

ghrelin 可能通过一氧化氮(NO)介导胃黏膜的保护作用。实验证明,ghrelin 能明显增加胃黏膜局部 NO 浓度,而使用一氧化氮合酶(NOS)阻滞剂能明显阻断 ghrelin 的胃黏膜保护作用<sup>[3-6,8]</sup>。第三,ghrelin 能促进胃黏膜合成前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>),而后者已被证明有比较明确的胃黏膜保护作用,而且 ghrelin 的这种作用能够被吗啉美辛及 rofecoxib 两种环氧化酶阻滞剂所阻断<sup>[4,8]</sup>。第四,ghrelin 能明显降低胃黏膜局部核转录因子-κB(NF-κB)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的浓度,表明 ghrelin 具有一定的抗炎作用,进而可能减轻胃黏膜局部损伤<sup>[6]</sup>。

本研究显示:重组大鼠 ghrelin 能提高失血性休克大鼠 GMBF,改善胃黏膜缺血/再灌注损伤。

#### 参考文献

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402(6762): 656-660.
- [2] Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin, a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*,

2004, 25(1): 27-68.

- [3] Sibilina V, Rindi G, Pagani F, et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats; studies on the mechanisms of action. *Endocrinology*, 2003, 144(1): 353-359.
- [4] Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Exogenous and endogenous ghrelin in gastroprotection against stress-induced gastric damage. *Regul Pept*, 2004, 120(1-3): 39-51.
- [5] Brzozowski T, Konturek PC, Drozdowicz D, et al. Role of central and peripheral ghrelin in the mechanism of gastric mucosal defence. *Inflammopharmacology*, 2005, 13(1-3): 45-62.
- [6] Konturek PC, Brzozowski T, Walter B, et al. Ghrelin-induced gastroprotection against ischemia-reperfusion injury involves an activation of sensory afferent nerves and hyperemia mediated by nitric oxide. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536(1-2): 171-181.
- [7] Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, et al. Neural aspects of ghrelin-induced gastroprotection against mucosal injury induced by noxious agents. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57 (Suppl 6): 63-76.
- [8] Sibilina V, Pagani F, Rindi G, et al. Central ghrelin gastroprotection involves nitric oxide/prostaglandin cross-talk. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(3): 688-697.

(收稿日期: 2008-07-15 修回日期: 2009-03-20)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 伊诺肝素能够更好地减轻血管内皮损伤及减少出血次数

脓毒症患者使用抗凝药物预防静脉血栓形成已得到广泛认可。最近研究显示,抗凝药物可能对炎症反应产生积极的影响。研究人员试图证实肝素减轻内毒素血症的血管内皮损伤,进一步评估伊诺肝素与普通肝素的差别。给 Wistar 大鼠静脉注射脂多糖(LPS) 8.5 mg/kg 后分别快速推注普通肝素 350 U/kg、伊诺肝素 2.0 mg/kg 以及安慰剂。3 h 后,每组大鼠(每组 6 只)静脉采血,分别进行血细胞计数、凝血标记物、器官损伤标记物检测,并在微针穿孔后光镜下观察肠系膜微循环及出血区域。结果显示:普通肝素与伊诺肝素血管内皮细胞损伤减轻,淋巴细胞黏附性降低;普通肝素组出血区域大于伊诺肝素组( $P < 0.01$ );伊诺肝素组白细胞和血小板计数、纤维蛋白原、丙氨酸转氨酶(ALT)水平均明显低于普通肝素组( $P$  均  $< 0.05$ )。因此得出结论:普通肝素与伊诺肝素通过减少淋巴细胞黏附均可减轻血管内皮细胞损伤;伊诺肝素较普通肝素更能减少出血面积。

白慧颖,编译自《Shock》,2009 年 3 月(电子版);胡森,审校

### L 选择蛋白减轻脓毒症微血管损伤

已知 L 选择蛋白水平降低与急性呼吸窘迫综合征有关,可溶性 L 选择蛋白水平增高能够减少局部炎症反应导致的微血管出血。因此研究人员设想,L 选择蛋白释放减少会加重局部炎症反应的发生和微血管损伤。研究者分别采用腹腔注射脂多糖(LPS)或碳酸氢盐缓冲液(BBS)以及阴囊内注射肿瘤坏死因子-α(TNF-α)或 BBS 制备大鼠模型,将动物分为全身炎症反应组、局部炎症反应组、全身炎症反应+局部炎症反应组和对照组。各组大鼠分别腹腔注射 L 选择蛋白释放抑制物 Ro31-9790 或对照药品。通过活体解剖提睾肌以观察淋巴细胞与血管内皮细胞的相互影响及微血管损伤程度(渗漏指数)。结果显示,Ro31-9790 治疗组 L 选择蛋白释放减少,炎症反应加重,血管通透性增加;对照组全身炎症反应减轻。研究者因此得出结论:L 选择蛋白释放减少会加重局部炎症反应和微血管损伤;脓毒症时 L 选择蛋白释放减少会增加淋巴细胞介导的器官损伤。

