

EICU 脓毒性休克患者的临床特点及死亡危险因素分析

陈 强 姜小珍 洪广亮 赵光举 邱俏桦 卢中秋 吴 斌 梁 欢 李萌芳

摘 要 **目的** 探讨急诊危重病监护室(EICU)脓毒性休克患者临床特点及死亡相关危险因素。**方法** 回顾性调查 2003 年 1 月~2009 年 1 月间入住笔者医院急诊科 EICU 的 159 例脓毒性休克患者临床资料,总结患者临床特点,采用单因素分析和多因素逐步 Logistic 回归,分析脓毒性休克死亡相关危险因素。**结果** 159 例脓毒性休克患者中,男性 96 例(60.4%),女性 63 例(39.6%),平均年龄 57.9 ± 16.3 岁,器官功能衰竭数目 3.38 ± 1.57 个,腹部是最常见感染部位(45.3%),心血管系统疾病(38.4%)是最常见的基础疾病;总病死率 53.5%(85/159),男性病死率高于女性(60.4% vs 42.9%, $P < 0.05$);多因素逐步 Logistic 回归显示:合并器官功能衰竭数目、静脉使用碳酸氢钠是脓毒性休克的死亡独立危险因素,血液净化及住院时间是保护因素。**结论** 脓毒性休克的病死率极高,早期积极抢救,运用血液净化等多种抢救措施,防治器官功能衰竭是降低脓毒性休克病死率的关键。

关键词 急诊 脓毒性休克 临床特点 病死率 危险因素

Mortality and Risk Factors of Septic Shock in 159 Patients in Emergency Intensive Care Unit. Chen Qiang, Jiang Xiaozhen, Hong Guangliang, et al. Department of Emergency The First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To analyze the clinical characteristics and the mortality and risk factors of septic shock in Emergency Intensive Care Unit. **Methods** The clinical data of 159 patients with septic shock hospitalized in EICU from January 2003 to January 2009 were studied retrospectively. Stepwise logistic regression analysis was performed to identify risk factors associated with septic shock. **Results** There were 96 males and 63 females with mean ages 57.88 ± 16.30 years old. The mean number of organ failure was 3.38 ± 1.57 . The abdomen was the most common site of infections(45.3%). Comorbidities were found in 78.6% of patients, and the most common was cardiovascular diseases(38.4%). The overall mortality of septic shock was 53.5%(85/159). The mortality of male was higher than that of female(60.4% vs 42.9%, $P < 0.05$). In stepwise logistic regression analysis, the number of failed organ and using of sodium bicarbonate were the risk factor associated with death. Hemopurification and length of stay were the protective factor. **Conclusion** The mortality of septic shock is extreme high. Early and active resure, the use of hemopurification and other rescue measures to prevent organ function impairment may play a key role in decreasing mortality of septic shock.

Key words Emergency; Septic shock; Clinical feature; Mortality; Risk factors

脓毒性休克是急诊科常见危重症,病死率高达 30%~70%,发病率以每年 1.5% 的速度增加^[1,2]。急诊科是急诊危重病抢救重心,急诊患者多具有起病急、病情多样化及变化快、病情种类繁多等特点。脓毒症患者的及早诊治是降低病死率的关键因素。但是,目前对于脓毒性休克患者在急诊危重病监护室(EICU)中的临床特点及病死危险因素等方面研究报

道较少。为此,回顾性总结笔者医院急诊科 EICU 收治 159 例脓毒性休克患者的临床资料,分析其死亡的危险因素,报道如下。

资料与方法

1. 对象:选择 2003 年 1 月~2009 年 1 月入住笔者医院急诊科 EICU 的符合脓毒性休克标准的患者 159 例。病史不详、资料不完整、不符合要求的病例未纳入本研究。

2. 临床诊断依据:①脓毒性休克诊断依据:采用 2008 年拯救严重脓毒症与脓毒性休克治疗指南所制定的脓毒症休克诊断标准^[3];②多器官功能障碍综合征:参照 Baue 等的诊断标准:呼吸功能衰竭:急性呼吸困难,辅助呼吸 $> 24h$,动脉血氧分压/吸入氧浓度(PaO_2/FiO_2) < 200 ;肝衰竭:总胆红素(Tbil) $> 34.2 \mu mol/L$,丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>$ 正常 2 倍;肾衰竭:血肌酐(Scr) $> 176.8 \mu mol/L$;中枢功能衰竭:Glasgow

