

泡壁上的外源性 PS 均匀分布<sup>[14]</sup>。②HFOV 模式有利于维持外源性 PS 的活性,可能是 HFOV 能抑制急性呼吸窘迫综合征(ARDS)肺的过度炎症反应,使外源性 PS 从有活性大聚体状态变为无活性或低活性小聚体状态的量减少或过程变慢<sup>[15]</sup>。

## 参考文献

- [1] 郭光华,王少根,付忠华,等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质对吸入性损伤肺组织天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 和 p73 的影响. 中国危重病急救医学, 2008, 20(6): 327-330.
- [2] 赵丹虹,吴肇汉,孙波,等. 外源性肺表面活性物质治疗脓毒性急性肺损伤的机制研究. 中国危重病急救医学, 1999, 11(2): 92-95.
- [3] Mühlfeld C, Schaefer IM, Becker L, et al. Pre-ischemic exogenous surfactant reduces pulmonary injury in rat ischemia/reperfusion. Eur Respir J, 2009, 33(3): 625-633.
- [4] 朱佩芳,黎黎,姜坤元,等. 重度呼吸道蒸汽烧伤动物(狗)模型的制作. 解放军医学杂志, 1983, 8(1): 7-10.
- [5] Bégin R, Massé S, Sébastien P, et al. Sustained efficacy of aluminum to reduce quartz toxicity in the lung. Exp Lung Res, 1987, 13(2): 205-222.
- [6] Belperio JA, Keane MP, Lynch JP 3rd, et al. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. Semin Respir Crit Care Med, 2006, 27(4): 350-364.
- [7] Villar J, Herrera-Abreu MT, Valladares F, et al. Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure. Anesthesiology, 2009, 110(6): 1341-1347.
- [8] Bem RA, van Woensel JB, Bos AP, et al. Mechanical ventilation enhances lung inflammation and caspase activity in a model of mouse pneumovirus infection. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296(1): L46-56.
- [9] Meyer J, Cox PN, McKlerie C, et al. Protective strategies of high-frequency oscillatory ventilation in a rabbit model. Pediatr Res, 2006, 60(4): 401-406.
- [10] Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, et al. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(5): 1867-1876.
- [11] 孙瑜,王秩群,钟纪根,等. 不同时间给予猪肺表面活性物质对大鼠油酸型急性肺损伤疗效的影响. 中国危重病急救医学, 2008, 20(2): 88-91.
- [12] van Putte BP, Cobelens PM, van der Kaaij N, et al. Exogenous surfactant attenuation of ischemia-reperfusion injury in the lung through alteration of inflammatory and apoptotic factors. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 137(4): 824-828.
- [13] Welk B, Malloy JL, Joseph M, et al. Surfactant treatment for ventilation-induced lung injury in rats: effects on lung compliance and cytokines. Exp Lung Res, 2001, 27(6): 505-520.
- [14] Ferguson ND, Stewart TE. New therapies for adults with acute lung injury, high-frequency oscillatory ventilation. Crit Care Clin, 2002, 18(1): 91-106.
- [15] 郑华飞,刘远志,杨宗城. 家兔烟雾吸入性损伤早期肺表面活性物质存在形式的改变及意义. 中华烧伤杂志, 2004, 20(6): 362-364.

(收稿日期: 2009-07-14 修回日期: 2009-10-02)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 失血性休克可通过 Toll 样受体 4 和 2 的作用增强肺内皮细胞活性

失血性休克(HS)患者极易发生肺部炎症和损伤,此时肺血管内皮细胞(VEC)生成活性氧(ROS),合成和释放包括白细胞黏附分子在内的许多炎症介质。波士顿大学的研究人员发现,在脓毒症时,Toll 样受体 4(TLR4)信号可以诱导 VEC 中 Toll 样受体 2(TLR2)的表达,并提高 VEC 对 TLR2 配体的敏感性。HS 时高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)以 TLR4 信号调节肺部和小鼠肺血管内皮细胞(MLVEC)中 TLR2 的过度表达,TLR4 的激活和 TLR2 的过度表达可能是肺 VEC 活化的机制。结果显示,HS 发生后,HMGB1 可诱导 MLVEC 中还原型辅酶 I (NADPH)氧化酶活化和细胞黏附分子-1 的表达,而这种作用在早期是通过 TLR4、晚期主要通过 TLR2 进行介导。因此,研究人员认为,在创伤失血后 VEC 介导的炎症和器官损伤中,HS 诱发肺 VEC 中受 HMGB1/TLR4 调节的 TLR2 过度表达,引起机体血液中炎症介质升高应是其重要机制。

杨明星,编译自《Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol》,2009-10-14(电子版);胡森,审校

