

星状神经节阻滞对多器官功能障碍综合征家兔血浆 SP 和 CGRP 的影响*

吴德丹¹, 毛冬梅¹, 张忠杰², 姚 旌^{2**}

(1. 贵州医科大学 研究生院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 疼痛科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察星状神经节阻滞(SGB)对多器官功能障碍综合征(MODS)家兔血浆 P 物质(SP)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平的影响。方法: 成年健康家兔 30 只, 分为 MODS 组、SGB 组和对照组, 每组 10 只; 3 组家兔麻醉后分离右侧星状神经节, 术后第 8 天 MODS 组和 SGB 组采用“二次打击”和腹腔注射内毒素制作家兔 MODS 模型, SGB 组家兔注射内毒素 1 h 后立即行右侧 SGB, 对照组家兔仅腹腔注射等剂量生理盐水; 分别于失血性休克前(T₀)、注射 LPS 后 12 h 时(T₁)、24 h 时(T₂)、36 h 时(T₃)及 48 h 时(T₄)用放射免疫法检测血浆 SP、CGRP 含量。结果: MODS 组和 SGB 组各时间点血浆 SP 含量较对照组增加(P < 0.05), 且 MODS 组较 SGB 组升高更明显(P < 0.05); MODS 组和 SGB 组各时间点血浆 CGRP 含量较对照组增加(P < 0.05), 且 MODS 组较 SGB 组升高更明显(P < 0.05)。结论: MODS 家兔血浆中 SP、CGRP 增加, SGB 能调节 SP、CGRP 表达, 提示 SGB 对 MODS 有一定的积极意义。

[关键词] 星状神经节; 神经传导阻滞; 多器官功能障碍; P 物质; 降钙素基因相关肽

[中图分类号] R458 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)02-0182-03

Effects of Stellate Ganglion Block on the Plasma Contents of Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide in Rabbit Model of Multiple Organ Dysfunction Syndrome

WU Dedan¹, MAO Dongmei¹, ZHANG Zhongjie², YAO Jing²

(1. Graduate College, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Pain Management, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of stellate ganglion block (SGB) on plasma contents of substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in rabbits with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods:** Thirty rabbits were divided into three groups: MODS model group, SGB treatment group and control group with 10 in each; the right stellate ganglion of three groups rabbits were separated after anesthesia, Second-Strike were adopted on MODS group and SGB group on 8D after operation, and endotoxin intraperitoneal injection was applied to produce rabbits MODS model; rabbits of SGB group were performed with right SGB right after 1 h of endotoxin injection, RIA was adopted to test plasma SP and CGRP content before hemorrhagic shock (T₀), 12 h after LPS injection (T₁), 24 h (T₂), 36 h (T₃) and 48 h (T₄). **Results:** Plasma SP content increased at each time point in MODS and SGB groups compared with control group (P < 0.05), the contents of plasma SP in MODS group increased significantly than SGB group (P < 0.05); plasma CGRP content increased at each time point in MODS and SGB groups compared with control group (P < 0.05). **Conclusion:** The content of SP and CGRP increased in rabbits plasma with MODS, the SGB could regulate

* [基金项目] 贵州省科技支撑计划项目 (S2011SP00203679449)

** 通信作者 E-mail: gyfyaaj@163.com

网络出版时间: 2016-02-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160223.2007.030.html>

expression of SP and CGRP, it is suggested that SGB may play an active role in treatment of MODS.

[**Key words**] stellate ganglion block; nerve block; multiple organ dysfunction; P matters; calcitonin gene-related peptide

多器官功能障碍综合征(MODS)是外科 ICU 的首位死因,其发病机制可能是抗炎和促炎反应失调,炎性介质 P 物质(SP)及降钙素基因相关肽(CGRP)是 MODS 重要和敏感的标志指标。星状神经节阻滞(SGB)能使植物神经系统、内分泌系统、免疫系统等保持稳定功能。本实验通过观察 SGB 对 MODS 家兔血浆 SP 及 CGRP 含量的影响,探讨 SGB 治疗 MODS 的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物准备及分组

