

· 论著 ·

乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用

吴铁军 张丽娜 亢翠翠

【摘要】 目的 观察乌司他丁(UTI)对严重脓毒症患者免疫调节细胞、炎症介质及 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达的影响。**方法** 选择 2011 年 10 月至 2012 年 10 月入住本院重症监护病房(ICU)的严重脓毒症患者 60 例,按抽签法分为常规治疗组(30 例,给予常规集束化治疗)及 UTI 组(30 例,在常规治疗的基础上加用 UTI 300 kU 静脉滴注,每日 3 次),两组均以 5 d 为 1 个疗程。于治疗前和治疗 5 d 后抽取外周血,检测 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)、白细胞介素(IL-17、IL-6、IL-10)及 HLA-DR 的表达情况,观察 UTI 的干预作用。**结果** 两组患者治疗前各指标比较均无明显差异。与常规治疗相比,UTI 能更有效地降低严重脓毒症患者 Treg 和 Th17 的表达[Treg: (9.05 ± 1.27)% 比 (11.83 ± 1.30)%, Th17: (3.20 ± 0.33)% 比 (4.42 ± 0.35)%, 均 $P < 0.01$];降低 Treg/Th17 比值,使其趋于正常化(2.22 ± 0.28 比 2.82 ± 0.29, $P < 0.01$);更有效地降低炎症介质 IL-17、IL-6、IL-10(均 ng/L)的表达(IL-17: 98.35 ± 12.23 比 118.20 ± 15.97, IL-6: 24.17 ± 6.72 比 29.27 ± 8.13, IL-10: 33.17 ± 7.24 比 37.34 ± 8.49, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);在更大程度上改善细胞免疫状态,使 HLA-DR 表达升高[(49.34 ± 11.34)% 比 (36.44 ± 8.14)%, $P < 0.01$]。UTI 组 28 d 病死率较常规对照组有下降趋势,但差异无统计学意义(18.2% 比 20.1%, $P > 0.05$)。**结论** UTI 可有效降低严重脓毒症患者 Treg 及 Th17 的表达,逆转 Treg/Th17 失衡,下调 IL-17、IL-6、IL-10 水平,改善细胞免疫,提高 HLA-DR 表达,有望改善严重脓毒症患者的预后。

【关键词】 严重脓毒症; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 细胞免疫; 乌司他丁

The effect of ulinastatin on disbalance of inflammation and immune status in patients with severe sepsis
WU Tie-jun, ZHANG Li-na, KANG Cui-cui. Department of Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: ZHANG Li-na, Email: zln_109@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ulinastatin (UTI) on the levels of immune regulatory cells, pro-inflammatory mediators, and the expression of human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) in CD14⁺ monocytes. **Methods** A total of sixty patients with severe sepsis who were admitted to intensive care unit (ICU) during October 2011 to October 2012 were enrolled. The patients were randomly divided into two groups: routine treatment group ($n = 30$, received routine bundle treatment) and UTI group ($n = 30$, received 30 kU UTI three times per day in addition to routine bundle treatment). A course of treatment consisted of 5 days in both groups. The peripheral blood was collected, and the expression of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell (Treg), help T cell 17 (Th17), interleukin (IL-17, IL-6, IL-10) and HLA-DR were determined before and 5 days after treatment, in order to observe the effect of UTI. **Results** There was no significant difference in all indexes before treatment between two groups. Compared with routine treatment group, UTI could reduce the abnormal expression of Treg and Th17 in patients with severe sepsis [Treg: (9.05 ± 1.27)% vs. (11.83 ± 1.30)%, Th17: (3.20 ± 0.33)% vs. (4.42 ± 0.35)%, both $P < 0.01$], and decrease the ratio of Treg/Th17 (2.22 ± 0.28 vs. 2.82 ± 0.29, $P < 0.01$) more effectively. UTI could also reduce the abnormal expression of IL-17, IL-6 and IL-10 (all ng/L) compared with routine treatment group (IL-17: 98.35 ± 12.23 vs. 118.20 ± 15.97, IL-6: 24.17 ± 6.72 vs. 29.27 ± 8.13, IL-10: 33.17 ± 7.24 vs. 37.34 ± 8.49, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). In addition UTI could ameliorate the immune status, improve the expression of HLA-DR compared with routine treatment group [(49.34 ± 11.34)% vs. (36.44 ± 8.14)%, $P < 0.01$]. The 28-day mortality in UTI group showed a tendency of lowering compared with routine treatment group, but the difference between two groups was not significant (18.2% vs. 20.1%, $P > 0.05$). **Conclusions** UTI can decrease in the expression of Treg and Th17, inverse the ratio of Treg/Th17, decrease in the expression of IL-17, IL-6 and IL-10, ameliorate the immune status, and improve the expression of HLA-DR. UTI is expected to improve the prognosis of patients with severe sepsis.

