

4.2 采取相应的政策和措施

① 提高烟制品的税率和烟制品的价格,使低生活消费水准的烟民和青少年购买不起烟制品,减少吸烟公民。

② 禁止做烟草、烟制品广告宣传。烟制品外包装封面上要有明确和一目了然的烟制品危害的提示,告知购买者和消费者吸烟不仅严重危害自身健康也殃及他人。

③ 在控制和禁止吸烟的范围和区域,要张贴禁止吸烟标识和标志,不设立吸烟室和吸烟区域。要宣传二手烟没有安全界限(无阈值),仍然可以殃及他人。

④ 对公共场所的经营者和管理者要进行吸烟危害的教育,不经培训不准上岗。对凡是在禁止吸烟区域吸烟的烟民要进行劝告,对于不听劝告的要向监管部门举报并协助监管部门查处违规者。

⑤ 应广泛开展控烟禁烟的宣传教育活动。要通过不

同的形式及渠道,全方位地宣传吸烟的危害性、二手烟和三手烟的危害,提高社会公众对吸烟及被动吸烟危害性的认识,主动远离烟草烟雾。普及烟草烟雾知识、普及控烟禁烟法律知识,广泛开展吸烟警示教育。

5 参考文献

- [1] Ross J. Ban on smoking urged in all federal buildings[EB/OL]. <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/qqi32f00>.
- [2] Smoking ban in federal buildings[EB/OL]. <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/khr92f00>.
- [3] Executive Order 13058. Protecting federal employees and the public from exposure to tobacco smoke in the federal workplace[S]. 1997-08-09.
- [4] 顾泳. 吸烟室5米外空气质量仍堪忧[N]. 解放日报, 2009-02-26(6).

(收稿日期:2010-02-02)

文章编号:1004-9231(2010)05-0279-03

• 临床交流 •

羟乙基淀粉对急性胆管炎患者围术期炎性反应调控的影响

王必铭¹, 卢仑², 祝继洪³ (1. 浙江省临海市第一人民医院, 浙江 临海 317000; 2. 浙江省临海市中医院, 浙江 临海 317000; 3. 浙江大学附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310000)

羟乙基淀粉(HES)在临床上广泛用于治疗低血容量、休克、微循环障碍及血液稀释。动物实验结果表明,新一代中分子低取代级羟乙基淀粉 130/0.4 可降低血浆中促炎因子过度释放、上皮细胞黏附分子表达,降低可溶性黏附分子浓度从而改善微循环、减少内皮激活、降低内皮损伤、降低毛细血管通透性,减轻炎性反应^[1]。而羟乙基淀粉的临床效应如何却鲜见报道。我们在2008年3月—2009年7月观察了急性胆管炎患者术前输注羟乙基淀粉后外周血中性粒细胞(Polymorphonuclear neutrophil, PMN)凋亡及炎性因子的变化,探讨羟乙基淀粉对急性胆管炎患者围术期炎性反应调控的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 诊断及纳入标准 所有患者均符合急性胆管炎诊断标准,严格选择40例病例,并剔除符合以下标准的病例:凝血机制异常、接受抗凝治疗及肝、肾功能异常者,合并有心、脑、肝、肾等重要脏器疾病、内分泌疾病以及其他感染性疾病和肿瘤患者。资料统计分析前,由统计人员和主要研究者讨论判断病例是否剔除。

1.1.2 病例分组 采用抽签法(符合研究标准的病例进行抽签,抽取1号者进入对照组,抽取2号为治疗组)随

机分成两组,对照组20例,其中男12例,女8例,年龄46.0~69.0岁,平均56.3岁;治疗组20例,其中男11例,女9例,年龄48.0~69.0岁,平均58.7岁。两组在年龄、性别、病程上差异无统计学意义,具有均衡性。

1.2 治疗方法

治疗组于手术前静脉注射羟乙基淀粉15 mL/kg(南京正大天晴制药有限公司生产),对照组给予乳酸钠林格液15 mL/kg,30 min输完。两组输完后即行全身麻醉,手术中以复方乳酸钠溶液持续输注。

1.3 麻醉方法

所有患者采用静脉复合全身麻醉,开始静脉麻醉诱导。诱导用药依次为:咪唑安定0.05 mg/kg、芬太尼5 μg/kg、维库溴铵0.1 mg/kg、丙泊酚1.5~2.0 mg/kg。麻醉维持用药为:每小时给予丙泊酚1~3 mg/kg + 芬太尼2 μg/kg + 维库溴铵0.05 mg/kg持续静脉泵注。在强手术刺激前注射合适剂量的芬太尼。若出血量过大术中或术后需输血者,剔除出本观察。

