·综述·

CD147 与急性肺损伤的研究进展

许才明 陈海龙

急性肺损伤(ALI)是重症监护病房(ICU)最常见的急危重症,由肺内外各种因素引起肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞损伤,造成急性肺水肿,导致顽固性低氧血症,甚者并发严重呼吸衰竭;ALI 以严重感染、创伤、输血、休克等为主要病因,但 ALI 的根本病因是机体抗炎 / 促炎系统平衡失调,炎性细胞激活使细胞因子、炎症介质失控性释放,引发肺部过度炎症反应[1]。随着现代医学的进步,ALI 的预后已有明显改善,但病死率仍高达 30%~50%[2]。

近年来研究显示,CD147 在机体抗炎 / 促炎系统中扮演着重要的角色,如参与炎性细胞的趋化迁移,抑制炎性细胞凋亡,增加炎症因子的释放,促进炎症反应的发生发展,导致机体组织的损伤;此外,CD147 还可以参与刺激成纤维细胞、炎性细胞〔单核 / 巨噬细胞、中性粒细胞(PMN)〕、血管内皮细胞等分泌基质金属蛋白酶(MMP),进而降解肺血管内皮细胞基底膜和肺间质的成分,导致炎性细胞向肺泡腔浸润,造成急性肺水肿,加重肺损伤程度。因此我们推测,CD147 可能是一个很好的 ALI 治疗靶点,本文就 CD147 与 ALI 的关系进行以下论述。

1 CD147 分子的功能和结构

CD147 分子是一种细胞黏附分子,广泛表达于各种细胞表面。CD147 最早是从肺癌细胞中提取分离出来的,后来发现其可以激活周围成纤维细胞产生 MMP,因此被命名为细胞外基质金属蛋白酶诱导物。在多年来的研究中,学者们根据 CD147 的组织来源及其功能赋予了其不同的命名[3],直到第六届人类白细胞分化抗原协作组会议将其命名统一为白细胞分化抗原 147,即 CD147 分子,归为内皮细胞组。CD147 这一单次跨膜的糖蛋白分子,基因定位在 19 号染色体上,该基因的长度大约为 117 kb,N 端由大约 115 个核苷酸组成了该基因的非编码区,其编码区可以编码 269 个氨基酸,包括 N 端信号肽、N 端的胞外区域、中间的跨膜区域和 C 端的胞内区域[4]。CD147 的细胞外含有 3 个 N- 糖基化天冬酰胺序列,可以通过糖基化修饰形成低糖基化和高糖基化两种形式,其中高糖型 CD147 与 MMP 生成有关[5]。CD147 细胞外 N 端第一个 Ig 结构域具有激活 MMP 的活性,第二个 Ig 结构域与小窝蛋白 -1(caveolin-1)结合可以抑制低糖型 CD147 的自我聚集和高糖基化,从而抑制 CD147 的活性[6]。CD147 可以与其他相关蛋白如整合素 α3β1、α6β1、环胞霉素 A/B(CyPA/B)等相互结合形成复合物,进而共同传递信号,调节生理功能[7]。

DOI:10.3760/cma. j. issn.2095-4352. 2013. 12.019

基金项目:国家自然科学基金(81173452)