【Key words】 Severe sepsis; Help T cell 17; Regulatory T cell; Cellular immunity; Ulinastatin

严重脓毒症时常并发多器官功能障碍综合征

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.010

基金项目: 山东省科技发展计划项目(2012YD18024); 山东省聊城市科学技术攻关项目(2011002); 天普研究基金项目(01201121)

作者单位: 252000 山东, 聊城市人民医院 ICU

通信作者: 张丽娜, Email: zln_109@126.com

(MODS), 病死率很高^[1]。严重脓毒症患者体内存在强烈的促炎及抗炎反应, 免疫麻痹、抗炎 / 促炎失衡使患者病死率大增^[2]。研究表明, 除辅助性 T 细胞 1 和 2(Th1、Th2)外, 免疫调节细胞 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg)和 Th17 可通过分泌炎症介质或直

接接触等途径,在脓毒症炎症反应调控中发挥重要作用,二者的平衡影响患者细胞免疫功能^[3-5]。Treg 可分泌抗炎介质白细胞介素-10(IL-10),Th17 可分泌促炎介质 IL-6 和 IL-17,3 种介质在 Treg 和 Th17 的分化及严重脓毒症的发病过程中发挥重要的调节作用。乌司他丁(UTI)可调节炎症反应及免疫功能,已有研究表明,UTI 可调控严重脓毒症患者的炎症介质反应,提高 CD4/CD8 比值,那么它能否影响 Treg/Th17 的平衡,调节 IL-10、IL-6、IL-17 的表达,改善细胞免疫状态,为此进行了此项研究。

1 资料和方法

1.1 研究对象:本研究为前瞻性随机对照研究。选择 2011 年 10 月至 2012 年 10 月入住本院综合重症监护病房(ICU)的 60 例严重脓毒症患者作为研究对照,年龄(54.3 ± 16.2)岁;消化道穿孔、肠坏死等术后并发感染 16 例,肺部感染 25 例,血源性感染 6 例,会阴、泌尿系统感染 10 例,其他感染 3 例。严重脓毒症诊断符合 2001 年国际脓毒症定义会议制定的标准^[6]。排除标准:年龄 <18 岁,患有自身免疫系统疾病、急性脑血管疾病、急性心肌梗死、病毒性肝炎,入院前 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂,免疫调理治疗未能坚持完成(死亡或出院)者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 分组及治疗:按抽签法将入选患者分为常规治疗组和 UTI 组,每组 30 例。两组间年龄、性别构成无统计学差异,有可比性。常规治疗组根据 2008 年国际脓毒症诊治指南^[7]采用经典治疗方案,如早期复苏、监测乳酸指导补液、抗菌药物应用、机械通气、血液净化等。UTI 组在常规集束化治疗的基础上联合应用 UTI 300 kU 静脉滴注,每日 3 次,连用 5 d。