### 小剂量亚硝酸盐可增加失血性休克液体复苏后的灌注量

最近,美国科研人员对失血性休克(HS)液体复苏后给予小剂量亚硝酸钠对全身和微循环血流动力学的影响进行了研究。研究人员用田鼠建立模型,研究 HS 复苏后的血流动力学改变。在经田鼠动脉抽取全身血容量(BV)的 50%并维持 1 h 后,给予亚硝酸钠行液体复苏,10 min 后再灌注人造血浆(乳酸电解质溶液中加入质量分数为 6%的羟乙基淀粉)补充抽取的 25% BV。实验分别以使用不同浓度的亚硝酸钠分为 0、10 和 50 nmol/L 3 组;测定全身循环参数、微循环血流动力学和毛细血管灌注量。结果显示,与 0 nmol/L 和 50 nmol/L 组比较,给予 10 nmol/L 亚硝酸钠组可以维持全身循环和微循环血流。说明复苏早期血浆中适度升高的亚硝酸盐抑制了微血管收缩,提高了毛细血管灌注量和静脉回流量,改善了心功能;亚硝酸盐通过对阻力血管的作用,可以直接影响血液流量的再分配,维持血流量,预防组织缺血。因此研究人员认为,HS 液体复苏时给予适量亚硝酸盐是提高微血管灌注和改善疾病预后的一种有效方法。

杨明星,编译自《Resuscitation》,2009-10-03(电子版);胡森,审校

- with increased oxidative stress and inflammation. *Free Radic Res*, 2008, 42(6): 602-612.
- [8] Qureshi ST, Zhang X, Aberg E, et al. Inducible activation of TLR4 confers resistance to hyperoxia-induced pulmonary apoptosis. *J Immunol*, 2006, 176(8): 4950-4958.
- [9] 张向峰, 丁少芳, 高元明, 等. 多种基质金属蛋白酶在高氧所致急性肺损伤中的表达. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(8): 449-451.
- [10] Zhang X, Shan P, Qureshi S, et al. Cutting edge: TLR4 deficiency confers susceptibility to lethal oxidant lung injury. *J Immunol*, 2005, 175(8): 4834-4838.
- [11] 白春学, 孙波. 急性呼吸窘迫综合征. 上海: 复旦大学出版社, 2005; 序言.
- [12] Lang JD, Hickman-Davis JM. One-hit, two-hit... is there really any benefit? *Clin Exp Immunol*, 2005, 141(2): 211-214.
- [13] 张向峰, 朱光发, 刘双, 等. 基质金属蛋白酶-2/9 及其组织抑制剂比例失衡在高氧所致急性肺损伤中的作用. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(10): 597-600.
- [14] Perkowskij S, Scherpereel A, Murciano JC, et al. Dissociation between alveolar transmigration of neutrophils and lung injury in hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(5): L1050-1058.
- [15] 荆科, 孙梅. Toll 样受体与免疫反应的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2006, 33(6): 402-405.
- [16] Abel B, Thieblemont N, Quesniaux VJ, et al. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol*, 169(6): 3155-3162.
- [17] Branger J, Leemans JC, Florquin S, et al. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. *Int Immunol*, 2004, 16(3): 509-516.
- [18] Wang X, Moser C, Louboutin JP, et al. Toll-like receptor 4 mediates innate immune responses to *Haemophilus influenzae* infection in mouse lung. *J Immunol*, 2002, 168(2): 810-815.
- [19] Branger J, Knapp S, Weijer S, et al. Role of Toll-like receptor 4 in gram-positive and gram-negative pneumonia in mice. *Infect Immun*, 2004, 72(2): 788-794.
- [20] 杨卫国, 李成荣, 何颜霞, 等. 小儿脓毒症 Toll 样受体信号途径转导分子及调节因子的变化研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(9): 561-564.
- [21] Kleeberger SR, Reddy S, Zhang LY, et al. Genetic susceptibility to ozone-induced lung hyperpermeability: role of Toll-like receptor 4. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(5): 620-627.
- [22] Asehnoune K, Strassheim D, Mitra S, et al. Involvement of reactive oxygen species in Toll-like receptor 4-dependent activation of NF-kappa B. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2522-2529.
- [23] Frantz S, Kelly RA, Bourcier T. Role of TLR2 in the activation of nuclear factor kappa B by oxidative stress in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2001, 276(7): 5197-5203.
- [24] 万幸, 王培训, 周联, 等. 脂多糖刺激前后小鼠肺脾组织中 Toll 样受体基因表达情况. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 73-76.
- [25] Paul-Clark MJ, McMaster SK, Sorrentino R, et al. Toll-like receptor 2 is essential for the sensing of oxidants during inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(4): 299-306.
- [26] Lorenz E, Chemotti DC, Jiang AL, et al. Differential involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in the host response to acute respiratory infections with wild-type and mutant *Haemophilus influenzae* strains. *Infect Immun*, 2005, 73(4): 2075-2082.

