肝毒清 20 g/kg、5 g/kg;模型组及对照组均灌胃生理盐水 10 ml/kg。各组均每日 1 次,连用 21 d。中药复方肝毒清主要由白花蛇舌草、墨旱莲、太子参、玉米须、山药、益母草、三七、炙甘草 8 味中药组成,煎煮浓缩为 1 g/ml 浓度药液冷藏备用。 $GdCl_3$ 购自美国 Sigma 公司,纯度为 99.99%。秋水仙碱购自广州威佳科技有限公司。

1.2 检测指标及方法:观察并记录动物死亡情况。实验结束时摘眼球取血,收集血清;观察有无腹水;取肝脏,肉眼观察形态、色泽,一部分左前叶肝组织置于 Bouin 固定液中固定,另一部分肝组织置于 TRIzol 中 -70 $^{\circ}C$ 冻存待检。

1.2.1 肝组织病理学观察:肝组织于 Bouin 固定液中固定 36 h 制备石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色和 Masson 染色,光镜下观察并拍照。

1.2.2 肝纤维化相关因子 mRNA 表达的检测:按 TRIzol 提取试剂盒操作说明书步骤进行总 RNA 提取,然后进行反转录 cDNA。采用定量聚合酶链反应(PCR)测定细胞因子 mRNA。扩增条件为:95 $^{\circ}C$ 变性 1 min,95 $^{\circ}C$ 15 s,60 $^{\circ}C$ 1 min,共 40 个循环,然后进行定量分析。TGF- β 1 引物序列:上游 5'-CATACCTGCCACGTAACCATC-3',下游 5'-GCTCTCGTCTAGCTCATCAC-3';iNOS 引物序列:上游 5'-TGGGAAAGGTCTACACCTC-3',下游 5'-GCGTCCCTTCCTCGCAATCC-3';TNF- α 引物序列:上游 5'-TCCCAGTCGAATCCGTATAC-3',下游 5'-CTCTCCTTCCGTATCCTTAC-3';三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)序列:上游 5'-TTCTAAGTGTCCCTCCGCTC-3',下游 5'-CTCTGGCCCGATGACCTTC-3'。每个基因进行染料法定量 PCR 时均作标准曲线,以对照组第一个标本的 cDNA 作为标

准品进行 4 个 10 倍的梯度稀释,定量 PCR 结束后用软件进行定量分析;然后将目标基因与内参照 GAPDH 的比值作为该目标基因的相对表达量。

1.3 统计学处理:用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析和 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠死亡、腹水及肝脏肉眼观察情况:第 1 周死亡 2 只,第 2 周末未见死亡,第 3 周开始有大鼠批量死亡,第 4 周死亡 14 只;最终存活 56 只。观察 4 周结束时模型组 12 只,秋水仙碱组、 $GdCl_3$ 组及肝毒清高、低剂量组均为 11 只。

对照组肝脏表面平滑,浅黄色,边缘锐利,无肿大、缩小。模型组 9 只有大量血性腹水,另 3 只少量腹水;肝脏均为黑褐色;有 1 只肝脏总体积缩小,但边缘均不锐利,其余肝脏均肿大。秋水仙碱组 4 只有腹水,且均为黑褐色肿大肝脏;其余 7 只未见腹水,肝脏均肿大,颜色为浅黄,表面有较多颗粒样。肝毒清高剂量组有 3 只见少量腹水,但肝脏色泽均为浅黄色,且肝脏均稍微肿大;8 只边缘锐利。肝毒清低剂量组 6 只有腹水,且肝脏呈黑褐色,其中 2 只肝脏缩小,4 只肿大;其余未见腹水的 5 只肝脏为浅黄色,表面较多颗粒样,肝脏肿大。

