

胞,从而实现在人体组织和器官原位再生的成果。通过皮肤这一人体最大的器官,他们在烧伤病人身上成功地实现了将成体组织细胞转变为多能干细胞,并诱导这些转化的干细胞定向分化增殖,在烧伤创面原位再生出皮肤组织,同时,他们还完成了干细胞复制组织器官程序图谱的绘制。最近,他们又用徐教授发明的同种技术在体外通过培养干细胞,成功地实现了胃肠器官的再生和复制。徐教授创立的在中国北京的美宝环球集团,目前正在进行着其它

主要器官的再生研究,如心脏、肝脏、胰脏、骨髓和神经元等。

(翻译 林苏梅,审校 谢尔凡)

【作者简介】

黄新凡(1962-),男(汉族),湖南长沙人,湖南医科大学毕业,美国 VINEGNICS 生物工程公司总裁,美国 CONNET-ICS 生物制药公司药理与毒理研究室主任,美国斯坦福大学客座教授。

一氧化氮与烧伤后脏器功能变化

余又新,汪昌荣

1980年,Furchgott等在血管内皮细胞中发现了血管内皮松弛因子(EDRF),能刺激血管平滑肌松弛,而且能介导许多内源性或外源性活性物质的舒血管效应。1987年,Plamer和Mancada研究证实EDRF为一氧化氮(NO);1991年一氧化氮合酶(NOS)克隆成功。从此,人们对NO进行了广泛而深入的研究。本文就NO与烧伤后脏器功能变化进行综述。

一、NO和NOS

NO为脂溶性气体分子,在NOS的作用下,L-精氨酸(L-arg)末端胍基氮原子的电子被氧化形成L-胍氨酸的同时生成NO。NO性质活泼,在体内半衰期仅为3秒~5秒,可与氧自由基、氢醌、血红蛋白等结合而被灭活,其代谢终末产物是硝酸盐和亚硝酸盐。可通过测定血浆或组织或尿中NO₂/NO₃值来反映NO量,也可通过电子顺磁共振技术直接检测血浆NO浓度^[1]。NO参与机体许多生理病理过程,生成不足时不能介导其正常的生理过程;生成过量时会通过生理作用亢进或产生其他新的作用损伤机体。

NOS为含铁的单氧酶,分子量为15000u。在体内存在有两种形式,并广泛地分布于不同组织中。一种是溶于胞质并依赖于钙离子和钙调蛋白的原生

酶(cNOS),主要分布于内皮细胞、血小板和神经系统。原生酶可分为内皮型(eNOS)和脑型(nNOS)。另一种是不依赖于钙离子和钙调蛋白的诱生酶(iNOS),由巨噬细胞、中性粒细胞、枯否氏细胞等免疫细胞受外界细菌、毒素等刺激而激活,产生的NO发挥免疫诱导和细胞毒样作用。L-arg是NO的底物,其衍生物可抑制NOS活性,常用的NOS抑制剂,有N-硝基-L-精氨酸(LNNA)、N-硝基-L-精氨酸甲酯(LNAME)、N-甲基-L-精氨酸(L-NMMA)等。常用的NO供体有L-arg、硝普钠、硝酸甘油、3-morpholindon-imin(SIN-1)等,SIN-1能在体内分解为SIN-1C和NO,与L-arg相比不受机体代谢状况的影响。

二、NO与烧伤

贾晓明等^[1,2]对大鼠烧伤后血浆、皮肤及各脏器NO浓度的变化观察发现,伤后血浆NO浓度呈持续性降低,而皮肤、心、肝、肺、肾、肠NO在伤后3小时左右呈短暂性增高后逐渐降低,各脏器NOS活性与NO浓度变化趋势相一致,使用LPS(脂多糖)腹腔注射可诱导产生过量的NO,且烧伤后使用LPS则NO会显著升高。Gracey等^[3]临床研究发现,烧伤病人血浆NO较伤前增加,其它研究也证实烧伤后NO浓度呈持续性升高。但是烧伤后NO的变化有一定的复杂性,研究结果不尽一致,甚至得出相反的结果。