1.3 检测指标及方法:确诊后 2 h 内(治疗前)及治疗后 5 d 分别采静脉血 10~15 ml,肝素抗凝,4 h 内对标本进行培养与检测。

1.3.1 流式细胞仪检测 Treg:取外周静脉血 2 ml 抗凝,加入细胞标记抗体 CD4- 双半胱乙酯(ECD)、CD25- 花青素(PC5)、CD127- 藻红蛋白(PE)及其同

型对照单抗各 10 μ l,混匀,室温避光孵育 15 min;加入 1.5 ml 红细胞裂解液室温避光放置 10 min。离心 5 min 后弃上清,每管加入 1.5 ml PBS 混匀。离心 5 min 后弃上清,重复 1 次,0.5 ml PBS 重悬细胞,流式细胞仪检测。CD4⁺CD25⁺CD127⁻ 细胞即为 Treg。

1.3.2 流式细胞仪检测 Th17:取外周静脉血 5 ml,与等量 RPMI1640 培养基混匀,加入 5 μ l 刺激剂,37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 培养箱培养 4~6 h 进行淋巴细胞刺激及高尔基体蛋白转运抑制。取出刺激后的细胞混匀,加入抗 CD3 单克隆抗体(单抗)10 μ l 和 CD4 单抗 20 μ l,避光孵育 20 min 以标记细胞膜表面 CD3、CD4,加破膜固定剂 1,收集细胞等分为两管,测定管加入 IL-17A 单抗 5 μ l,同型对照管加入内对照抗体(IgG1 PE)5 μ l,室温避光孵育 30 min,加入 2 ml 磷酸盐缓冲液(PBS)混匀,离心 5 min,弃上清,标记细胞内 IL-17 及内对照抗体,流式细胞仪检测。

1.3.3 流式细胞仪检测 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达率:CD14⁺HLA-DR 管及阴性对照管各取 100 μ l 血样,加入 10 μ l CD14-PC5,再加入 10 μ l HLA-DR- 异硫氰酸荧光素(FITC)及同型对照,室温避光染色 15 min,加 500 μ l 溶血素,溶血 15 min,再加 500 μ l PBS,4 $^{\circ}$ C 保存,24 h 内上机检测 HLA-DR 表达率,所得数据经 EXP OS32 ACD 软件获取和分析。

1.3.4 Th17 相关细胞因子 IL-17、IL-6 以及 Treg 相关细胞因子 IL-10 的检测:应用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测 IL-17、IL-6、IL-10 水平,操作按试剂盒(美国 Biosource 公司)说明书步骤进行。

1.4 统计学分析:全部数据采用 SAS 9.0 统计软件进行统计分析,数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