30 只健康 6 月龄大耳白家兔由贵州医科大学实验动物中心提供,雌雄不限,体重(2.5 ± 0.2)kg。所有家兔耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥(1 mL/kg)麻醉后,仰卧固定,暴露右侧星状神经节,硬膜外导管剪去头端侧孔置于星状神经节处,另一端自颈前向后引出并固定。术中及术后应用抗生素预防感染。于术后第 8 天随机将 30 只家兔分为 MODS 组、SGB 组和对照组,每组 10 只。MODS 组根据“二次打击”学说^[1-2]复制家兔失血性休克并内毒素诱发 MODS 模型:3% 戊巴比妥(1 mL/kg)耳缘静脉注射麻醉,分离右侧股动脉并插管,监测血压正常后,在 15 min 内快速抽血(肝素化后室温保存)至使家兔平均动脉压降至 40 mmHg 左右,维持 60 min,随后回输全部血液(回输时间 >30 min);监测家兔血压正常平稳后,腹腔注射内毒素(LPS)(10 μ g/kg),诱发全身炎症反应综合征(SIRS)。SGB 组 10 只家兔先按上述方法建立 MODS 模型,注射 LPS 后 1 h 时行右侧 SGB,于留置导管推入 0.25% 布比卡因注射液 0.5 mL,出现 Horner 综合征(SGB 侧瞳孔缩小、结膜充血、眼球下陷、眼睑下垂等)为阻滞成功。对照组家兔仅腹腔注射生理盐水 20 mL,1 h 后自留置导管推入生理盐水 0.5 mL。所有家兔处理完后均放回笼中自由饮水和进食。

1.2 观察指标

观察 3 组家兔精神、饮食、活动、呼吸、心率、肛温等一般情况。MODS 组和 SGB 组分别于失血性休克前(T_0)、注射 LPS 后 12 h(T_1)、24 h(T_2)、36 h(T_3)及 48 h(T_4)时间点留取血浆,采用酶联免疫

法检测血浆 SP、CGRP 含量;对照组于腹腔注射生理盐水之前(T_0)、注射生理盐水后 12 h(T_1)、24 h(T_2)、36 h(T_3)及 48 h(T_4)时间点留取血浆,用酶联免疫法检测血浆 SP、CGRP 含量。标本留取完毕后,取 3 组家兔肝脏左叶、肺左下叶以及小肠组织作细胞形态检查。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件包进行数据处理,计量指标用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

MODS 组和 SGB 组家兔在注射 LPS 后 24 ~ 48 h 均有不同程度的精神萎靡、进食量减少、活动减少、呼吸浅快、心率增快、肛温升高或降低,少尿甚至无尿,MODS 组较 SGB 组更明显,对照组家兔实验过程中一般情况较好。

2.2 血浆 SP

与 T_0 比较,MODS 组和 SGB 组在 T_1 时点 SP 水平显著升高($P < 0.01$), $T_2 \sim T_4$ 时点持续升高,对照组各时点 SP 水平变化无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,MODS 组和 SGB 组在 T_1 时点 SP 水平显著升高($P < 0.01$),MODS 组较 SGB 组升高更明显($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 血浆 CGRP

与 T_0 比较,MODS 组和 SGB 组在 T_1 时点 CGRP 水平显著升高($P < 0.01$), $T_2 \sim T_4$ 时点持续升高,对照组各时点 CGRP 水平变化无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,MODS 组和 SGB 组在 T_1 时点 CGRP 水平显著升高($P < 0.01$),MODS 组较 SGB 组升高更明显($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 病理学检查

肉眼观察:MODS 组和 SGB 组家兔肺组织均有不同程度体积变大,表面瘀斑、出血,肺切面实变;肝体积增大,表面有出血点;肠黏膜可见瘀斑、出血、溃疡形成等;其中肺组织病变较为严重。MODS 组和 SGB 组比较,MODS 组变化更明显。组织学切片:MODS 组肺组织肺泡壁破坏严重,肺间

表 1 3 组家兔血浆 SP 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Changes of plasma SP content of three groups

组别	各时点血浆 SP(ng/L)				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MODS 组	181.49 ± 6.43	245.58 ± 34.70 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	268.32 ± 43.42 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	280.16 ± 36.31 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	293.50 ± 36.28 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
SGB 组	184.33 ± 4.12	236.88 ± 19.36 ⁽¹⁾⁽²⁾	249.88 ± 24.44 ⁽¹⁾⁽²⁾	261.14 ± 30.98 ⁽¹⁾⁽²⁾	264.22 ± 37.22 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	179.76 ± 6.69	180.05 ± 4.10	180.22 ± 4.90	180.36 ± 5.07	180.84 ± 5.19

