

性心肌病合并心房纤颤患者血浆 NT - proBNP 水平与心房纤颤患病时间长短有关,提示长期的持续心房纤颤可能更易于导致心脏结构的改变,从而导致血浆 NT - proBNP 水平升高。

参考文献

- 1 Huang BS, Ahmad M, Tan J, *et al.* Sympathetic hyperactivity and cardiac dysfunction post - MI; different impact of specific CNS versus general AT1 receptor blockade [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43: 479 - 486
- 2 Panagopoulou V, Deftereou S, Kossyvakis C, *et al.* NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 82 - 94
- 3 孙鸿. 血浆脑钠肽前体 N 末端片段对心衰和呼吸困难的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(5): 832 - 834
- 4 张婉, 鄢盛恺, 姜晋宁. B 型利钠肽/氨基末端 B 型利钠肽前体的实验室检测及在心力衰竭的临床应用[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4): 15 - 30
- 5 罗志雄, 钟伟. 心力衰竭超声指数在慢性心房颤动心功能评价中的作用[J]. *医学新知杂志*, 2011, 21(6): 431 - 433
- 6 李霞, 陈欣, 薛金红. 心房颤动合并慢性心力衰竭患者血浆利钠肽

- 水平变化的研究[J]. *天津医药*, 2011, 39(5): 465 - 466
- 7 崔惠康, 张叶. 血浆 N 末端脑钠肽前体水平与充血性心力衰竭患者房颤发生及左室重构的关系研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(1): 41 - 44
 - 8 王鸣和, 王骏. 缺血性心肌病的研究近况[J]. *国际心血管杂志*, 2007, 34(1): 1 - 4
 - 9 黄从新, 张澎, 马长生, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 2010 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2010, 3(14): 328 - 369
 - 10 胡大一. 老年人心房颤动的抗凝治疗[J]. *实用老年医学*, 2000, 14(4): 183
 - 11 马林, 刘晓洁, 李楠, 等. 房颤转复患者血浆脑钠肽水平的变化[J]. *大连医科大学学报*. 2012, 34(4): 363 - 367
 - 12 沈剑耀, 任品芳, 王翔. 房颤复律前后血 BNP 水平变化及复发的相关因素[J]. *浙江医学*, 2013, 35(4): 280 - 282
 - 13 耿宁, 刘兴利, 孙兆清, 等. 孤立型心房纤颤患者的血浆脑钠肽水平研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(14): 1591 - 1592
 - 14 潘文志, 巩雪, 周京敏, 等. 心房颤动对不同心功能分级的患者血浆脑钠肽水平的影响[J]. *中华心律失常学杂志*, 2009, 13(3): 213 - 216

(收稿日期: 2013 - 11 - 21)

(修回日期: 2013 - 12 - 05)

肿瘤坏死因子 - α 、内毒素、白细胞介素 - 6 与重症颅脑损伤急性肝损伤的相关性研究

徐 旭 李志伟 郭雅琼 王著军

摘 要 **目的** 探讨肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)、内毒素 (LPS)、白细胞介素 - 6 (IL - 6) 在重症颅脑损伤急性肝损伤发生过程中的相关性。**方法** 收集 2009 年 1 月 ~ 2012 年 6 月在笔者医院急诊科就诊, 创伤指数 (TI) ≥ 17 分、格拉斯哥昏迷评分 (GCS) ≤ 10 分, 除外合并其他部位损伤及在急诊死亡的重症颅脑损伤患者 65 例, 急诊救治的同时抽血检查谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、TNF - α 、LPS、IL - 6, 与正常对照组相比较, 并对观察组病例的检验结果进行相关性分析。**结果** 观察组肝功能检验结果: ALT 279.43 ± 41.35 U/L, AST 258.49 ± 39.62 U/L; 损伤因子检验结果: TNF - α 39.93 ± 18.88 ng/ml, LPS 479.38 ± 91.48 IU/L, IL - 6 469.61 ± 73.66 ng/ml。与对照组同类数据相比, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。观察组 ALT 与 TNF - α 、LPS、IL - 6 比较, 其相关系数 (r) 均 > 0.8552 , AST 与 TNF - α 、LPS、IL - 6 比较, r 均 > 0.8574 , 差异均有统计学意义, 均呈显著正相关。**结论** TNF - α 、LPS、IL - 6 参与了重症颅脑损伤急性肝损伤的发生、发展。在急诊救治重症颅脑损伤时, 早期的加强对 TNF - α 、LPS、IL - 6 的干预, 则有可能减轻急性肝损伤的程度。