论。推测是否还有某种未知的混杂因素参与,或研究方法本身具有某种局限性。L. Lindblom 等^[4,5]研究发现,烧伤后使用外源性 L-arg 能减少创面渗出,但对局部微循环无改善作用,而使用 NOS 抑制剂 LNNA 阻断 NO 的产生,会对 II 度烧伤创面微循环造成损伤。分析认为,皮肤烧伤后局部 NOS 作用已达峰值,外源性使用 L-arg 并不能增加其产物 NO 浓度,而使用 NOS 抑制剂后,局部 NO 浓度降低,血管舒缩平衡被打断,微循环损害加重。

三、NO 与烧伤后肺功能变化

郇京宁等^[6]及汪涛等^[7]研究均证实 NO 对烧伤后肺脏有损伤作用。大鼠烧伤后肺组织 NO、cGMP 环磷酸鸟苷水平增高,肺含水量也相应增加,表现为 NO 水平的相对过多。使用 NOS 抑制剂 L-NMMA 后,肺组织 NOS 活性下降,肺内 NO 水平、肺含水量均减少,微血管渗出量减少。高建川等^[8]却发现,烧伤后 NO 水平轻度增高,但 ET 内皮素水平增高更明显,ET/NO 增高,烧伤后表现为 NO 的相对不足,在一定的液体复苏下,补充外源性 NO (使用 SIN-1) 血压无明显变化,但血气分析、肺脏含水量、自由基损害及能量代谢紊乱均有明显改善。

屈纪富等^[9,10]在研究烧冲复合伤时发现,大鼠伤后 NO 呈短暂性升高后显著降低,ET 明显增高,ET/NO 值与伤后肺血管内 PMN (多形核嗜中性粒细胞) 数量、肺泡壁厚度和肺泡腔红细胞体积密度呈显著正相关,伤后大鼠血清和肺组织 MDA (丙二醛) 增高、肺组织弹力纤维和血管性假血友病因子含量减少,在使用 NOS 抑制剂 L-NAME 后肺损伤加重。

齐顺贞等^[11]对犬烟雾吸入性损伤发现,吸入 NO 后能改善肺循环高压,改善氧合功能,而对体循环无明显影响。这可能与 NO 在体内半衰期很短,吸入 NO 通过肺部吸收,至体循环时浓度已很低有关。Putensen C 等^[12]在研究感染性休克并发 ARDS 患者机械通气时,发现高浓度给氧治疗无效时,吸入低浓度的 NO 后 PaO₂ 和 SaO₂ 显著上升,PaO₂/FiO₂ 增加,氧合功能得到改善,其机制目前认为是基于通气-血流比值的改善。

四、NO 与烧伤后心血管功能变化

NO 通过刺激鸟苷酸环化酶而发挥生物学作用,对动脉、静脉、微血管均有舒张作用,能降低全身动脉压,控制全身各种血管床张力以增加局部血流^[13],作用于血小板,抑制血小板聚集及向血管壁粘附,抵制血栓形成^[14],通过调节白细胞粘附,有利

于调节炎症介质及细胞因子过度反应,参与维持微血管屏障的完整性。Stamler JS 等^[15]指出 NO 不足时,心输出量和每搏输出量降低,动脉血压升高,后负荷增加。Kinugaw AKI 等^[16]研究证实心脏组织中的 eNOS 和 iNOS 所介导产生的过量的 NO 对心脏收缩有抑制作用。