基金项目:浙江省医学扶植重点建设学科计划(07-F04);浙江省自然科学基金资助项目(Y-2080977);浙江省教育厅科研重点项目(Z200803373)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院急诊科

通讯作者:卢中秋,教授、主任医师、博士生导师,电子信箱:lzq640815@163.com

评分 < 6 分;凝血功能衰竭:血小板 $< 5 \times 10^4 / \mu\text{l}$,凝血酶原时间 $> 15\text{s}$, 血纤维蛋白 $< 2\text{g/L}$ 以及出现纤维蛋白降解产物 $> 20\mu\text{g/ml}^{[4]}$ 。

3. 调查内容:列表回顾性分析 159 例脓毒性休克的临床资料:①一般项目:性别、年龄、病因、住院时间等;②既往史:外伤史,手术史,免疫障碍(恶性肿瘤、放疗、化疗史),慢性疾病,不良嗜好(抽烟、喝酒)等;③现病史:起病时间,诱因,症状,意识状态,感染部位,并发症,器官功能衰竭出现的时间及个数等;④治疗:抗生素,血管活性药物,糖皮质激素,抗凝,液体复苏,输血/血制品,血液净化,碳酸氢钠,有创诊疗(中心静脉导管、气管插管、气管切开、有创机械通气、血液净化治疗、漂浮导管检查)等;⑤主要生化指标:入院时和发生休克时的主要生化指标(白蛋白、总蛋白、胆红素、转氨酶、血气分析、血肌酐、血小板、凝血酶原时间等);⑥预后:好转包括病情稳定后出院或转科,死亡包括院内死亡和不可逆器官功能衰竭而自动出院者。

4. 统计学方法:所有资料使用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。计量资料先进行正态性分析,非正态分布结果用中位数和四方位数间距表示,比较使用 Wilcoxon 秩和检验;正态分布结果用均数 $\pm$ 标准差表示,多组均数的比较采用方差分析;计数资料以率和构成比表示,比较采用 χ^2 检验;脓毒性休克患者死亡主要相关危险因素经单因素分析后,选 $P < 0.05$ 的因素进行非条件逐步 Logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脓毒性休克患者的临床基本特点(表 1):159 例患者中,男性 96 例(60.4%),女性 63 例(39.6%),年龄 57.88 ± 16.30 岁, EICU 居住时间 4.58 ± 8.69 天,总住院时间 11.70 ± 15.87 天,器官功能衰竭数目 3.38 ± 1.57 个,住院 28 天病死率 56.6%(82/145),男性病死率高于女性(60.4% vs 42.9%, $P < 0.05$);最常见感染部位为腹部(45.3%),包括肠道感染 51 例,腹腔感染 9 例,胆道感染 8 例,肝脓肿 2 例,胃十二指肠穿孔 2 例,急性肠炎 1 例,急性阑尾炎 1 例;其次为呼吸道(25.8%),多部位感染占 15.7%(25/159),泌尿生殖道感染病死率最低 14.3%(3/21),不明部位感染病死率最高 89.5%(17/19)。125 例(78.6%)患者有基础疾病,最常见的为心血管系统疾病 51 例,包括:高血压病 49 例,瓣膜性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动各 1 例;其次为内分泌系统疾病 34 例,包括 2 型糖尿病 30 例,甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、Cushing 综合征、席汉综合征各 1 例;病死率最高的为肝脏疾病 82.4%(14/17),包括慢性乙型病毒性肝炎 10 例,肝炎肝硬化 7 例,酒精性肝病 2 例,肝

癌和肝血吸虫病各 1 例;呼吸系统疾病中以慢性阻塞性肺疾病(COPD)最多见(9 例),还包括肺结核 3 例、支气管扩张 2 例、变态反应性肺曲菌病 1 例;泌尿系统疾病中:泌尿系结石 8 例,肾囊肿 2 例,肾功能不全 2 例, IgA 肾病 1 例;除膀胱癌 2 例、鼻咽癌 1 例外,消化道肿瘤占恶性肿瘤中比例最大(5/8),包括胃癌 2 例,贲门癌、胰头癌、肝癌各 1 例;自身免疫系统疾病中类风湿性关节炎 3 例、成人 Still 病 1 例;血液系统疾病中白血病、甲型血友病、血小板减少症、贫血各 1 例;精神疾病均为精神分裂症。