关键词 重症颅脑损伤 急性肝损伤 肿瘤坏死因子 内毒素 白细胞介素 - 6

[中图分类号] R651 [文献标识码] A

Correlation between Tumor Necrosis Factor - α , Lipopolysaccharide and Interleukin - 6 with Acute Liver Functional Lesion in the Severe Craniocerebral Injury. Xu Xu, Li Zhiwei, Guo Yaqiong, *et al.* Emergency Department of The 253th Hospital of People's Liberation Army, Inner Mongolia 010070, China

作者单位: 010051 呼和浩特, 中国人民解放军第二五三医院急诊科 (徐旭、李志伟、郭雅琼); 010070 呼和浩特国际机场集团有限公司急救中心 (王著军)

通讯作者: 李志伟, 电子信箱: LZW13947134462@126.com

Abstract Objective To investigate the correlation between tumor necrosis factor - α (TNF - α), lipopolysaccharide (LPS), interleukin - 6 (IL - 6) with acute liver functional lesion in severe craniocerebral injury. **Methods** 65 subjects with severe craniocerebral injury were collected in the 253th Hospital of PLA from January in 2009 to June in 2012, of whom the trauma index were all above or equal to 17 points, glasgow coma scale low or equal to 10 points. They were examined alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), TNF - α , LPS, IL - 6 for correlative analysis while they were emergency treated at the same time. **Results** The liver function of the observe group examined results ALT 279.43 ± 41.35 U/L, AST 258.49 ± 39.62 U/L. The injury factors examined results were TNF - α 39.93 ± 18.88 ng/ml, LPS 479.38 ± 91.48 IU/L, IL - 6 469.61 ± 73.66 ng/ml. They both had evidently difference between the control group and the observe group and had obviously correlation between the liver function and the injury factors of the observe group. **Conclusion** TNF - α , LPS and IL - 6 all participate in the process of the acute liver functional lesion in severe craniocerebral injury. The inchoate interference and treatment against TNF - α , LPS, IL - 6 are possible to improve the liver functional lesion in severe craniocerebral injury.

Key words Severe craniocerebral injury; Acute liver functional lesion; Tumor necrosis factor - α ; Lipopolysaccharide; Interleukin - 6

肝脏是人体清除进入血液循环中各种毒素的重要器官,在维持机体内环境的稳定中处于关键的地位,重症颅脑创伤后发生的急性肝损伤,不仅可影响机体的三大物质代谢,而且通过不同的途径在一定的程度上可加重原发性颅脑创伤的病理生理改变,显著影响患者的预后与疾病的转归^[1]。本研究重点探讨肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor - α , TNF - α)、内毒素(lipopolysaccharide, LPS)、白细胞介素-6(interleukin - 6, IL - 6)与颅脑损伤急性肝功能障碍发生的关系,为早期干预治疗提供较可靠的临床依据。

资料与方法

1. 一般资料:以 2009 年 1 月~2012 年 6 月在笔者医院急诊科就诊,创伤指数(truma index, TI) ≥ 17 分、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS) ≤ 10 分,除外合并其他部位损伤及在急诊死亡者为入选标准,共 65 例,男性 47 例,女性 18 例,年龄 18~90 岁,平均年龄 42.82 ± 15.36 岁。开放性损伤 13 例,闭合性损伤 52 例;坠落伤 11 例,道路交通伤 47 例,钝性打击伤 7 例;合并脑挫裂伤 57 例,颅内出血 54 例,颅骨骨折 38 例。伤后至就诊平均时间 1.68 ± 0.62 h,就诊时平均收缩压 85.27 ± 11.54 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),平均舒张压 53.18 ± 7.69 mmHg;平均心率 117.49 ± 10.38 次/分,平均 TI 23.26 ± 2.32 分,平均 GCS 8.18 ± 2.41 分。对照组数据来自于在笔者医院门诊部体检的健康人群,共 46 例,男性 28 例,女性 18 例,年龄 20~56 岁,平均年龄 36.32 ± 10.45 岁。