2.2 肝组织病理观察(彩色插页图 1):对照组大鼠肝组织肝小叶排列整齐,均未见明显异常。模型组标本汇管区大量纤维沉积,有 8 个标本形成假小叶;大量铁伴随于沉积的纤维中,肝细胞排列紊乱,所有标本均有脂肪沉积,汇管区大片炎性细胞浸润;肝组织大片出血灶。秋水仙碱组标本汇管区大量纤维沉积,有 5 个标本形成假小叶;大量铁伴随于沉积的纤维中,肝细胞排列紊乱,4 个标本肝细胞有脂肪沉积,汇管区大片炎性细胞浸润。 $GdCl_3$ 组标本有条状纤维沉积,有 2 个标本形成假小叶,大部分肝细胞排列整齐,但肝细胞之间夹有纤维条索,汇管区少量炎性细胞浸润;肝组织仍有点状出血灶。肝毒清高剂量组有 3 个标本大量纤维沉积于汇管区,其中 1 个形成假小叶,但其余 8 个标本只可见纤维条索,大部分肝细胞排列整齐,所有标本均有少量炎性细胞浸润;有 5 个标本可见明显出血灶,有少量铁伴随纤维条索。肝毒清低剂量组标本有大量汇管区纤维沉积,有 5 个标本形成假小叶,大量铁伴随于沉积的纤维中,肝细胞排列紊乱,有 3 个标本肝细胞中有脂肪沉积,汇管区大片炎性细胞浸润;肝组织大片出血灶。

2.3 肝组织 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表

达(表 1):与对照组比较,模型组 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达均显著升高(均 $P < 0.01$);秋水仙碱组、GdCl₃ 组、肝毒清高剂量组较模型组均显著降低(均 $P < 0.01$),而肝毒清低剂量组仅 iNOS mRNA 表达较模型组显著降低($P < 0.01$),其中肝毒清高剂量组的作用最明显。说明模型组 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达均显著上调,而 GdCl₃ 和肝毒清均能不同程度下调其表达。

表 1 各组大鼠肝组织 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TGF- β 1 mRNA	iNOS mRNA	TNF- α mRNA
对照组	10	2.03 $\pm$ 1.02	10.33 $\pm$ 2.15	3.58 $\pm$ 1.98
模型组	12	16.15 $\pm$ 2.39 ^a	43.15 $\pm$ 6.39 ^a	8.68 $\pm$ 2.13 ^a
秋水仙碱组	11	12.55 $\pm$ 1.22 ^{ab}	32.93 $\pm$ 3.36 ^{ab}	5.28 $\pm$ 1.03 ^{ab}
GdCl ₃ 组	11	9.18 $\pm$ 2.66 ^{ab}	25.35 $\pm$ 3.42 ^{ab}	5.22 $\pm$ 1.38 ^{ab}
肝毒清高剂量组	11	6.32 $\pm$ 1.19 ^{ab}	18.73 $\pm$ 2.13 ^{ab}	3.69 $\pm$ 1.22 ^b
肝毒清低剂量组	11	14.96 $\pm$ 3.83 ^a	30.36 $\pm$ 4.32 ^{ab}	7.96 $\pm$ 3.14 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$

3 讨论

铁沉积于库普弗细胞在肝纤维化发生发展过程中发挥重要作用。国外研究表明,在慢性活动性肝炎及肝硬化中,铁主要沉积在肝小叶外周区^[4],主要为库普弗细胞所吞噬。血色病患者的肝纤维化只发生于库普弗细胞内铁负荷过重的位置^[5]。本实验中,伴随着胶原的生成和肝细胞变性坏死,铁沉积于库普弗细胞是 DMN 诱导的大鼠肝纤维化模型的特点之一,以 GdCl₃ 和中药复方肝毒清干预治疗 3 周后发现,两者均能明显减轻肝组织炎症和出血,改善铁的沉积,并能不同程度抑制胶原纤维的增生,减少假小叶的形成。需要指出的是,GdCl₃ 是抑制库普弗细胞功能的物质,被广泛应用于巨噬细胞(库普弗细胞)功能的剔除^[6]。有研究显示,阻断库普弗细胞功能的 GdCl₃ 可使 DMN 和猪血清导致的大鼠肝纤维化发生逆转^[7-8],其机制主要与库普弗细胞增加基质金属蛋白酶 13(MMP-13)、MMP-9 及 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)的分泌有关。

