

# 脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素与其肺损伤的关系研究

许志恒, 李宏贵, 黄展明

广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

**【摘要】目的:** 探究脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素与其肺损伤的关系。**方法:** 选用 SPF 雄性大鼠 45 只, 随机分为空白组、假手术组、模型组 3 组, 每组 15 只, 空白组除常规喂养外不做任何干预, 假手术组大鼠则行取出盲肠、放回腹腔后缝合的操作, 而模型组大鼠采用盲肠结扎穿孔术制成脓毒症动物模型, 分别于 6、12、24 h 时经腹主动脉采取检测血清降钙素原与内毒素水平并采用 Spearman 进行相关性分析。**结果:** 与空白组比较, 假手术组大鼠各时间段血清降钙素原、内毒素水平以及动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 数值无明显差异 ( $P > 0.05$ )。与空白组和假手术组比较, 模型组大鼠各时间点的血清降钙素原、内毒素水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 各时间点 PaO<sub>2</sub> 数值均降低 ( $P < 0.05$ ), 各时间点 PaCO<sub>2</sub> 数值均升高 ( $P < 0.05$ )。Spearman 分析显示, 脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 PaO<sub>2</sub> 值呈负相关关系 ( $r = -0.458, r = -0.671, P < 0.05$ ), 脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 PaCO<sub>2</sub> 值呈正相关关系 ( $r = 0.623, r = 0.564, P < 0.05$ )。**结论:** 脓毒症大鼠血清降钙素原与内毒素水平越高, 大鼠肺功能损伤情况越严重。

**【关键词】** 脓毒症; 降钙素原; 内毒素; 肺功能损伤; 动物实验; 大鼠

**【中图分类号】** R459.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2018) 09-0006-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.002

## Study on the Relationship Between Procalcitonin and Endotoxin in Serum and the Lung Injury in Rats with Sepsis

XU Zhiheng, LI Honggui, HUANG Zhanming

**Abstract: Objective:** To explore the relationship between procalcitonin and endotoxin in serum and the lung injury in rats with sepsis. **Methods:** Selected 45 cases of SPF male rats and randomly divided them into the blank group, the sham operation group and the model group, 15 cases in each group. Rats in the blank group did not get any intervention except for the routine feeding. Rats in the sham operation group were sutured after removing the cecum and putting it back into the abdominal cavity. Rats in the model group were established into animal models of sepsis by cecal ligation and puncture. Took blood and detected the levels of procalcitonin and endotoxin in serum through abdominal aorta after 6, 12 and 24 hours respectively and then conducted correlation analysis by adopting Spearman method. **Results:** Compared with those in the blank group, there was no significant difference being found in the comparisons of the levels of procalcitonin and endotoxin in serum as well as the value of PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> at each time segment in the sham operation group ( $P > 0.05$ ). Compared with those in the blank group and the sham operation group, levels of procalcitonin and endotoxin in serum at each time segment in the model group were significantly increased ( $P < 0.05$ ); the value of PaO<sub>2</sub> at each time point was decreased ( $P < 0.05$ ); the value of PaCO<sub>2</sub> at each time point was increased ( $P < 0.05$ ). Spearman analysis showed that the procalcitonin and endotoxin in serum were negatively correlated with PaO<sub>2</sub> in rats with sepsis ( $r = -0.458, r = -0.671, P < 0.05$ ), and that the procalcitonin and endotoxin in serum were positively correlated with PaCO<sub>2</sub> in rats with sepsis ( $r = 0.623, r = 0.564, P < 0.05$ ). **Conclusion:** The higher the level of procalcitonin and endotoxin in serum in rats with sepsis, the more serious the injury of the lung function of rats.