2. 方法:将符合标准的患者作为观察组病例,就诊后立即抢救,休克者给予抗休克,高颅内压或脑疝者给予脱水降颅内压以及保护神经细胞功能等抢救治疗,同时抽血进行谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate

aminotransferase, AST)、TNF - α 、LPS、IL - 6 化验检查。ALT、AST 于抽血后立即送检,采用湿化学法,用美国产强生 350 检测仪测定,试剂由美国强生生物制剂有限公司提供,由笔者医院检验科测定。TNF - α 、LPS、IL - 6 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, TNF - α 、IL - 6 采用放射免疫法,用西安产 xh6080 放免仪测定,试剂由北京北方生物技术研究所提供;LPS 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所提供,内蒙古自治区医院免疫中心测定。对照组经本人同意后抽血化验以上各项指标,实验室检测方法同观察组。

3. 统计学方法:计量资料检查结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间差别的 t 检验及观察组 ALT、AST 与 TNF - α 、LPS、IL - 6 之间的相关性比较,采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行数据分析,以 $P < 0.001$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般结果:急诊抢救、检查时间 6.05 ± 3.16 h,后续救治期间,死亡 8 例,其中,男性 5 例,女性 3 例,病死率 12.31%。死亡时间 24~136h,平均死亡时间 46.87 ± 23.25 h,死亡原因为多器官功能障碍综合征(MODS)5 例、弥散性血管内凝血 2 例,急性呼吸窘迫综合征 1 例。

2. 两组间检验结果及 t 检验值:重症颅脑损伤观察组与正常对照组之间检查结果比较(表 1),主要观察指标 ALT、AST、TNF - α 、LPS 及 IL - 6 比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.001)。提示观察组病例肝功能及损伤因子明显出现异常,各组检测值明显升高,详见表 1。

表 1 两组间检验结果及 t 检验值

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TNF - α (ng/ml)	LPS(IU/L)	IL - 6(ng/ml)
对照组	46	17.25 ± 4.48	18.29 ± 5.37	1.28 ± 0.59	87.38 ± 46.51	63.93 ± 41.49
观察组	65	279.43 ± 41.35	258.49 ± 39.62	39.93 ± 18.88	479.38 ± 91.48	469.61 ± 73.66
t		5.873	5.249	7.103	4.028	4.115

P 均 < 0.001

3. 观察组肝功能与损伤因子之间相关性分析:观察组患者肝功能指标的 ALT、AST 与损伤因子指标的 TNF- α 、LPS、IL-6 之间相关性分析, 各组之间相关系数(r)均 >0.8552 , 差异有统计学意义(P 均 <0.001), 呈显著正相关, 相关性非常明显, 详见表 2。

表 2 观察组 ALT、AST 与 TNF- α 、LPS、IL-6 之间相关性分析结果

项目	r
ALT vs TNF- α	0.9419
ALT vs LPS	0.8552
ALT vs IL-6	0.9247
AST vs TNF- α	0.9695
AST vs LPS	0.8574
AST vs IL-6	0.9309

P 均 <0.001

讨 论

重度颅脑损伤在急诊科非常常见, 损伤后很快出现神经内分泌功能紊乱, 并可引起众多内脏器官的损害, 其中以肝损伤较为常见。颅脑创伤是一个复杂的病理过程, 大多因昏迷、失血、缺血缺氧、交感神经兴奋及中枢神经系统的原发性损伤等多种途径启动氧应激、内毒素血症等全身炎症反应, 激活和释放炎症介质、细胞因子等, 导致全身炎症反应综合征(SIRS), 在后续的 MODS 的发生、发展过程中, 急性肝损伤具有重要的作用, 它可发生于任何阶段, 损伤的严重程度与创伤的预后密切相关^[2,3]。肝脏在肠缺血-再灌注损伤诱发的全身性炎症反应和远隔器官序贯性损伤过程中起着关键作用, 急性肝损伤可使肝脏代谢、解毒能力降低, 严重者可导致肝衰竭^[4]。近期一些观点认为内皮细胞和细胞外基质的损害是 MODS 发生、发展过程中的共同环节, 高表达的 LPS 受体可能参与了肝损伤的病理生理过程^[5]。