白慧颖,编译自《Surgery》,2009, 145(4): 384-391;胡森,审校

### 维拉帕米预处理减少细胞因子释放可显著降低感染性休克大鼠死亡率

细胞因子在脓毒症和感染性休克病理生理变化过程中发挥重要作用。膜转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)可能与细胞因子释放有关,如白细胞介素-2(IL-2)、IL-4 及 γ-干扰素(IFN-γ)。研究者观察了维拉帕米(P-gp 抑制剂)对脂多糖(LPS)致感染性休克大鼠的死亡率以及对细胞因子释放的影响,并比较单独使用己酮可碱、利索茶碱、泼尼松或与维拉帕米联用的效果。结果显示,联合应用维拉帕米可减少肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IFN-γ 的释放与基因表达,显著降低感染性休克大鼠死亡率。提示 IFN-γ 释放可能与 P-gp 有关。研究者认为,维拉帕米可提高感染性休克的生存率,与己酮可碱和泼尼松联用可增强其对感染性休克的治疗作用。维拉帕米的这些作用可能与 P-gp 相关。

白慧颖,编译自《Int Immunopharmacol》,2009, 9(4): 478-490;胡森,审校

EMSA 检测了肺组织 AP-1 DNA 结合活性的变化, 结果发现正常对照组肺组织 AP-1 表达较低; LPS 刺激 6 h 后明显上升; 羟乙基淀粉 130/0.4 明显抑制了 AP-1 的活性。AP-1 激活后可上调多种致炎因子的表达, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8、MIP-2 以及各种黏附分子等<sup>[13-15]</sup>; 而羟乙基淀粉 130/0.4 可以降低这些炎症介质的表达<sup>[7,11]</sup>。

综上所述, P38MAPK 信号通路在炎症反应中扮演着十分重要的角色。羟乙基淀粉 130/0.4 可能是通过抑制 TLR4 的表达, 从而使 P38 磷酸化水平降低, 进而抑制 AP-1 活性, 改善 LPS 导致的 ALI, 发挥其改善炎症反应的作用。

**参考文献**

[1] Schmand JF, Ayala A, Morrison MH, et al. Effects of hydroxyethyl starch after trauma-hemorrhagic shock; restoration of macrophage integrity and prevention of increased circulating interleukin-6 levels. Crit Care Med, 1995, 23(5):806-814.  
 [2] Boldt J, Muller M, Heesen M, et al. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. Crit Care Med, 1996, 24(3):385-391.  
 [3] 邱一真, 孙华, 李峰, 等. 人工胶体液对感染性休克犬血管通透性及血管内皮细胞生长因子的影响. 中国危重病急救医学, 2007, 19(5):270-273.  
 [4] 张青, 李琦, 毛宝龄, 等. 内毒素致伤大鼠肺组织促炎与抗炎细胞因子 mRNA 表达的时相性研究. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10):585-588.  
 [5] Tian J, Lin X, Guan R, et al. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. Anesth Analg, 2004, 98(3):768-774.  
 [6] 田婕, 徐建国. 羟乙基淀粉对内毒素感染大鼠肺部毛细血管通

透性的影响. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(2):122-125.  
 [7] Nick JA, Young SK, Brown KK, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation. J Immunol, 2000, 164(4):2151-2159.  
 [8] Zu YL, Qi J, Gilchrist A, et al. p38 mitogen-activated protein kinase activation is required for human neutrophil function triggered by TNF- $\alpha$  or FMLP stimulation. J Immunol, 1998, 160(4):1982-1989.  
 [9] Feng X, Yan W, Liu X, et al. Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on pulmonary capillary leakage and cytokines production and NF- $\kappa$ B activation in CLP-induced sepsis in rats. J Surg Res, 2006, 135(1):129-136.  
 [10] Lv R, Zhou W, Yang JJ, et al. Hydroxyethyl starch inhibits intestinal production of cytokines and activation of transcription factors in endotoxaemic rats. J Int Med Res, 2005, 33(4):379-388.  
 [11] Feng X, Yan W, Wang Z, et al. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. Anesth Analg, 2007, 104(3):624-630.  
 [12] Yang RB, Mark MR, Gray A, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. Nature, 1998, 395(6699):284-288.  
 [13] Nick JA, Avdi NJ, Young SK, et al. Common and distinct intracellular signaling pathways in human neutrophils utilized by platelet activating factor and FMLP. J Clin Invest, 1997, 99(5):975-986.  
 [14] Pålsson-McDermott EM, O'Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. Immunology, 2004, 113(2):153-162.  
 [15] 王晓辉, 颜光涛, 张凯, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶/胞浆型磷脂酶 A<sub>2</sub> 途径介导炎症细胞模型中白细胞介素的生成. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1):31-35.

