

内毒素、磷脂酶 A₂ 与颅脑损伤后心肌功能损害的相关性与机制探讨

代文光 秦晓勇 徐 旭 李志伟

摘 要 **目的** 探讨内毒素(LPS)、磷脂酶 A₂(PLA₂)与重型颅脑损伤后心肌功能损害发生的相关性及机制。**方法** 收集 2009 年 1 月~2011 年 12 月在中国人民解放军第二五三医院急诊科就诊的创伤指数 TI≥17 分、格拉斯哥昏迷评分 GCS≤12 分,并除外合并其他部位损伤及在急诊科内死亡的急性重型颅脑损伤患者 53 例,在急诊予以相应抢救、治疗的同时抽血检查肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、LPS、PLA₂,对检验结果进行相关性分析检验。以同期到笔者医院门诊体检的健康志愿者为对照组,共计 53 例,在门诊体检中心抽血行相同检查,试验组与对照组检测数据比较用 *t* 检验。**结果** 心肌功能检验结果:试验组:CK-MB:73.52±26.41U/L,cTnT:184.83±68.98pg/ml;对照组:CK-MB:8.13±3.64U/L,cTnT:21.67±11.58pg/ml。损伤因子检验结果:试验组:LPS:309.38±49.41IU/L,PLA₂:45.23±19.97ng/ml;对照组:LPS:87.38±46.51IU/L,PLA₂:7.47±5.21ng/ml。试验组与对照组有显著差异。反映心肌功能的指标 CK-MB 和 cTnT 与可能导致心肌细胞损害的因素 LPS、PLA₂ 之间存在着显著的相关性。**结论** LPS、PLA₂ 可能通过颅脑损伤后的应激反应、微循环障碍、炎症反应的“瀑布样”效应、肠源性内毒素血症等途径参与了颅脑损伤后心肌细胞功能损害的发生、发展。因此在颅脑损伤后的早期加强对心肌细胞的功能保护,加强对 LPS、PLA₂ 的针对性干预,抑制 LPS、PLA₂ 的高表达,有可能减少颅脑损伤后心肌细胞功能损害的发生。

关键词 重型颅脑损伤 心肌功能损害 内毒素 磷脂酶 A₂

[中图分类号] R651

[文献标识码] A

Study of the Relationship between Myocardial Damage and LPS, PLA₂ in Traumatic Brain Injury. Dai Wenguang, Qin Xiaoyong, Xu Xu, et al. Department of Neurosurgery, The 253 Hospital of PLA, Inner Mongolia 010051, China

Abstract **Objective** To study the function and possible mechanism of lipopolysaccharide (LPS), phospholipase A₂ (PLA₂) in myocardial damage after acute severe brain injury. **Methods** Fifty three cases of patients with acute severe brain injury from January 2009 to December 2011 in emergency department of 253 hospital of PLA were included in this study, with their trauma index (TI) ≥17, Glasgow coma score (GCS) score ≤12, except the patients with the other parts of injury and died in emergency department. All patients were given corresponding treatment in the emergency. We examined their blood of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), LPS, PLA₂, analyzed the relationship of test result. 53 cases of health volunteers served as control group. **Results** Myocardial function test results: In test group, CK-MB was 73.52±26.41U/L, cTnT 184.83±68.98pg/ml; in control group, CK-MB was 8.13±3.64U/L, cTnT 21.67±11.58pg/ml. Damage factor test results: in test group, LPS was 309.38±49.41IU/L, PLA₂ 45.23±19.97ng/ml; in control group, LPS was 87.38±46.51IU/L, PLA₂ 7.47±5.21ng/ml. There was significant difference and significant relationship between them. **Conclusion** LPS and PLA₂ may be involved in the occurrence, development of myocardial damage after severe brain injury. Strong stress response, microcirculation disturbance, inflammation, intestinal endotoxemia after severe traumatic brain injury is possible mechanism. So the protective effect on myocardial function and intervention effect to LPS and PLA₂ in the early stage may reduce the myocardial function damage after severe brain injury.