作者单位:116601 辽宁,大连医科大学附属第一医院普外科

通信作者:陈海龙,Email:hailongchen2013@163.com

2 CD147 介导 MMP 分泌在 ALI 中的作用

MMP 作为内源性 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 依赖型蛋白水解酶家族的一员,能特异性降解细胞基底膜中Ⅳ型胶原、弹性蛋白,从而破坏基底膜,改变肺泡毛细血管通透性,促进炎症过程中炎性细胞的迁移以及细胞外基质(ECM)的重建, 在 ALI 的发病过程中发挥重要作用[8-9]。而 CD147 作为 MMP 大量释放的一个诱导因素, 也可能表达并参与了 ALI 的发病过程。其中,MMP-2 和 MMP-9 是 MMP 中降解细胞基底膜的主要酶类,它们的分泌和激活可以降解血管内皮细胞外基底膜中的主要成分,破坏组织天然的屏障,促进炎性细胞的迁移,加剧炎症反应;机体发生炎症反应时,在炎症因子刺激下,CD147 在血管内皮细胞、炎性细胞中不仅自身表达增加, 而且能诱导包括 MMP-2 和 MMP-9 在内的多种 MMP 的分泌及激活[10],因此我们推测, 在 ALI 中 CD147 通过 MMP 广泛破坏肺组织完整结构,进而加重肺水肿和炎症反应进程。在博莱霉素所致肺损伤[11]和机械通气所致肺损伤[12-13]动物模型的肺组织及支气管肺泡灌洗液(BALF)中,CD147 均表达增加,并能促进 MMP 的表达, 在吸烟所致肺损伤患者中也证实了这一点[14]。近来研究显示, 高氧所致肺损伤动物模型的肺组织 MMP-2、MMP-9 及 CD147 均表达增高, MMP 通过降解 ECM 在高氧所致 ALI 中发挥重要作用[9,15]。因此,CD147 的表达上调可以通过促进 MMP 的表达在 ALI 中发挥作用。CD147 刺激 MMP 表达的细胞信号通路依然尚未完全明确。有研究显示,CD147 通过激活丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)的 p38 通路,进而诱导成纤维细胞 MMP-1 的表达上调; 在肝癌细胞株中,CD147 通过激活磷脂酰肌醇 -3 激酶(PI3K⁻)Ca^{2+} 、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路来促进 MMP 的表达[16-18]。另外,在类风湿性关节炎的研究中,CD147 则通过激活 ERK1/2 及 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的 MAPK 通路诱导人单核细胞(THP-1 细胞)MMP-9 的表达[19]。还有研究显示,肺损伤修复时 MMP 的表达逐渐减弱, 可能与细胞表达金属蛋白酶抑制剂有关[20],也可能是 CD147 表达下调、诱导作用降低所致,从而促进了肺损伤的修复过程。这可能为 ALI 的临床治疗提供了新思路。

3 CD147 参与炎性细胞的作用

白细胞的迁移、聚集是急性炎症过程中的重要环节,主要由有趋化功能的细胞因子所介导。CyPA 正是一类具有趋化功能的蛋白,有炎症反应时也可以分泌到细胞外,对 PMN、单核 / 巨噬细胞、嗜酸粒细胞、T 淋巴细胞起趋化作用[21]。CD147 作为 CyPA 的主要信号受体之一, 在炎症反应 CyPA 介导的细胞信号转导和趋化作用中起着重要作用[22]。在机体发生严重炎症反应的过程中,炎性细胞表面的 CD147 分子表

达水平显著上调；胞外区的第 180 个和第 181 个氨基酸残基是 CD147 分子参与介导细胞信号转导及趋化的结合位点，该位点与 CyPA 残基相结合后形成的复合物，能导致 Ca^{2+} 通道大量开放，进而使细胞的 Ca^{2+} 浓度显著增高，促进炎性细胞的趋化[21,23]。最近研究证实，CyPA 的抑制剂（CsA）、CD147 抗体均可以阻断 CD147-CyPA 对 Ca^{2+} 运动的调节[19]，进一步表明 CD147 可能通过这一通路参与炎性细胞的趋化调节。

3.1　CD147 与 PMN：ALI 所引起的过度炎症反应是一个多因素、多环节的病理过程，PMN 通过聚集、黏附等活动激发并促进了炎症反应的发生发展，而其中 PMN 在肺内聚集是 ALI 发病的最初环节。浸润到肺泡腔中的 PMN 被活化，通过释放白细胞介素 -1（IL-1）、肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）等促炎因子启动炎症反应的级联反应[24]，引发“呼吸爆发”，进而损伤肺组织。去除肺泡腔内 PMN 的聚集，可以明显减轻肺损伤的程度[25]。在内毒素性 ALI 小鼠模型中，外周循环 PMN 表面及肺泡 PMN 表面 CD147 均表达上调；且肺泡 PMN 表面 CD147 的表达水平较循环 PMN 略微下调[26]。提示可能是由于 PMN 浸润到肺泡后 CD147 表达下调，进一步表明 CD147 是 PMN 趋化的重要因素。体外实验中，利用 CD147 抗体或者 CsA 均可降低组织 PMN 数量达 50%，减轻肺损伤的程度；且两者联合使用时，对 PMN 趋化浸润抑制作用只比这两者单独使用的效果轻微增加[26]，说明 CypA 是通过与 PMN 表面的 CD147 分子结合，使 PMN 的趋化迁移，促进炎症反应的发生发展，加重内毒素性 ALI 小鼠模型的肺损伤程度。在急性胰腺炎肺损伤模型中，外周血 PMN 表面 CD147 通过与 CyPA 相互结合，可以促进连锁凋亡抑制蛋白（XIAP）的表达，抑制 PMN 凋亡[27]，增加炎症因子的释放，加重肺组织损伤。因此，CD147 在 ALI 中不仅可以促进 PMN 向 ALI 肺泡腔趋化，还可抑制 PMN 的凋亡。