表 1 159 例脓毒性休克患者的临床基本特点

项目	例数[$n(\%)$]	病死率(%)
性别		
男性	96(60.4)	60.4
女性	63(39.6)	42.9
器官功能衰竭		
呼吸系统	66(41.5)	75.6
心血管系统	159(100.0)	48.4
肾脏	60(37.7)	61.7
血液系统	89(56.0)	52.3
中枢神经系统	38(23.9)	84.2
肝脏	93(58.5)	65.6
感染部位		
呼吸道	41(25.8)	53.7
泌尿道	21(13.2)	14.3
腹部	72(45.3)	52.8
四肢	14(8.8)	78.6
菌血症	22(13.8)	50.0
多部位	25(15.7)	56.0
感染部位不明	19(11.9)	89.5
基础疾病		
血液系统疾病	4(3.2)	75.0
精神疾病	4(3.2)	50.0
自身免疫系统疾病	4(3.2)	50.0
恶性肿瘤	8(5.03)	50.0
消化系统疾病	12(9.6)	75.0
泌尿系统疾病	12(9.6)	33.3
呼吸系统疾病	15(12.0)	46.7
肝病	17(13.6)	82.4
内分泌系统疾病	34(27.2)	55.9
心血管疾病	51(40.8)	60.8

2. 脓毒性休克死亡的危险因素:(1)脓毒性休克死亡危险因素单因素分析:共 16 个因素进入分析,脓毒性休克存活组与死亡组相比较在性别、总住院时间、EICU 居住时间、基础疾病、器官功能衰竭数目、深静脉置管、血液净化、机械通气、碳酸氢钠、血制品使用 10 个因素差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 EICU 居住时间、器官功能衰竭数目、深静脉置管、机械通气、碳酸氢钠、血制品使用 6 个因素 $P < 0.01$,见表 2。(2)脓毒性休克死亡危险因素多因素分析:

表 2 脓毒性休克患者死亡危险因素的单因素分析

项目	存活组	死亡组	P
例数		74	85
年龄(岁)	56.65 ± 16.79	58.95 ± 15.88	0.376
性别			0.030
男性	38	58	
女性	36	27	
总住院时间(天)	19.11 ± 19.23	5.25 ± 7.87	0.000
EICU 居住时间(天)	5.62 ± 11.80	3.67 ± 4.38	0.039
基础疾病			0.017
有	52	73	
无	22	12	
器官功能衰竭数目	2.59 ± 1.28	4.07 ± 1.45	0.000
深静脉置管			0.000
有	35	64	
无	39	21	
气管切开			0.552
有	1	2	
无	73	83	
血液净化			0.020
有	13	5	
无	61	80	
机械通气			0.000
有	16	46	
无	58	39	
手术史			0.064
有	9	20	
无	65	65	
激素			0.219
有	39	53	
无	35	32	
酸中毒			0.451
是	47	49	
无	27	36	
碳酸氢钠			0.000
有	11	42	
无	63	43	
血制品			0.005
有	43	67	
无	31	18	
白蛋白	31.3 ± 2.71	28.5 ± 4.15	0.479

将上述单因素分析筛选出与脓毒性休克预后明显相关的 10 个因素做多因素逐步 Logistic 回归(forward LR 法, $\alpha_{入} = 0.10, \alpha_{出} = 0.15$), 得出回归方程, 见表 3。

讨 论

本资料研究结果显示, 脓毒性休克患者病死率为 53.5% (85/159), 男性病死率高于女性; 腹部是最常见感染部位, 其次为肺部; 在脓毒性休克患者中, 除了心血管系统衰竭外, 最常见衰竭器官为肝脏, 血液系统是最常见的衰竭系统, 然而中枢神经系统衰竭的病死率最高。78.6% (125 例) 患者有基础疾病, 最常见的为心血管系统疾病, 以高血压病为主。Logistic 回归结果提示, 使用碳酸氢钠和器官功能衰竭数目是脓毒性休克死亡危险因素, 血液净化及住院时间是保护因素。

国内一项回顾性调查 1991 ~ 2001 年 143 例脓毒性休克患者的研究, 统计出患者总病死率 69.2% (99/143), 本研究结果提示脓毒性休克患者总病死率为 53.5% (85/159), 与 SOAP 结果相似 (54.1%); 比 Annane 等报道的 61.2% 的病死率低^[5~7]。这些差别的原因可能与采用不同的脓毒性休克诊断标准, 患者组成及基础疾病不同, 感染类型、器官功能衰竭数目、治疗方案不同等因素相关。诸多研究均提示在