TGF- β 1 是重要的促肝纤维化因子^[9],也是重要的免疫调节因子^[10]。在应用蛋白芯片技术观察慢性肝病患者血清细胞因子变化规律的研究中发现,肝硬化患者血清 TGF- β 1 明显高于慢性乙型肝炎患者,且以肝硬化 C 级含量最高,这提示 TGF- β 1 水平与肝脏纤维化程度明显相关^[11]。TNF- α 是一种重要的炎症因子,虽然不直接参与肝纤维化的发生,但炎症先于纤维化的形成^[12]。应用蛋白芯片技术结果显示,在慢性重型肝炎患者血清中,TNF- α 显著升

高^[11]。NOS 是一氧化氮(NO)生物合成的关键限速酶,肝病中库普弗细胞释放 TNF、干扰素、白细胞介素-1 等细胞因子,作用于肝细胞、库普弗细胞导致 NO 生成增多^[13]。NO 一方面具有特异性杀伤病毒、细菌、寄生虫等病原体 and 肝肿瘤细胞的作用;另一方面可通过细胞毒作用损伤正常肝组织,造成肝细胞死亡。

本实验显示,在 DMN 诱导的大鼠肝纤维化模型中,TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达均显著上调,而 GdCl₃ 能不同程度下调其表达,提示 GdCl₃ 可能通过剔除库普弗细胞的功能,抑制 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达,从而延缓肝纤维化的发生发展。然而,与 GdCl₃ 不同,虽然复方肝毒清能明显改善大鼠肝组织的病理改变,并且下调与铁沉积相关的 TGF- β 1、iNOS、TNF- α 的 mRNA 表达,但复方肝毒清更可能是通过调节体内铁的代谢发挥抗肝纤维化作用。因为在以肝细胞变性坏死和出血为明显特征的肝纤维化大鼠模型中,正是由于库普弗细胞吞噬衰老的红细胞并释放铁蛋白造成铁的沉积;反过来,伴随铁沉积而生成的纤维组织又进一步阻断了细胞间或肝小叶之间的营养和信息传递,导致肝纤维化的发生。因此我们推测,复方肝毒清可能是通过减轻肝组织出血、变性坏死,减少胶原纤维的沉积,从而调节体内铁的新陈代谢,发挥抗肝纤维化作用,其具体机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] Pietrangelo A. Mechanism of iron toxicity. Adv Exp Med Biol, 2002,509:19-43.
- [2] 江远,张玲,何金洋,等.在二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化时铁超载和脂肪堆积的作用.中西医结合肝病杂志,2009,19(2):100-102.
- [3] 何金洋,符路娣,邓文娜,等.扶正利湿解毒法体内外逆转肝纤维化.世界华人消化杂志,2007,15(16):1781-1787.
- [4] Ishida M, Nakagawa G, Imamura Y, et al. Iron and copper deposition in chronic active hepatitis and liver cirrhosis, pathogenetic role in progressive liver cell damage. Eur J Histochem, 1995,39(3):221-236.
- [5] Ludwig J, Hashimoto E, Porayko MK, et al. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. Gastroenterology, 1997, 112(3):882-888.
- [6] Lee YG, Lee SH, Lee SM. Role of Kupffer cells in cold/warm ischemia-reperfusion injury of rat liver. Arch Pharm Res, 2000,23(6):620-625.
- [7] Sakaida I, Hironaka K, Terai S, et al. Gadolinium chloride reverses dimethylnitrosamine (DMN)-induced rat liver fibrosis with increased matrix metalloproteinases (MMPs) of Kupffer cells. Life Sci, 2003,72(8):943-959.
- [8] Hironaka K, Sakaida I, Matsumura Y, et al. Enhanced interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-13) production of Kupffer cell by gadolinium chloride prevents pig serum-induced rat liver fibrosis. Biochem Biophys Res Commun, 2000,267(1):290-295.

