

辛伐他汀对脓毒症和严重脓毒症患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 的影响

邵换璋 王存真 朱文亮 黄晓佩 郭志松 张慧峰 秦秉玉

450003 河南郑州, 河南省人民医院重症医学科

通讯作者: 秦秉玉, Email: qinbingyu18@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.014

【摘要】 目的 观察辛伐他汀对脓毒症和严重脓毒症患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达的影响及意义。**方法** 采用前瞻性随机对照试验, 以 2013 年 8 月至 2015 年 6 月河南省人民医院重症医学科收治的 106 例脓毒症患者和 92 例严重脓毒症患者为研究对象, 两组人群均按随机数字表法分为常规治疗组和辛伐他汀治疗组。所有患者均参照 2012 年国际脓毒症指南治疗, 脓毒症患者辅以抗感染、营养支持和对症治疗等措施, 严重脓毒症患者同时给予早期目标导向治疗 (EGDT); 辛伐他汀组患者每日口服或经胃肠营养饲管加用辛伐他汀 40 mg, 至少持续 15 d。在入重症加强治疗病房 (ICU) 1、5、10、15 d 取外周血分离单核细胞, 采用流式细胞仪检测 TLR4/CD14⁺ 双阳性单核细胞表面 TLR4 的表达, 并观察治疗期间不良反应发生情况。**结果** 无论在脓毒症还是严重脓毒症患者中, 辛伐他汀组 (分别为 59 例和 54 例) 外周血 TLR4 表达水平均随治疗时间延长呈下降趋势。在脓毒症患者中, 辛伐他汀组 TLR4 水平于入 ICU 10 d 起即与常规治疗组 (47 例) 出现了统计学差异, 并持续至 15 d [平均荧光强度 (MFI): 10 d 为 21 (19, 28) 比 27 (25, 33), $Z=2.198$, $P=0.021$; 15 d 为 16 (15, 21) 比 26 (23, 34), $Z=4.611$, $P=0.002$]; 而在严重脓毒症患者中, 辛伐他汀组各时间点 TLR4 水平与常规治疗组 (38 例) 比较差异均无统计学意义 [MFI: 1 d 为 55 (52, 63) 比 56 (48, 65), $Z=0.313$, $P=0.692$; 5 d 为 47 (42, 56) 比 49 (41, 58), $Z=0.827$, $P=0.533$; 10 d 为 40 (35, 42) 比 42 (37, 45), $Z=1.012$, $P=0.301$; 15 d 为 33 (30, 38) 比 38 (35, 41), $Z=0.539$, $P=0.571$]。治疗过程中两组人群均未发现有关辛伐他汀的不良反应事件发生。**结论** 他汀类药物可显著降低脓毒症患者外周血单核细胞表面 TLR4 表达水平, 而对严重脓毒症患者的 TLR4 表达水平无显著影响。他汀类药物在两组人群中对 TLR4 介导的炎症反应的抑制作用不同, 可能是其疗效不同的原因之一。

【关键词】 脓毒症; 严重脓毒症; 辛伐他汀; Toll 样受体 4

基金项目: 河南省科技厅科技发展计划普通项目 (132102310220)

Influence of simvastatin treatment on Toll-like receptor 4 in monocytes of peripheral blood in patients with sepsis and severe sepsis Shao Huanzhang, Wang Cunzhen, Zhu Wenliang, Huang Xiaopei, Guo Zhisong, Zhang Hui Feng, Qin Bingyu

Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: qinbingyu18@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of simvastatin treatment on Toll-like receptor 4 (TLR4) in monocytes of peripheral blood in patients with sepsis and severe sepsis and its significance. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. 106 patients with sepsis and 92 patients with severe sepsis admitted to Department of Critical Care Medicine of Henan Provincial People's Hospital from August 2013 to June 2015 were enrolled. These two groups of patients were randomized into conventional treatment group and simvastatin group. All patients received treatment according to the 2012 International Sepsis Treatment Guidelines, including anti-infection drugs, nutritional support, and palliative treatment, and the patients with severe sepsis were given early goal-directed therapy (EGDT). The patients in simvastatin group received simvastatin 40 mg daily orally for at least 15 days. The peripheral blood was collected and the monocytes were isolated at 1, 5, 10, 15 days after intensive care unit (ICU) admission. TLR4 expression on the surface of TLR4/CD14⁺ double positive monocytes was determined by flow cytometry, and adverse reaction was observed during treatment. **Results** TLR4 expression on the surface of monocytes showed a tendency of decreasing with prolongation of simvastatin treatment in the simvastatin group in patients with sepsis ($n=59$) or severe sepsis ($n=54$). However, in patients with sepsis, TLR4 level was significantly decreased from 10 days in simvastatin group as compared with that of conventional therapy group ($n=47$), and it was decreased up to 15 days