表 3 脓毒性休克患者死亡危险因素的多因素分析

危险因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI
碳酸氢钠	2.330	0.682	11.681	0.001	10.278	2.702 ~ 39.106
器官功能衰竭	1.295	0.415	9.714	0.002	3.651	1.617 ~ 8.242
血液净化	-2.522	0.890	8.041	0.005	0.080	0.014 ~ 0.459
总住院时间	-4.235	0.665	40.543	0.000	0.014	0.004 ~ 0.053
常数项	1.978	1.102	3.220	0.073	7.230	

脓毒性休克中呼吸道是最常见的感染源, 本资料显示腹部是最常见感染源 (45.3%), 其次为呼吸道 (25.8%), 其原因可能与患者来源不同有关; 本研究中 130 例患者为急诊救治时发现休克, 稳定生命体征后, 立即送 EICU 抢救; 仅 29 例患者为转科病人; 腹部感染中肠道感染占 70.8% (51/72), 肠道是人体最大的细菌及内毒素储存库, 休克时机体肠黏膜缺血、缺氧、微循环障碍、肠道细胞凋亡和 DNA 断裂、多种细胞因子产生, 可引起全身炎症反应综合征; 同时, 肠道通透性升高, 发生内毒素血症和最后出现肠道细菌移位, 均对脓毒血症和 MODS 发生起到不可忽视的作用^[5,8,9]。在本资料中, 泌尿道感染病死率较低

(14.3%), 而感染部位不明病死率最高 (89.5%), 病死率差别有统计学意义 (14.3% vs 89.5%, $P = 0.001$) 与文献报道结果类似^[10]。这也提示在接诊脓毒性休克患者时, 可以通过了解感染部位大致判断预后。

在本资料中, 78.6% 的脓毒性休克患者有基础疾病, 血液、消化、内分泌、心血管系统以及肝脏慢性疾病的脓毒性休克患者病死率均高于本资料总病死率 (53.5%), 以肝脏慢性病患者病死率最高; 自身免疫、泌尿、呼吸系统疾病, 精神疾病, 恶性肿瘤的脓毒性休克患者病死率则低于 53.5%, 其中泌尿系统疾病患者病死率最低。脓毒性休克患者中有基础疾病病死率高于无基础疾病 (58.4% vs 35.3%, $P =$

0.017)。心血管及内分泌系统患者占基础疾病 68.0% (86/159), 病死率 58.1%; 以高血压病和糖尿病最常见, 长期血压控制不佳患者, 当发生脓毒性休克时, 血压巨大波动会导致心脑血管供血不足、功能受损, 加重病情, 增加病死率; 糖尿病患者易继发感染, 应急下血糖控制较难, 可加重感染, 使抢救难度加大。肝脏作为体内最重要的合成及代谢器官, 具有免疫、凝血、解毒、代谢、胆汁生成和排泄等功能。慢性肝病肝硬化患者免疫力较正常人群低, 易继发感染, 一旦发生脓毒性休克, 预后往往不佳; 同时该类患者肝脏储备功能低下, 休克时肝脏处于缺血缺氧状态, 肝功能容易恶化, 易发生肝衰竭, 迅速出现诸如肝性脑病、肝肺综合征、肝肾综合征等并发症及 MODS。脓毒性休克合并血液系统基础疾病病死率高达 75.0%, 有文献报道 PT 异常和 PLT 减少都预示着病情危重^[11]。

脓毒性休克患者由于循环衰竭, 常通过深静脉置管来补液、使用升压药及监测血流动力学状况, 指导临床治疗; 单因素分析表明, 接受深静脉置管的患者病死率显著增加; 文献有报道, 深静脉置管会增加肾衰竭风险, 也是脓毒性休克患者死亡独立危险因素^[12,13]。本资料提示在脓毒性休克患者中呼吸衰竭占 41.5% (66/159), 机械通气是抢救休克合并呼吸衰竭患者的重要方法, 单因素分析表明, 机械通气患者病死率增加, 已有研究表明机械通气是脓毒性休克患者死亡独立危险因素。因此, 可以通过观察脓毒性休克患者有无使用深静脉置管及机械通气来判断预后, 同时也提示需要关注深静脉置管可能并发血栓、血气胸、感染等, 机械通气可能带来气压损伤、院内感染、加重循环障碍等并发症。

