

• 综述 •

# 感染性休克时肺动脉改变及调节机制的研究进展

齐晓非(综述) 张锦(审校)

【关键词】 感染性休克; 肺动脉高压; 一氧化氮; 内皮细胞

感染性休克多由革兰阴性菌感染、细胞壁释放内毒素所致,临床以有效循环血量减少、组织灌注不足、细胞代谢紊乱和功能受损为主要病理生理改变,又称脓毒性休克,病死率高<sup>[1]</sup>。肺脏是感染性休克时最易受累的靶器官<sup>[2]</sup>,可引起急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。肺是全身静脉血回流的主要过滤器,全身组织中的许多代谢产物在这里被吞噬、灭活和转换,肺脏产生的炎症介质又可随血流带到全身,导致多器官功能损伤和衰竭。感染性休克时体动脉压下降,肺动脉压升高,所以休克时肺血管的调节有其特殊性。

## 1 内毒素对肺动脉张力的影响

内毒素休克时体动脉压降低而肺动脉压升高是发病早期的特征性变化。研究显示,肺动脉压增高程度及持续时间是休克并发 ARDS 及休克难治的重要因素<sup>[3]</sup>。研究还发现,内毒素血症后离体肺动脉对乙酰胆碱(Ach)的舒张反应减弱<sup>[3]</sup>,对新福林的收缩反应增强<sup>[4-5]</sup>,在体则表现为肺动脉压增高<sup>[6-7]</sup>,肺血管阻力增加。上述肺血管张力改变的机制可能为内毒素的有效成分脂多糖(LPS)直接损伤血管内皮细胞,抑制一氧化氮合酶(NOS)表达<sup>[8]</sup>,引起内皮源性一氧化氮(NO)减少,使血管收缩性增强。

## 2 影响张力的因素

### 2.1 NOS/NO 系统

2.1.1 NO: NO 是 L-精氨酸在 NOS 作用下合成的内皮源性舒血管物质。在生理状态下,内皮细胞持续合成低浓度 NO,这种低浓度 NO 能激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),使细胞内三磷酸鸟苷(GTP)环化为环磷酸鸟苷(cGMP),调节微血管张力,对机体具有保护作用<sup>[9]</sup>。作为新型气体信号分子,NO 的作用被

广泛研究,当前临床上已将吸入小剂量 NO 作为治疗肺动脉高压的措施<sup>[10]</sup>。

NO 是一种选择性肺血管舒张剂,当 NO 经肺泡弥散入血后,立即与红细胞内的血红蛋白结合而灭活,在肺内只有 2~6 s 的活性。NO 在内皮细胞合成后迅速到达平滑肌细胞,激活细胞内 sGC,使细胞内 cGMP 含量增加,细胞内游离钙离子([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)减少,血管舒张。NO 还能通过改变硫氧还原蛋白还原酶和硫氧还原蛋白结合蛋白来调节细胞氧化还原状态<sup>[11]</sup>。在感染性休克模型中,体循环合成大量 NO,造成体循环衰竭<sup>[12-13]</sup>,而肺动脉内皮细胞 NO 合成减少<sup>[8]</sup>,这可能是内毒素血症动物肺动脉压升高的原因之一。

### 2.1.2 NOS: NOS 可以分为 3 种类型:

- ①神经型一氧化氮合酶(nNOS): 主要分布于神经细胞和神经系统其他细胞;
- ②诱生型一氧化氮合酶(iNOS): 主要分布于巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、白细胞等,为非钙依赖性 NOS;
- ③内皮型一氧化氮合酶(eNOS): 主要分布于血管内皮细胞、神经组织等。eNOS 和 nNOS 是结构型酶,为钙依赖性 NOS。

在感染性休克肺动脉高压形成中,eNOS 起主要作用<sup>[14]</sup>。Matsuda 等<sup>[15]</sup>证实 LPS 可引起肺动脉内皮 eNOS 蛋白表达下降,而 iNOS 蛋白表达未见明显增加。Pulido 等<sup>[15]</sup>的研究也得出相似的结论,内毒素血症大鼠主动脉 iNOS 表达增加,而在肺动脉中未检测到 iNOS。Hallemeesch 等<sup>[8]</sup>发现,LPS 处理 12 h 内会导致肺 eNOS 和 iNOS 蛋白表达明显下降,这可以解释为何感染性休克时体循环压力下降而肺循环压力增加。但也有研究表明,感染性休克时体循环 iNOS 高表达<sup>[16-17]</sup>,产生过量的 NO 造成体循环衰竭<sup>[18]</sup>;而在肺血管张力调节中起重要作用的 eNOS 减少,NO 合成减少,肺血管阻力增加。

