

上为凋亡细胞。因此,本实验改用了 1、5、25 mg/ml 血必净作为干预剂量,结果显示无论是正常 Treg 还是 LPS 诱导后 Treg,不同剂量血必净组 CD4⁺CD25⁺Treg 凋亡率明显高于其他实验组,并呈现一定的量效关系,即 Treg 凋亡率随血必净作用剂量增加而升高。同时,抗 CD3/CD28+LPS+血必净组 Treg 凋亡率较抗 CD3/CD28+血必净组有所降低,而 Foxp3 和 CTLA-4 表达水平明显增强;抗 CD3/CD28 处理与对照组比较,Foxp3 和 CTLA-4 表达平均荧光强度随凋亡率增加而降低,但抗 CD3/CD28+LPS 组与对照组比较,Foxp3 和 CTLA-4 表现为荧光强度不随凋亡率增加而降低,反而接近或略高于对照组,IL-10 分泌明显高于对照组,这可能与 LPS 上调了 Treg 抑制活性有关,通过细胞接触机制和分泌抑制性细胞因子发挥对效应 T 细胞的抑制功能^[16]。值得一提的是,低剂量血必净组正常 Treg 和 LPS 诱导 Treg 凋亡率分别较抗 CD3/CD28 组、抗 CD3/CD28+LPS 组明显升高,但是 Foxp3 和 CTLA-4 表达水平并未随 Treg 凋亡增加而下降,反而均有所上调,其确切原因尚不清楚,推测可能与不同剂量血必净在体外对 Treg 活性具有双向调节作用有关,当血必净剂量超过 5 mg/ml 时,Treg 免疫抑制活性开始明显下调。因此,实际应用血必净的干预剂量应高于 5 mg/ml,这样才能通过促进 Treg 凋亡、降低 Foxp3 和 CTLA-4 表达水平进而改善脓毒症的免疫抑制状态。

参考文献

[1] Zheng SG, Meng L, Wang JH, et al. Transfer of regulatory T cells generated ex vivo modifies graft rejection through induction of tolerogenic CD4⁺CD25⁺ cells in the recipient. *Int Immunol*, 2006, 18(2): 279-289.

[2] Levings MK, Sangregorio R, Galbiati F, et al. IFN- α and IL-10 induce the differentiation of human type 1 T regulatory cells. *J Immunol*, 2001, 166(9): 5530-5539.

[3] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 821-852.

[4] Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*, 2007, 317(5835): 256-260.

[5] Taylor SR, Alexander DR, Cooper JC, et al. Regulatory T cells are resistant to apoptosis via TCR but not P2X7. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3474-3482.

[6] Le NT, Chao N. Regulating regulatory T cells. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(1): 1-9.

[7] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(3): 138-141.

[8] Venet F, Pachot A, Debard AL, et al. Increased percentage of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4⁺CD25⁻ lymphocytes. *Crit Care Med*, 2004, 32(11): 2329-2331.

[9] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.

[10] 姚咏明. 关注调节性 T 细胞在脓毒症中的免疫学意义. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(2): 117-119.

[11] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 330-336.

[12] Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells—a brief history and perspective. *Eur J Immunol*, 2007, 37(Suppl 1): S116-123.

[13] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症防治学. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 544-570.

[14] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠高迁移率蛋白 B1 的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 239-241.

[15] 王文江, 姚咏明, 威力明, 等. 血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能及死亡率的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 16-18.

[16] 戴新贵, 姚咏明, 艾子航. 脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对辅助性 T 细胞漂移的影响及血必净注射液的干预作用. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(3): 135-138.

(收稿日期: 2009-12-13)

(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所万方数据 2009 年版《中国期刊引证报告》(扩刊版)
——基础医学类期刊影响因子和总被引频次及中国医学类期刊影响因子前 15 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中国疫苗和免疫	2.143	1	中华医院管理杂志	4 256	1	中西医结合学报	1.286	1
中国危重病急救医学	1.780	2	中国危重病急救医学	3 942	2	中国中西医结合杂志	1.266	2
中华医院管理杂志	1.720	3	中华麻醉学杂志	3 723	3	中国中药杂志	1.072	3
中国医院管理	1.438	4	中国医院管理	3 261	4	针刺研究	0.958	4
中华高血压杂志	1.351	5	中国病理生理杂志	2 942	5	世界科学技术-中医药现代化	0.950	5
免疫学杂志	1.197	6	中国健康心理学杂志	2 207	6	中国中西医结合急救杂志	0.907	6
中国健康心理学杂志	0.878	7	中华血液学杂志	2 163	7	中医杂志	0.835	7
中国病理生理杂志	0.792	8	解放军医学杂志	2 114	8	中国中医药科技	0.824	8
中国寄生虫学与寄生虫病杂志	0.777	9	中华高血压杂志	2 032	9	中国针灸	0.823	9
中华病理学杂志	0.760	10	医疗卫生装备	1 941	10	中华中医药杂志	0.781	10
中华男科学杂志	0.759	11	中国疫苗和免疫	1 922	11	中草药	0.772	11
中华麻醉学杂志	0.758	12	解放军医院管理杂志	1 908	12	上海针灸杂志	0.770	12
中国实验血液学杂志	0.736	13	中华病理学杂志	1 873	13	中药药理与临床	0.746	13
解放军医院管理杂志	0.726	14	中国人兽共患病学报	1 721	14	中药材	0.721	14
细胞与分子免疫学杂志	0.715	并列 15	免疫学杂志	1 672	15	吉林中医药	0.719	15
医疗卫生装备	0.715	并列 15						