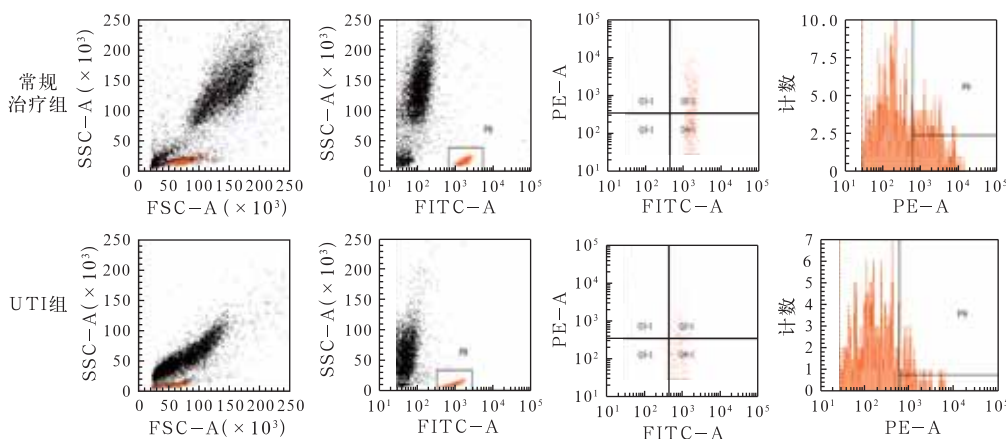
2.1 两组治疗前后各检测指标的变化比较(表 1;图 1~3):两组治疗后 Treg、Th17、Treg/Th17 比值及 IL-17、IL-6、IL-10 表达水平均明显降低,HLA-DR 表达水平明显升高,且 UTI 组较常规治疗组作用更为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 UTI 对严重脓毒症患者免疫调节细胞、HLA-DR 表达率和炎症因子水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17 比值	HLA-DR(%)	IL-17 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
常规治疗组	治疗前	30	12.54 $\pm$ 1.68	5.01 $\pm$ 0.56	2.95 $\pm$ 0.33	27.49 $\pm$ 4.86	120.70 $\pm$ 14.53	36.02 $\pm$ 6.36	42.42 $\pm$ 7.09
	治疗后	30	11.83 $\pm$ 1.30	4.42 $\pm$ 0.35 ^a	2.82 $\pm$ 0.29	36.44 $\pm$ 8.14 ^a	118.20 $\pm$ 15.97	29.27 $\pm$ 8.13 ^a	37.34 $\pm$ 8.49 ^b
UTI 组	治疗前	30	12.45 $\pm$ 1.68	4.99 $\pm$ 0.51	2.90 $\pm$ 0.31	26.15 $\pm$ 4.41	116.16 $\pm$ 15.79	36.13 $\pm$ 6.44	42.74 $\pm$ 7.11
	治疗后	30	9.05 $\pm$ 1.27 ^{ac}	3.20 $\pm$ 0.33 ^{ac}	2.22 $\pm$ 0.28 ^{ac}	49.34 $\pm$ 11.34 ^{ac}	98.35 $\pm$ 12.23 ^{ac}	24.17 $\pm$ 6.72 ^{ac}	33.17 $\pm$ 7.24 ^{ad}

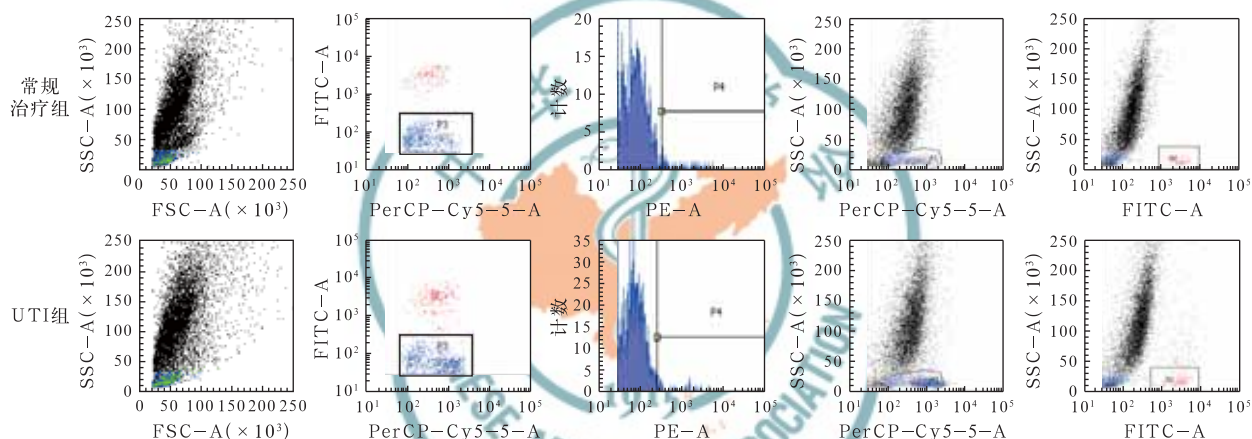
注:UTI:乌司他丁,HLA-DR:人白细胞 DR 抗原,Treg:调节性 T 细胞,Th17:辅助性 T 细胞 17,IL-17、-6、-10:白细胞介素 -17、-6、-10;

