

相关,表明 Fas 和 FasL 基因调节紊乱所引起的免疫和炎症细胞凋亡信号改变可能是 SIRS 和多器官功能不全发生的一个重要机制,与脓毒症和多器官功能不全的发生及预后有关。本实验结果提示,淋巴细胞凋亡在外科术后危重病患者中也起作用。

目前尚不能明确淋巴细胞凋亡增强对机体是有益还是有害。淋巴细胞凋亡可能是调控致炎和代偿性抗炎因素之间平衡的重要因素。一方面,通过凋亡清除过度激活的淋巴细胞可以下调炎症反应,从而减轻器官功能不全;另一方面,合适的淋巴细胞反应能力在防御炎症中具有重要作用,广泛的淋巴细胞凋亡可能削弱宿主的防御机制,导致免疫力下降,最终将导致全身炎症反应和代偿性抗炎反应之间的失衡,引起多器官功能不全。Le Tulzo 等<sup>[6]</sup>研究发现,脓毒性休克患者 1 d 淋巴细胞凋亡明显增强,6 d 的淋巴细胞计数下降,且与 1 d 的简明急性生理功能评分系统 II (SAPS II)、机械通气及 ICU 住院时间呈负相关。本研究结果显示,淋巴细胞凋亡率增强主要出现在术后继发感染组,并引起持续的淋巴细胞计数下降;患者 ICU 住院时间与淋巴细胞凋亡率呈正相关,与 1、3 和 5 d 淋巴细胞计数呈负相关。提示淋巴细胞凋亡可能通过导致持续的淋巴细胞计数下降,加重机体免疫抑制,从而增加 ICU 术后感染并发的危险,与预后不良密切相关。

Krautwald 等<sup>[7]</sup>通过阻断凋亡信号路径及效应分子的作用,如天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂、内源性 Bcl-2 在细胞内的强制过度表达等方法,防止淋巴器官、肝脏和小肠等器官细胞凋亡增加,降低实验小鼠多器官功能不全的发生,

提高生存率。相信以抗凋亡为主的干预细胞凋亡措施必将成为危重病领域有前景的治疗手段。

综上所述,外周血淋巴细胞凋亡增强在外科术后危重病患者中具有重要作用,与其继发感染和 ICU 住院时间延长密切相关,有效调控淋巴细胞的凋亡可能有助于改善外科术后危重病患者预后,是临床治疗的一个新方向。

#### 参考文献:

- 1 Riedemann N C, Guo R F, Ward P A, et al. The enigma of sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(4): 460-467.
- 2 Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, et al. A novel assay for apoptosis: flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V [J]. *J Immunol Methods*, 1995, 184(1): 39-51.
- 3 隰建成, 周宝桐, 蒋礼先, 等. 创伤性脓毒症过程中外周血中性粒细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9): 561-564.
- 4 Hotchkiss R S, Osmon S B, Chang K C, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways [J]. *J Immunol*, 2005, 174(8): 5110-5118.
- 5 Papathanassoglou E D, Moynihan J A, McDermott M P, et al. Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival [J]. *Crit Care Med*, 2001(11), 29: 709-718.
- 6 Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome [J]. *Shock*, 2002, 18(6): 487-494.
- 7 Krautwald S, Ziegler E, Tiede K, et al. Transduction of the TAT-FLIP fusion protein results in transient resistance to Fas-induced apoptosis in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2004(42), 279: 44005-44011.

(收稿日期: 2006-10-26)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 硒在脓毒症及脓毒性休克患者重症监护治疗中的应用

最近德国学者报道了在重症监护治疗过程中应用大剂量亚硒酸钠进行辅助治疗可降低脓毒症及脓毒性休克患者的病死率。脓毒症的发生与氧自由基增加及机体抗氧化能力降低有关,于是他们认为应用大剂量的抗氧化剂(亚硒酸钠)可以改善脓毒症及脓毒性休克患者的预后。该研究采用多中心前瞻性研究方法,由德国 11 家医院的重症加强治疗病房(ICU)协作完成。该研究共纳入 249 例确诊为全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、脓毒性休克以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 > 70 分的患者。每例患者先静脉注射 1 μg 亚硒酸钠(30 min 内注射完毕),然后用维持剂量静脉滴注,连续 14 d;对照组患者按同法注射安慰剂,最后统计 28 d 病死率和患者存活时间,并进行 APACHE II 和器官功能障碍评分。另外检测血清、全血、尿中硒的含量以及血清谷胱甘肽过氧化物酶-3 的活性。其中有 11 例患者由于各种原因终止了试验,其余 238 例患者中,安慰剂组病死率为 50.0%,亚硒酸钠组为 39.7% (P=0.109)。49 例患者的资料由于不符合实验设计而在最后的统计分析时被剔除。在符合实验设计的患者中,97 例安慰剂组患者 28 d 病死率为 56.7%,92 例亚硒酸钠组患者病死率为 42.4% (P=0.049)。亚硒酸钠组发生脓毒症、弥散性血管内凝血、APACHE II 评分 > 102 分及 3 个以上器官功能障碍的患者明显少于安慰剂组。接受亚硒酸钠治疗的患者血中硒含量及谷胱甘肽过氧化物酶-3 活性均在正常范围的上限,而安慰剂组则较低。亚硒酸钠治疗过程中没有出现不良反应。因此研究者认为,应用大剂量亚硒酸钠进行辅助治疗可降低脓毒症及脓毒性休克患者的病死率。

于燕, 编译自《*Crit Care Med*》, 2006-11-06(电子版); 胡森, 审校