(收稿日期: 2009-02-12 修回日期: 2009-04-20)

(本文编辑: 李银平)

**• 科研新闻速递 •**

**大麻素受体拮抗剂影响下丘脑视前区去甲肾上腺素释放治疗脓毒症低血容量**

脂多糖(LPS)刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及其他血管活性物质释放导致血压降低。目前研究表明, 炎症信号通过迷走神经传导至中枢神经, 下丘脑视前区(POA)可能参与感染性休克的发生; 通过抑制 POA 肾上腺素  $\alpha$  受体, 降低迷走神经活性, 可治疗 LPS 导致的低血压。由于下丘脑表达大麻素-1(CB1)受体合成, 研究人员设想 CB1 受体可能参与了内毒素血症时动脉血压的调节。研究结果发现, 静脉滴注利莫那班(CB1 拮抗剂)可防止 LPS 导致的动脉血压下降, 预防 LPS 导致的去甲肾上腺素水平和 TNF- $\alpha$  水平升高。提示 CB1 在 LPS 导致的动脉血压降低中发挥重要作用。

白慧颖, 编译自《Shock》, 2009 年 3 月(电子版); 胡森, 审校

**血清乳酸水平与脓毒症病死率、脓毒性休克及器官功能衰竭的关系**

研究人员设想血清乳酸水平可能与严重脓毒症病死率相关, 但与器官功能衰竭和休克无关。为了证明这一假设, 研究者将患者 28 d 病死率作为观察终点, 以静脉血乳酸含量作为危险因素, 并分层设为低(血乳酸 < 2.0 mmol/L)、中(血乳酸 2.0~3.9 mmol/L)、高(血乳酸  $\geq$  4.0 mmol/L)3 组; 相关变异指标包括年龄、性别、种族、急慢性器官功能障碍以及是否早期治疗; 多元线性回归用于分析是否出现休克。830 例成年严重脓毒症患者纳入研究, 28 d 病死率为 22.9%, 血清乳酸含量均值 2.9 mmol/L。校正可能的混杂因素后, 血清乳酸水平与患者是否出现休克无关; 血清乳酸含量中、高组的乳酸水平与病死率相关。研究人员得出结论, 血清乳酸水平与严重脓毒症病死率相关, 但与器官功能衰竭和休克无关; 中、高含量乳酸水平均与病死率相关。

白慧颖, 编译自《Crit Care Med》, 2009 年 5 月(电子版); 胡森, 审校

小肠组织的病理学变化,异丙酚组肺和小肠损伤程度较休克复苏组明显减轻,说明异丙酚对失血性休克复苏所引起的脏器损伤具有保护作用。这种对内脏器官的保护作用可能同时影响到肾上腺皮质,成为低皮质醇血症减轻的原因。已经证实地塞米松对创伤失血性休克大鼠有保护作用<sup>[13]</sup>,因此低皮质醇血症的改善可能增加了异丙酚的脏器保护作用。

综上所述,本实验证实了异丙酚不仅可以减轻失血性休克复苏大鼠应激激素的减少,而且可以调理早期的炎症反应,抑制 Th1/Th2 平衡过早向 Th2 方向的漂移,并发挥对重要脏器的保护作用。

### 参考文献

- [1] Ho HC, Chapital AD, Yu M. Hypothyroidism and adrenal insufficiency in sepsis and hemorrhagic shock. Arch Surg, 2004, 139(11):1199-1203.
- [2] Rushing GD, Britt RC, Collins JN, et al. Adrenal insufficiency in hemorrhagic shock. Am Surg, 2006, 72(6):552-554.
- [3] 李志伟,董化峰,王著军,等.重症创伤死亡患者应激衰竭及与β-内啡肽水平的相关性分析.中国危重病急救医学,2006,18(12):761-762.
- [4] Chaudry IH. Rat and mouse models of hypovolumic-traumatic shock//Schlag G, Fell H. Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993:371.
- [5] Rushing GD, Britt RC, Britt LD. Effects of hemorrhagic shock on adrenal response in a rat model. Ann Surg, 2006, 243(5):652-654.
- [6] Sato H, Kasai K, Tanaka T, et al. Role of tumor necrosis factor-α and interleukin-1β on lung dysfunction following hemorrhagic shock in rats. Med Sci Monit, 2008, 14(5):BR79-87.
- [7] Liu KX, Rinne T, He W, et al. Propofol attenuates intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat. Can J Anaesth, 2007, 54(5):366-374.
- [8] 崔娜,刘大为.糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用.中国危重病急救医学,2005,17(4):241-243.
- [9] 赵中江,孙冀武,邓哲.皮质醇水平在创伤失血性休克患者中的变化.广东医学,2007,28(7):1104-1105.
- [10] 邵孝烘,蒋朱明.急诊医学(基础理论与临床实践).北京:中国协和医科大学出版社,2004:558-559.
- [11] 丁祖玖,程洁,许家林.失血性休克肾上腺及免疫器官的变化.安徽医科大学学报,1993,28(3):164-166.
- [12] 罗东林,周继红,刘宝华,等.糖皮质激素受体和热休克蛋白70在大鼠创伤失血性休克肝组织中的变化及其意义.中国危重病急救医学,2005,17(11):651-653.
- [13] 李世蒙,霍正禄,杨维权,等.地塞米松对大鼠创伤失血性休克模型的保护作用.中国急救医学,2005,25(5):335-336.