(收稿日期: 2009-06-25 修回日期: 2009-08-07)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 脓毒症时单丝氨酸蛋白激酶 1 可导致肺部内皮屏障受损

发生脓毒症时, 肺部内皮细胞功能受损和粒细胞性损伤是急性肺损伤(ALI)的两个主要病理生理学机制。已有的研究发现, 内毒素激活的 RhoA(体内一种 Ras 超家族蛋白)可导致内皮细胞屏障损伤, 并形成肺水肿, 但其分子机制仍不清楚。加拿大和美国的研究人员发现, 由 RhoA/Rho 激酶途径激活的单丝氨酸蛋白激酶 1(LIMK1)能够参与调控内皮细胞的收缩, 并引起 ALI 期间小鼠肺部 RhoA 依赖性内皮屏障的损伤。通过降低体内的 LIMK1 水平, 能够加强内皮细胞收缩, 改善屏障功能, 保护小鼠免受内毒素性 ALI 的损伤, 明显降低了死亡率。脓毒症时 LIMK1 阴性小鼠的肺水肿、肺毛细血管通透性和肺部中性粒细胞浸润均受到抑制。研究人员认为, 抑制 LIMK1 合成、降低 LIMK1 水平, 可以改善脓毒症时肺部内皮屏障功能和受损的粒细胞趋化性, 有利于减轻 ALI 的严重性, 提示其可以作为一种治疗急性肺部炎症性疾病的新思路。

杨明星, 编译自《Circ Res》, 2009-08-13(电子版); 胡森, 审核

## 脓毒症患者接触乙醇对肠上皮细胞和肺损伤的影响

休克或脓毒症患者使用乙醇后, 可能出现急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征, 同时出现肠缺血/再灌注(I/R)损伤和全身损害。美国学者在体外应用肺毛细血管上皮细胞(HMVEC)和 Caco-2 肠上皮细胞研究了接触乙醇后肠和肺之间的相互作用。研究者用体积分数为 0.1% 的乙醇刺激极化的单层肠上皮细胞, 用细胞上清液与单层 HMVEC 一起培养; 另外以培养直接接触 0.1% 乙醇的 HMVEC 作为对照。利用对异硫氰酸荧光素的通透性评价单层 HMVEC 的完整性, 用上皮电阻法观察其变化, 并检测 HMVEC 的细胞凋亡和坏死。结果发现, 接触乙醇后遭受 I/R 损伤时, 与肠上皮细胞上清液一起培养的单层 HMVEC 完整性受到严重破坏, 同时细胞凋亡明显增多。研究者认为, 体外实验验证了乙醇暴露后 I/R 损伤时肠-肺之间确实存在相互作用, 可以引起肺损伤并出现急性呼吸窘迫综合征的临床症状, 其机制仍有待研究。

杨明星, 编译自《J Trauma》, 2009, 67(2): 296-302; 胡森, 审核

## 参考文献

- [1] Sakurada T, Kazui T, Tanaka H, et al. Comparative experimental study of cerebral protection during aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(5):1348-1354.
- [2] Tanaka H, Kazui T, Sato H, et al. Experimental study on the optimum flow rate and pressure for selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(3):651-657.
- [3] 陈聪, 李伦明, 曹民娟, 等. 乌司他丁在体外循环中对肺保护作用的临床研究. *中国心血管病研究*, 2007, 5(2):109-112.
- [4] 邵义明, 张良清, 邓烈华, 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(4):228-230.
- [5] 姜晓芬, 池胜英, 金烈烈, 等. 乌司他丁对体外循环中内皮细胞的保护作用. *中国体外循环杂志*, 2004, 2(2):81-83.
- [6] Kapoor MC, Ramachandran TR. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth*, 2004, 7(2):113-128.
- [7] Heijmans JH, Liem KS, Damoiseaux GM, et al. Pulmonary function and inflammatory markers in patients undergoing coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2007, 62(12):1233-1240.
- [8] Paśnik J, Moll J, Cywińska-Bernas A, et al. Proteolytic and cytokine balance abnormalities in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Kardiologia Pol*, 2007, 65(10):1208-1214.
- [9] Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, et al. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol*, 2004, 59(6):624-629.
- [10] Ng CS, Arifi AA, Wan S, et al. Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1):154-162.
- [11] 崔虎军, 张明礼, 肖峰, 等. 体外循环术后肺功能指标的比较及相关性分析. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(2):195-199.
- [12] 吴骅, 余小云, 雷涌, 等. 乌司他丁对危重患者器官功能保护作用的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(5):269-271.
- [13] 倪红英, 方强, 章云海, 等. 乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价. *中国急救医学*, 2008, 28(4):342-344.
- [14] 徐康清, 孙培吾, 黄文起, 等. 乌司他丁对体外循环心脏手术后肺功能的影响. *中华胸心血管外科杂志*, 2004, 20(1):7-9.
- [15] Xu L, Ren B, Li M, et al. Ulinastatin suppresses systemic inflammatory response following lung ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc*, 2008, 40(5):1310-1311.
- [16] 翁伟建, 李晓峰, 麦海萍, 等. 大黄和乌司他丁联用治疗胸腹部创伤后急性肺损伤的临床研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(5):272-275.
- [17] 肖刚, 赵文静, 曾因明. 乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的预防作用及机制研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(6):371-372.