与本组治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与常规治疗组同期比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$



注:UTI:乌司他丁,Treg:调节性 T 细胞,SSC:以侧向散射光设门,FSC:以前向散射光设门,FITC:异硫氰酸荧光素,PE:藻红蛋白

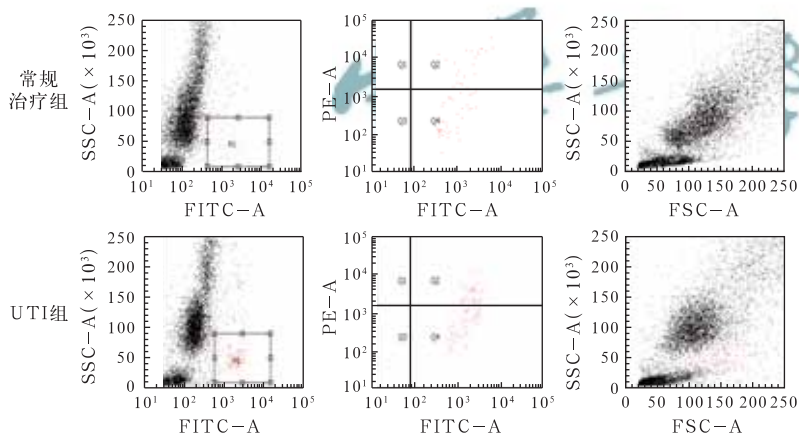
图 1 流式细胞仪检测常规治疗与 UTI 干预两组严重脓毒症患者 Treg 水平



注:UTI:乌司他丁,Th17:辅助性 T 细胞 17,SSC:以侧向散射光设门,FSC:以前向散射光设门,FITC:异硫氰酸荧光素,PE:藻红蛋白,

PerCP-Cy5:多甲藻黄素-叶绿素-蛋白质耦联物

图 2 流式细胞仪检测常规治疗与 UTI 干预两组严重脓毒症患者 Th17 水平



注:UTI:乌司他丁,HLA-DR:人白细胞 DR 抗原,SSC:以侧向散射光设门,

FITC:异硫氰酸荧光素,PE:藻红蛋白,FSC:以前向散射光设门

图 3 流式细胞仪检测常规治疗与 UTI 干预两组严重脓毒症患者 HLA-DR 水平

3 讨论

脓毒症发病率逐年升高,为 ICU 的最常见死亡原因之一,炎症反应及细胞免疫是参与脓毒症发生发展的两个关键环节。脓毒症早期感染因素激活机体单核/巨噬细胞系统及其他炎症反应细胞,产生并释放大量炎症介质,导致强烈的促炎及抗炎反应,后期则出现免疫功能紊乱^[8]。

近年有研究表明,免疫调节细胞 Treg、Th17 通过接触机制及释放炎症介质分别起到抗炎及促炎作用,其互相依存、抑制,维持平衡状态,本课题组前期的研究及其他国内外研究均发现,