1.3.1 PMN的分离及培养 参阅文献[2]方法进行。分别在麻醉前(T₀)、麻醉后(T₁)、手术开始后2 h(T₂)、手术后6 h(T₃)、手术后12 h(T₄)和手术后24 h(T₅)时点采集外周静脉血5 mL(肝素抗凝),分别加入6%的葡聚糖3 mL以沉淀红细胞,分层后取上清液少量-70℃保存,待测细胞因子。余移置4 mL淋巴细胞分离液(percoll,军事医学科学院血液研究所)上,500 r/min离心30

作者简介:王必铭(1973—),男,主治医师。

min, 去上清液, 加低渗 NH_4Cl 3 mL (NH_4Cl 155 mmol/L, KHCO_3 10 mmol/L, EDTA 0.1 mmol/L) 混合沉淀以溶解红细胞, 2000 r/min 离心 2 min, PBS 洗脱 2 次备用。体外细胞培养取 $2 \times 10^6/\text{L}$ PMN 加含 10% 小牛血清的 1640 培养液悬浮细胞, 使其浓度为 $2 \times 10^7/\text{mL}$ (PMN > 95%) , 应用苔盼蓝排斥试验检测活细胞 > 98%。在 37℃ 含 5% CO_2 饱和湿度条件下孵育 24 h 取出细胞检测 PMN 凋亡。

1.3.2 PMN 凋亡的检测 培养 24 h 后取细胞采用流式细胞术检测 PMN 凋亡。即取 PMN 用 pH 7.4 的 PBS 洗涤 2 次, 调整细胞浓度为 $2 \times 10^6/\text{mL}$, 加入碘化丙啶 (PI), 室温避光放置 30 min, 上流式细胞仪 (Beckman Coulter 公司) 检测, 通过观察细胞周期变化及亚二倍体峰的出现确认细胞凋亡及比例。

1.4 观察指标

炎症因子包括血浆白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。采用 ELISA 法, 试剂盒购自美国 Genzyme 公司, 实验操作按

试剂说明书进行。所有样品设立复孔, 均在同一批内检测。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计分析软件对结果进行处理, 符合正态分布的数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布的数据, 经自然对数转换正态化分析。各组间计数数据比较采用 χ^2 检验, 计量数据采用单因素方差分析, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

两组 40 例患者剔除术中需输血者 4 例 (对照组 3 例, 治疗组 1 例), 术中麻醉药用量两组差异无统计学意义。

两组 PMN 凋亡率于麻醉开始后 (T_1) 即降低, 且随着时间的延长 PMN 凋亡率逐渐下降, T_4 时点降至最低点, 与 T_0 比较 $P < 0.05$, 至 T_5 时点有所升高; 治疗组在 T_2 、 T_3 、 T_4 时点比对照组明显为高 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组各时点外周血 PMN 凋亡率 (%) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
治疗组	19	54.62 \pm 3.12	50.34 \pm 2.65	45.77 \pm 3.74 Δ	37.23 \pm 3.43 $^{*}\Delta$	35.41 \pm 3.32 $^{*}\Delta$	41.12 \pm 3.12 *
对照组	17	55.12 \pm 2.99	51.42 \pm 3.01	33.53 \pm 3.87 *	26.89 \pm 3.98 *	23.15 \pm 4.21 *	39.78 \pm 3.86 *

*: 与本组麻醉前比较, $P < 0.05$; Δ : 与对照组同时点比较, $P < 0.05$

两组 IL-6、IL-10、TNF- α 于麻醉开始后 (T_1) 即升高, T_3 时点升至最高点, T_4 时点回落, 在 T_2 、 T_3 、 T_4 时点与 T_0 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组在 T_2 、