3.2　CD147 与单核 / 巨噬细胞：有研究显示，CyPA-CD147 除了能促进单核 / 巨噬细胞向炎症部位趋化之外，还能促进其表达 MMP-9、IL-6 和 TNF-α 等细胞因子[28-29]，而这些因子不仅可以启动炎症级联反应，还可增加炎症反应部位血管内皮黏附分子的表达，促进 PMN 迁移至肺泡内，而聚集的 PMN 激活后产生“呼吸爆发”，则可损伤肺组织。有研究显示，在活性氧（ROS）的刺激下，单核 / 巨噬细胞的 CyPA-CD147 促炎细胞信号通路可以被激活[29]。由于“呼吸爆发”导致 ALI 肺组织产生大量的氧自由基，从而可能激活这一通路，进一步促进炎症反应的发展，形成一个恶性循环。所以我们有理由相信，单核 / 巨噬细胞表面的 CD147 可以通过促进趋化因子和炎症因子的表达，在 ALI 炎症反应的发展中起一定的作用。

4　CD147 介导血管内皮生长因子（VEGF）在 ALI 中的作用

目前研究 CD147 介导 VEGF 在肿瘤血管新生中的作用较多，CD147 可以增加 VEGF 的表达，从而促进肿瘤血管的新生，加快肿瘤的转移浸润[30]。利用 RNA 干扰技术沉默 Hca-F 肝癌细胞 CD147 基因的表达[31]，则 VEGF-A 的转录和表达也明显受抑制，进一步表明 VEGF 的表达受 CD147 的调节。在类风湿性关节炎的研究中也证实，CD147 可以通过 PI3K-Akt 信号途径调节成纤维滑膜样细胞 VEGF 的表达[32]，此外，在活化的人脐静脉内皮细胞（HUVEC）中 CD147 表达上调的同时也伴有 VEGF 表达上调[33]，这些研究表明两者的表达具有密切相关性。有研究证实肺组织 CD147 的表达和 VEGF 的表达也具有密切相关性[34]，所以我们推测 CD147 在肺组织中也可以促进 VEGF 的表达。而 VEGF 在肺组织的表达可以通过开启细胞内囊泡滤器之间的窗口，增加肺毛细血管通透性[35]，促进肺水肿，加重肺损伤。因此，ALI 中 CD147 的表达上调很有可能通过上调 VEGF 表达，从而促进 ALI 早期的发生发展。

5　CD147 与激酶、核转录因子-κB（NF-κB）

CD147 可以通过与 CyPA 结合，激活 3 个主要的 MAPK 家族信号通路[29]，其中 p38MAPK 是 MAPK 家族中调控炎症反应信号的最主要成员，活化的 p38MAPK 可以导致促炎因子的生成，诱导环氧化酶 -2（COX-2）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、IL-8 和血管细胞黏附分子 -1（VCAM-1）的表达以及多形核白细胞黏附、“呼吸爆发” 和弹性蛋白酶的释放，从而引起失控性炎症反应[36-37]。有研究表明，肺组织中 CD147 的表达可以活化 p38MAPK 细胞信号转导通路[7]，而激活 p38MAPK 细胞信号转导通路可以加重 ALI 中的炎症反应[38-40]；利用阻断剂阻断 p38MAPK 则可以相应减轻炎症反应，改善 ALI 程度[38-40]。此外多项研究表明，CD147 可以通过 MAPK 信号通路激活 NF-κB [19,29]，而 NF-κB 是一类重要的转录因子，参与调控多种炎症因子〔TNF-α、β- 干扰素（IFN-β）、IL-6、IL-1β 等〕、趋化因子（IL-8 等）、黏附分子（E- 选择素、细胞间黏附分子 -1、血管内皮细胞黏附分子等）以及蛋白酶（MMP、COX-2、磷脂酶 A_2、iNOS 等）的基因表达[29,41-44]，从而促进炎症反应的发生发展。在急性胰腺炎肺损伤模型中证实，阻断 NF-κB 的激活可以明显改善肺损伤的程度[45-46]。此外有研究利用 RNA 干扰沉默 NF-κB 基因活化也可以降低由于细胞因子或内毒素引起的炎症损伤[47]。张丽娜等[48]通过腺病毒转载的 NF-κB 抑制因子基因抑制 NF-κB 的活化，也证实了可以减少肺水肿的程度，从而减轻肺损伤。所以，我们有理由相信，炎性细胞表面的 CD147 可以通过 p38MARK 通路和 NF-κB 通路，在 ALI 的发生发展中起一定的作用。