(收稿日期:2009-04-22)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### γ-球蛋白与感染性休克

静脉注射多克隆免疫球蛋白(IVIG)可调节主动免疫并改善患者的预后。研究人员检测了21例感染性休克患者γ-球蛋白(IgG、IgA、IgM)浓度随时间变化的趋势,并进一步分析γ-球蛋白浓度与疾病严重程度及预后的关系。21例感染性休克患者中6例死亡。入院时16例患者出现低γ-球蛋白血症,12例IgG水平较低(<6.50 g/L),2例IgA水平较低(<700 mg/L),9例IgM水平较低(<400 mg/L);其中2例IgG、IgA、IgM水平较低,并于2d内死于难治性休克。与IgG正常患者相比,IgG较低患者大量使用血管升压药物时更易发展为急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS),3/9比10/12,  $P=0.02$ ),病死率较高(6/12比0/9)。IgG正常患者与IgG较低患者γ-球蛋白合成标记物均增加。研究提示,脓毒症、感染性休克患者可能普遍存在IgG水平较低。IgG水平较低患者更容易使用血管升压药物,也更容易发展为ALI/ARDS,且病死率较高。

白慧颖,编译自《Shock》,2009年3月(电子版);胡森,审校

### β2肾上腺素受体阻滞剂抑制手术损伤后机体的高炎症反应状态

较大的手术损伤可以激发免疫反应导致全身性炎症反应,最终导致器官功能障碍/脓毒症。儿茶酚胺类是一个主要的始动因子。研究者通过实验中β2肾上腺素受体阻滞剂在体内、体外手术损伤前、后的改变证实其作用。体外实验中使用肾上腺素(50 mol/L)带有或不带有α2和β2肾上腺素受体阻滞剂的264.7个裸露细胞。通过对比在提前注入肾上腺素+脂多糖(LPS)刺激的细胞和单独LPS诱导的细胞,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)比较两者Toll样受体4(TLR4)受体信号通路的基因表达分析,酶联免疫吸附法和实时RT-PCR测定肿瘤坏死因子(TNF-α)的基因和蛋白表达。体内实验:BALB/c小鼠分为正常组、手术损伤和载体注入组。手术前或手术损伤后分别接受β2肾上腺素受体阻滞剂注入组。实验7d时收集脾脏巨噬细胞,检测LPS刺激是否产生细胞因子。在两个实验组,分别在术后7d进行盲肠结扎刺激并观察存活率。体内实验证明肾上腺素预处理组明显减少了LPS刺激下TNF-α的产生。成熟缺陷突变体(MD-2)是TLR4信号通路的重要激活剂,在LPS刺激前用肾上腺素预处理的细胞中基因表达明显增强,TNF-α和白细胞介素-6(IL-6)的分泌显著降低。对比治疗组单核细胞化学引诱物蛋白-1和γ-干扰素的基因表达也有同样的意义。研究者认为β2肾上腺素受体阻滞剂减少了巨噬细胞因子的分泌,抑制手术损伤后机体的高炎症反应状态。儿茶酚胺类对于外科的免疫应答反应、改善预后起着重要作用。

曲冰杰,编译自《Surgery》,2009,145(2):235-241;胡森,审校

果相似,即 AQP1 主要定位于肺血管内皮,可清除血管周围组织的水分;而 AQP5 主要位于 I 型肺泡上皮,可清除肺泡腔内水分。故可解释本研究中采用 7.5%NaCl 复苏的 HS 组因为仅 AQP1 表达增加,可能仅有助于清除肺间质过多水分,但对肺泡腔内水分的清除能力较弱。

综上所述,遭受“二次打击”大鼠出现肺损伤和肺水肿时肺组织 AQP1 和 AQP5 表达显著下调;给予 HES 进行休克复苏能有效抑制 AQP1 和 AQP5 的表达下调,有助于肺泡和肺间质水分的吸收,从而减轻失血性休克造成的 ALI。

#### 参考文献

- [1] Jiao G, Li E, Yu R. Decreased expression of AQP1 and AQP5 in acute injured lungs in rats. Chin Med J (Engl), 2002, 115 (7):963-967.
- [2] 谭利平,许峰,匡凤梧.水通道蛋白 5 在高氧肺损伤中的表达及调节机制.中国危重病急救医学,2006,18(8):462-465.
- [3] Capone AC, Safar P, Stezoski W, et al. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. J Am Coll Surg, 1995, 180(1):49-56.
- [4] Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, et al. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. J Trauma, 2006, 61(1):57-64.
- [5] 王钦存,肖南,刁有芳,等.出血未控制性休克限制性液体复苏