在不同实验模型(在体和离体心脏)和临床病人中均已证明 L-arg 能减轻心肌缺血性损伤,而在心肌缺血预适应的研究中,发现 NO 对不同种属的动物均有延迟保护作用^[17]。Kitakaze 等^[18]研究表明:通过提高生存者的 NO 水平来调节冠脉舒张,增加缺血心肌的冠脉血流量可保护内皮细胞免受缺血-再灌注损伤。杨建明等^[19],高建川等^[20]发现烧伤后心肌营养型血流明显减少,血浆和心肌组织中 ET、NO 均增加,其中 ET 上升幅度较大,ET/NO 比值增加,心肌营养型血流与此比值密切相关。烧伤后在液体复苏下应用 SIN-1 可在一定程度上增加心肌组织超氧化物歧化酶(SOD)、Na⁺-K⁺-ATP 酶活性及 ATP、ADP 含量,减少 MDA、AMP 含量,减轻心肌组织水肿。说明烧伤引起内源性 NO 的相对不足,烧伤后补充外源性 NO 可在一定程度上改善心肌微循环,纠正能量代谢紊乱,减少自由基的形成。王卫东等^[21]研究发现,放射性损伤合并烧伤后大鼠心肌组织 NO 水平 3 小时开始增加,8 小时达高峰,24 小时尚未完全恢复正常,放烧复合伤组明显高于烧伤组。而使用 SIN-1 后加重心肌损害,心肌膜上标 ATP 酶活性降低,与前述结果相反。

五、NO 与烧伤后肾脏功能变化

NO 及其合成酶在维持急性缺血性肾损伤的微循环灌注中有重要作用,缺血再灌注损伤引起的 nNOS、eNOS 活性下降是导致肾小球损伤的一个重要因素。急性缺血性肾损伤时,局部过量的 NO 却可引起组织细胞损伤。NO 及其合酶对肾脏有着双重作用,一方面基态的 nNOS、eNOS 生成的生理量 NO 有助于肾微循环灌注的维持,另一方面, iNOS 过量表达的 NO 可引起严重的组织损伤。吴雄飞等^[22]研究发现大鼠严重烧伤早期,肾血流、肾功能明显下降,肾 ET-1 明显上升,NO 浓度明显下降,ET-1/NO 显著升高,使用 NO 供体后可改善肾血流灌注和肾功能。高建川等^[23]研究得出了与他们在心脏研究中相同的结果,烧伤后引起内源性 NO 产生不足,外源性补充 NO 可在一定程度上逆转烧伤后肾脏损害。

六、NO 与烧伤后胃肠功能的变化

除 NANC 神经(非肾上腺素能非胆碱能神经)外,胃肠的粘膜下层小动脉内皮细胞、平滑肌细胞、肥大细胞、中性粒细胞、胃贲门区 Brush 细胞等也能产生 NO。应激时胃酸分泌的抑制是中枢神经系统内 NO 介导的一种保护性反射,NO 还参与调节 PGE 的合成,与 PGE 一道参与 HCO₃⁻ 分泌的调节,壁细胞的保护,调节粘液和胃蛋白酶原的分泌。

颜洪等^[24]观察了胃组织 iNOS 和 cNOS 活性的变化规律及其与 NO 含量的关系,结果显示烧伤后胃组织中 iNOS 和 cNOS 的变化规律相反,iNOS 呈上升趋势,与 NO 的变化规律一致,二者呈显著正相关,而 cNOS 呈下降趋势,与 NO 相关性不明显。烧伤后肾上腺素能神经兴奋,使 NANC 神经受到抑制,导致主要分布于 NANC 神经中的 cNOS 活性下降,引起平滑肌的过度收缩,可能是导致胃肠道血液灌注不良和运动障碍的主要原因。生理情况下胃组织中 iNOS 活性极低,只有在内毒素、 γ -干扰素、IL-1、IL-6 和 TNF 等多种细胞因子的作用下,iNOS 才被激活表达酶活力,但 iNOS 一旦被激活,酶活性持续时间长^[25]。试验表明,烧伤后大鼠体内内毒素、IL-1、IL-6 及 TNF 明显高于伤前^[26],这就是烧伤后 cNOS 活性下降的同时总 NOS 活性上升的原因。崔晓林等^[27]发现猪烧伤后肠道血流量明显下降,且与 ET/NO 的变化有关,使用 NO 供体能有效地改善胃肠道血流量,对防治胃肠缺血有积极意义。彭曦等^[28]指出早期肠道喂养虽不能逆转 iNOS 升高和 cNOS 下降的趋势,但其变化幅度明显低于非早期喂养单纯烧伤组。早期肠道喂养使肠粘膜血流量增高,且与 cNOS 活性呈显著正相关。