Key words Severe traumatic brain injury; Myocardial damage; LPS; PLA₂

颅脑损伤后早期即存在着急性心肌细胞功能损伤,且在其后的 24h 内,心肌细胞损伤的程度呈现出

逐渐加重的趋势^[1]。心脏是推动全身血液循环的动力泵,其功能状态关系到组织细胞的血液灌注和血氧的输送,心脏功能障碍可直接影响患者的病死率^[2]。颅脑损伤后产生的多种损伤因子均可导致急性心肌细胞功能的损害,本研究重点探讨内毒素(LPS)、磷脂酶 A₂(PLA₂)与颅脑损伤后心肌细胞功能损害发

作者单位:010051 呼和浩特,中国人民解放军第二五三医院神经外科(代文光、秦晓勇),急诊科(徐旭、李志伟)

通讯作者:李志伟,电子信箱:631954670@qq.com

生的相关性及其可能的作用机制,为临床抢救、治疗重型颅脑损伤、预防心肌细胞功能损害,改善患者的预后,提高生存率提供相应的理论基础。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2009 年 1 月~2011 年 12 月在中国人民解放军第二五三医院急诊科就诊的颅脑损伤患者,以创伤指数 $TI \geq 17$ 分、格拉斯哥昏迷评分 $GCS \leq 12$ 分、并除外合并其他部位损伤及在急诊科内死亡的急性重型颅脑损伤患者为入选标准,共计 53 例,其中男性 40 例,年龄 20~90 岁;女性 13 例,年龄 18~72 岁;所有伤者平均年龄 43.92 ± 14.25 岁。开放性颅脑损伤 8 例,闭合性颅脑损伤 45 例;坠落伤 10 例,道路交通伤 37 例,钝性打击伤 6 例。合并脑挫裂伤者 47 例,颅内出血者 44 例,颅骨骨折者 29 例。颅脑损伤患者伤后至就诊平均时间为 1.66 ± 0.56 h,就诊时平均收缩压 (SBP): 87.26 ± 12.50 mmHg;平均舒张压 (DBP): 52.08 ± 7.89 mmHg;平均心率 (HR): 111.49 ± 5.78 次/分;平均创伤指数 (TI): 22.26 ± 2.40 分;平均格拉斯哥评分 (GCS): 8.68 ± 2.01 分。以同期到笔者医院门诊体检的健康志愿者为对照组,共计 53 例,其中男性 36 例,女性 17 例,平均年龄 36.32 ± 9.45 岁。

2. 方法:所有入选的颅脑损伤患者入急诊科就诊时立即给予相应抢救、建立 2~3 条快速输液通路,积极抗休克、脱水降低颅内压、拮抗应激反应、保护神经细胞功能治疗,同时抽血进行肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、LPS、PLA₂ 检查。53 例健康志愿者在门诊体检中心抽血行相

同检查。CK-MB、cTnT 于抽血后立即送检,CK-MB 采用湿化学法用无锡产 CA500 检测仪测定,试剂由希森美康生物制剂有限公司提供;cTnT 采用电化学发光法用罗氏 2010 检测仪测定,试剂由罗氏生物制剂有限公司提供,中国人民解放军第二五三医院检验科测定;LPS、PLA₂ 于抽血后在 4℃ 的条件下以 3800r/min 离心 15min,所得上清液置于 -70℃ 冰箱保存待检,LPS、PLA₂ 采用 ELISA 法用西安产 xh6080 放免仪测定,试剂由上海郎顿生物技术研究提供,内蒙古自治区医院免疫中心测定。

3. 统计学方法:所有检查结果数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,试验组与对照组检测数据比较用 t 检验,心肌功能项目 CK-MB、cTnT 与损伤因子 LPS、PLA₂ 检测数据两两之间比较用相关回归分析检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般结果:所有颅脑损伤患者在急诊科内抢救、检查时间为 6.45 ± 3.46 h,均生存入院,在相关科室抢救、治疗期间,共计死亡 6 例,生存出院 47 例,病死率 11.32%,其中男性 4 例,女性 2 例,死亡时间 24~136h,死亡原因为多器官功能障碍综合征 (MODS) 1 例、弥散性血管内凝血 (DIC) 2 例,脑疝形成 2 例,急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 1 例。

2. 检验结果:肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 与内毒素、磷脂酶 A₂ 监测结果见表 1。

表 1 颅脑损伤患者与健康志愿者 CK-MB、cTnT 和 LPS、PLA₂ 检验监测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK-MB (U/L)	cTnT (pg/ml)	LPS (IU/L)	PLA ₂ (ng/ml)
试验组	53	73.52 ± 26.41	184.83 ± 68.98	309.38 ± 49.41	45.23 ± 19.97
对照组	53	8.13 ± 3.64	21.67 ± 11.58	87.38 ± 46.51	7.47 ± 5.21