T_3 时点 IL-10 高于对照组, IL-6、TNF- α 低于对照组, 两者比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组患者炎症因子指标的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
IL-6 (ng/L)	治疗组	19	149.80 \pm 16.90	165.00 \pm 21.40	189.60 \pm 24.70 $^{*}\Delta$	356.70 \pm 34.80 $^{*}\Delta$	285.40 \pm 32.10 *	156.50 \pm 23.00
	对照组	17	153.60 \pm 18.60	159.60 \pm 26.80	262.50 \pm 35.90 *	465.10 \pm 47.90 *	338.40 \pm 36.80 *	202.70 \pm 32.40
IL-10 (ng/L)	治疗组	19	23.50 \pm 4.10	28.80 \pm 3.60	40.10 \pm 2.80 $^{*}\Delta$	49.40 \pm 3.60 $^{*}\Delta$	37.90 \pm 2.40 *	29.30 \pm 2.40
	对照组	17	24.80 \pm 2.90	29.70 \pm 3.80	30.50 \pm 2.90 *	37.10 \pm 2.30 *	35.30 \pm 1.90 *	25.70 \pm 2.00
TNF- α (ng/L)	治疗组	19	4.76 \pm 1.93	6.18 \pm 1.13	9.32 \pm 1.46 $^{*}\Delta$	12.87 \pm 1.90 $^{*}\Delta$	10.43 \pm 1.59 *	5.98 \pm 1.91
	对照组	17	4.43 \pm 1.65	6.67 \pm 0.89	16.78 \pm 1.55 *	23.43 \pm 1.81 *	12.65 \pm 1.73 *	6.47 \pm 1.61

*: 与本组麻醉前比较, $P < 0.05$; Δ : 与对照组同时点比较, $P < 0.05$

3 讨论

急性胆管炎是外科常见的急危重症之一, 常伴有血清细胞因子和炎症递质的升高, 严重时能导致全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能衰竭 (MOF)^[3]。PMN 是参与炎症反应的重要细胞, 在正常生理下, PMN 的增殖与凋亡保持动态平衡, 这既有利于机体的防御反应, 又有利于炎症反应的消散。病理状态下, PMN 凋亡的减少或延迟, 过度、持续地活化并产生活性氧自由基、多种蛋白水解酶和细胞因子, 可加重炎症反应和组织损伤, 甚至引发 SIRS 及多器官功能不全综合征 (MODS)^[4-5]。PMN 凋亡是炎症反应过程的主要调控因

素之一^[6]。本研究结果显示, 急性胆管炎患者在麻醉后至术后 PMN 凋亡呈进行性抑制, 术后 24 h 才有所恢复, 提示麻醉和手术创伤可引起患者 PMN 凋亡延迟或受抑制。治疗组在术后 2、6、12 h 等时点 PMN 凋亡率明显高于对照组, 提示术前用 15 mL/kg 的羟乙基淀粉预扩容对急性胆管炎患者围术期 PMN 凋亡有上调作用。有研究表明, 急性胆管炎患者术前 PMN 凋亡即已受到抑制^[7]。因此对于 PMN 凋亡严重受抑制的患者, 术前以羟乙基淀粉容量治疗对减轻围术期全身炎症反应具有一定的效果。

原发疾病和手术创伤以及麻醉等常可影响患者 PMN

凋亡和细胞因子的变化,因此我们选择了同一疾病、相同手术类型的患者作为观察对象,采用相同的麻醉药物及麻醉方法,避免了上述因素对结果的影响。考虑到异体输血对免疫功能的影响较大,本观察未把围术期异体输血的病例列入统计,便于结果的客观分析。

胆道梗阻诱发急性胆管炎发作时微生物毒素的释放,刺激免疫系统和血管内皮系统的炎症效应致细胞产生大量的炎性介质,其中主要有促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)和抗炎细胞因子(IL-10等)^[8]。TNF- α 是机体受到伤害性刺激后最初分泌、起关键始动作用的细胞因子,其核心作用是在炎症反应中激活细胞因子的“瀑布样级联反应”。IL-1 β 可由内毒素直接刺激产生,也可由TNF- α 诱导产生,IL-1 β 升高后可与TNF- α 协同作用,共同刺激IL-6的产生,导致炎症反应的持续加重。IL-10主要由Th2细胞产生,可抑制单核细胞合成和分泌多种细胞因子,通过调节TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生来减轻炎症反应。对患者机体而言,维持炎性细胞因子的平衡,减少促炎性细胞因子的释放,是降低SIRS和MOSF等并发症发生率的关键^[9]。本文结果显示,急性胆管炎患者围术期TNF- α 、IL-6及IL-10的水平呈进行性升高,说明体内的促炎性和抗炎性机制都参与了炎症反应。治疗组在术后2、6、12 h等时点TNF- α 、IL-6及IL-10的变化明显优于对照组,提示以羟乙基淀粉130/0.4行容量治疗可以在一定程度上下调促炎细胞因子、上调抗炎细胞因子的表达。