七、NO 与烧伤后肝脏功能变化

高建川等^[29,30]发现大鼠烧伤后尽管进行液体复苏可使动脉血压维持在伤前水平,但肝脏血流量却下降明显,其下降幅度与 ET/NO 值呈正相关,在补足循环血量及动物自由饮水基础上使用 SIN-1,大鼠肝脏血流量、肝脏含水量、自由基损害及能量代谢紊乱等指标均得到一定程度的改善。彭曦等^[31]发现烧伤血清可致体外培养肝细胞损伤,引起胞膜脂质过氧化及胞内酶的释放,而使用外源性 NO 可减轻培养早期的肝细胞损害。

NO 作为一种半衰期只有 3 秒~5 秒钟的脂溶性分子,可自由穿过细胞膜,且在体内分布极不均匀,作为炎症介质与其它细胞因子有着复杂的网

络联系,未知因素仍较多,加之方法学上的差异,所以会出现不同结果。NO 在烧伤患者血浆、组织、器官及亚器官的分布以及与其功能的关系,NO 与其它炎症介质、细胞因子的相互作用规律等方面均有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 贾晓明,等. 电子顺磁共振技术检测烧伤大鼠早期血浆 NO 变化的研究. 中华整形烧伤杂志,1996(6):433.
- [2] 贾晓明,等. 烧伤早期对大鼠一氧化氮及其合成酶产生的影响. 中华外科杂志,1997(11):694.
- [3] Gracey onuoha, et al. Vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the acute phase following burns and trauma. Burns 27(2001):17.
- [4] L. Lindbiom, et al. Important of nitric oxide in the tegulation of burn oedema, proteinuria, and urine output. Burns;26(2000):13.
- [5] Lindbiom, et al. Role of nitric oxide in the control of burn perfusion. Buens 26(2000):19.
- [6] 邹京宁,等. 烧伤大鼠肺组织一氧化氮水平的改变. 第二军医大学学报,1997(3):258.
- [7] 汪涛,等. 一氧化氮对烫伤大鼠肺血管通透性的影响. 中华烧伤杂志,2000(5):309.
- [8] 高建川,等. 一氧化氮在烧伤大鼠肺脏损伤中的作用. 解放军医学杂志,1998(2):122.
- [9] 屈纪富,等. 内皮素和一氧化氮在烧冲复合伤肺损伤中作用的研究. 第三军医大学学报,2000(4):376.
- [10] 屈纪富,等. 烧冲复合伤后内皮素和一氧化氮的变化及其意义. 第三军医大学学报,1998(4):314.
- [11] 齐顺贞,等. 吸入一氧化氮对犬烟雾吸入性损伤早期治疗的影响. 中华创伤杂志,1997(6):370.
- [12] Putensec C, et al. Cardiopulmonary effects of aerosolized prostaglandin E and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrme. Am J Respir Crit Care Med, 1998;157(6pt1):1734.
- [13] Blackman DJ, et al. Endothelium nitric oxide contributes to the regulation of venous tone in human. Circulation, 2000;101:165.
- [14] Taso sp, et al. L-arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterdemic rabbits. Arterioscl Thromo, 1994;14:1529.
- [15] Stamler JS, et al. Nitric Oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. Circulation. 1994;89:2035.
- [16] Kinugaw AKI, et al. Cardiac inducible nitric oxide synthase negatively modulates myocardial function in cultured rat myocyte. Am J Physiol, 1997;272:H35-H47.