- 机制的探讨.中国危重病急救医学,2004,16(8):473-476.
- [6] Maeshima K, Takahashi T, Uehara K, et al. Prevention of hemorrhagic shock-induced lung injury by heme arginate treatment in rats. Biochem Pharmacol, 2005, 69(11):1667-1680.
  - [7] 石永勇,高巨,徐少群,等.失血性休克和内毒素二次打击肺损伤时转化生长因子- $\beta$ 1/smad2 信号通路的变化.中国危重病急救医学,2008,20(7):401-404.
  - [8] Mauritz W, Schimetta W, Oberreither S, et al. Are hypertonic hyperoncotic solutions safe for prehospital small-volume resuscitation? Results of a prospective observational study. Eur J Emerg Med, 2002, 9(4):315-319.
  - [9] Bahrami S, Zimmermann K, Szelényi Z, et al. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. Shock, 2006, 25(3):283-289.
  - [10] Tian J, Lin X, Guan R, et al. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. Anesth Analg, 2004, 98(3):768-774.
  - [11] Verkman AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 159(3):324-330.
  - [12] 谢艳萍,陈才平,王建春,等.急性肺损伤大鼠肺水通道蛋白 1 和 5 的表达及功能的实验研究.中华结核和呼吸杂志,2005,28(6):385-389.
  - [13] Su X, Song Y, Jiang J, et al. The role of aquaporin-1 (AQP1) expression in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Respir Physiol Neurobiol, 2004, 142(1):1-11.

(收稿日期:2008-08-27 修回日期:2009-01-08)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 迷迭香酸通过减少促炎因子释放及改善血流动力学减轻脓毒症

研究关注迷迭香酸(RA)对盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症模型及 RAW264.7 细胞的影响和机制。结果显示:RA 能减少 RAW264.7 细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)释放,调节核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的抗炎途径,并呈剂量依赖性。单独静脉注射 RA 或联合应用亚胺培南能降低 CLP 脓毒症大鼠死亡率。注射 RA 后肝、肺、小肠血流动力学改善。研究者认为,RA 可通过减轻局部或全身炎症反应发挥对脓毒症的治疗作用,通过 NF- $\kappa$ B 抗炎途径发挥抗炎活性。

白慧颖,编译自《Shock》,2009 年 3 月(电子版);胡森,审校

### 甲氧西林抵抗金黄色葡萄球菌性脓毒症羊心血管羧基与血管通透性改变

甲氧西林抵抗金黄色葡萄球菌(MRSA)感染常导致脓毒症及感染性休克。研究人员设想反应性氮氧原子与血管内皮生长因子(VEGF)可能在 MRSA 脓毒症中发挥关键作用。12 只绵羊经术前准备后随机均分为脓毒症组和对照组,通过吸入或气管滴注 MRSA 方法制备 MRSA 脓毒症模型。结果 6 h 后脓毒症组出现休克,伴血管通透性增加和血浆蛋白含量降低;24 h 后脓毒症组心肌 3-硝基酪氨酸蛋白(3-NT)和 VEGF mRNA 表达增加。提示 VEGF 过表达可能是 MRSA 脓毒症血管通透性增加的原因。

白慧颖,编译自《Shock》,2009 年 3 月(电子版);胡森,审校

### 丁二脒 II 与利福平治疗鲍曼不动杆菌脓毒症的疗效对比分析

为了评价丁二脒 II 与利福平联用治疗鲍曼不动杆菌脓毒症的疗效,研究者进行了前瞻性随机对照动物实验研究。采用腹腔注射鲍曼不动杆菌制备脓毒症动物模型,制模成功后将动物随机分为两组,分别静脉注射丁二脒 II 1 mg/kg 或利福平 10 mg/kg。结果显示,与利福平治疗相比,丁二脒 II 能够更好地减轻内毒素血症,减少细胞因子释放并表现出良好的抗微生物活性。研究者认为,丁二脒 II 能够更好地治疗鲍曼不动杆菌脓毒症。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2009,37(4):1403-1407;胡森,审校

严重感染及感染性休克是目前导致 ICU 患者死亡的主要原因,在美国,每年有 75 万例严重感染病例发生,病死率约在 20%~63%,且患病率以每年 1.5% 的比例增长<sup>[4]</sup>。而心功能不全在严重感染中很常见,感染导致全身严重的炎症反应势必会增加心肌的氧耗作功,甚至失代偿而出现感染性休克。约有 50% 严重感染及感染性休克患者会出现不同形式的左室功能异常<sup>[5-6]</sup>,并且右室功能也减退<sup>[7-8]</sup>。然而,目前临床医师在严重感染及感染性休克的治疗中,对心功能不全的认识尚不充分,多数仍限于观察血流动力学参数的异常,尤其缺乏对于心肌功能损伤的早期诊断与干预治疗;而当临床血流动力学指标明显改变甚至发生休克时,患者往往已进入多器官障碍的晚期。因此,如何早期监测器官功能的变化,早期干预,降低严重感染患者的病死率是目前国内外重症医学研究的热点之一。本试验旨在评价心肌损伤标志物 BNP 对严重感染及感染性休克预后的早期诊断和评价作用,以加强临床医师对严重感染相关早期心功能不全的认识。