试验组与对照组比较, P 均 < 0.001

3. 相关性分析:肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T 与内毒素、磷脂酶 A₂ 之间相关性分析见表 2。

表 2 颅脑损伤患者 CK-MB、cTnT 和 LPS、PLA₂ 之间相关分析结果

项目	r	P
CK-MB 与 LPS 比较	0.8905	< 0.001
CK-MB 与 PLA ₂ 比较	0.9715	< 0.001
cTnT 与 LPS 比较	0.9037	< 0.001
cTnT 与 PLA ₂ 比较	0.9785	< 0.001

讨 论

颅脑损伤是日常生活中常见的重症创伤,伤后出现的应激反应可产生大量的应激激素、细胞因子、炎症介质和血管活性物质等损伤因子,对机体脏器产生

不同程度的损害,导致器官功能障碍,显著影响伤者的生存率^[3]。颅脑损伤后的炎症、应激反应可导致毛细血管通透性增加、循环血量下降、微循环障碍,乳酸生成增多,加重脑组织的损伤^[4]。同时,应激、炎症、内毒素血症等全身性反应可激活和释放更多的炎症介质,导致全身炎症反应综合征 (SIRS) 的发生^[5]。心脏功能障碍是危重症的症结,可直接影响患者的病死率,心肌灌注不足和心肌细胞凋亡可能是导致心肌细胞损伤的重要机制^[2]。颅脑损伤后可导致心肌细胞结构破坏及功能障碍的因素较多,但尚无确切、系统的报道。本文重点探讨 TNF- α 、IL、LPS、PLA₂ 与颅脑损伤后心功能障碍发生的相关性及可能的作用机制。目前的研究表明,急性脑损伤后 TNF- α 和 IL 明显升高,是引起炎症反应的多种介质中最具影响的

核心介质^[6]。初级细胞因子中的核心因子 $\text{TNF} - \alpha$ 可以直接激活 PLA_2 并刺激 PLA_2 生成,释放 NO、氧自由基 (OFR) 等,增加毛细血管的通透性,引发炎症瀑布效应^[7]。LPS 主要由 G⁻ 杆菌细胞壁中的脂多糖和少量的蛋白质组成,类脂质 A 是 LPS 的生物活性部分,它可激活 PLA_2 导致膜降解,加速 AA 代谢,加重炎症反应性损伤,也可促进 NO、白细胞介素 (ILs)、 $\text{TNF} - \alpha$ 等炎症介质的过度生成,损害机体的免疫功能,增加肠黏膜的通透性,促进细菌移位,加重肠屏障功能损害,导致肠源性感染的恶性发展^[8]。LPS 与细胞结合后可直接导致细胞损伤,释放炎症介质、酶等物质,加重微循环障碍^[9]。LPS 可引起冠脉血流量减少和微循环障碍,从而引起心肌细胞局部的缺血和损伤,并可直接作用于心肌细胞表面的内毒素受体,激活心肌细胞,促进包括 $\text{TNF} - \alpha$ 、IL-6 在内的细胞因子的大量生成,诱导细胞凋亡、损害心肌细胞功能^[10],也可通过促进氧自由基 (OFR) 生成、细胞内钙超载途径损害心肌细胞功能^[11]。

PLA_2 广泛分布于人体的多种细胞内,是 AA、PGs 等生物活性物质生成的限速酶,所产生的脂质介质在炎症和组织损伤时膜通道活化、血流动力学改变等病理生理过程中起关键作用,在一定 Ca^{2+} 浓度下, PLA_2 被磷酸化而激活,其表达上调,介导炎症介质释放,诱发炎症反应,可能导致心肌损伤^[7]。心肌细胞缺血、缺氧和继发性酸中毒可导致溶酶体酶释放,诱发细胞自溶,进而损伤心脏功能,CK-MB 主要存在于心肌细胞的胞质中,是心肌细胞特异性肌酸激酶^[12]。cTnT 是反映心肌损伤程度高敏感度、高特异性的金标准,其升高与各种心肌损害因素导致的心肌细胞膜通透性升高和肌钙蛋白降解与泄漏有关^[13]。本研究临床监测结果显示,颅脑损伤后伤者血清中 CK-MB、cTnT 很快出现高表达,同时,LPS、 PLA_2 的表达也显著升高,二者之间存在着显著的相关性,提示 LPS、 PLA_2 参与了重型颅脑损伤后心肌细胞结构破坏和功能障碍发生的过程。分析可能的机制是颅脑创伤后应激反应,可刺激机体合成、释放大量的应激激素、炎症介质和炎症细胞因子,进而激活细胞因子网络,产生炎症反应的“瀑布样”级联放大效应,形成 SIRS;同时外周血管扩张,有效循环血量下降,微循环障碍,可导致肠黏膜缺血、缺氧,结构破坏,屏障防御功能受损,通透性增加,细菌和内毒素大量移位进入血液循环,形成肠源性菌血症和内毒素血症。血液循环中高表达的 LPS,一方面可促进 PLA_2 和其他的炎症介质