(收稿日期: 2009-07-26)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 沙利度胺可对抗大鼠发生硬化包裹性腹膜炎

对晚期肾病患者治疗的有效方式是进行腹膜透析, 而硬化包裹性腹膜炎是持续腹膜透析时一种危险的并发症。意大利的医学专家经过研究发现, 沙利度胺(反应停)可以有效对抗这种并发症的发生。研究人员以向大鼠腹腔内注射葡萄糖酸洗必泰(CG)制作腹膜纤维化模型, 每周3次经口给予100 mg/kg 反应停。结果口服反应停治疗组发生腹膜纤维化损伤的动物数和组织严重性较CG组明显降低, 并且降低了腹膜中的下列作用: ①腹膜纤维化对髓过氧化物酶的激活; ②肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、转化生长因子- $\beta$ 和血管内皮生长因子的表达; ③硝基酪氨酸和多聚ADP核糖染色不明显; ④核转录因子- $\kappa$ B的活性。专家们认为, 作为治疗炎症性和自身免疫性疾病的药物, 反应停能减轻CG性腹膜纤维化的程度。进行持续腹膜透析时, 应用CG能防止发生硬化包裹性腹膜炎。

杨明星, 编译自《Shock》, 2009, 32(3):332-339; 胡森, 审核

## 亚硝酸盐通过可逆性抑制线粒体复合物 I 的作用治疗心脏停搏

心脏停搏患者最终病死率可达75%, 现阶段只有低温和血管再通术可提高患者复苏后的病死率及改善心脏和神经系统功能。美国学者通过研究发现, 亚硝酸盐( $\text{NO}_2^-$ )可提高体内多个器官对抗缺血/再灌注损伤的能力, 从而改善心脏停搏患者的预后。以小鼠建立的缺血/再灌注模型显示, 与安慰剂和肾上腺素相比, 心肺复苏时给予小剂量亚硝酸盐(1.85 mmol/kg 或0.13 mg/kg)和肾上腺素能改善患者缺血/再灌注损伤引起的急性心肌梗死、肺换气功能受损、神经损伤及高病死率。研究人员认为, 心脏停搏复苏时, 给予少量亚硝酸盐补充了体内的亚硝酸盐水平, 提高了S-亚硝基硫醇, 通过特异性和可逆性抑制呼吸链复合物 I 减少了氧化酶的作用, 从而可以降低心肌线粒体的氧消耗和活性氧的生成, 减轻急性心脏功能障碍和生存者的神经系统损伤, 降低病死率。

杨明星, 编译自《Circulation》, 2009-08-24(电子版); 胡森, 审核

## 硝酸甘油有助于重症心力衰竭患者微循环的恢复

心力衰竭(心衰)患者经常会发生微循环障碍, 引起严重后果。荷兰的医学工作者发现, 硝酸甘油可以改善严重心衰患者的血液灌流, 并随剂量增加而作用明显。工作人员对9例心源性休克和8例慢性心衰晚期患者进行剂量-效应研究, 测量基础水平和升高硝酸甘油输注速度期间(以133 ng/min 升高至最大量)的血流动力学指标, 并测量中央-末梢温度梯度( $\delta$ -T)和舌下灌注毛细血管密度(PCD)。结果显示, 硝酸甘油可以降低患者的平均动脉压( $P < 0.001$ )和心室充盈压(包括中心静脉压和肺毛细血管楔压,  $P < 0.001$ ), 提高心排血量指数( $P = 0.01$ ), 减小 $\delta$ -T( $P < 0.001$ ), 并升高舌下PCD( $P < 0.001$ ), 且上述作用随剂量增加而越发明显。不论是心源性休克还是慢性心衰晚期患者, 注射硝酸甘油后全身循环和微循环的反应都是持续的, 且微循环的改善不依赖于心排血量指数的变化。研究人员认为, 硝酸甘油可以提高严重心衰患者的血液灌流量, 并呈剂量依赖性。

杨明星, 编译自《Intensive Care Med》, 2009-07-29(电子版); 胡森, 审核

塞的动物模型更符合实际生理条件。本研究中发现,髓腔内手术后,A 组动物各肺叶中脂肪栓子明显增多,血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度较髓腔手术前明显增高,考虑是由 PFE 引起的,这与文献报告的研究结果<sup>[1-2]</sup>相仿。而 B 组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平较 A 组显著降低,考虑血液净化可清除上述炎症因子,减轻各种炎症因子对局部与全身血管张力及通透性的影响,从而降低微循环通透性,减轻肺间质水肿,在一定程度上改善了血流动力学。

本研究还显示,A 组动物在双侧股骨手术结束后出现 EVLW 明显增高,且有 PaO<sub>2</sub> 下降及 PaCO<sub>2</sub> 升高,考虑 EVLW 增高与 PFE 有关。由于 EVLW 在 ICU 作为一项独立的监测指标用来筛查危重患者的危险程度,与肺水肿发展密切相关,而 EVLW 持续增高将使氧合变差<sup>[9]</sup>,故需要尽早干预。研究表明,通过血液净化的 B 组动物 EVLW 无明显增高,且无显著 PaO<sub>2</sub> 下降及 PaCO<sub>2</sub> 升高,说明血液净化通过超滤脱水降低了 EVLW,能有效减轻肺水肿,改善肺的气体交换和氧合。氧合改善的原因还考虑与血液净化连续清除炎症因子,有效清除中小分子毒素和代谢产物有关。