6　展　望

目前，临床工作中尚无针对 ALI 的特效药物及特效疗法。在 ALI 发生发展的病理过程中 CD147 分子具有一定的促进作用，随着对 ALI 发病机制研究的不断深入，CD147 作为研究靶点可能为 ALI 的有效治疗提供广阔的前景。CD147 不仅可以促进 MMP 的表达和炎性细胞的趋化，还可能通过促进 VEGF 的表达，从而加重肺组织的损伤。因此靶向抑制 CD147 表达可能在 ALI 的治疗中起重要作用。此外，目前研究发现，CD147 的糖基化与其分泌 MMP 功能相关，因此我们可以从 CD147 的糖基化出发，着手研究如何抑制 MMP 的表达，其中可以通过促进小窝蛋白 -1 与 CD147 的结合，从而抑制 CD147 糖基化，降低其诱导 MMP 的功能，减轻肺损伤的程

度。CD147 在 ALI 中的信号转导通路的作用机制尚未完全明确，还有待深入研究，其信号通路的激活在 ALI 的发生发展中可能扮演重要的角色，因此深入研究 CD147 在 ALI 的信号通路中的作用可能为 ALI 治疗提供新方向。

参考文献

[1] Matthay MA，Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome：pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol，2011，6：147–163.
[2] Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. Arch Pathol Lab Med，2010，134：719–727.
[3] Seulberger H，Unger CM，Risau W. HT7，Neurothelin，Basigin，gp42 and OX–47—many names for one developmentally regulated immuno–globulin–like surface glycoprotein on blood–brain barrier endothelium，epithelial tissue barriers and neurons. Neurosci Lett，1992，140：93–97.
[4] Agrawal SM，Yong VW. The many faces of EMMPRIN—roles in neuroinflammation. Biochim Biophys Acta，2011，1812：213–219.
[5] Sun J，Hemler ME. Regulation of MMP–1 and MMP–2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions. Cancer Res，2001，61：2276–2281.
[6] Tang W，Hemler ME. Caveolin–1 regulates matrix metalloproteinases–1 induction and CD147/EMMPRIN cell surface clustering. J Biol Chem，2004，279：11112–11118.
[7] 赵婧，赵云富. CD147 与炎症性疾病的关系. 生命的化学，2012，32：376–380.
[8] 李旭，郑振，马晓春. 肝素对急性肺损伤大鼠基质金属蛋白酶 2 和 9 活性的影响. 中国危重病急救医学，2012，24：608–611.
[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，2006，18：449–451.
[10] Pardo A，Selman M，Ridge K，et al. Increased expression of gelatinases and collagenase in rat lungs exposed to 100% oxygen. Am J Respir Crit Care Med，1996，154：1067–1075.
[11] Betsuyaku T，Kadomatsu K，Griffin GL，et al. Increased basigin in bleomycin–induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol，2003，28：600–606.
[12] Foda HD，Rollo EE，Drews M，et al. Ventilator–induced lung injury upregulates and activates gelatinases and EMMPRIN：attenuation by the synthetic matrix metalloproteinase inhibitor，Prinomastat（AG3340）. Am J Respir Cell Mol Biol，2001，25：717–724.
[13] Haseneen NA，Vaday GG，Zucker S，et al. Mechanical stretch induces MMP–2 release and activation in lung endothelium：role of EMMPRIN. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2003，284：L541–547.
[14] Betsuyaku T，Tanino M，Nagai K，et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer is increased in smokers' bronchoalveolar lavage fluid. Am J Respir Crit Care Med，2003，168：222–227.
[15] 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，2008，20：597–600.
[16] Xu HY，Qian AR，Shang P，et al. siRNA targeted against HAb18G/CD147 inhibits MMP–2 secretion，actin and FAK expression in hepatocellular carcinoma cell line via ERK1/2 pathway. Cancer Lett，2007，247：336–344.
[17] Tang J，Wu YM，Zhao P，et al. Overexpression of HAb18G/CD147 promotes invasion and metastasis via alpha3beta1 integrin mediated FAK–paxillin and FAK–PI3K–Ca^{2+} pathways. Cell Mol Life Sci，2008，65：2933–2942.
[18] Dai JY，Dou KF，Wang CH，et al. The interaction of HAb18G/CD147 with integrin alpha6beta1 and its implications for the invasion potential of human hepatoma cells. BMC Cancer，2009，9：337.