[mean fluorescence intensity (MFI): 21 (19, 28) vs. 27 (25, 33) at 10 days, $Z = 2.198$, $P = 0.021$; 16 (15, 21) vs. 26 (23, 34) at 15 days, $Z = 4.611$, $P = 0.002$]. In patients with severe sepsis, there was no significant difference in TLR4 level at different time points between simvastatin group and conventional treatment group ($n = 38$) [MFI: 55 (52, 63) vs. 56 (48, 65) at 1 day, $Z = 0.313$, $P = 0.692$; 47 (42, 56) vs. 49 (41, 58) at 5 days, $Z = 0.827$, $P = 0.533$; 40 (35, 42) vs. 42 (37, 45) at 10 days, $Z = 1.012$, $P = 0.301$; 33 (30, 38) vs. 38 (35, 41) at 15 days, $Z = 0.539$, $P = 0.571$]. No adverse reaction related with simvastatin was found during treatment in patients with sepsis or severe sepsis. **Conclusions** Statins could significantly down-regulate the TLR4 expression on peripheral blood monocytes in septic patients, while it showed no significant influence on TLR4 expression in patients with severe sepsis. A different effect of statins on TLR4 expression and the downstream inflammation process in sepsis and severe sepsis patients might partially explain the discrepancy in previous reports about the therapeutic effect of statins therapy in sepsis and severe sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Severe sepsis; Simvastatin; Toll-like receptor 4

Fund program: Development and Planning Program of Science and Technology of Department of Science and Technology of Henan Province (132102310220)

脓毒症是烧伤、创伤、感染等临床危急重症患者的常见并发症,可导致多器官功能障碍,影响患者预后^[1],是目前重症医学研究的难点和热点^[2-3]。近年来他汀类药物被用于脓毒症的治疗,且已成为研究热点^[4-7]。但也有研究表明,他汀类药物在脓毒症和严重脓毒症中的疗效不同:在脓毒症患者中使用他汀类药物可以阻止其病情恶化成严重脓毒症^[8];而在严重脓毒症中使用他汀类药物未发现有改善病情的作用^[9]。为了进一步了解他汀类药物在脓毒症和严重脓毒症患者中疗效不同的发生机制,我们进行了本次前瞻性研究,旨在观察比较他汀类药物对脓毒症和严重脓毒症患者单核细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2013 年 8 月到 2015 年 6 月本院重症加强治疗病房 (ICU) 脓毒症和严重脓毒症患者为研究对象。

1.1.1 入选标准:① 脓毒症:证实或怀疑新发感染,且出现以下任意两种症状或体征:白细胞计数 (WBC) $> 12 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$, 体温 $> 38.3^\circ C$ 或 $< 36.0^\circ C$, 心率 > 90 次/min, 气促^[10];② 严重脓毒症:符合 2012 年国际严重脓毒症诊断标准^[11-12];③ 年龄 > 18 岁;④ 对本研究知情同意。

1.1.2 排除标准:孕妇及哺乳期患者;对他汀类药物不耐受或无法经胃肠道给药者;急性心肌梗死、严重肝病患者;预期短期内 (< 15 d) 死亡者;入院前正在服用他汀类药物者;不能获得知情同意者。

1.2 研究方案:脓毒症和严重脓毒症患者分别按随机数字表法分为常规治疗组和辛伐他汀治疗组。所有患者均参照 2012 年国际脓毒症指南^[11-12]治疗,以治疗原发病为主。脓毒症患者辅以抗感染、

营养支持 and 对症治疗等措施,严重脓毒症患者同时给予早期目标导向治疗 (EGDT)^[13];辛伐他汀治疗组患者每日口服或经胃肠营养饲管加用辛伐他汀 40 mg,至少持续 15 d。