Yekebas 等<sup>[10]</sup>在猪胰腺炎模型中发现,血液净化可明显降低血清 TNF、磷脂酶和激肽水平,有效清除这些介质可明显延长动物的生存时间,并且治疗越早生存时间越长。刘宝等<sup>[11]</sup>报告血液净化时血滤器能吸附三酰甘油,在重症急性胰腺炎早期进行 CBP 治疗时,通过多次更换血滤器,既能快速降低三酰甘油,又能有效调控细胞因子。可见血液净化可迅速降低血浆三酰甘油,减低了游离脂肪酸对组织的毒性;同时由于肝素可激活脂肪酶的活性而清除血清脂质,还可抑制血小板聚集,从而减少 FES 的发生。在血液净化过程中适当应用肝素抗凝,也间接降低了肺部脂肪栓塞对机体的损害。术后肺部病理

切片经油红 O 染色显示 B 组肺脂肪栓子数较 A 组明显减少,表明血液净化可清除部分脂肪栓子,从而减轻脂肪栓子引起的机械和化学反应,初步显示了早期血液净化治疗的有效性。

## 参考文献

- [1] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1): 1896-1903.
- [2] Pape HC, Zelle BA, Hildebrand F, et al. Reamed femoral nailing in sheep; does irrigation and aspiration of intramedullary contents alter the systemic response? *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(11): 2515-2522.
- [3] Stroud MH, McCarthy RE, Parham DM, et al. Fatal pulmonary fat embolism following spinal fusion surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7(3): 263-266.
- [4] Amandeep G, Charles SR. Fat embolism. *CEACCP*, 2007, 7(5): 148-151.
- [5] Krebs J, Ferguson SJ, Nuss K, et al. Sildenafil prevents cardiovascular changes after bone marrow fat embolization in sheep. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 75-81.
- [6] Mohanty K, Powell JN, Musso D, et al. The effect of a venous filter on the embolic load during medullary canal pressurization: a canine study. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(6): 1332-1337.
- [7] von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration, two sides of the same coin. *N Engl J Med*, 2000, 343(14): 1020-1034.
- [8] 何朝生, 史伟, 梁馨苓, 等. 配对血浆分离吸附法联合连续性静脉血液滤过治疗重症急性胰腺炎疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(3): 175-177.
- [9] Chung FT, Lin SM, Lin SY, et al. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med*, 2008, 102(7): 956-961.
- [10] Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, et al. Influence of zero balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 514-522.
- [11] 刘宝, 潘爱军, 周树生, 等. 重症急性胰腺炎的早期个体化综合治疗——附 110 例分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(3): 169-171.

(收稿日期: 2009-07-31)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 脂多糖结合蛋白基因变异可诱发严重脓毒症

脓毒症是导致危重患者出现多器官功能衰竭和死亡的首要原因。在初始信号引起炎症反应发生脓毒症的过程中,脂多糖结合蛋白(LBP,一种急性期蛋白)却可对抗脓毒症的发生,当 LBP 合成障碍时这种拮抗作用降低。最近,一个跨国联合研究小组对此进行了研究。研究者共选取 175 例严重脓毒症患者,并以 357 例健康者作为对照;对两组人员进行 LBP 基因分型,并检测血清 LBP 水平和与基因变异的关系,验证疾病的相关性。通过单倍体基因窗口分析发现,脓毒症患者 LBP 基因的 5'端具有相同的单核苷酸多态性(4-SNP)危险,基因侧翼区与严重脓毒症的发生关系极大,变异基因携带者患严重脓毒症的危险性较大( $P < 0.025$ )。健康者 7 d 内平均血浆 LBP 水平(98.9 ng/L, 79.7~122.8 ng/L)明显高于脓毒症患者(58.7 ng/L, 51.4~67.2 ng/L,  $P = 0.046$ )。研究者认为, LBP 基因变异影响了体内 LBP 的有效合成,增加了发生严重脓毒症的危险性。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-08-20(电子版); 胡森, 审核

缺血、阻断期血流动力学改变、肾淤血、凝血纤溶系统紊乱、胃肠道淤血所致的内毒素血症及复流后再灌注损伤等因素均可造成肺脏细胞损害和功能损伤。此过程中大量激活中性粒细胞,中性粒细胞启动和放大炎症的“瀑布效应”,包括许多炎症介质,最为重要的是 TNF- $\alpha$  和 IL-8。在本研究中,对照组各时间点血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-8 浓度较基础值升高以及肺组织病理学显示肺泡间质水肿,可见大量中性粒细胞浸润也证明了这点。大量中性粒细胞浸润肺泡壁及肺间质后,一方面释放氧自由基引发脂质过氧化反应,导致生物膜上多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,引起组织细胞特别是血管内皮细胞、基底膜产生直接损害;另一方面可释放大量炎症细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等,触发过度的炎症反应,通过炎症介质对组织细胞造成损伤。

MDA 是脂质过氧化反应的终产物,是反映脂质过氧化反应的指标,同时也是自由基损伤的指标;SOD 为内源性氧自由基清除剂之一,可催化超氧阴离子转化为  $H_2O$ <sup>[4-5]</sup>。本研究表明,与基础值(T0)相比,对照组各时间点 MDA 浓度升高,UTI 组各时间点 SOD 活性升高;与对照组相比,UTI 组 T1~2 时 MDA 浓度降低,T2 时 SOD 活性升高。