脓毒性休克时, 由于有效循环血量减少, 导致组织器官灌注不足, 缺血缺氧, 无氧代谢增加, 乳酸堆积导致代谢性酸中毒。本组资料显示, 159 例脓毒性休克患者中有 96 例 (60.4%) 合并代谢性酸中毒, 共 53 例使用 5% 碳酸氢钠溶液, 结果死亡 42 例。5% 碳酸氢钠溶液使用前及半小时后 pH 值变化为 7.19 ± 0.17 升高到 7.31 ± 0.32 , 使用剂量为 $192.74 \pm 58.17\text{ml}$ 。研究发现在伴有乳酸酸中毒的危重患者中, 使用碳酸氢钠并不能改善心排出量、血压及其他血流动力学指标, 也没有改善心血管系统对儿茶酚胺类药物的活性。相反, 碳酸氢钠会降低血浆游离钙离子浓度, 减弱心肌兴奋-收缩偶联; 还可加重细胞内酸中毒。我们资料研究显示使用碳酸氢钠与病死率相关, 因此临床上对于碳酸氢钠使用应该严格把握指

针。指南推荐: 在由于低灌注导致乳酸酸中毒的 $\text{pH} \geq 7.15$ 脓毒性休克患者, 不建议使用碳酸氢钠来达到改善血流动力学或减少血管活性药物使用剂量的目的^[3]。

本研究发现器官功能衰竭数目是脓毒性休克死亡危险因素, 与文献报道一致^[6,14-16], 在 159 例脓毒性休克患者中, 单纯循环衰竭者病死率为 28.6% (2/7), 合并 1 个循环外器官功能衰竭者病死率 36.7% (11/30), 2 个为 46.2% (24/52), 3 个及以上循环外器官功能衰竭者, 病死率高达 70.0% (49/70) 以上。提示脓毒性休克患者一旦合并器官功能不全, 则死亡危险明显增加。在积极控制原发病和抗感染的同时, 注意重要脏器功能的保护, 对提高脓毒性休克患者的存活率是有益的。

本组资料中, 血液净化全部采用连续静-静脉血液滤过 (CVVH), 总共 18 例患者使用 CVVH, 治愈 13 例, 死亡 5 例。回归分析结果显示: 血液净化是脓毒性休克患者死亡的保护因素, OR 值为 0.080。CVVH 通过弥散或对流产生滤过和吸附的机制, 可以清除脓毒性休克中导致器官功能受损的多种炎症介质, 如白介素 (IL) -1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 (TNF) 等, 并具有清除因急性肾功能损伤在体内蓄积的氮质代谢产物和毒素, 纠正代谢性酸中毒, 改善及稳定内环境, 对血流动力学影响小等优点; 还有研究认为, CVVH 对脓毒性休克患者有免疫调节功能。

脓毒性休克起病急, 病情进展快, 病死率高。结合本组资料: 住院时间 ≤ 1 周, 病死率为 87.5% (70/80); 住院时间 ≤ 2 周, 病死率为 73.6% (78/106); 住院时间 ≤ 3 周, 病死率为 58.0% (80/138); 提示: 住院第 1 周是脓毒性休克患者病死高峰期。Logistic 回归提示住院时间 OR 值为 0.034, 提示住院时间长者病死率较住院时间短者低, 因此在脓毒性休克患者住院早期要更加积极抢救及密切监测, 防治器官功能衰竭, 以达到降低病死率的目标。

总之, 该资料研究表明脓毒性休克是 EICU 中一种高病死率疾病。使用碳酸氢钠和器官功能衰竭数目是脓毒性休克死亡危险因素, 血液净化及住院时间是保护因素。脓毒性休克患者中有使用碳酸氢钠及合并多器官功能衰竭应该密切监视, 在休克早期运用血液净化等多种救治方式积极治疗, 防治器官功能衰竭的发生, 以提高患者救治存活率。

参考文献

- 1 Angus DC, Linde - Zwirbe WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of se-