和炎症细胞因子的释放,放大炎症反应。另一方面,LPS、 PLA_2 可直接作用于心肌细胞、血管内皮细胞,损伤包括线粒体膜,导致线粒体结构破坏和能量生成障碍,诱导心肌细胞坏死或凋亡。血管活性物质、炎症介质也可作用于毛细血管,破坏细胞间连接,增加通透性,形成毛细血管渗漏综合征 (CLS),加重微循环障碍和组织酸中毒,造成广泛的心肌细胞损害^[14]。因此,对重型颅脑损伤患者的急诊抢救、治疗,除应加强对神经细胞、心肌细胞的保护性治疗外,还应加强对应激反应的拮抗、肠黏膜及屏障防御功能的保护、炎症级联反应的抑制,同时对 LPS、 PLA_2 进行强化干预治疗,抑制或减少它们的合成、释放,阻止炎症反应的级联放大效应,降低心肌细胞损害的发生率,从根本上改善重型颅脑损伤患者的预后。

参考文献

- 1 朱晓梦,陈世德.急性颅脑损伤大鼠心肌 ATP 酶活性和血浆 $\text{TNF} - \alpha$ 含量的变化[J].中华急诊医学杂志,2011,20(12):1259-1263
- 2 沈洪.心结千千,循环网覆——急危重症时对心脏循环功能障碍的认识[J].中国危重病急救医学,2012,24(12):707-708
- 3 吴应峰,徐杰丰,沈婷,等.失血性休克大鼠血管内皮损伤与炎症相关因子的研究[J].中华急诊医学杂志,2012,21(5):507-509
- 4 杨田军,戴金龙,何卫华,等.单纯严重脑外伤患者组织低灌注发生率与凝血功能紊乱关系的临床研究[J].中国急救医学,2012,32(9):838-841
- 5 涂悦,刁云峰,杨细平,等.乌司他丁对颅脑损伤合并多发伤患者的治疗作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(11):677-679
- 6 丁永忠,孙群周,张健生,等.急性颅脑损伤后血清 $\text{TNF} - \alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 含量的变化及其临床意义[J].中国临床神经外科杂志,2006,11(1):17-18
- 7 武永胜,李德溪,赵海平.胰性脑病的发病机制[J].中华急诊医学杂志,2011,20(1):105-108
- 8 毛怡然,肇冬梅,马晓春,等.肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):278-281
- 9 张亚男,张艳芬,辛晓敏.大鼠 DIC 时脑细胞水通道蛋白-4 的表达及意义[J].中国急救医学,2012,32(5):430-433
- 10 陈欣,周丽华,黄志民,等.乌司他丁对内毒素心肌损伤大鼠 Toll 受体 4 表达的影响[J].中国危重病急救医学,2012,24(12):763-765
- 11 姚虹.急性心肌梗死患者血清几种常用肿瘤标志物检测[J].中国医刊,2012,47(9):59-61
- 12 郑翔,方志成,周昌娥,等.乌司他丁对心肌梗死后心肌的保护作用[J].中华急诊医学杂志,2011,20(8):842-844
- 13 郭海雷,卢才教,胡德林,等.脓毒症大鼠早期心肌损害与功能障碍的实验研究[J].中华急诊医学杂志,2012,21(7):725-727
- 14 苏俊,全锦权.毛细血管渗漏综合征的研究进展[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):546-548 (收稿日期:2013-07-31)

(修回日期:2013-10-14)