⁽¹⁾与 T₀ 比, $P < 0.01$; ⁽²⁾与对照组比, $P < 0.01$; ⁽³⁾与 SGB 组比, $P < 0.05$

表 2 3 组家兔血浆 CGRP 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Changes of plasma CGRP content of three groups

组别	各时点血浆 CGRP(ng/L)				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
MODS 组	29.95 ± 2.11	86.67 ± 38.96 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	98.80 ± 33.73 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	124.95 ± 36.77 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	113.10 ± 38.94 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
SGB 组	31.76 ± 2.54	70.14 ± 19.55 ⁽¹⁾⁽²⁾	81.76 ± 19.34 ⁽¹⁾⁽²⁾	82.35 ± 17.10 ⁽¹⁾⁽²⁾	82.96 ± 18.76 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	31.66 ± 2.76	32.10 ± 2.31	31.47 ± 2.26	31.76 ± 2.10	32.31 ± 2.12

⁽¹⁾与 T₀ 比, $P < 0.01$; ⁽²⁾与对照组比, $P < 0.01$; ⁽³⁾与 SGB 组比, $P < 0.05$

质及肺泡腔有渗出和出血,大量粒细胞浸润,肺泡腔内透明膜形成;肝细胞明显水肿,肝血窦扩张,汇管区可见大量中性粒细胞及枯否氏细胞,部分肝细胞坏死。小肠黏膜上皮细胞变性、坏死、脱落,黏膜腺体萎缩,固有膜有中性粒细胞浸润。SGB 组肺、肝、肠均有不同程度的以上病理变化,但较 MODS 组变化轻微,对照组肺、肝、肠为正常组织。

3 讨论

星状神经节由颈下神经节和胸 1 神经节融合而成,属于全身交感神经系统的一部分。将局麻药注射至星状神经节周围的结缔组织,即为 SGB。临床工作中,常应用 SGB 治疗头、面、颈及上肢的疼痛。本研究旨在探讨通过 SGB 对全身各系统的调节作用而达到治疗 MODS 的目的。首先,本实验观察 SGB 对 MODS 家兔一般情况的影响,结果显示 SGB 组较 MODS 组 SIRS 的症状较轻,一般情况较好,而对照组一般情况接近正常家兔,排除 SGB 置管及腹腔注射等操作对实验结果的干扰。从直观上表明 SGB 可以改善 MODS 的症状,对 MODS 起到一定的保护作用。再次,本实验还观察了各组家兔重要脏器的病理改变,结果显示 MODS 组重要脏器的病理变化符合 MODS 的诊断标准,且组织病理改变出现时间较早,程度较重,符合临床 MODS 的变化规律,说明本实验造模成功。而 SGB 组重要脏器的虽然也呈现不同程度变性坏死的病理改变,但总体变化程度较 MODS 组轻,故从病理

层面说明 SGB 对 MODS 脏器起到保护作用。

MODS 的发病机制极为复杂,目前普遍认可的观点是抗炎和促炎反应失调。严重创伤触发最初的炎性反应,机体产生大量的炎症介质、细胞因子形成“瀑布效应”,一旦这种全身炎症得不到控制,将推进 MODS 的进一步发展,导致死亡。SP 及 CGRP 作为重要的致炎因子参与 MODS 的形成和发展。研究表明,SP 可作为炎性因子参与急性胰腺炎引起的肺损伤^[3]及肝损伤^[4],SP 在肠道内毒素移位中有一定的促进作用^[5],并参与内毒素引起的发热^[6],参与急腹症、脑源性引起的 MODS 形成过程^[7-8],Dahiya P 等^[9]报道,在烧伤导致的多器官衰竭的疾病发展中,SP 和其他炎性介质如 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 一起介导了器官功能进一步损伤。CGRP 是目前已知最强的内源性血管舒张物质之一,CGRP 与炎症细胞、免疫细胞、炎症介质等相互作用。实验表明,CGRP 能够使 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 释放增加,且呈时间-剂量依赖性,同时,这些炎症介质又可以促进 CGRP 的释放^[10]。王宪等^[11-12]关于 CGRP 的一系列研究表明,内毒素休克动物模型和败血症病人导致的 MODS 中,患者血浆中 CGRP 显著升高。本实验表明,多器官功能衰竭早期即有 SP、CGRP 释放增加,明显高于对照组($P < 0.01$),SGB 组血浆 SP、CGRP 含量低于 MODS 组,提示 SGB 能够通过调节 SP、CGRP 的含量,抑制 MODS 的炎症反应及其可能导致的多器官功能进一步损害。SGB 可抑制交感神经系统活