TNF- $\alpha$  是炎症反应中释放最早且起重要作用的内源性介质,能诱导和调节多种细胞因子表达,是最具影响力的介质之一,既可直接损伤血管内皮细胞,增加其通透性,又可刺激肺泡细胞及上皮细胞、间质细胞,引起其他炎症因子的继发释放<sup>[6]</sup>。IL-8 是中性粒细胞强有力的趋化蛋白及特异性的中性粒细胞化学攻击因子,其血液中的浓度被认为是肺组织损伤严重程度的标志物<sup>[7]</sup>。有研究表明,IL-8 可能来源于肺血管床,由肺泡内皮细胞以及巨噬细胞释放,促使肺泡细胞、肺血管内皮细胞受损,产生肺

水肿以及通气/血流比例失调,引起术后肺功能不全<sup>[8]</sup>。本研究结果表明,与基础值相比,对照组各时间点血浆 TNF- $\alpha$  浓度升高,UTI 组无明显变化;与对照组相比,UTI 组各时间点血浆 IL-8 浓度下降。光镜下 UTI 组比对照组肺组织细胞结构清晰完整,炎性细胞浸润减轻。

综上所述,UTI 可明显抑制 TNF- $\alpha$  的释放,增强 SOD 的活性,清除氧自由基,同时下调 IL-8 浓度,阻断炎症因子与自由基之间的恶性循环及连锁反应,减轻了 SPK 围手术期的炎症反应和再灌注损伤,从而起到保护肺的作用。

### 参考文献

- [1] Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung diseases. *Respir Physiol*, 2001, 128(1): 13-16.
- [2] Koizumi R, Kanai H, Maezawa A, et al. Therapeutic effects of ulinastatin on experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephron*, 2000, 84(4): 347-353.
- [3] Burke GW, Ciancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. *Transplantation*, 2004, 77(9 Suppl): S62-67.
- [4] Lantos J, Temes G, Göbölös L, et al. Is peripheral blood a reliable indicator of acute oxidative stress following heart ischemia and reperfusion? *Med Sci Monit*, 2001, 7(6): 1166-1170.
- [5] İlhan N, Halifeoglu I, Özercan HI, et al. Tissue malondialdehyde and adenosine triphosphatase level after experimental liver ischemia-reperfusion damage. *Cell Biochem Funct*, 2001, 19(3): 207-212.
- [6] Kim GY, Roh SI, Park SK, et al. Alleviation of experimental septic shock in mice by acidic polysaccharide isolated from the medicinal mushroom *phellinus linteus*. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(10): 1418-1423.
- [7] 李胜亮, 张淑琴, 秦翠平, 等. 脂多糖致肺血管内巨噬细胞释放炎症因子变化的研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(3): 136-138.
- [8] 吕嫦娥, 宋勇. 肺缺血/再灌注细胞因子和信号转导研究进展. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 120-123.

(收稿日期: 2009-05-13)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 急性肺损伤时肺动脉导管检查与体检结果的关系

美国的一个研究小组最近研究了急性肺损伤时肺动脉导管检查与体检结果的关系。研究人员采用回顾性研究方法收集了应用肺动脉导管治疗的 513 例急性肺损伤患者的测量数据,包括体检结果(毛细血管再充盈时间  $> 2$  s、膝盖斑或肢端温度)和应用肺动脉导管测得的中心静脉压(CVP)、心排量、中心静脉血氧饱和度( $ScvO_2$ )。结果发现,3 个体检项目对反映心排血指数(CI)  $< 2.5 L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  和混合静脉血氧饱和度( $SvO_2$ )  $< 0.60$  程度方面,均显示为低敏感性(12%和 8%)、高特异性(98%和 99%)和低阳性预测值(40%和 56%),但阴性预测值却较高(93%和 86%)。CI 较低时,出现肢端发凉、CVP 较高、24 h 心排量较低; $SvO_2$  较低时,出现膝盖斑、CVP 较高。 $ScvO_2 < 0.70$  时,预测  $SvO_2 < 0.60$  的敏感性为 84%、特异性为 70%、阳性预测值为 31%、阴性预测值为 96%。研究人员认为,在急性肺损伤患者中,不能单纯以体检结果判断 CI 和  $SvO_2$ ,当  $ScvO_2 < 0.70$  时不一定  $SvO_2 < 0.60$ ,但是  $ScvO_2 \geq 0.70$  却可以排除  $SvO_2 < 0.60$ ,二者并非完全一致。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-08-24(电子版); 胡森, 审校