1.3 伦理学:参与本研究的研究对象均知情同意。本研究方案在实施之前经医院医学伦理审查委员会审核并通过,实施过程严格遵守《赫尔辛基宣言》。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 TLR4 表达检测:患者入 ICU 1、5、10、15 d 取血,梯度离心分离单核细胞,使用 TLR4 和 CD14⁺ 特异性抗体 (美国 BD 生物科学公司) 在流式细胞仪上检测 TLR4/CD14⁺ 双阳性单核细胞表面 TLR4 的表达水平,以平均荧光强度 (MFI) 表示。

1.4.2 观察不良反应:检测辛伐他汀治疗组患者血丙氨酸转氨酶 (ALT) 和肌酸激酶 (CK) 水平,以监测辛伐他汀药物不良反应的发生情况。

1.5 统计学分析:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M (Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数 (百分比) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料 (表 1~2):最终共 106 例脓毒症患者和 92 例严重脓毒症患者纳入本研究。脓毒症患者中常规治疗组 47 例,辛伐他汀治疗组 59 例;严重脓毒症患者中常规治疗组 38 例,辛伐他汀治疗组 54 例。无论是脓毒症还是严重脓毒症患者,常规治疗组和辛伐他汀治疗组在性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分

表1 不同治疗方法两组脓毒症患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	胆固醇[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	感染来源(例)			
		男性	女性						肺炎	蜂窝 织炎	尿道 炎症	胃肠道 炎症
常规治疗组	47	25	22	48.4 $\pm$ 16.4	11.4 $\pm$ 4.8	12.9(11.8, 18.9)	199.1 $\pm$ 109.3	4.2(3.1, 5.4)	31	6	3	7
辛伐他汀组	59	36	23	50.4 $\pm$ 19.3	12.2 $\pm$ 4.1	12.1(11.1, 19.3)	191.4 $\pm$ 114.8	3.6(2.5, 4.8)	37	8	4	10
$\chi^2/t/Z$ 值		0.012		0.589	0.928	0.382	0.351	1.023	0.120	0.014	0.007	0.082
P 值		0.914		0.173	0.436	0.607	0.990	0.292	0.729	0.905	0.935	0.774

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, WBC 为白细胞计数, CRP 为 C-反应蛋白

表2 不同治疗方法两组严重脓毒症患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	胆固醇[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	感染来源(例)			
		男性	女性						肺炎	蜂窝 织炎	尿道 炎症	胃肠道 炎症
常规治疗组	38	18	20	57.7 $\pm$ 18.7	23.2 $\pm$ 6.8	8.7 $\pm$ 2.8	17.2(13.3, 21.8)	4.6(3.3, 4.9)	21	3	6	8
辛伐他汀组	54	29	25	55.8 $\pm$ 22.3	21.5 $\pm$ 8.4	8.6 $\pm$ 3.2	16.8(12.3, 23.1)	4.3(3.1, 5.7)	34	5	6	9
$\chi^2/t/Z$ 值		0.358		0.430	1.032	0.155	1.213	0.872	0.550	0.052	0.430	0.285
P 值		0.549		0.899	0.672	0.673	0.226	0.434	0.458	0.819	0.512	0.594

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, WBC 为白细胞计数

等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两个人群中两组基线资料均衡,均具有可比性。

2.2 辛伐他汀对脓毒症或严重脓毒症患者外周血单核细胞表面 TLR4 表达的影响(表 3~4):在脓毒症患者中,辛伐他汀治疗组 TLR4 水平随治疗时间延长呈下降趋势,且入 ICU 10 d 起即与常规治疗组出现了统计学差异($P<0.05$)。而在严重脓毒症患者中,辛伐他汀组 TLR4 水平虽然也随治疗时间延长呈下降趋势,但各时间点与常规治疗组相比差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表3 辛伐他汀对脓毒症患者外周血单核细胞 TLR4 表达的影响 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	TLR4 表达(MFI)			
		入 ICU 1 d	入 ICU 5 d	入 ICU 10 d	入 ICU 15 d
常规治疗组	47	34(31, 42)	31(24, 37)	27(25, 33)	26(23, 34)
辛伐他汀组	59	36(33, 45)	26(23, 36)	21(19, 28)	16(15, 21)
Z 值		0.322	0.961	2.198	4.611
P 值		0.621	0.418	0.021	0.002