综上所述,本研究提示,血浆 BNP 水平监测对于严重感染及感染性休克患者的预后具有预测价值,有利于在血流动力学指标出现异常变化之前早期预警感染及炎症反应导致的心肌损伤;并可根据

其动态变化结果调整治疗方案,以改善患者的预后。

#### 参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南(草案). 中国危重病急救医学, 2007, 19(3):129-133.
- [3] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(25):2357-2368.
- [4] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med, 2001, 29(7):1303-1310.
- [5] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med, 1984, 100(4):483-490.
- [6] Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance, response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. Chest, 1988, 93(5):903-910.
- [7] Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. Chest, 1990, 97(1):126-131.
- [8] 潘小进, 孙华. 兔脓毒症早期心肌功能的变化. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6):355-357.

(收稿日期:2009-03-12)

(本文编辑:李银平)

### • 科研新闻速递 •

#### 跨膜糖蛋白 130 磷酸化减弱抑制白细胞介素-6 炎症转导通路

现有的研究已显示,脓毒症时信号转导和转录激活因子 3(STAT-3, 白细胞介素-6(IL-6)炎症转导通路激活物)产生减少,但其分子机制尚不明确。因此,研究者设想,脓毒症时可能通过一种或几种介质来影响机体的炎症转导通路,为此他们采用雄性 C57/BL6 大鼠进行了前瞻性实验研究。研究者采用盲肠结扎单穿孔(CLP)或盲肠结扎双穿孔(2CLP)分别制备轻度脓毒症和严重脓毒症模型,设假手术组作为对照。所有动物术中与术后 24 h 进行液体复苏。存活动物分别于 CLP 后 3、6、16、24、48 和 72 h 被处死,取血及肝脏组织进行研究。结果显示:CLP 组和 2CLP 组 IL-6 水平均高于假手术组;CLP 组 STAT-3 DNA 核磷酸化水平升高,2CLP 组 24 h STAT-3 DNA 核磷酸化水平降低,且与跨膜糖蛋白 130 磷酸化水平降低相关;但 CLP 组和 2CLP 组 IL-6 炎症转导通路的其他要素如 Janus 激酶-1 等均未发生变化。研究者认为,跨膜糖蛋白 130 磷酸化减弱可能是 IL-6 炎症反应减弱的原因。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2009 年 5 月(电子版);胡森,审校

#### 新型凝血酶激活物抑制剂 EF6265 预防脓毒症和器官功能衰竭

尽管凝血酶激活物抑制剂(TAFI)能负反馈调节纤溶作用,但其病理生理学作用尚未完全阐明。为研究 EF6265(一种新型 TAFI)对脓毒症导致的器官功能障碍的影响。研究人员给大鼠静脉注射脂多糖和铜绿假单胞菌制备内毒素血症和脓毒症动物模型。制备内毒素血症模型后 1 h 应用 EF6265,大鼠的肝肾微血管纤维蛋白沉着减少,但血小板计数及血纤维蛋白原含量未发生变化,乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶(AST)和谷草转氨酶(GOT)下降。制备脓毒症模型后 1 h 同时给予 EF6265 和头孢拉定(CAZ),可有效降低大鼠血清白细胞介素-6 水平,提示抑制 TAFI 可减轻细菌感染导致的全身炎症反应。与单独应用 CAZ 相比,EF6265 与 CAZ 联用能够更好地降低乳酸脱氢酶水平。研究者认为,在脓毒症导致的器官功能障碍过程中 TAFI 起关键作用,通过抑制 TAFI 能够有效预防脓毒症引起的器官损伤。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2009 年 5 月(电子版);胡森,审校

制的主要障碍,研究显示,接受 IIT 危重患者发生低血糖的危险性更大。但由于控制目标、监测手段和对低血糖的界定不同,已报道的文献中低血糖发生率差异较大。本研究中,A、B 两组血糖 < 2.2 mmol/L 的发生率分别为 0.07% 和 0.12%,低于其他计算机管理血糖控制方案的研究结果<sup>[7-9]</sup>。说明我们的方案能在有效控制血糖的同时确保安全性。

在 Vriesendorp 等<sup>[15]</sup>关于危重患者低血糖与病死率关系的研究中,并没有发现低血糖与病死率之间的联系。但是此研究样本量太小,因此不足以排除二者之间的因果关系。