[19] Yang Y，Lu N，Zhou J，et al. Cyclophilin A up–regulates MMP–9 expression and adhesion of monocytes/macrophages via CD147 signalling pathway in rheumatoid arthritis. Rheumatology（Oxford），2008，47：1299–1310.
[20] 唐四元，周建华，管荼香. MMP–2、MMP–9 蛋白在肺组织损伤修复中的表达. 实用预防医学，2003，10：462–465.
[21] Koch AE，Kunkel SL，Burrows JC，et al. Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL–8. J Immunol，1991，147：2187–2195.
[22] Gwinn WM，Damsker JM，Falahati R，et al. Novel approach to inhibit asthma–mediated lung inflammation using anti–CD147 intervention. J Immunol，2006，177：4870–4879.
[23] 胡劲松. HAb18G/CD147 分子调控 T 细胞活化与免疫突触形成. 西安：第四军医大学，2008.
[24] Bastarache JA，Sebag SC，Grove BS，et al. Interferon–γ and tumor necrosis factor–α act synergistically to up–regulate tissue factor in alveolar epithelial cells. Exp Lung Res，2011，37：509–517.
[25] Fujino N，Kubo H，Suzuki T，et al. Administration of a specific inhibitor of neutrophil elastase attenuates pulmonary fibrosis after acute lung injury in mice. Exp Lung Res，2012，38：28–36.
[26] Arora K，Gwinn WM，Bower MA，et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses. J Immunol，2005，175：517–522.
[27] 廖立秋. CyPA 在重症急性胰腺炎中的作用及机制研究. 长沙：中南大学，2009.
[28] Ge H，Zhang JF，Guo BS，et al. Resveratrol inhibits macrophage expression of EMMPRIN by activating PPARgamma. Vascul Pharmacol，2007，46：114–121.
[29] Yuan W，Ge H，He B. Pro–inflammatory activities induced by CyPA–EMMPRIN interaction in monocytes. Atherosclerosis，2010，213：415–421.
[30] Chen X，Lin J，Kanekura T，et al. A small interfering CD147–targeting RNA inhibited the proliferation，invasiveness，and metastatic activity of malignant melanoma. Cancer Res，2006，66：11323–11330.
[31] Jia L，Cao J，Wei W，et al. CD147 depletion down–regulates matrix metalloproteinase–11，vascular endothelial growth factor–A expression and the lymphatic metastasis potential of murine hepatocarcinoma Hca–F cells. Int J Biochem Cell Biol，2007，39：2135–2142.
[32] Wang CH，Yao H，Chen LN，et al. CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia–inducible transcription factor 1α–mediated pathway in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum，2012，64：1818–1827.
[33] Chen Y，Zhang H，Gou X，et al. Upregulation of HAb18G/CD147 in activated human umbilical vein endothelial cells enhances the angiogenesis. Cancer Lett，2009，278：113–121.
[34] 孙鹏. CD147、VEGF 在肺腺癌的表达与 CT 征象的相关性研究. 北京：中国人民解放军军事医学科学院，2009.
[35] Feng D，Nagy JA，Hipp J，et al. Vesiculo–vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor，histamine，and serotonin. J Exp Med，1996，183：1981–1986.
[36] 马李杰，李王平，金发光. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展. 中华肺部疾病杂志（电子版），2013，6：65–68.
[37] 冯丹，姚尚龙，尚游，等. 大鼠机械通气所致肺损伤时 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路的激活. 中国危重病急救医学，2007，19：77–80.
[38] Li J，He J，Yu C. Chitosan oligosaccharide inhibits LPS–induced apoptosis of vascular endothelial cells through the BKCa channel and the p38 signaling pathway. Int J Mol Med，2012，30：157–164.
[39] Zhang G，He JL，Xie XY，et al. LPS–induced iNOS expression in N9 microglial cells is suppressed by geniposide via ERK，p38 and nuclear factor–κB signaling pathways. Int J Mol Med，2012，30：561–568.