**Keywords:** Sepsis; Procalcitonin; Endotoxin; Injury of the lung function; Animal experiment; Rats

**【收稿日期】** 2018-02-08

**【基金项目】** 广东省中医药局面上项目 (20171089)

**【作者简介】** 许志恒 (1984-), 男, 主治医师, 研究方向: 胃肠、甲状腺肿瘤外科治疗。

脓毒症(Sepsis)是临床ICU科常见高危并发症,常见于重度创伤、严重感染、腹部创伤、大型手术后<sup>[1]</sup>,随着病情发展,可诱发脓毒性休克(Sepsis shock)、多脏器功能衰竭(Multiple organ failure, MOF)等<sup>[2]</sup>。现代中医理论根据脓毒症的表征将其归为“热病”“温毒”等范畴之中,认为该病是因为机体脏腑阴阳失调加之感病邪,血气运化失常内生毒邪所致。急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)是脓毒症最为常见的并发症之一,指肺内外各类因素导致机体出现顽固性低氧血症与呼吸窘迫为主要特征的全身性炎症反应综合征<sup>[3]</sup>。而降钙素原是近年来临床研究较为热门,可灵敏指示机体感染早期情况的血清指标之一<sup>[4]</sup>。现笔者通过探究脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与大鼠发生肺损伤程度的关系,为进一步实验研究提供数据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 选取SPF级雄性SD大鼠45只,由广州中医药大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2008-0020,体质量120~180g,干预前进行适应性饲养1周,实验前1晚停止喂食,自由饮水。

**1.2 模型建立及分组** 选用SPF级雄性大鼠45只,随机分为3组,每组15只,分别为空白组、假手术组、模型组,空白组除常规喂养外不做任何干预,假手术组只行开腹、关腹与复苏,盲肠不结扎与穿孔。模型组大鼠制备步骤为SD大鼠经腹腔注射10%水合氯醛35mg/kg麻醉后腹部剃毛消毒,铺无菌洞巾。沿腹正中中线作1.5cm切口,沿着回肠找到盲肠,在盲肠根部进行结扎,结扎长度约0.8cm,避免结扎回肠盲肠以及系膜血管。用18G注射器针头贯通穿孔盲肠2次,并用5/0

缝合线穿过系好,防止针孔闭合。将盲肠还纳腹腔,逐层缝合腹壁切口,术毕。立即行动物皮下注射生理盐水10mL/kg以补充术中体液丢失并抗休克。术后禁食8h,自由饮水。

**1.3 血液指标采集** 各组随机各抽取5只大鼠于干预后6h、12h、24h时间点采用腹腔注射40mg/kg水合氯醛麻醉后,处理入刀表面,沿着腹正中中线原切口进入腹腔并用手术钳推开腹腔小肠后显露腹主动脉,采集5mL腹主动脉血后分离血浆,进行内毒素与降钙素原检测,并取动脉血行血气分析检测。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,其中计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,组间两两比较采用Q检验,多组数据间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠不同时间点血清降钙素原、内毒素水平比较** 见表1。空白组大鼠各时间点血清降钙素原、内毒素均保持一个平稳较低的水平。假手术组大鼠各时间点血清降钙素原、内毒素水平虽然从数值上看呈现一种递增的趋势,但与空白组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与空白组、假手术组比较,模型组大鼠各时间点的血清降钙素原、内毒素水平均明显升高( $P < 0.05$ ),且随着时间增加而升高( $P < 0.05$ )。

**2.2 各组大鼠不同时间点血气指标结果比较** 见表2。与空白组比较,假手术组大鼠各时间点 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 无明显差异( $P > 0.05$ );与空白组和假手术组比较,模型组大鼠各时间点 $\text{PaO}_2$ 数值均降低( $P < 0.05$ ),各时间点 $\text{PaCO}_2$ 数值均升高( $P < 0.05$ ),且随着时间的发展呈现明显递减的趋势( $P < 0.05$ )。