- [9] 展玉涛,魏红山,李定国. 转化生长因子- β 在肝纤维化形成中的作用及意义. 国外医学免疫学分册, 2000, 23(4): 230-233.
- [10] Bommireddy R, Doetschman T. TGF β 1 and Treg cells: alliance for tolerance. Trends Mol Med, 2007, 13(11): 492-501.
- [11] 钟旬华,李泽松,张国良,等. 应用蛋白芯片技术观察慢性肝病患者血清细胞因子的变化规律. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(5): 267-270.
- [12] 李玲秀,张成文. 肿瘤坏死因子与肝纤维化. 国外医学临床生物学与检验学分册, 1996, 17(6): 272-274.
- [13] Vogl S, Petermann H, Dargel R. Oxygen radical formation, proliferative activity and phagocytic capacity of cultivated macrophages from cirrhotic rat livers. Liver, 1996, 16(5): 313-320.

(收稿日期: 2010-05-10)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

1 例乙醇、百草枯、乐果混合中毒患者抢救成功体会

邵利, 姚爱荣, 高建元

(解放军第二五五医院中毒重症科, 河北 唐山 063000)

【关键词】乙醇; 百草枯; 乐果; 抢救; 成功

中图分类号: R595.4 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.04.014

介绍 1 例乙醇、除草剂百草枯、有机磷农药乐果混合中毒患者的抢救体会, 报告如下。

1 病历简介

患者女性, 36 岁, 服白酒约 200 ml 加百草枯约 30 ml、乐果约 200 ml 2 h, 出现恶心、呕吐、大汗、口吐白沫、躁动, 意识恍惚, 在当地卫生院予洗胃、导泻及对症处理, 效果欠佳转入本院。入院时患者间断抽搐, 语无伦次, 呼吸困难。查体: 体温 39.6 °C, 脉搏 145 次/min, 血压 160/106 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 呼吸频率 30 次/min, 查体不合作; 面色潮红, 皮肤干燥, 双侧瞳孔等大等圆 (约 5 mm), 对光反射迟钝, 双肺呼吸音弱, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 双侧巴宾斯基征(±)。实验室检查: 电解质: Na^+ 140.7 mmol/L, K^+ 2.5 mmol/L, Cl^- 109.4 mmol/L, Ca^{2+} 1.9 mmol/L; 动脉血气分析: pH 值 7.42, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 50 mm Hg, 动脉血氧分压 (PaO_2) 58 mm Hg, 剩余碱 (BE) -7.5 mmol/L; 胆碱酯酶 (ChE) 活性 300 U/L。血中检出微量乙醇, 少量百草枯、乐果; 胃液中少量乙醇、百草枯、乐果; 尿液中中量百草枯。入院前外院用阿托品 60 mg、碘解磷定 1 g。入院诊断: 乙醇、百草枯、乐果、阿托品中毒, 低钾血症, 呼吸衰竭(呼衰)。入院后给予重症监护, 反复洗胃, 生大黄汤导泻, 毛果芸香碱皮下注射, 按重度乐果中毒给予氯解磷定, 多索茶碱持续泵入, 并给予大剂

量激素、维生素 C 及谷胱甘肽、果糖二磷酸钠、脱氧核苷酸、肝细胞生长素、奥美拉唑、纳洛酮、血必净注射液、凝血酶、抗生素等, 心得安 20 mg, 每 8 h 1 次胃管内注入; 同时给予血液透析加灌流, 间隔 6 h 1 次, 每次治疗前给予新鲜血浆 200 ml, 血、尿、胃液中无毒物后停止, 共 4 次, 最后一次查血小板 $40 \times 10^9/\text{L}$, 补充血小板 200 ml。患者入院后 2 h 出现舌后坠, 呼吸困难加重, 血氧饱和度为 0.82, 立即给予气管插管, 采用呼吸末正压呼吸给予机械通气, 16 h 后脱机。入院 3 d X 线胸片示双肺少量点片状阴影, 心肌酶、肝功能中度异常, 肾功能轻度受损。调整治疗, 小量氯解磷定 3 d 后减量, 维持使用 15 d 后停用 (ChE 活性 3 180 U/L); 小量阿托品 7 d 后减量, 维持 15 d 停用; 激素 7 d 后减量, 维持 30 d 停用。入院 7 d, 体温 38 °C, 痰黏不易咯出, 痰培养找到真菌, 加氟康唑静脉滴注。入院 36 d 好转出院。2 个月后复查 X 线胸片无异常变化, 心肌酶及肝、肾功能均正常, 除有少量脱发外, 自觉良好。