［40］ 成勤，陈龙，刘功俭. p38MAPK 信号转导通路在大鼠内毒素性急性肺损伤中的作用. 中华麻醉学杂志，2011，31：112-114.
［41］ Brown KD，Claudio E，Siebenlist U. The roles of the classical and alternative nuclear factor-kappaB pathways：potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther，2008，10：212.
［42］ Lee HJ，Oh TH，Yoon WJ，et al. Eutigoside C inhibits the production of inflammatory mediators （NO，PGE_2，IL-6）by down-regulating NF-kappaB and MAP kinase activity in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. J Pharm Pharmacol，2008，60：917-924.
［43］ 郭振辉，洪新，毛宝龄，等. 核因子 -κB 活化在脓毒症急性肺损伤发病中的作用. 中国危重病急救医学，2000，12：334-337.
［44］ 王进，杨光田，乔礼芬，等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子 -κB 激活和细胞因子产生的影响. 中国中西医结合急救杂志，2008，15：212-215.
［45］ Long J，Song N，Liu XP，et al. Nuclear factor-kappaB activation on the reactive oxygen species in acute necrotizing pancreatitic rats. World J Gastroenterol，2005，11：4277-4280.
［46］ Kan SH，Huang F，Tang J，et al. Role of intrapulmonary expression of inducible nitric oxide synthase gene and nuclear factor kappaB activation in severe pancreatitis-associated lung injury. Inflammation，2010，33：287-294.
［47］ 陈海龙，李海龙，张桂信，等. RNA 干扰介导的核转录因子 -κB 抑制蛋白激酶 α 和 γ 基因沉默对核转录因子 -κB 信号通路调节作用的影响. 中国危重病急救医学，2009，21：131-134.
［48］ 张丽娜，艾宇航，龚华，等. 经中心静脉途径注入腺病毒转载的核转录因子 -κB 抑制因子基因治疗大鼠感染性急性肺损伤. 中国危重病急救医学，2011，23：559-562.