而一个对感染性休克患者进行 IIT 的多中心研究(VISEP)提前终止,因为 IIT 在显著增加低血糖发生危险的同时并未表现出生存率的改善<sup>[16]</sup>。这可能是由于低血糖增加的死亡风险抵消了高血糖控制的收益。本研究中,目标血糖水平较低的 A 组患者血糖 < 3.3 mmol/L 的发生率显著高于 B 组,虽然本方案中特定的血糖检测频率对血糖水平进行了严密的监测,所有的低血糖发作均被及时发现并予以有效纠正,并没有出现并发症。但由于低血糖对预后的影响尚不清楚,因此通过改进方案、尽量避免低血糖发作,仍是我们探讨的目标。

4 结论

在本程序化血糖控制方案指导下,采取持续静脉泵入胰岛素的方式,实现了 ICU 患者目标指导下的血糖安全、有效控制。但本方案在采用间断胰岛素注射方式控制 EN 期间的血糖方面尚存在欠缺,对此需进一步研究完善。

参考文献

[1] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(12):1471-1478.  
 [2] Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*, 2003, 55(1):33-38.  
 [3] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers, et al. Intensive

insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19):1359-1367.  
 [4] Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units, benefit versus harm. *Diabetes*, 2006, 55(11):3151-3159.  
 [5] He W, Zhang TY, Zhou H, et al. Impact of intensive insulin therapy on surgical critically ill patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2007, 45(15):1052-1054.  
 [6] 王灵聪, 雷澍, 吴艳春, 等. 危重病患者抢救中胰岛素强化治疗的探讨. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12):748-750.  
 [7] Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al. A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN*, 2008, 32(1):18-27.  
 [8] Chase JG, Shaw GM, Le Compte A, et al. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients; a clinical practice change. *Crit Care*, 2008, 12(2):R49.  
 [9] Vogelzang M, Loef BG, Regtien JG, et al. Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2008, 34(8):1421-1427.  
 [10] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill; insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*, 2003, 31(2):359-366.  
 [11] Langouche L, Vander Perre S, Wouters PJ, et al. Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10):3890-3897.  
 [12] 曹赋韬, 郑志强. 危重病患者应激状态下胰岛素敏感性的变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(8):482-485.  
 [13] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, 105(2):244-252.  
 [14] Nguyen N, Ching K, Fraser R, et al. The relationship between blood glucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness. *Intensive Care Med*, 2007, 33(12):2085-2092.  
 [15] Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 2006, 34(11):2714-2718.  
 [16] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125-139.

(收稿日期:2009-02-07 修回日期:2009-04-25)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

创伤后脓毒症胰石蛋白增加与中性粒细胞活化的关系

以往的研究表明,在胰腺损伤时增加的胰石蛋白/胰再生蛋白(PSP/reg)在麻醉状态时也会一过性升高。为了证明 PSP/reg 可能是非胰腺损伤的急性期反应蛋白,瑞士科学家对 83 例多发伤患者(不伴有胰腺损伤)进行了研究,并以 38 例健康者作为对照,分别比较两组 PSP/reg 水平、C-反应蛋白、白细胞介素-6、前降钙素原及淋巴细胞数量的变化;采用流式细胞术检测中性粒细胞黏附因子 CD62L 和 CD11b。83 例多发伤患者中 33 例发展为脓毒症,32 例表现为局部感染,18 例无感染。入院时多发伤组与健康对照组 PSP/reg 水平分别为 10.2 μg/L 和 10.4 μg/L;住院期间,脓毒症、局部感染患者血清 PSP/reg 水平显著升高。此外,异硫氰酸荧光素标记显示 PSP/reg 分子可能激活 CD62L、CD11b 阳性中性粒细胞。研究人员认为,创伤后血清 PSP/reg 水平升高能激活中性粒细胞,并与炎症反应程度相关。因此,PSP/reg 可能是一种急性期反应蛋白。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2009 年 5 月(电子版);胡森,审校

是广阔的,并且小剂量(小于 2 mg/kg) PF 对感染性休克、肺循环的保护作用正日益显露,其在内毒素血症中的应用更具研究价值。

参考文献

[1] 刘玲,刘文革,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(8) 儿科严重感染的治疗. 中国危重病急救医学,2005,17(2):67-70.

[2] Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*, 2001, 345(8):588-595.

[3] 文亮,刘明华,尹昌林. 感染性休克患者血流动力学和氧合功能的变化. 中国危重病急救医学,1999,11(12):739-741.

[4] 郭风梅,邱海波.《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(6) 严重感染和感染性休克所致急性呼吸窘迫综合征的机械通气治疗. 中国危重病急救医学,2004,16(12):708-711.

[5] 高巨,曾邦雄. 异丙酚早期给药对内毒素休克大鼠急性肺损伤的保护作用. 中华麻醉学杂志,2004,24(6):435-438.

[6] 洪方晓,李树人. 异丙酚对大鼠缺氧性肺血管收缩反应的影响. 中华麻醉学杂志,2004,24(12):909-912.

[7] 姜雨鸽,徐龙河,张宏. 丙泊酚对肺动脉高压大鼠肺动脉的作用及机制. 临床麻醉学杂志,2007,23(2):134-136.