2 讨论

乙醇、百草枯、乐果混合中毒比较少见, 治疗难度较大, 在救治时应把握以下几点: ①在清除胃中和血中毒物的前提下, 尽早行血液透析加灌流, 每次治疗前给予新鲜血浆效果更好。②24 h 内应用足量激素及强力止血药, 促进心、肝、肾功能的恢复。③掌握吸氧时机。④第一时间给予保护性、预防性用药, 以免发生多器官衰竭。⑤患者躁动不安时, 应给予适量镇静剂强行清除血中毒物。⑥正确掌

握用药时间窗, 降阶梯式调节氯解磷定、阿托品等药物。⑦注重血必净注射液、纳洛酮、生大黄、多索茶碱等药物的应用。血必净注射液具有“菌、毒、炎”并治的作用, 治疗百草枯时可使患者呼衰出现时间延迟、肝肾功能损害程度减轻, 且能延长生存时间^[1]。纳洛酮对乙醇中毒可兴奋呼吸中枢, 缩短昏迷时间; 对急性有机磷农药中毒可帮助恢复 ChE 活性, 缩短达阿托品化时间, 减少阿托品用量^[2]及有效对抗有机磷毒物对呼吸中枢的抑制^[3], 拮抗内啡肽对中枢神经系统的抑制作用^[4], 从而提高抢救成功率。大黄能活血化瘀、改善微循环, 同时能有效促进胃肠蠕动, 清除肠道内细菌和毒素, 改变中毒的自然演变过程, 配合常规综合救治急性有机磷农药中毒, 对恢复 ChE 活性和昏迷患者意识, 减少阿托品用量, 缩短住院时间均有较好效果^[5]。

参考文献

- [1] 李铁刚, 张静萍, 赵敏, 等. 血必净注射液治疗百草枯中毒临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(2): 122.
- [2] 刘永, 肖荣芳. 急性有机磷中毒并发酒精中毒 30 例临床分析. 华北煤炭医学院学报, 2007, 9(1): 64-65.
- [3] 李元祥, 李瑞. 血液灌流联合纳洛酮治疗重度急性有机磷农药中毒 28 例. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 715.
- [4] 周明华, 赖海波. 纳洛酮治疗急性乙醇中毒 120 例治疗体会. 中国危重病急救医学, 2004, 16(4): 238.
- [5] 李雪琴. 大黄救治急性有机磷药物中毒疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 241.

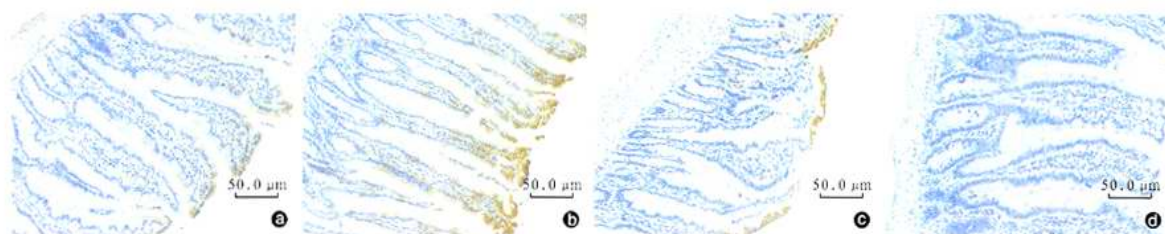
(收稿日期: 2010-05-06)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 邵利 (1963 -), 男 (汉族), 河北省人, 副主任医师。