本研究重点探讨 TNF- α 、LPS、IL-6 在重症颅脑损伤肝损伤发生过程中的作用。TNF- α 是最重要的促炎因子, 由活化的巨噬细胞和 T 细胞产生, 可激活中性粒细胞(PMN)、神经细胞、肝细胞等, 诱导 IL-6、一氧化氮(NO)大量合成, 使血管壁通透性增加, 引发微循环障碍, 它是触发缺血-再灌注损伤时炎症因子瀑布效应的关键因子, 可介导肝脏库普弗细胞凋亡, 可导致肠源性细菌移位, LPS 清除减少, 引发肝损伤, TNF- α 通过自分泌或旁分泌等作用, 激活免疫细胞和炎症信号通路, 诱导其他炎症因子的表达, 发挥正反馈放大炎症的作用, 直接介导细胞损伤,

在重症创伤中, TNF- α 血浆水平与肝细胞坏死的程度呈正相关^[6-8]。LPS 是导致急性肝损伤发生的重要因素, 可直接导致肝细胞损害, 并可激活肝脏库普弗细胞, 分泌大量细胞因子, 加重肝脏功能与结构的损害^[9]。1998 年 Marshall 正式提出“肠-肝轴”假说, 认为当机体在遭受严重创伤、休克时, 肝脏库普弗细胞功能受损, 肠道内细菌和 LPS 侵入循环系统, 激活肝脏库普弗细胞, 释放一系列炎症介质, 造成远端组织器官损伤^[10]。

LPS 可攻击多种炎症细胞, 释放大促炎细胞因子、炎症介质, 一方面加重肠黏膜屏障本身的炎性损伤, 促进细菌和 LPS 移位, 形成恶性循环; 另一方面产生持续性炎症反应, 并不断地自我增强, 形成“第 2 次攻击”, 促使 SIRS 和 MODS 的发生^[11]。LPS 还可刺激 NO 释放, 导致持续性低血压, 直接引起组织损伤而加重 MODS, 并促进 TNF- α 、IL-6 大量生成, 诱导细胞凋亡、氧自由基(OFR)生成, 损伤肝脏细胞功能^[12]。IL-6 是前炎症细胞因子, 对血管内皮细胞和炎症细胞具有直接的激活和毒性作用, 可促进肝细胞分泌急性期蛋白, 是组织损伤的早期的敏感指标, 可反映组织损伤的严重程度并介导炎症细胞聚集, 增强粒细胞抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用^[13]。TNF- α 、LPS 可诱导 IL-6 产生, 促进 PMN 活化、聚集, 释放大弹性蛋白酶及 OFR, 导致血管内皮细胞破坏, 通透性增加, 循环血量减少, 加重微循环障碍^[14]。

本研究结果显示, 患者就诊时血中 ALT、AST、TNF- α 、LPS、IL-6 与正常对照组同类数据相比, 差异有统计学意义(P 均 <0.001), 检验值有明显的升高, 出现高度表达。ALT 与 TNF- α 、LPS、IL-6 比较相关系数(r)均 >0.8552 , AST 与 TNF- α 、LPS、IL-6 比较 r 均 >0.8574 , 差异有统计学意义, 均呈显著正相关。这提示 TNF- α 、LPS、IL-6 可能参与了重症颅脑损伤急性肝损伤的发生、发展。其可能的机制是重症颅脑损伤后机体因多种途径可出现强烈的应激反应, 释放大促炎因子、炎症介质、血管活性物质, 导致胃肠黏膜明显缺血缺氧, 屏障防御功能下降, 通透性增加, 肠腔内细菌移行和 LPS 大量吸收入血, 形成肠源性内毒素血症和菌血症。

炎症介质和血管活性物质作用导致多种组织器官出现缺血-再灌注损伤, 产生 OFR、TNF- α 、IL-6 等多种有害物质, OFR 作用于生物膜, 导致生物膜脂质过氧化反应, 损伤细胞膜及线粒体膜, 导致能量供应及微循环双重障碍, 引发远隔组织器官损伤^[15]; 炎

症介质、血管活性物质作用于微循环血管,增加其通透性,大量血浆外渗,导致毛细血管渗漏综合征,进一步加重微循环障碍。TNF- α 、LPS、IL-6 之间相互作用、相互促进,导致肝细胞及线粒体膜损伤,线粒体内氧化磷酸化脱偶联,ATP 生成障碍,从而加重肝损伤。