- Med J, 2008, 25(12):803-806.
- [8] Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al. Validation of a modified early warning score in medical admissions. QJM, 2001, 94(10):521-526.
- [9] 孟新科, 杨径, 吴华雄, 等. MEWS 与 APACHE I 评分在急诊潜在危重病患者病情评价和预后预测中的对比研究. 实用临床医药杂志, 2005, 9(8):1-4.
- [10] Burch VC, Tarr G, Morroni C. Modified early warning score predicts the need for hospital admission and in-hospital mortality. Emerg Med J, 2008, 25(10):674-678.
- [11] Goldhill DR, McNarry AF, Mandersloot G, et al. A physiologically-based early warning score for ward patients; the association between score and outcome. Anaesthesia, 2005, 60(6):547-553.
- [12] Quarterman CP, Thomas AN, McKenna M, et al. Use of a patient information system to audit the introduction of modified early warning scoring. J Eval Clin Pract, 2005, 11(2):133-138.
- [13] Lo WY, Lee LL, Yeung KL, et al. Evaluation of a simplified therapeutic intervention scoring system (TISS-28) and the modified early warning score (MEWS) in predicting physiological deterioration during inter-facility transport. Resuscitation, 2008, 76(1):47-51.
- [14] Garcea G, Jackson B, Pattenden CJ, et al. Early warning scores predict outcome in acute pancreatitis. J Gastrointest Surg, 2006, 10(7):1008-1015.
- [15] Garcea G, Jackson B, Pattenden CJ, et al. Progression of early warning scores (EWS) in patients with acute pancreatitis: a reevaluation of a retrospective cohort of patients. Postgrad Med J, 2008, 84(991):271-275.
- [16] Garcea G, Gouda M, Hehbers C, et al. Predictors of severity and survival in acute pancreatitis: validation of the efficacy of early warning scores. Pancreas, 2008, 37(30):e54-61.
- [17] Garcea G, Ganga R, Neal CP, et al. Preoperative early warning scores can predict in-hospital mortality and critical care admission following emergency surgery. J Surg Res, In press 2009.
- [18] McBride J, Knight D, Piper J, et al. Long-term effect of introducing an early warning score on respiratory rate charting on general wards. Resuscitation, 2005, 65(1):41-44.
- [19] Odella M, Rechner IJ, Kapila A, et al. The effect of a critical care outreach service and an early warning scoring system on respiratory rate recording on the general wards. Resuscitation, 2007, 74(3):470-475.
- [20] Naeem N, Montenegro H. Beyond the intensive care unit, a review of interventions aimed at anticipating and preventing in-hospital cardiopulmonary arrest. Resuscitation, 2005, 67(1):13-23.
- [21] Subbe CP, Slater A, Menon D, et al. Validation of physiological scoring systems in the accident and emergency department. Emerg Med J, 2006, 23(11):841-845.

(收稿日期:2009-03-14)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 醛糖还原酶抑制剂对脓毒症具有抗炎作用

氧化应激过程中体内大量合成的细胞因子和化学增殖素是引起脓毒症的主要原因。全身严重感染时,醛糖还原酶(AR)能够调节体内的氧化应激作用,促进核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)转录的细胞因子和化学增殖素的合成,从而导致脓毒症的发生。美国学者以盲肠结扎穿孔术(CLP)制备多细菌脓毒症小鼠模型,研究 AR 抑制剂拮抗机体生成炎症细胞因子的作用。研究人员在脓毒症模型制备成功后将大鼠分为给予或不给予 AR 抑制剂索比尼尔两组并进行对比,发现给药组血浆中细胞因子、化学增殖素和其他炎症因子水平及腹膜的生成量均受到明显抑制,AR 的抑制也减少了大鼠心、肾、脾生成环氧合酶-2、诱生型一氧化氮合酶和高迁移率蛋白 B1 含量的增加。研究人员据此认为,AR 抑制剂阻止了严重感染导致的炎症因子增加,对抗了脓毒症的发生,可作为抗炎药物应用。

杨明星,编译自《Cytokine》,2009-08-04(电子版);胡森,审核

### 脂多糖可抑制脓毒症时的骨髓分化和造血干细胞功能

中性粒细胞在机体先天免疫中有重要作用,严重脓毒症时血液中偏低的中性粒细胞使患者的免疫功能降低,但降低的机制却不清楚。美国学者利用大鼠脓毒症模型进行了研究,发现人类条件致病菌绿脓杆菌可引起体内中性粒细胞降低和骨髓中造血干细胞(HSCs)池扩展。在竞争性再生分析中发现,脓毒性 HSCs 明显受损,髓系祖细胞(CMPs)和粒-单核系祖细胞(GMPs)生成受限,从而导致了机体骨髓的低分化率。用溶菌酶-绿色荧光蛋白(GFP)指示鼠可进一步验证髓-粒细胞的延迟分化。研究者们认为,假单胞菌脂多糖(LPS)经过 Toll 样受体 4(TLR4)信号的完整转导,足以引起骨髓抑制,致使机体血液中性粒细胞比例偏低,HSCs 的分化受阻使这种状态长时间存在,最终降低了患者机体的免疫功能,增加了病死率。