表1 各组大鼠不同时间点血清降钙素原、内毒素水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	降钙素原(ng/mL)			内毒素(EU/mL)		
		6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
空白组	15	28.07 ± 10.78	31.25 ± 12.34	30.19 ± 10.35	0.009 1 ± 0.005	0.009 3 ± 0.004	0.009 4 ± 0.005
假手术组	15	30.11 ± 12.51	33.37 ± 10.08	35.29 ± 14.05	0.008 5 ± 0.005	0.009 0 ± 0.005	0.009 3 ± 0.005
模型组	15	583.91 ± 62.11 <sup>①②</sup>	762.03 ± 59.34 <sup>①②</sup>	875.55 ± 72.63 <sup>①②</sup>	0.230 0 ± 0.120 <sup>①②</sup>	0.350 0 ± 0.160 <sup>①②</sup>	0.470 0 ± 0.170 <sup>①②</sup>

与空白组比较,① $P < 0.05$ ;与假手术组比较,② $P < 0.05$

表2 各组大鼠不同时间点血气指标结果比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	$\text{PaO}_2$			$\text{PaCO}_2$		
		6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
空白组	15	96.28 ± 1.35	96.34 ± 1.08	96.77 ± 1.45	40.06 ± 1.45	40.28 ± 1.73	40.07 ± 0.90
假手术组	15	95.88 ± 1.51	96.01 ± 1.08	95.89 ± 1.50	39.95 ± 1.05	40.08 ± 1.23	39.76 ± 1.45
模型组	15	87.30 ± 1.12 <sup>①②</sup>	62.03 ± 1.44 <sup>①②</sup>	57.28 ± 1.63 <sup>①②</sup>	49.95 ± 1.18 <sup>①②</sup>	53.78 ± 1.16 <sup>①②</sup>	56.43 ± 0.97 <sup>①②</sup>

与空白组比较,① $P < 0.05$ ;与假手术组比较,② $P < 0.05$

**2.3 脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素与血气指标关系分析** Spearman相关性分析显示,脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 $\text{PaO}_2$ 值呈负相关关系( $r = -0.458$ ,  $r = -0.671$ ,  $P < 0.05$ ),脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 $\text{PaCO}_2$ 值呈正相关关系( $r = 0.623$ ,  $r = 0.564$ ,  $P < 0.05$ ),说明脓毒症大鼠血

血清降钙素原与内毒素水平越高,大鼠肺功能损伤情况越严重。

## 3 讨论

调查显示我国每年约有400万脓毒症新报告病例<sup>[5]</sup>,虽然临床治疗手段与药物不断更新,但脓毒症相关性病死率仍居高不下,临床病死率高达28%~50%<sup>[6]</sup>,严重危害患者生命健康。

我国中医学中并无“脓毒症”对应的病名，现代中医多将脓毒症归为“热病”范畴<sup>[7]</sup>，张俭等<sup>[8]</sup>通过对脓毒症的中医证候分型规律的探究，发现脓毒症患者中医证候分型上主要为单纯实证和虚实夹杂，正虚以气虚和气阴两虚为主，邪实以痰、热、瘀、湿为主。而脓毒症导致全身性炎症反应是引发肺部损伤的主要原因<sup>[9]</sup>，其中有中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞参与肺部炎症因子表达，破坏肺实质完整性，并扩大肺泡动静脉梯度，大量分泌的促炎症介质与炎症因子促进肺损伤<sup>[10-11]</sup>。本实验中，与空白组比较，假手术组大鼠各时间点 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 差异无统计学意义，而模型组大鼠各时间点 PaO<sub>2</sub> 数值均低于空白组与假手术组，且随着时间的发展呈现明显递减的趋势，说明进行假手术操作后的大鼠肺功能并不受到影响，但脓毒症可导致肺部氧气交换能力下降，血氧水平随之减低，这是肺功能损伤后十分明显的特征；另一方面模型组大鼠各时间点 PaCO<sub>2</sub> 数值均高于空白组与假手术组的，且随着时间的发展呈现明显递增的趋势，体现出随着病情进展，肺功能受损程度增加导致大鼠体内二氧化碳潴留。