注: TLR4 为 Toll 样受体 4, MFI 为平均荧光强度, ICU 为重症加强治疗病房

2.3 辛伐他汀的副作用:在本研究过程中,两组人群均未发现有关辛伐他汀的不良反应事件发生。

表4 辛伐他汀对严重脓毒症患者外周血单核细胞 TLR4 表达的影响 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	TLR4 表达(MFI)			
		入 ICU 1 d	入 ICU 5 d	入 ICU 10 d	入 ICU 15 d
常规治疗组	38	56(48, 65)	49(41, 58)	42(37, 45)	38(35, 41)
辛伐他汀组	54	55(52, 63)	47(42, 56)	40(35, 42)	33(30, 38)
Z 值		0.313	0.827	1.012	0.539
P 值		0.692	0.533	0.301	0.571

注: TLR4 为 Toll 样受体 4, MFI 为平均荧光强度, ICU 为重症加强治疗病房

3 讨论

脓毒症是由感染导致的全身炎症反应综合征(SIRS),可发展为多器官功能衰竭(MOF)^[1,14]。因此,在重症患者中脓毒症是首要的致死原因^[2]。TLRs 是参与机体固有免疫反应的一类重要蛋白质分子,目前已经发现 13 种 TLRs 可以识别外源性病原体相关分子模式(PAMP)或内源性损伤相关分子模式(DAMP),TLR4 是第一个被发现的 TLR^[15-16]。TLR4 介导的炎症反应在脓毒症发生发展的过程中具有重要作用^[17-20]。研究表明,在脓毒症患者中,外周血单核细胞表面 TLR4 表达明显升高^[19,21-22]。TLR4/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路调控着许多炎性因子的表达,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤

坏死因子- α (TNF- α) 等,而这些炎症因子也与脓毒症的发生发展密切相关^[9, 23]。因此调控 TLR4 是治疗脓毒症的研究方向之一^[24]。

他汀类药物是一类降胆固醇的药物,能够减少心血管疾病的发生^[25];同时还具有抗炎和免疫调节功能,可改善脓毒症患者的预后^[26-27]。在健康志愿者中进行的研究表明,他汀类药物能抑制细菌脂多糖诱导的单核细胞和内皮细胞活化^[28],降低血液促炎因子如 TNF- α 和 IL-6 的水平^[29]。虽然近年来关于他汀类药物治疗脓毒症的实验性研究以及临床研究报道越来越多^[30-32],但对他汀类药物在脓毒症中的使用效果及如何使用仍存在争议。最近两个随机对照试验的报告显示,在脓毒症患者中使用他汀类药物可以阻止其病情进展,抑制脓毒症发展为严重脓毒症^[8];而在严重脓毒症患者中使用他汀类药物却不能提供任何保护性的疗效^[9]。为什么他汀类药物会在脓毒症患者和严重脓毒症患者中表现出不一样的效果呢? 由于炎症反应在脓毒症的发展中具有重要作用,且他汀类药物具有抑制炎症反应的功能,我们分析可能在脓毒症和严重脓毒症患者中他汀类药物发挥抑制炎症反应的功能不同。因此,我们选择在固有免疫反应过程中具有重要作用且参与脓毒症发生发展的重要蛋白分子 TLR4 作为靶点,观察他汀类药物在脓毒症患者和严重脓毒症患者中对单核细胞 TLR4 表达水平的影响,以期对上述问题作出初步的解答。

我们的研究发现,在脓毒症患者中使用辛伐他汀可显著降低外周血单核细胞表面 TLR4 的表达水平,而在严重脓毒症患者中使用辛伐他汀则不能对 TLR4 的表达水平产生显著的影响。因此,我们认为他汀类药物在脓毒症和严重脓毒症患者中表现出不同的疗效,可能是由于该类药物对 TLR4 表达水平即炎症反应过程不同的调节作用导致的。