（收稿日期：2013-08-28）（本文编辑：李银平）

·科研新闻速递·

危重患者的骨骼肌分解

危重患者往往会出现骨骼肌的分解代谢，同时合并相关功能障碍。为此，英国学者进行了一项前瞻性研究，旨在了解危重患者骨骼肌分解代谢的特点。研究对象为 2009 年 8 月至 2011 年 4 月收住于英国一家教学医院及一家社区医院重症监护病房的 63 例危重患者〔59%为男性患者，平均年龄 54.7 岁，急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ（APACHEⅡ）评分 23.5 分〕。骨骼肌分解的主要评价指标为入院后 1、3、7 和 10 d 超声测定的股直肌横截面积（CSA）；研究人员还对其中一部分患者进行了肌纤维 CSA 及蛋白 /DNA 比值的测定。结果发现：63 例危重患者入院后 10 d 股直肌 CSA 显著降低〔-17.7%，95%可信区间（95%*CI*）为-25.9%～8.1%，$P<0.001$〕；其中 28 例患者入院后 1 d 和 7 d 的股直肌 CSA、肌纤维 CSA 及蛋白 /DNA 比值测定结果显示：股直肌 CSA 下降了 10.3%（95%*CI* 为 6.1%～14.5%），肌纤维 CSA 下降了 17.5%（95%*CI* 为 5.8%～29.4%），蛋白 /DNA 比值下降了 29.5%（95%*CI* 为 13.4%～45.6%）。与单器官功能衰竭患者相比，多器官功能衰竭患者入院后 7 d 股直肌 CSA 下降更为显著（单器官功能衰竭患者：-3.0%，95%*CI* 为 -5.3%～2.1%；多器官功能衰竭患者：-15.7%，95%*CI* 为 -27.7%～11.4%；$P=0.03$）。在 37 例进行过病理检查的患者中，有 20 例患者（54.1%）存在肌纤维坏死。与健康受试者相比，危重患者肌肉蛋白合成率（反映肌肉蛋白合成的指标）在入院后 1 d 即开始下降（禁食健康受试者：0.039%/h，95%*CI* 为 0.029%/h～0.048%/h；禁食危重患者：0.035%/h，95%*CI* 为 0.023%/h～0.047%/h；$P=0.57$），入院后 7 d 下降更为显著并有统计学差异（正常饮食健康受试者：0.065%/h，95%*CI* 为 0.049%/h～0.080%/h；肠内营养危重患者：0.076%/h，95%*CI* 为 0.032%/h～0.120%/h；$P=0.03$）。研究人员据此得出结论：危重患者早期即快速地出现骨骼肌的分解，这在多器官功能衰竭患者中尤为明显。

罗红敏，胡森，编译自《JAMA》，2013，310（15）：1591-1600

低血容量休克复苏液体的选择：胶体与晶体

目前有关低血容量休克应该选择胶体液还是晶体液进行液体复苏尚有很大争议。为此，法国学者进行了一项多中心临床对照试验，旨在评价晶 / 胶体复苏对低血容量休克患者的疗效差别。研究对象为 2003 年 2 月至 2012 年 8 月收住于法国、比利时、北非和加拿大 57 家重症监护病房（ICU）的低血容量休克患者。研究人员将受试对象随机分为两组：胶体复苏组（$n=1\,414$，明胶、右旋糖酐、羟乙基淀粉、4%或 20%白蛋白）；晶体复苏组（$n=1\,443$，等渗 / 高渗盐水或乳酸林格液）。主要评价指标为患者入组后 28 d 病死率；次要评价指标包括入组后 90 d 病死率，无需肾脏替代治疗、机械通气或血管加压药维持治疗的住院天数。结果显示，在患者入组后 28 d 内，胶体复苏组有 359 例患者（25.4%）死亡，而晶体复苏组有 390 例患者（27.0%）死亡〔相对危险度（*RR*）为 0.96，95%可信区间（95%*CI*）为 0.88～1.04，$P=0.26$〕。在患者入组后 90 d 内，胶体复苏组有 434 例患者（30.7%）死亡，而晶体复苏组有 493 例患者（34.2%）死亡（*RR* 为 0.92，95%*CI* 为 0.86～0.99，$P=0.03$）。胶体复苏组有 156 例患者（11.0%）接受过肾脏替代治疗，而晶体复苏组有 181 例患者（12.5%）接受过肾脏替代治疗（*RR* 为 0.93，95%*CI* 为 0.83～1.03，$P=0.19$）。与晶体复苏组比较，胶体复苏组患者入组 7 d 内无需机械通气的时间（2.1 d 比 1.8 d，平均相差 0.3 d，95%*CI* 为 0.09～0.48 d，$P=0.01$）、无需血管加压药治疗的时间（5.0 d 比 4.7 d，平均相差 0.3 d，95%*CI* 为 0.03～0.50 d，$P=0.04$）及 28 d 内无需机械通气的时间（14.6 d 比 13.5 d，平均相差 1.10 d，95%*CI* 为 0.14～2.06 d，$P=0.01$）、28 d 内无需血管加压药治疗的时间（16.2 d 比 15.2 d，平均相差 1.04 d，95%*CI* 为 0.04～2.10 d，$P=0.03$）均明显延长。研究人员据此得出结论：胶体或晶体液复苏对低血容量休克患者 28 d 病死率并无显著影响，尽管胶体复苏患者 90 d 病死率较晶体液复苏低，但差异是很细微的，因此有关胶体的疗效还需要更进一步的研究。

罗红敏，胡森，编译自《JAMA》，2013-10-09（电子版）