近年研究表明,除手术、麻醉药物等因素外,多种细胞因子还参与PMN凋亡的调节,如IL-6、IL-8等对PMN的凋亡起抑制作用,影响炎症反应的进程^[10-11]。本研究结果显示,围术期PMN凋亡明显受抑制及各细胞因子指标明显上升,表明急性胆管炎患者机体中具备了潜在发生SIRS的状态,容易发生一系列感染和术后并发症。治疗组在术后6、12 h等时点各指标变化明显优于对照组,提示羟乙基淀粉预扩容可以在一定程度上调控多种炎症介质、抑制中性粒细胞的过度浸润,从而对全身炎症反应起到有益调控作用。其可能的机制是:羟乙基淀粉可降低毛细血管通透性,阻止血管内皮细胞的激活,减少白细胞通过内皮细胞的迁移和黏附^[2],阻断黏附分子介导的白细胞内皮细胞间相互作用,而黏附分子表达增高能使浸润的PMN释放各种蛋白酶和致炎细胞因子,导致广泛性的炎症反应,同时也是围手术期患者PMN凋亡延迟的重要机制之一^[2];再者,羟乙基淀粉预扩容使得有效循环血量大大增加,降低了循环中皮质醇和儿茶酚胺血浆浓度,减轻围术期的应激反应,下调促炎细胞因子、上调抗炎细胞因子的表达,抑制PMN的过度浸润从

而起到抗炎作用。Lang K等^[12]认为羟乙基淀粉的抗炎机制是通过其改善微循环及氧合最终达到下调炎症介质而实现的;但也有研究提示羟乙基淀粉之所以能改善微循环是得益于其抑制PMN活化这一抗炎机制^[8]。之间的因果关系尚无定论。此外,也有学者报道羟乙基淀粉可通过抑制单核细胞核因子-KB(NF-KB)活性及影响内毒素(LPS)信号传导的通路而起作用,但其确切的机制仍有待于进一步探讨。

综上所述,用15 mL/kg的羟乙基淀粉对急性胆管炎患者术前行容量治疗,不仅可以降低全身炎症反应,还可能有助于改善围术期患者机体免疫功能抑制。

4 参考文献

- [1] 田婕,徐建国.羟乙基淀粉对内毒素感染大鼠肺部毛细血管通透性的影响[J].中华麻醉学杂志,2004,24(2):122-125.
- [2] 徐军发,祝斌.溃疡性结肠炎患者外周血中性粒细胞凋亡与黏附分子水平的关系及意义[J].山东医药,2003,43(34):4-5.
- [3] Kato M, Suzuki H, Murakami M, et al. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery[J]. J Clin Anesth, 1997, 9(4):293-298.
- [4] Diebel LN, Liberati DM, Taub JS, et al. Intestinal epithelial cells modulate PMN activation and apoptosis following bacterial and hypoxic challenges[J]. J Trauma, 2005, 58(6):1126-1133.
- [5] Léa F, Luciano FF, Mary CB, et al. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[DB/OL]. <http://ccforum.com/content/10/6/R155>.
- [6] 刘韧.中性粒细胞凋亡与组织损伤的研究进展[J].国外医学生理学病理科学与临床分册,2001,21(3):183-185.
- [7] 刘新,徐军发,刘欣.丙泊酚麻醉对胆管手术患者中性粒细胞凋亡及白细胞介素-10的影响[J].临床麻醉学杂志,2006,22(3):164-165.
- [8] 封小美,朱娟,邵芹,等.羟乙基淀粉130/0.4对脓毒症大鼠肺毛细血管通透性、炎性细胞因子及NF- κ B表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2007,27(4):360-363.
- [9] Khan AL, Larsen F, Heys SD, et al. Peri-operative acute phase response and cytokine release in women with breast cancer modulation by polyadenylic-polyuridylic acid[J]. Eur J Surg Oncol, 1999, 25(6):574-579.
- [10] 邓雪松,倪勇,高海斌,等.胆道梗阻大鼠中性粒细胞凋亡与IL-8水平的关系[J].岭南现代临床外科,2008,8(2):130-133.
- [11] Cillis RE, Collins PW, Gutteridge CN, et al. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation: an in vitro study[J]. Intensive Care Med, 1994, 20(1):37-41.
- [12] Lang K, Suttner S, Boldt J, et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery[J]. Can J Anaesth, 2003, 50(10):1009-1016.

(收稿日期:2009-11-09)