### 2.1.3 sGC: 原叶林- $\kappa$ 是 sGC 的激活剂,用原叶林- $\kappa$ 和血红素合成前体 $\delta$ 氨

基- $\gamma$ -酮戊酸(ALA)培育去内皮的牛肺动脉,使 sGC 活性增加。增加铁利用率可以抑制上述作用,说明通过利用铁来控制内源性 ALA 合成原叶林- $\kappa$  可能是调节 sGC 活性、控制血管功能的生理机制之一<sup>[19]</sup>。

2.1.4 磷酸二酯酶: cGMP 经磷酸二酯酶催化而降解,选择性磷酸二酯酶抑制剂昔多芬不改变肺动脉压,但降低肺血管阻力、增加肺血流,这种作用在 2 h 后即降为基线水平<sup>[20]</sup>。Pullamsetti 等<sup>[21]</sup>给大鼠吸入磷酸二酯酶抑制剂托拉芬群(PDE3/4 复合抑制剂)能逆转野百合碱诱发的肺动脉重建。PDE4 是磷酸二酯酶特异性酶,人肺动脉平滑肌细胞中有 PDE4A10、PDE4A11、PDE4B2、PDE4C 和 PDE4D5 亚型表达<sup>[22]</sup>,抑制 PDE4 能产生 cAMP 介导的抗增殖作用<sup>[23]</sup>。

2.2 花生四烯酸: 在肺动脉内,花生四烯酸仅能引起血管舒张。内源性花生四烯酸经环氧酶途径生成血栓素、前列腺素、白细胞三烯。给兔肺动脉灌注 LPS (0.5 g/L) 后 60 min,出现肺水肿形成、肺动脉压显著增高,同时灌注液中血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)和前列环素(PGI<sub>2</sub>)水平增加,可见给予 LPS 后肺动脉压增高和肺水肿形成与 TXA<sub>2</sub> 依赖性机制有关,用环氧酶抑制剂双氯芬酸(10 mg/L)预处理能防止肺血管反应<sup>[24]</sup>。Ach 诱发的人肺血管舒张主要由内皮释放 NO 和 PGI<sub>2</sub> 介导<sup>[25]</sup>。PGI<sub>2</sub> 类似物可使细胞内 cAMP 浓度增加,有抗增殖作用<sup>[23]</sup>。

2.3 血红素氧化酶/一氧化碳(HO/CO)系统: HO 是体内催化血红素降解为 CO、铁和胆红素的起始酶与限速酶。人类和哺乳动物内源性 CO 的来源至少有两途径:其一是有有机分子的氧化;其二是由 HO 催化血红素降解而成,此途径是体内 CO 的主要来源。新近研究发现,CO 对生理和细胞功能具有重要影响。CO 是新型信号分子和血管扩张剂,可激活 sGC,增加细胞内 cGMP 含量,舒张血管平滑肌。

作者单位: 518028 广东,深圳市妇幼保健院麻醉科(齐晓非); 110004 辽宁沈阳,中国医科大学附属盛京医院麻醉科(张锦)

作者简介: 齐晓非(1981-),女(汉族),辽宁省人,医师。

内毒素导致肺损伤的同时可诱导 CO 生成,入肺血和出肺血中的碳氧血红蛋白(CO<sub>h</sub>)水平显著增高<sup>[2]</sup>。张熙哲等<sup>[26]</sup>对比观察了内毒素血症大鼠主动脉和肺动脉 HO 的变化,发现主动脉 HO-1 蛋白及 mRNA 表达峰值在 LPS 8 h;而肺动脉二者表达峰值在 LPS 3 h,8 h 降至对照值水平,其增加短暂,且增幅显著低于主动脉。这可能使肺循环中内毒素应激所产生的缩血管物质占优势,导致肺动脉高压。HO-1 蛋白变化与 HO-1 mRNA 表达一致,说明内毒素诱导 HO-1 是在基因转录水平调节的。

多项研究表明,CO 对内毒素造成的 ALI 具有保护作用。将 LPS 诱发的多器官功能衰竭(MOF)大鼠暴露于 CO 中 1 h,可抵御致命性内毒素血症,有效消除炎症反应;暴露于 CO 组有 80% 的动物存活,对照组仅 20% 存活。在肺脏,CO 消除 LPS 诱发的肺炎炎症和水肿形成,这种保护作用可能是因为 CO 防止 LPS 诱发的 iNOS 和 NO 上调<sup>[27]</sup>,抑制肺巨噬细胞因子产生<sup>[28]</sup>和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达<sup>[27,29]</sup>,减少肺损伤。