参考文献

- [1] 汪宗昱, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
- [2] Wang ZY, Li HL, Yao GQ, et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
- [3] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 4-11. DOI: 10.4161/viru.27372.
- [4] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.006.
- [5] Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value of a combination of biomarkers in patients with sepsis and severe sepsis in emergency department [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.006.
- [6] Dobesh PP, Olsen KM. Statins role in the prevention and treatment of sepsis [J]. Pharmacol Res, 2014, 88: 31-40. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.04.010.
- [7] 喻文, 罗红敏. 瑞舒伐他汀并不能改善脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者的预后: 一项多中心随机对照双盲临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 809.
- [8] Yu W, Luo HM. The prognosis of patients with sepsis associated acute respiratory distress syndrome: a multi center randomized controlled double blind clinical study [J]. Chin Crit Care Med, 2014, (11): 809.
- [9] 郑少玲, 郭振辉, 宋云峰, 等. 阿托伐他汀干预脓毒症大鼠血小板微粒表达的研究 [J]. 中华危重病医学杂志(电子版), 2014, 7 (4): 1-4. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.001.
- [10] Zheng SL, Guo ZH, Song YF, et al. Effects of atorvastatin on platelet derived microparticles in septic rats [J]. Chin J Crit Care Med (Electron Ed), 2014, 7 (4): 1-4. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.04.001.
- [11] 侯志凌, 唐庆喜, 倪蕾. 他汀类药物降低脓毒症患者死亡率的临床研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37 (2): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2014.02.043.
- [12] Hou ZL, Tang QX, Ni L. Clinical study of statin in reducing the mortality of patients with sepsis [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2014, 37 (2): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2014.02.043.
- [13] Patel JM, Snaith C, Thickett DR, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial) [J]. Crit Care, 2012, 16 (6): R231. DOI: 10.1186/cc11895.
- [14] Kruger P, Bailey M, Bellomo R, et al. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (7): 743-750. DOI: 10.1164/rccm.201209-1718OC.
- [15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992 [J]. Chest, 2009, 136 (5 Suppl): e28. DOI: 10.1378/chest.09-2267.
- [16] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [17] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.
- [18] Gao G, Feng Z, Chang ZG, et al. International guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (8): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.
- [19] 蔡国龙, 童洪杰, 郝雪景, 等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症/脓毒性休克患者病死率的影响: 系统文献回顾与 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 439-442. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.005.
- [20] Cai GL, Tong HJ, Hao XJ, et al. The effects of early goal-directed therapy on mortality rate in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic literature review and Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 439-442. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.005.
- [21] 亢宏山, 白艳, 刘淑红, 等. 严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 445-448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
- [22] Kang HS, Bai Y, Liu SH, et al. Progress in diagnosis and treatment