- vere sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303 - 1310
- 2 Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, *et al.* Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States; a trend analysis from 1993 to 2003[J]. Crit Care Med, 2007, 35(5): 1414 - 1415
- 3 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17 - 60
- 4 Baue AE, Faist E, Fry DE, *et al.* Multiple organ failure [M]. New York: Springer Verlag, 2000: 3 - 13
- 5 代静泓, 邱海波, 杨毅, 等. 1991 ~ 2001 年 ICU 感染性休克病死危险因素分析及临床对策[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 2(2): 474 - 476
- 6 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. Critical Care Medicine, 2006, 34(2): 344 - 353
- 7 Annane D, Aegerter P, Claude M, *et al.* Current epidemiology of septic shock: the CUB - Rea Network[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 168(2): 165 - 172
- 8 Silva E, Pedro M, Sogayar A, *et al.* Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)[J]. Critical Care, 2004, 8(4): R251 - 260
- 9 王晓梅, 董云. 多器官功能障碍综合征与胃肠道的关系[J]. 中国急救医学, 2003, 23(5): 324 - 325
- 10 Brun - Buisson C, Doyon F, Carlet J, *et al.* Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis[J]. JAMA, 1995, 274(12): 968 - 974
- 11 徐丽华, 卢中秋, 王明山, 等. 脓毒症休克患者凝血功能紊乱与病情严重度及预后的关系[J]. 中国急救医学, 2008, 28(5): 403 - 405
- 12 Yu DT, Platt R, Lanken PN, *et al.* Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis[J]. Critical Care Medicine, 2003, 31(12): 2734 - 2741
- 13 Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary - care university hospital setting[J]. Epidemiology and infection, 2009, 137(9): 1333 - 1341
- 14 刘刚, 江宇, 卢中秋, 等. 感染性休克死亡率和危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(10): 1229 - 1231
- 15 Cheng BL, Xie GH, Yao SL, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China[J]. Critical Care Medicine, 2007, 35(11): 2538 - 2546
- 16 徐子琴, 卢中秋, 徐敏, 等. 三种评分系统在脓毒性休克预后评估中的应用[J]. 温州医学院学报, 2009, 39(1): 47 - 49

(收稿: 2011 - 07 - 20)

(修回: 2011 - 07 - 25)

部分毁损内嗅区皮质区对吗啡戒断大鼠行为学 and 海马结构 CREB 表达的影响

焦润生 贾淑伟 李文楠 肖宇 杨晓芳 杨永滨 徐满英 李伟东

摘 要 **目的** 本探究使用兴奋型神经毒海人藻酸(kainate, KA)部分毁损海马结构信息的主要传入通路内嗅区皮质后, 观察吗啡成瘾大鼠戒断时海马结构中 CREB 蛋白的表达变化及吗啡戒断鼠的行为学的变化。**方法** 实验使用 Wistar 大鼠, 随机均分为 4 组: ①对照组: 背部肩胛间皮下注射与实验组等体积的生理盐水; ②戒断组: 背部肩胛间皮下注射盐酸吗啡; ③戒断注生理盐水组: 在背部肩胛间皮下注射吗啡, 再在内嗅区皮质注射生理盐水; ④戒断注 KA 组: 在背部肩胛间皮下注射吗啡, 再在内嗅区皮质注射 KA。对照组、戒断注生理盐水组和戒断注 KA 组连续注射 6 天吗啡, 每天按体重增加吗啡量, 使之快速成瘾; 注射吗啡 6 天后, 不再注射, 开始观察戒断症状并在内嗅区皮质注射 KA; 戒断 52h 后, 处死全部大鼠, 用免疫组化染色方法观察各组大鼠海马结构内 CREB 蛋白的表达。**结果** ①在戒断症状出现的高峰期, 单纯戒断组与对照组相比大部分戒断症状的行为学指标都具有阳性意义; 戒断注 KA 组与单纯戒断组或者戒断注射生理盐水组相比大部分戒断症状的行为学指标下降较明显; 戒断注 KA 组与对照组相比大部分戒断症状的行为学指标差异不明显; ②CREB 在对照组、戒断组、戒断注生理盐水组以及戒断注射 KA 组的表达不同, 其中在戒断注射生理盐水组的表达最高, 其次为戒断组, 在戒断注射 KA 组表达较低, 而在对照组表达最低。**结论** 毁损内嗅区皮质后吗啡成瘾大鼠的戒断症状明显减少, 同时海马结构中的 CREB 表达减少, 海马结构可能在大鼠 CREB 介导的成瘾记忆中有重要作用。

基金项目: 黑龙江省教育厅资助科技项目(11541141)

作者单位: 150086 哈尔滨医科大学生理教研室

通讯作者: 徐满英, 电子信箱: xumanying@sohu.com