而降钙素原在机体出现细菌感染或脓毒症发生初期即可显著上升，临床医师可根据患者血清降钙素原水平对患者感染程度进行判断<sup>[12-13]</sup>，脓毒症主要以内外毒邪相互蕴结，正气虚弱，外毒又易乘虚入侵为发病病因<sup>[14]</sup>，本实验中空白组大鼠各时间点血清降钙素原、内毒素均保持一个平稳较低的水平，假手术组大鼠各时间点血清降钙素原、内毒素水平虽然从数值上看呈现一种递增的趋势，但与空白组比较，差异无统计学意义，说明假手术组大鼠体内降钙素原与内毒素水平不受手术操作影响，但可能存在感染风险。模型组大鼠3个时间点的血清降钙素原、内毒素水平均明显高于空白组与假手术组的，且呈现出明显的随着时间增加而升高的趋势，内毒素增加，说明由它介导的炎症介质对机体的损伤越严重，笔者认为随着感染时间增加，内毒素水平将达到一个峰值后稍微下降<sup>[15]</sup>，但仍需进一步实验观察。

采用 Spearman 相关性分析显示，脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 PaO<sub>2</sub> 值呈负相关关系，脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素水平与 PaCO<sub>2</sub> 值呈正相关关系，说明脓毒症大鼠血清降钙素原与内毒素水平越高，大鼠肺功能损伤情况越严重，上述两种血清因子可作为有效评估大鼠肺功能损伤情况的指标，可通过动态检测血清降钙素原与内毒素水平来判断病情进展情况，建议进一步转向临床大样本实验研究其实际临床应用价值。

## [参考文献]

- [1] Pedrazza L, Cubillos-Rojas M, Mesquita FCD, et al. Mesenchymal stem cells decrease lung inflammation during sepsis, acting through inhibition of the MAPK pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 289.
- [2] Yeh LC, Huang PW, Hsieh KH, et al. Elevated Plasma Levels of Gas6 Are Associated with Acute Lung Injury in Patients with Severe Sepsis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 243(3): 187-193.
- [3] Yorulmaz H, Ozkok E, Ates G, et al. Investigation of the effectiveness of ghrelin treatment in lung tissue of rats with sepsis [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(10): 585-590.
- [4] Fung AWS, Beriault D, Diamandis EP, et al. The Role of Procalcitonin in Diagnosis of Sepsis and Antibiotic Stewardship: Opportunities and Challenges [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(9): 1436-1441.
- [5] 叶宁, 骆雪萍. 严重脓毒症患者循环功能指标与血管外肺水指数的相关性探讨 [J]. *山东医药*, 2013, 53(4): 51-53.
- [6] 易钊泉, 范春. 脓毒症肝损伤的临床研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2017, 26(2): 199-202.
- [7] 杨广, 陈灿坚, 张军, 等. 益气扶正法治疗脓毒症临床疗效分析 [J]. *新中医*, 2013, 45(6): 26-27.
- [8] 张俭, 孔祥照. 脓毒症中医证候分型规律的探讨 [J]. *新中医*, 2013, 45(3): 38-40.
- [9] Jia Y, Wang Y, Yu X. Relationship between blood lactic acid, blood procalcitonin, C-reactive protein and neonatal sepsis and corresponding prognostic significance in sick children [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2189-2193.
- [10] 刘壮, 段美丽. 低白蛋白血症对脓毒症患者急性呼吸窘迫综合征发生和预后的预测作用 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(20): 3293-3295.
- [11] Vitorio D, Nassar AP Jr, Caruso P. Procalcitonin Clearance and Prognosis in Sepsis: Are There Really an Optimal Cutoff and Time Interval? [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): e1097-e1098.
- [12] Lyu X, Cong Z, Li D. Effect mechanism of  $\alpha$ -adrenoceptor on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2018, 30(1): 83-87.
- [13] Zhang H, Wang X, Zhang Q, et al. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 173.
- [14] 于磊, 高翔. 益气解毒汤治疗瘀毒内阻型脓毒症临床观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(7): 84-86.
- [15] 李立斌, 严静. 脓毒症的生物标记物: 过去、现在和将来 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(9): 954-956.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)