二者的表达失衡参与了脓毒症免疫功能紊乱的发生^[9-11],被认为是脓毒症发病的关键环节。

Treg 表达叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3)主要

2.2 两组 28 d 病死率比较:UTI 组患者 28 d 病死率较常规治疗组有下降趋势,但差异无统计学意义(18.2%比 20.1%, $P>0.05$)。

是通过接触抑制来发挥其抗炎作用,同时又可释放抗炎因子 IL-10,并通过多种途径抑制淋巴细胞反应。IL-10 是主要的抗炎因子,高水平的 IL-10 及 IL-10/肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是严重脓毒症患者死亡的独立危险因素。严重脓毒性休克患者早期 IL-10 水平可反映免疫麻痹及疾病的危重程度^[12]。Th17 表达维甲酸相关孤儿受体 γ t (ROR γ t),通过分泌 IL-17、TNF- α 及 IL-6 而发挥促炎反应。IL-17 为强烈的促炎因子,它可以提高 TNF- γ 及 IL-6 的水平;敲除 IL-17 基因后,脓毒症小鼠的存活率可自 10% 提升至 60%^[13]。IL-6 是诱导幼稚免疫细胞向 Th17 细胞分化的关键因素。国内研究发现,应用抗 IL-6 受体单抗阻断脓毒症大鼠的 IL-6 功能,可以抑制 Th17 的分化,提高脓毒症大鼠的生存率^[14]。由此可见,Th17、Treg 以及与其相关炎症介质 IL-17、IL-6、IL-10 相互影响,相互抑制,共同参与了脓毒症的发病过程。

UTI 为尿胰蛋白酶抑制剂,可起到清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用,并且能提高淋巴细胞,尤其是自然杀伤细胞(NK 细胞)和 B 细胞的数量及活性,进而改善机体的免疫功能。陈子盛等^[15]研究发现,UTI 与胸腺肽联合治疗脓毒症患者,能明显改善其免疫状态,修复促炎/抗炎失衡,降低急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分,缩短 ICU 机械通气时间。寇秋野等^[16]研究发现,UTI 能显著抑制晚期炎症介质高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的释放。本课题组前期的系列研究发现,脓毒症患者外周血 Treg 及 Th17 表达率及促炎介质 IL-17、IL-6 和抗炎介质 IL-10 的表达均明显升高,机体存在强烈的促炎和抗炎反应,并且 Treg、Th17 两种免疫细胞升高的程度不同,以 Treg 的表达升高更为显著,尤其到了严重脓毒症阶段,Treg/Th17 显著升高,比例失调,出现细胞免疫麻痹,HLA-DR 表达降低^[5,10-11]。

当机体发生强烈的促炎反应时,体内 Th17 表达增加,抗感染免疫反应及清除病原体的能力增强,这是机体的代偿防御反应。脓毒症患者 Th17 表达显著增加^[11]。在机体发生促炎反应的同时,会代偿性出现抗炎反应,Th17 升高的同时 Treg 亦代偿性升高。Treg 通过细胞接触机制和释放细胞因子作用于效应 T 细胞,发生免疫抑制,影响 Th1/Th2/Th17 的极化,决定着炎症反应的不同结局^[17]。研究表明,Treg 的异常升高直接导致淋巴细胞增殖能力下降,是严重脓毒症患者发生免疫麻痹的一个重要机制^[18]。本课题

组前期的研究表明,脓毒症患者 Treg 表达明显升高,并且和细胞免疫呈负相关^[10];同时发现,Treg 与 APACHE II 评分呈正相关,与 HLA-DR 表达率呈负相关,随病情加重,Treg 逐渐升高,HLA-DR 表达逐渐下降,免疫功能逐渐下降,机体出现免疫麻痹^[5]。已有多项研究表明 Treg/Th17 失衡与自身免疫疾病及慢性炎症急性发作关系密切。Treg/Th17 正常参考值为 1.5 ~ 2.4,可以反映炎症状态,其升高提示抗炎反应占优势,降低提示促炎反应占优势,二者失衡可引发多种疾病^[19]。Favre 等^[20]发现,Treg/Th17 的失衡预示炎症性疾病恶化。本课题组前期的研究发现,严重脓毒症患者 Treg/Th17 失衡,以抗炎反应占优势,表现为随着炎症反应的启动,脓毒症患者 Th17 的表达明显升高,继之作为代偿反应的 Treg 亦显著升高,到了严重脓毒症阶段则出现 Treg/Th17 的失衡,抗炎反应占优势,最终导致细胞免疫紊乱,病死率大大增加^[5]。本研究发现,与常规治疗组相比,UTI 组能更有效地降低 Treg、Th17 表达,使 Treg/Th17 比值降低并趋于正常化;且能改善患者细胞免疫状态,升高 HLA-DR 表达。说明 UTI 可以通过下调严重脓毒症患者的 Treg 和 Th17 表达,纠正 Treg/Th17 失衡,提高 HLA-DR 表达,改善严重脓毒症患者的细胞免疫状态。