大黄素对重症急性胰腺炎大鼠小肠水通道蛋白3表达的调节作用

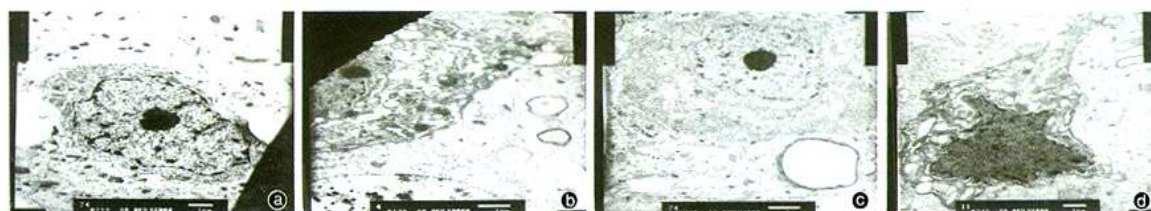
(正文见214页)



③: 假手术组; ④: 模型组; ⑤: 大黄素组; ⑥: 阴性对照
图1 各组大鼠制模后72h时回肠黏膜 AQP3 蛋白表达 (免疫组化, ×200)

电针对高血压大鼠脑缺血胶质血管网络胶原纤维酸性蛋白和血管内皮生长因子表达的影响

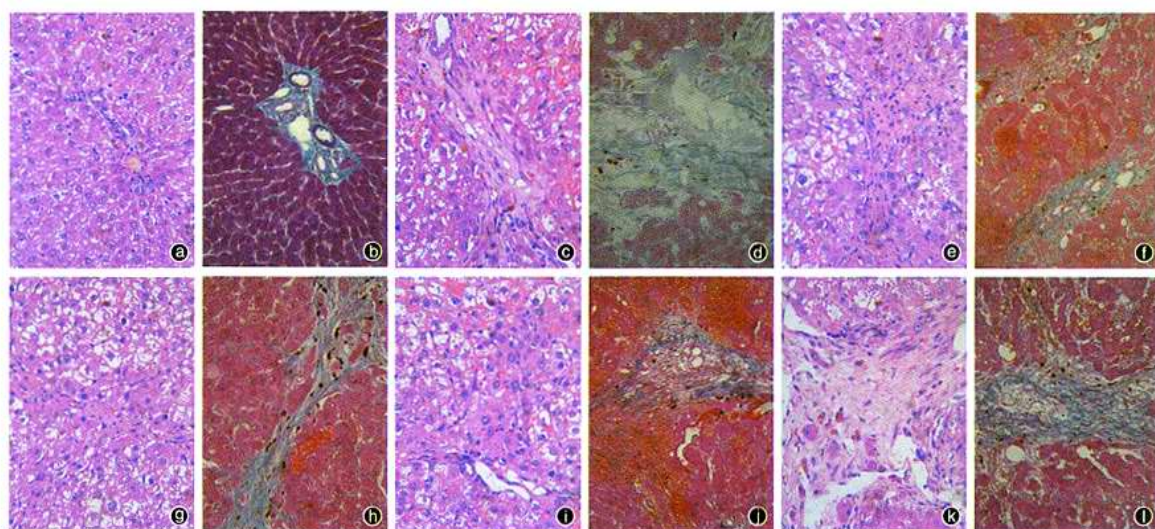
(正文见226页)



③: 模型组7d; ④: 模型组14d; ⑤: 电针组7d; ⑥: 电针组14d
图1 透射电镜下观察模型组和电针组大鼠I/R 7d和14d脑组织胶质细胞超微结构改变 (醋酸双氧钨-柠檬酸铅, ×5000)

复方肝毒清对二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠肝组织细胞因子表达的影响

(正文见230页)



③: 对照 (H&E); ④: 对照 (Masson); ⑤: 模型组 (H&E); ⑥: 模型组 (Masson); ⑦: 秋水仙碱组 (H&E); ⑧: 秋水仙碱组 (Masson); ⑨: GdCl₃组 (H&E); ⑩: GdCl₃组 (Masson); ⑪: 复方肝毒清高剂量组 (H&E); ⑫: 复方肝毒清高剂量组 (Masson); ⑬: 复方肝毒清低剂量组 (H&E); ⑭: 复方肝毒清低剂量组 (Masson)
图1 光镜下观察各组大鼠肝组织病理改变 (×400)