[8] Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates

hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 1999, 91(3):760-771.

[9] 容俊芳,陈伯奎,赵士珍,等. 静脉麻醉药对去甲肾上腺素预收缩兔肺动脉的作用. 中华麻醉学杂志,2000,20(11):694.

[10] Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg*, 1998, 86(6):1289-1293.

[11] 裴凌,单世民,王俊科. 异丙酚或氟胺酮对内毒素急性肺损伤大鼠肺小动脉 BMP-2 表达的影响. 中华麻醉学杂志,2006,26(12):1093-1097.

[12] Schmeck J, Heller A, Gröschler A, et al. Impact of endothelin-1 in endotoxin-induced pulmonary vascular reactions. *Crit Care Med*, 2000, 28(8):2851-2857.

[13] Bowen OT, Erf GF, Anthony NB, et al. Pulmonary hypertension triggered by lipopolysaccharide in ascites-susceptible and -resistant broilers is not amplified by aminoguanidine, a specific inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Poult Sci*, 2006, 85(3):528-536.

[14] Wanecek M, Oldner A. Endothelin

A-receptor antagonism attenuates pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock. *Eur Respir J*, 1999, 13(1):145-151.

[15] 徐侃,康福新,王瑞兰,等. 降钙素原对抗凝治疗危重病患者细菌感染严重程度的评价. 中国危重病急救医学,2008,20(1):52-53.

[16] 蓝胜文,高晓枫,易仁合,等. 异丙酚全麻对患者血浆内皮素、降钙素基因相关肽含量的影响. 山西医科大学学报,2004,35(1):48-49.

[17] 金玄玉,戚其学,王昆鹏. 异丙酚对内毒素血症大鼠肺中 TNF- $\alpha$  作用影响的研究. 中国血液流变学杂志,2004,14(2):169-172.

[18] Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*, 1988, 60(1):3-9.

[19] 魏敏杰,盛卓人. 异丙酚对大鼠体循环和肺循环的影响. 中国医科大学学报,1998,27(5):445-447.

[20] Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(2):L213-226.

(收稿日期:2008-09-17  
修回日期:2009-02-25)  
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

及时足量液体复苏稳定脓毒性休克患儿血流动力学

美国学者的一项回顾性研究发现,在脓毒性休克患儿治疗后的 1 h 内给予 20 ml/kg 以下剂量的液体复苏,其病死率为 73%;而给予 40 ml/kg 以上液体复苏者的病死率为 33%( $P < 0.05$ )。诊断为严重脓毒症或脓毒性休克后 30 min 以内开始治疗者的病死率明显低于 60 min 以后开始治疗者;说明早期液体复苏可显著降低病死率。影响疗效的主要原因是缺乏足够的血管通路、未能早期识别休克、缺乏卫生护理人员、没有目标和治疗方案。超过 2 岁的儿童、1 h 内少于 40 mg/kg 液体复苏者、诊断为脓毒性休克后没有在 30 min 内开始治疗者的病死率均较高。研究者认为,及时液体复苏、建立治疗目标、明确复苏方案都有助于提高脓毒性休克液体复苏的效果,并能降低脓毒症儿童的病死率。

王瑞晨,编译自《*Pediatr Emerg Care*》,2008-11-21(电子版);胡森,审校

反映脓毒症生物学标记的蛋白组学分析

研究通过蛋白组学分析脓症患者血清蛋白表达的变化,证实 YKL-40 为脓毒症新的生物学标记。研究选取 45 例严重脓毒症或脓毒性休克的患者(脓毒症组),22 例健康志愿者和 23 例通过旁路移植术冠状动脉注入的患者(对照组),用反相高效液相色谱法和电泳检测每组 8 例患者血清样本中可移动的 12 个主要蛋白。结果显示脓毒症组 41 段强度增加,42 段降低。通过酶联免疫吸附法(ELISA)和蛋白质免疫印迹法(Western blotting)进行蛋白组学分析表明,脓毒症组 3 个蛋白(YKL-40、Lipocalin-2、S100A9)增加,2 个蛋白(视黄醇结合蛋白、维生素 D 结合蛋白)减少。ELISA 测定两组患者入重症监护病房(ICU)后血清 YKL-40 水平,结果显示脓毒症组血清 YKL-40 水平显著升高( $P < 0.001$ ),入 ICU 后血液培养阳性、脓毒性休克、连续血液透析或激素替代疗法的患者血清 YKL-40 水平都显著升高( $P$  均  $< 0.005$ )。脓毒症组入 ICU 患者血清 YKL-40 与白细胞介素-6(IL-6)呈正相关( $r = 0.465, P < 0.01$ )。研究者认为通过蛋白组学分析证实的 YKL-40 为脓毒症新的生物标记,需进一步研究证明其作用和作为生物标记的临床价值。

曲冰杰,编译自《*Shock*》,2009-02-02(电子版);胡森,审校