脓毒症的本质为促炎介质的“瀑布样”释放,导致代偿性抗炎介质的释放,强烈的促炎和抗炎反应相抗衡,一旦抗炎介质释放失控,则导致机体免疫紊乱。若能控制促炎介质的释放,则有可能改善严重脓毒症患者的炎症反应。本研究还发现,UTI 可有效降低炎症介质 IL-17、IL-6、IL-10 的表达,表明 UTI 可下调促炎反应,中断炎症反应的恶性循环。炎症介质亦参与 Th17 和 Treg 的分化过程,当机体处在稳定状态或无炎症损伤的情况下,免疫系统产生的转化生长因子- β (TGF- β) 抑制着效应 T 细胞增殖,诱导 Foxp3⁺ Treg 细胞,从而维持机体的免疫耐受。但当存在感染或炎症时,急性期蛋白 IL-6 大量产生,抑制了 Treg 细胞的增殖,与 TGF- β 共同诱导 Th17 细胞分化,从而介导了前炎症反应。但随着病情进展,Th17 过度表达,机体则通过 TGF 上调 Treg 数量或功能,以抑制过度的抗感染免疫反应,但过度抑制则引起激发性免疫抑制^[21-22]。UTI 亦有可能通过此炎症介质途径调节 Th17/Treg 的平衡。

既往研究表明 UTI 可提高淋巴细胞,尤其是 NK 细胞和 B 细胞的数量和活性,增强机体免疫功能,改善患者预后^[23],其机制可能与 UTI 影响患者

的细胞因子水平,抑制氧自由基的生成,稳定溶酶体膜,改善微循环和组织灌注及减少再灌注损伤等作用有关。但我们认为,更主要的是因为 UTI 能调节严重脓毒症患者的细胞免疫功能,减轻严重的免疫麻痹,从而改善严重脓毒症患者的预后。

参考文献

- [1] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004, 30:580-588.
- [2] Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, et al. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med*, 2003, 29:1464-1471.
- [3] 张莹, 姚咏明. 调节性 T 细胞与脓毒症关系的研究进展. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:695-697.
- [4] Dong C. Differentiation and function of pro-inflammatory Th17 cells. *Microbes Infect*, 2009, 11:584-588.
- [5] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. Treg/Th17 失衡在脓毒症发病机制中的作用. *中国病理生理杂志*, 2011, 27:2411-2413, 2422.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003, 31:1250-1256.
- [7] 姚咏明, 黄立峰, 林洪远. 《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要. *中国危重病急救医学*, 2008, 20:135-138.
- [8] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调节治疗的新思路. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:67-69.
- [9] Monneret G, Debard AL, Venet F, et al. Marked elevation of human circulating CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit Care Med*, 2003, 31:2068-2071.
- [10] 张丽娜, 吴铁军, 刘志军. 脓毒症患者血中 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞水平检测的临床意义. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9:416-418.
- [11] 亢翠翠, 吴铁军, 张保军. 脓毒症患者外周血中 Th17 细胞检测及意义. *中国急救医学*, 2011, 31:835-837.
- [12] van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, et al. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*, 1998, 351:950-953.
- [13] McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*, 2006, 27:17-23.
- [14] 武华栋, 周荣斌. 抗 IL-6R 单克隆抗体对脓毒症大鼠的保护机制研究. *中国急救医学*, 2011, 31:218-220.
- [15] 陈子盛, 傅应云, 林少雄, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 α_1 治疗对脓毒症患者疗效的荟萃分析. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19:16-20.
- [16] 寇秋野, 杨祖立, 管向东, 等. 乌司他丁对脓毒症大鼠血浆高迁移率蛋白 B1 水平的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16:103-105.
- [17] 张莹, 姚咏明, 盛志勇. 调节性 T 细胞研究进展. *生理科学进展*, 2007, 38:83-88.
- [18] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med*, 2009, 35:678-686.
- [19] Baecher-Allan C, Hafler DA. Human regulatory T cells and their role in autoimmune disease. *Immunol Rev*, 2006, 212:203-216.
- [20] Favre D, Lederer S, Kanwar B, et al. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog*, 2009, 5:e1000295.
- [21] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6:1133-1141.
- [22] 施荣, 熊旭东, 李淑芳. 乌司他丁调控脓毒症大鼠 TNF- α 与 IL-6 及 IL-10 水平的研究. *抗感染药学*, 2009, 6:16-19.
- [23] 苏磊, 孟繁魁, 唐柚青, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 α_1 对脓毒症患者免疫调节的临床疗效观察. *中国危重病急救医学*, 2009, 21:147-150.