- of severe sepsis complicated with acute renal injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 445-448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
- [15] Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 (6): 429-439. DOI: 10.1038/nri2565.
- [16] Kwon MS, Woo SK, Kurland DB, et al. Methemoglobin is an endogenous toll-like receptor 4 ligand-relevance to subarachnoid hemorrhage [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (3): 5028-5046. DOI: 10.3390/ijms16035028.
- [17] Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Role of Toll-like receptors in the development of sepsis [J]. Shock, 2008, 29 (3): 315-321. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157ee55.
- [18] Salomao R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis [J]. Shock, 2008, 30 Suppl 1: 73-77. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318181af2a.
- [19] Brunialti MK, Martins PS, de Carvalho HB, et al. TLR2, TLR4, CD14, CD11B, and CD11C expressions on monocytes surface and cytokine production in patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. Shock, 2006, 25 (4): 351-357. DOI: 10.1097/01.shk.0000217815.57727.29.
- [20] 王淑娟, 王兵, 姚芳超, 等. 脂多糖诱导血小板凋亡及 Toll 样受体 4 的介导作用 [J]. 中国急救医学, 2014, 34 (12): 1080-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.12.007.
- Wang SJ, Wang B, Yao FC, et al. Role of Toll-like receptor 4 in lipopolysaccharide-induced platelet apoptosis [J]. Chin J Crit Care Med, 2014, 34 (12): 1080-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.12.007.
- [21] 郭皓, 要跟东, 栾玉杰, 等. 不同预后重症脓毒症患者外周血单核细胞 Toll 样受体 4 表达水平与内毒素耐受的临床研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36 (12): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2013.12.010.
- Guo H, Yao GD, Luan YJ, et al. The clinical research about the expression of Toll-like receptor 4 of peripheral blood mononuclear cell in the different prognosis of patients with severe sepsis and endotoxin-tolerant [J]. Chin J Postgrad Med, 2013, 36 (12): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2013.12.010.
- [22] 邱泽亮, 张宁, 徐俊龙, 等. 间歇性高容量血液滤过对严重脓毒症外周血单核细胞 Toll 样受体表达的影响 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41 (11): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.11.029.
- Qiu ZL, Zhang N, Xu JL, et al. Effect of pulse high-volume hemofiltration on toll like receptor on monocytes in severe sepsis [J]. J Med Res, 2012, 41 (11): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.11.029.
- [23] 张志远, 尤胜义, 于乐昌, 等. 参芪扶正注射液对脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 276-280. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.012.
- Zhang ZY, You SY, Yu LC, et al. Effects of Shenqi Fuzheng injection on immune function in patients with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 276-280. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.012.
- [24] Wittebole X, Castanares-Zapatero D, Laterre PF. Toll-like receptor 4 modulation as a strategy to treat sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 568396. DOI: 10.1155/2010/568396.
- [25] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2002, 360 (9326): 7-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [26] Stamm J. Simvastatin and survival in sepsis [J]. Circulation, 2004, 110 (12): e315; author reply e315. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142202.91948.D4.
- [27] Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis [J]. Circulation, 2004, 110 (7): 880-885. DOI: 10.1161/01.CIR.0000138932.17956.F1.
- [28] Rice JB, Stoll LL, Li WG, et al. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (9): 1576-1582. DOI: 10.1161/01.ATV.00000081741.38087.F9.
- [29] Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38 (3): 814-818. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01430-9.
- [30] Wan YD, Sun TW, Kan QC, et al. Effect of statin therapy on mortality from infection and sepsis: a meta-analysis of randomized and observational studies [J]. Crit Care, 2014, 18 (2): R71. DOI: 10.1186/cc13828.
- [31] Deshpande A, Pasupuleti V, Rothberg MB. Statin therapy and mortality from sepsis: a meta-analysis of randomized trials [J]. Am J Med, 2015, 128 (4): 410-417.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.10.057.
- [32] Pasin L, Landoni G, Castro ML, et al. The effect of statins on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e82775. DOI: 10.1371/journal.pone.0082775.

(收稿日期: 2015-12-21)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)

• 科研新闻速递 •

对乙酰氨基酚能减轻脓毒症患者的氧化性损伤: 一项临床随机对照试验

美国学者最近进行了一项临床 II 期单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评估对乙酰氨基酚能否减轻严重脓毒症患者机体的氧化性损伤。研究对象为严重脓毒症成年患者, 研究人员将受试者按 1:1 比例随机分为对乙酰氨基酚治疗组及安慰剂对照组, 治疗组患者口服 6 g 对乙酰氨基酚, 6 h 1 次, 连续 3 d; 对照组口服相同剂量安慰剂。以异前列腺素 F_2 (iso-PGF₂) 作为评价氧化损伤的指标。结果发现: 治疗后 2 d 治疗组 iso-PGF₂ 水平即明显低于对照组 [ng/L: 24 (19~36) 比 36 (23~55), $P=0.047$]; 而治疗后 3 d 治疗组与对照组患者 iso-PGF₂ 水平并无统计学差异 [ng/L: 30 (22~41) 比 36 (25~80), $P=0.350$], 且此时治疗组血肌酐 (SCr) 水平明显低于对照组 [$\mu\text{mol/L}$: 88.4 (53.0~123.8) 比 114.9 (73.4~176.8), $P=0.039$]。治疗组与对照组住院病死率无明显差异 (5.6% 比 18.2%, $P=0.355$), 天冬氨酸转氨酶 (AST) 或丙氨酸转氨酶 (AST) >400 U/L 等不良反应事件发生率也无明显差异 (9.5% 比 4.3%, $P=0.599$)。研究人员据此得出结论: 对于严重脓毒症成年患者, 在入重症加强治疗病房 (ICU) 24 h 内给予对乙酰氨基酚可减轻患者机体的氧化性损伤, 并能改善肾功能。

罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2015, 43 (3): 534-541