综上所述,TNF- α 、LPS、IL-6 与重症颅脑损伤急性肝功能损伤之间密切相关,急诊救治重症颅脑损伤时应采取积极措施,保护胃肠黏膜的屏障防御功能,抑制肠源性细菌或内毒素移位,抑制血中 TNF- α 、LPS、IL-6 长时间的高浓度的表达,抑制细胞因子网络的进一步活化、放大,或有可能在一定的程度上保护肝细胞功能,稳定内环境,稳定重要脏器器官的功能,改善颅脑创伤患者的预后,提高生存率,减少并发症。

参考文献

- 1 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的临床研究[J].中国急救医学,2012,32(9):838-841
- 2 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
- 3 黄惠斌,林建东,刘勇,等.乌司他丁对脓毒症大鼠肝组织基因表达的影响[J].中国急救医学,2012,32(7):628-634
- 4 张雪松,王利,张莹.丙泊酚预处理对心肺复苏后大鼠肝细胞损伤的影响[J].中国急救医学,2012,32(11):1009-1011
- 5 滕标,余旻,李俊明,等.Toll 样受体 4 在多器官功能障碍综合征大

- 鼠肾组织中的表达[J].中华急诊医学杂志,2011,20(12):1300-1305
- 6 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
- 7 马丽娜,冯明.脓毒症炎症相关因子与预后[J].中国急救医学,2011,31(5):461-463
- 8 王之余,于健,顾金萍,等.阿托伐他汀对脓毒症大鼠肿瘤坏死因子的影响[J].中华急诊医学杂志,2011,20(10):1047-1051
- 9 赵自刚,牛春雨,张玉平,等.肠淋巴途径在缺血-脂多糖二次打击大鼠心肌损伤中的作用[J].中国危重病急救医学,2010,22(2):97-100
- 10 苏磊,刘志峰.“肠-肝轴”与脓毒症[J].中华急诊医学杂志,2010,19(2):124-125
- 11 张志强,陈晓丽,卢云峰.银杏叶提取物治疗重症胰腺炎的疗效分析[J].中华急诊医学杂志,2012,21(8):878-882
- 12 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
- 13 苟仲勇,汤峰,任婷婷,等.高容量血液滤过在严重创伤并发 MODS 中的作用[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):110-111
- 14 陈晓彤,王寿平,邹子俊,等.TLR4mAb 预处理对脂多糖诱发小鼠急性肺损伤的影响[J].中华急诊医学杂志,2011,20(10):1052-1055
- 15 林洁,李建英,韦立新,等.前列腺素 E1 预处理对失血性休克复苏后大鼠肝损伤的保护作用[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):502-506

(收稿日期:2013-11-23)

(修回日期:2013-12-12)

亚急性期脑卒中患者弥散张量成像与长期预后的关系

罗芳富 胡浩宇 王大明

摘要 目的 脑卒中后锥体束的继发性变性 with 卒中预后有关,其中卒中后 1 个月时的继发性变性与脑卒中长期预后的关系研究较少,本研究旨在探讨利用弥散张量成像技术评估发病后 1 个月时亚急性期脑卒中患者的锥体束继发性损害程度,分析其与长期预后的关系。**方法** 收集 30 例有偏瘫体征的首次发病亚急性期卒中病例,在其距发病 1 个月时,基于感兴趣区方法在大脑脚锥体束解剖学区测定两侧各项异性值(fractional anisotropy, FA),于发病后 6 个月时随访评定预后。其中,运动障碍程度采用美国国立卫生研究院卒中量表中的肢体运动功能条目(motor subindex of NIHSS, m-NIHSS)评定,日常生活自理能力采用功能独立量表(functional independence measures, FIM)评定,功能预后用改良 Ranking 量表(modified ranking scale, mRS)评定。**结果** 病灶侧 FA 值显著低于非病灶侧 FA 值($P < 0.001$),病灶侧与非病灶侧的 FA 比值(ratio of fractional anisotropy, rFA)与 6 个月时的 m-NIHSS、FIM、mRS 具有显著的相关性($P < 0.001, r = -0.741; P < 0.001, r = 0.670; P < 0.001, r = -0.648$)。**结论** 发病 1 个月时的弥散张量成像检查在预测脑卒中患者的长期预后,特别是运动功能的恢复程度方面可能具有潜在的价值。

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第三临床医学院(罗芳富);321017 浙江中医药大学附属金华市中医医院神经内科(胡浩宇),康复医学科(王大明)

通讯作者:胡浩宇,电子信箱:jhhhy@hotmail.com;罗芳富,电子信箱:1322364266@qq.com