杨明星,编译自《Blood》,2009-08-20(电子版);胡森,审核

### 体外刺激生成的细胞因子水平不能预测脓毒症时患者体内的炎症反应

许多学者经常用脂多糖(LPS)在试管里刺激全血细胞来研究自体免疫系统的功能状态,但这种体外生成的细胞因子能否代表内毒素血症或脓毒症时患者体内细胞因子的实际水平尚无定论。国外的一个研究小组对此进行了探讨。研究人员从 15 例健康志愿者体内抽取血液,与大肠杆菌 LPS 在试管中混合培养,制作大肠杆菌内毒素血症模型,并用 Pearson 相关系数分析体内外细胞因子浓度峰值的联系。结果发现,细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-10、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )体外诱导和体内实际浓度之间的相关系数分别为-0.10( $P=0.7$ )、0.09( $P=0.8$ )、0.36( $P=0.2$ )、0.19( $P=0.5$ )、0.40( $P=0.1$ ),说明用 LPS 刺激后体内外产生的细胞因子无相关性。因此研究小组认为,不能根据体外实验产生的细胞因子水平来推测患者体内实际炎症反应的强度。

杨明星,编译自《Innate Immun》,2009-08-26(电子版);胡森,审核

- properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Haematol*, 2003, 31(10):890-896.
- [17] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2):141-150.
- [18] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, 342(18):1334-1349.
- [19] Rojas M, Xu J, Woods CR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(2):145-152.
- [20] Iyer SS, Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(5):569-581.
- [21] Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*, 2007, 179(3):1855-1863.
- [22] Lam CF, Liu YC, Hsu JK, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits. *Anesthesiology*, 2008, 108(3):392-401.
- [23] 蔡存良, 文仲光, 周岗, 等. 骨髓间充质干细胞移植对急性肺损伤大鼠血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响. 感染、炎症、修复, 2006, 7(2):98-101.
- [24] Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14):8407-8411.
- [25] Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the anti-inflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(26):11002-11007.
- [26] Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*, 2001, 105(3):369-377.
- [27] 陈楠楠, 黄世林. 间质干细胞与免疫调节. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(33):6670-6675.
- [28] Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*, 2005, 106(5):1755-1761.
- [29] Klyushnenkova E, Mosca JD, Zernitkina V, et al. T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *J Biomed Sci*, 2005, 12(1):47-57.
- [30] Majumdar MK, Keane-Moore M, Buyaner D, et al. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*, 2003, 10(2):228-241.
- [31] 胡占升. 稳定表达血管生成素 1 的骨髓间充质干细胞对内毒素诱导急性肺损伤干预作用的研究进展. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(10):627-629.
- [32] McCarter SD, Mei SH, Lai PF, et al. Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(10):1014-1026.
- [33] Xu J, Qu J, Cao L, et al. Mesenchymal stem cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *J Pathol*, 2008, 214(4):472-481.

(收稿日期:2009-08-14)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 单核细胞人白细胞 DR 抗原表达结果可以预测继发感染的发生

法国学者通过持续检测循环系统中人白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)的表达结果,发现了 mHLA-DR 与重症患者后期继发感染之间的关系。研究者选取 16 个月内医院重症监护病房(ICU)283 例重症患者,应用流式细胞仪检测患者体内 mHLA-DR 表达,每周检测 2 次,直至患者死亡或 mHLA-DR 恢复正常。以 logistic 回归分析进而推断 mHLA-DR 的表达变化和继发感染发生率的关系。结果显示,所有重症患者早期 mHLA-DR 表达均降低,尤以脓毒症患者更为明显( $P < 0.0001$ ),患者中较低的 mHLA-DR 水平与病死率关系密切( $P = 0.003$ )。在 ICU 治疗超过 7 d 的患者(70 例)中, mHLA-DR 水平恢复速度越慢,继发感染的几率就越大( $P = 0.04$ )。因此研究者认为,患者体内 mHLA-DR 水平虽然不足以判断脓毒症病情的严重性,但 mHLA-DR 恢复较慢与继发感染发生率增加有密切联系,说明通过检测体内 mHLA-DR 水平掌握患者的免疫功能可有效预防继发感染的发生。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2009-08-24(电子版);胡森,审核

### 失血性休克患者输注新鲜冰冻血浆可增加发生并发症的危险性

严重创伤大量失血后,输注含有不同成分的高血浆液体对患者的预后和发生多器官功能衰竭(MOF)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及院内感染究竟有何影响,是临床医师比较关注的问题。最近,美国研究人员随机选取了 1 175 例创伤导致失血性休克的成人患者,对这一问题进行了研究。研究者在伤后的 24 h 内,分别对 65%、41%和 28%的患者输注含有新鲜冰冻血浆(FFP)、血小板(PLTS)和冷沉淀物(CRYO)的高血浆成分液体,并用 Cox 比例风险回归模型推测患者输注各种高血浆成分液体的危险性。结果发现,每输 1 U 的 FFP 可使 MOF 和 ARDS 的发生率分别升高 2.1%和 2.5%,输注 PLTS 则不会发生这些情况。在早期死亡(48 h 内)方面,每输 1 U 的 FFP 可使死亡危险降低 2.9%。3 种高血浆成分液体对院内感染无明显影响。研究人员认为,严重创伤致失血性休克后,输注 FFP 虽然降低了患者的病死率,却增加了患者发生 MOF 和 ARDS 等并发症的风险,需要引起临床医师的高度注意。

杨明星,编译自《J Trauma》,2009,67(2):221-227;胡森,审核