粒体的保护作用:临床和动物实验研究证实:912 液在改善血流动力学和微循环、提高氧输送及细胞因子等方面发挥了重要作用^[1];可提高左室射血分数(LVEF),双向调节免疫功能,提高组织的氧摄取,在多个方面改善脓毒症的进程和预后;还可在 LPS 造成的急性炎症反应过程中起到拮抗内毒素、降低炎症细胞因子的作用^[7];此外,中药 912 液还具有抗氧化损伤作用^[6],推测其能稳定膜的氧化还原极性,中和正常代谢及还原生物合成时产生的氧化剂,减少内源性自由基的生成,从而减少脂质过氧化产物 MDA 的生成,保护线粒体膜结构和功能的完整性,从而恢复 H⁺-ATP 酶合成活性。本研究显示,中药 912 液治疗组 SOD、GSH-Px 较模型组升高,MDA 明显降低,说明 912 液抑制了氧化应激,降低了自由基对组织的损伤,对心肌细胞线粒体有一定的保护作用。

3.3 糖皮质激素的保护作用:糖皮质激素具有抗炎作用,在体内炎症调节机制中发挥重要作用。糖皮质激素对心血管作用的机制可能为^[9]:①抑制诱导型一氧化氮合酶和细胞色素 C 氧化酶的合成;②使心血管对内毒素及致炎细胞因子产生耐受状态;③恢复儿茶酚胺受体对儿茶酚胺的敏感性。本研究中还发现,与模型组比较,地塞米松组总 ATP 酶、SOD 活性升高,GSH-Px 活性及 MDA 含量无明显差异。考虑地塞米松通过抑制炎症介质的释放,从而减轻脂质过氧化损伤,具有心肌保护作用;而直接抑制氧化应激、降低自由基对心肌组织损伤的作用不明显。另有研究表明,地塞米松可明显降低脓毒症时的血浆肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平及心脏指标,减轻内毒素对心肌的损伤^[10]。

4 结 论

脓毒症大鼠心肌细胞线粒体抗氧化酶遭到破

坏,出现细胞能量代谢障碍,表现为 SOD、GSH-Px 及总 ATP 酶活性下降,MDA 含量升高。中药 912 液可通过保护抗氧化酶,改善脓毒症时的心肌细胞能量代谢。糖皮质激素有类似中药 912 液对心肌细胞线粒体抗氧化酶的保护作用,但效果不甚明显。

总之,内毒素血症时,体内氧自由基生成大量增加,超过机体的清除能力,脂质过氧化反应增强,脂质过氧化产物攻击膜脂、膜蛋白造成心肌细胞的损伤。氧自由基的产生和清除机制失衡,致使心肌组织受到损伤。若能在脓毒症早期阻断氧化应激的恶性循环,恢复氧自由基代谢的平衡状态,可能会减轻心脏损伤,起到一定的治疗效果。

参考文献

[1] 庄海舟,张淑文,李昂,等. 中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):16-19.

[2] Zorov DB. Mitochondrial damage as a source of diseases and aging: a strategy of how to fight these. Biochim Biophys Acta, 1996,1275(1-2):10-15.

[3] 盛志勇,胡森. 多器官功能障碍综合征. 北京:科学出版社,1999:185-205.

[4] Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. Science, 1998,281(5381):1309-1312.

[5] Rohn TT, Nelson LK, Waeg G, et al. U-101033E(2, 4-diaminopyrrolopyrimidine), a potent inhibitor of membrane lipid peroxidation as assessed by the production of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and 4-hydroxynonenal: protein adducts. Biochem Pharmacol,1998,56(10):1371-1379.

[6] 胡森. MODS 的动物模型//盛志勇,胡森. 多器官功能障碍综合征. 北京:科学出版社,1999:185-205.

[7] 刘乃慧,任世光,李红艺,等. “912”液防治呼吸窘迫综合征的实验研究. 中国危重病急救医学,1997,9(10):592-593.

[8] 毕铭华,张淑文,王宝恩,等. 内毒素血症对大鼠肝细胞线粒体质子 ATP 酶的影响及中药 912 液的干预作用. 中国危重病急救医学,2001,13(9):533-535.

[9] Saadia R, Schein M. Multiple organ failure, how valid is the “two hit” model? J Accid Emerg Med,1999,16(3):163-166.

[10] 王国兴,沈璐华,谢苗荣,等. 地塞米松对脓毒症大鼠心肌保护作用的研究. 中国危重病急救医学,2006,18(4):206-209.

(收稿日期:2009-12-30)
(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2009 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学类及中医学与中药学影响因子和总被引频次前 10 位排序表

临床医学类影响因素子排序			临床医学类总被引频次排序			中医学与中药学影响因素子排序		
期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中华医院感染学杂志	1.402	1	中华医院感染学杂志	5 887	1	中西医结合学报	0.961	1
中国感染与化疗杂志	1.347	2	中国误诊学杂志	3 332	2	中国中西医结合杂志	0.829	2
中国危重病急救医学	1.088	3	实用医学杂志	2 633	3	中国中西医结合急救杂志	0.790	3
ASIAN JOURNAL OF ANDROLOGY	0.857	4	中华检验医学杂志	2 591	4	中国中药杂志	0.701	4
中华检验医学杂志	0.709	5	中国危重病急救医学	2 534	5	世界科学技术-中医药现代化	0.641	5
临床麻醉学杂志	0.680	6	中国全科杂志	2 228	6	吉林中医药	0.599	6
中华急诊医学杂志	0.667	7	中华麻醉学杂志	2 066	7	针刺研究	0.597	7
中国临床解剖学杂志	0.661	8	临床麻醉学杂志	1 850	8	中华中医药杂志	0.546	8
中国循证医学杂志	0.655	9	中华急诊医学杂志	1 740	9	中草药	0.529	9
中国输血杂志	0.613	10	中华皮肤科杂志	1 692	10	北京中医药大学学报	0.505	10