(下转第 189 页)

- (6):120-121。
- [11] Shi X, Liu H, Cao J, et al. Promoter Hypomethylation of Maspin Inhibits Migration and Invasion of Extravillous Trophoblast Cells during Placentation [J]. PLoS One, 2015(8):e0135359.
- [12] Prossler J, Chen Q, Chamley L, et al. The relationship between TGF β , low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy[J]. Cytokine, 2014(1):9-15.
- [13] Shaarawy M, Meleigy ME, Rasheed K. Maternal serum transforming growth factor beta-2 in preeclampsia and eclampsia, a potential biomarker for the assessment of disease severity and fetal outcome[J]. J Soc Gynecol Investig, 2001(1):27-31.
- [14] Cheng JC, Chang HM, Leung PC. Transforming growth factor- β 1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing Snail-mediated down-regulation of vascular endothelial-cadherin protein[J]. J Biol Chem, 2013(46):33181-33192.
- [15] 尚丽新, 康德凡, 曲冬颖, 等. TGF- β 1、TGF β R I、TGF β R II 在妊高征患者胎盘组织中的表达及临床意义[J]. 中华围产医学杂志, 2005(2):85-88.
(2015-10-22 收稿, 2015-12-30 修回)
中文编辑: 潘 娅; 英文编辑: 周 凌

(上接第 184 页)

性增高, 恢复交感-迷走神经间的平衡, 减轻应激反应, 减少 SP、CGRP 的释放。SGB 可通过增加免疫细胞活性、调节炎症因子含量等达到调节全身免疫系统的作用。SGB 还可稳定细胞膜, 对抗 SP、CGRP 引起的炎症反应。

综上, SGB 能够调节血浆中 SP、CGRP 的含量, 可能逆转 MODS 的炎症反应, 为临床治疗 MODS 提供新的思路。

4 参考文献

- [1] 胡森, 盛志勇, 周宝桐. MODS 动物模型研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 1999(8):504-507.
- [2] 卢媛媛, 尹文, 虎晓岷. 家兔失血性休克并内毒素诱发多器官功能障碍综合征模型制备[J]. 江苏医药杂志, 2005(6):448-450.
- [3] Akbarshahi H, Rosendahl AH, Westergren-Thorsson G, et al. Acute lung injury in acute pancreatitis-awating the big leap[J]. Respir Med, 2012(9):1199-1210.
- [4] 于洪海. P 物质在大鼠急性胰腺炎肝损伤中的作用[D]. 河北: 河北医科大, 2008.
- [5] Reis RC, Brito HO, Fraga D, et al. Central substance P NK1 receptors are Involved in fever induced by LPS but not by IL-1 β and CCL3/MIP-1 α in rats [J]. Brain Res, 2011(1384):161-169.
- [6] Ng SW, Zhang H, Hegde A, et al. Role of preprotachykinin-A gene products on multiple organ injury in LPS-induced endotoxemia[J]. J Leukoc Biol, 2008(2):288-295.
- [7] 方步武, 邱奇, 吴咸中, 等. 急腹症并发多器官功能障碍综合征细胞因子及炎症介质与肽类激素的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2011(1):19-22.
- [8] 王兴邦, 麻琳, 郭洪志, 等. 脑源性多器官功能障碍综合征大鼠下丘脑内 FOS、NOS、P 物质的表达及意义[J]. 山东医药, 2013(29):1-3.
- [9] Dahiya P. Burns as a model of SIRS [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2009(14):4962-4967.
- [10] 奎莉越, 聂文莎, 袁廷运, 等. 降钙素基因相关肽对 LPS 诱导肺上皮细胞炎症因子的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2015(5):17-20.
- [11] 王宪, 吴中欣, 唐跃明, 等. 内毒素对离体大鼠肠系膜动脉降钙素基因相关肽 (CGRP) 释放的作用[J]. 生理学报, 1996(48):37-42.
- [12] 孙威, 韩启德, 唐跃明, 等. α 2-肾上腺素受体对大鼠肠系膜动脉床降钙素基因相关肽的调节作用[J]. 生理学报, 1998(2):227-231.
(2015-08-25 收稿, 2015-12-30 修回)
中文编辑: 戚 璐; 英文编辑: 赵 毅