- [17] 周智红. 一氧化氮与缺血预适应. 国外医学·生理·病理科学与临床分册, 2000 (3) :201.
- [18] Kitakaze M ,et al. Nifedipine induced coronary vasodilation in ischemic hearts is attributable to bradkinin and NO – dependent mechanisms in dogs. Circulation 2000 ;10(3) 311.
- [19] 杨建民, 等. 严重烧伤早期心肌组织内皮素和一氧化氮含量变化及其意义. 解放军医学杂志, 1998 (3) :218.
- [20] 高建川, 等. 一氧化氮在烧伤大鼠心脏损伤中作用的研究. 中国危重病急救医学, 1998 (7) :400.
- [21] 王卫东, 等. 放射损伤、烧伤及放烧复合伤大鼠早期一氧化氮的变化及其对心肌的作用. 第三军医大学学报, 1997 (4) :300.
- [22] 吴雄飞, 等. 严重烧伤早期大鼠肾脏内皮素及受体、一氧化氮受体与肾功能关系的实验研究. 第三军医大学学报, 1995 (4) :343.
- [23] 高建川, 等. 内皮素、一氧化氮在烧伤后肾脏血流调节中的作用. 军医进修学院学报, 1999 (3) :198.
- [24] 颜洪, 等. 烧伤大鼠胃组织中一氧化氮合酶的变化观察. 第三军医大学学报, 2000 (12) :1126.
- [25] Spain DA ,et al. Complement activation mediates intestinal injury after resuscitation from hemorrhagic. Shock[J]. J Traum a ,1999 ;4(2) :224.
- [26] Tilton R G ,et al. Role for nitric oxide in the hypermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci ,1999 ;4(3) :689.
- [27] 崔晓林, 等. 内皮素和一氧化氮在严重烧伤早期胃肠粘膜缺血中的作用. 中华整形烧伤杂志, 1999 (5) :360.
- [28] 彭曦, 等. 早期肠道喂养对烧伤大鼠肠道一氧化氮合酶的影响. 中华整形烧伤杂志, 1998 (1) :37.
- [29] 高建川, 等. 内皮素和一氧化氮在烧伤后肝脏血流调节中的作用. 中国危重病急救医学, 1999 (6) :342.
- [30] 高建川, 等. 一氧化氮供体在烧伤大鼠肝脏损害中保护作用的研究. 中华外科杂志, 1998 (11) :693.
- [31] 彭曦, 等. 一氧化氮可减轻烧伤血清对人肝细胞的损伤. 重庆医学, 1998 (5) :295.

(收稿日期 2001 - 10 - 24)

【作者简介】

余又新(1974 -) ,男(汉族) ,安徽岳西县人, 安徽医科大学毕业, 主治医师.

汪昌荣(1946 -) ,男(汉族) ,安徽合肥人, 安徽医科大学毕业, 科主任, 主任医师.

美宝牌胃肠胶囊市场发布会暨向中国 中国国家足球队捐赠仪式在京举行

2001 年 11 月 18 日, 北京生生美宝高科技有限公司在京举行答谢酒会。中日友好医院专家介绍介绍了由美宝集团下属的北京美宝高科技有限责任公司出品, 由生生美宝公司总经销的美宝牌胃肠胶囊在中日友好医院临床应用后的疗效。经临床验证, 美宝牌胃肠胶囊可改善胃肠功能, 润肠通便, 应用于各种原因所致的胃肠不适, 从而达到了促进人体健康, 改善身体素质的作用。

这次酒会的另一个亮点是, 生生美宝公司还主持了向中国国家足球队捐赠美宝牌胃肠胶囊的仪式, 特别邀请了中国足协副主席张吉龙等足协的领导和国家队足球运动员代表江津、杨普等。为了准备这次捐赠仪式, 该公司请国家兴奋剂及运动营养测试研究中心对含 GIC 的胶囊进行了检测, 检测结果是: 未查见国际奥委会 2000 年规定禁用的兴奋剂。

会议在和谐、愉快的气氛中结束, 但是对于美宝集团的科研人员和生生美宝公司的工作人员来说, 这意味着新的挑战的开始, 就让我们携手共同为人类的健康和美宝的明天而奋斗。