(收稿日期:2013-01-21)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

单独应用血管加压素能使脓毒性休克患者的平均动脉压达到预期目标

脓毒症救治指南建议使用去甲肾上腺素(NE)或多巴胺作为治疗脓毒性休克患者的首选血管活性药物,而将血管加压素作为一种辅助性血管活性药物。最近,美国学者进行了一项回顾性研究,旨在评价单独应用血管加压素能否使脓毒性休克患者的平均动脉压(MAP)达到预期目标。研究人员共收集评价了 130 例单独应用 NE(65 例)或血管加压素(65 例)作为血管活性药物的脓毒性休克患者,主要评价指标为脓毒性休克发病 6 h MAP 达到预期目标的情况。结果显示:血管加压素治疗组 6 h MAP 达到预期目标者占 63% [95% 可信区间(95% CI)为 51% ~ 75%], 而 NE 治疗组占 67.7% (95% CI 为 56% ~ 79%), 两组间无统计学差异。同样,血管加压素治疗组和 NE 治疗组患者间 MAP[(75 ± 9.6) mm Hg、(76.0 ± 8.2) mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa, $P = 0.06$] 和治疗前后 MAP 的差值[(14.1 ± 8.4) mm Hg、(15.1 ± 9.1) mm Hg, $P = 0.6$] 均无统计学差异。因此,研究人员认为,与 NE 一样,血管加压素也能使脓毒性休克患者的 MAP 达到预期目标。

罗红敏, 胡森, 编译自《Ann Pharmacother》, 2013-02-27(电子版)

白细胞介素-7 能恢复脓毒症患者的淋巴细胞功能

脓毒症是导致危重患者死亡的重要原因之一,而有研究表明,脓毒症患者存在淋巴细胞功能障碍,导致其院内感染发生率及病死率明显增高。白细胞介素-7(IL-7)能够激活淋巴细胞功能,为此,法国学者进行了一项研究,旨在评价人重组 IL-7(rhIL-7)对脓毒症患者的疗效。研究人员检测了健康者及脓毒症患者血浆中 IL-7、可溶性受体 α 链(可溶性 CD127)的浓度及外周血 CD4⁺CD8⁺ 淋巴细胞 CD127 的蛋白水平;并通过体外实验观察 rhIL-7 刺激对脓毒症患者淋巴细胞功能的影响。结果发现,脓毒症患者 IL-7 信号通路(血浆 IL-7、可溶性 CD127 浓度及细胞中 CD127 的蛋白水平)无明显的改变,处于可激活状态;更重要的是,用 rhIL-7 体外刺激脓毒症患者淋巴细胞后,其功能明显得到改善。该研究结果为 rhIL-7 临床试验的开展提供了理论依据。

罗红敏, 胡森, 编译自《J Immunol》, 2012, 189(10): 5073-5081