**2.4 内皮素(ET):**ET 在调节肺血管阻力中起重要作用<sup>[30]</sup>。基础张力时,激动血管平滑肌上的 ET A 受体可介导缩血管反应;原有张力增加时,激动内皮细胞上的 ET B 受体可导致舒血管反应,说明内毒素休克时肺循环的改变是由 ET A 受体机制介导的<sup>[31]</sup>。

猪内毒素休克后血浆 ET-1 水平升高<sup>[31-32]</sup>,ET 受体拮抗剂替唑生坦使肺动脉及血浆 ET-1 水平进一步增加<sup>[31]</sup>,且能对抗内毒素引起的肺动脉高压<sup>[32]</sup>。Schmeck 等<sup>[24]</sup>在给兔肺动脉灌注 LPS (0.5 g/L)30 min 后检测到 ET-1;用 ET A 受体拮抗剂 LU135252( $10^{-6}$  mol/L)可以几乎完全消除内毒素的血管反应,减少水肿形成。说明 LPS 后肺动脉压增高和肺水肿形成可能与 ET-1 依赖性机制有关。

**2.5 组胺:**Matsuda 等<sup>[33]</sup>认为,脓毒症动物模型和感染性休克患者的循环组胺水平升高;在给予 LPS 后组胺迅速升高,30 min 达高峰,升高至少维持 10 h;给予 LPS(100  $\mu$ g/L)6 h 后,肠系膜对组胺的收缩反应受抑,但肺动脉对组胺的收缩反应未改变;在 iNOS 抑制剂存在时,组胺引发的肺血管和肠系膜血管收缩明显加强,这可能与基因及蛋白水平

上 H1 受体显著表达有关。因此,组胺可能参与内毒素诱发的肺动脉高压<sup>[33]</sup>。

### 3 内毒素对肺动脉内皮细胞的影响

内毒素休克时,肺动脉内皮细胞首先受到攻击,肺动脉通透性增加。正常家兔肺动脉内皮细胞排列整齐、连续;内毒素血症 5 h 时肺动脉环内皮细胞脱落,大小不一,线粒体数量减少、肿胀、空泡变性、嵴减少消失,部分膜不完整<sup>[34]</sup>。

内毒素对内皮细胞功能的影响有两个方面:短期作用表现在 LPS 与内皮细胞受体结合后,通过一定的信号机制迅速引起细胞骨架蛋白的解聚与重组,细胞与细胞间、与基底膜间的黏附连接松散,细胞间隙形成,导致血管通透性增高;长期作用则表现为 LPS 激活相关基因,表达相应的细胞因子和信号分子,再作用于内皮细胞,甚至直接影响内皮细胞结构蛋白的表达,最后导致内皮屏障功能和血管通透性的变化<sup>[35]</sup>。

血管通透性增加的机制大致分为两类:一类是由于损伤因素过强或作用时间过长,引起内皮细胞溶解或从基膜上脱落,从而导致内皮细胞单层完整性受损;另一类则是由于损伤因素的刺激,使内皮细胞发生收缩或回缩,细胞间裂隙形成<sup>[36]</sup>。后一种机制近年来日益受到重视。目前普遍认为,内皮通透性变化与内皮细胞 F-肌动蛋白重排有关。

肌动蛋白是细胞内主要的骨架蛋白,以单体形式的球状肌动蛋白(globular-actin)和聚合体形式的纤维状肌动蛋白(filamentous-actin)两种形式存在于细胞内。纤维状肌动蛋白是细胞骨架的主要成分,正常肌动蛋白微丝分布在细胞的周边部位,内毒素刺激后,肌动蛋白微丝发生重组,出现应力纤维,应力纤维被认为类似于骨骼肌的肌原纤维,可引起非肌肉细胞收缩,于是细胞间裂隙就形成,通透性增加。

### 4 肺动脉平滑肌细胞增殖与凋亡

**4.1 骨形态生成蛋白(BMPs):**BMPs 在正常人肺动脉平滑肌细胞中有抑制增殖、促进凋亡的作用<sup>[37]</sup>。骨形态生成蛋白受体 I (BMPI)是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/BMP 超家族受体。BMP-2 局限于大鼠肺动脉内皮,而 BMPI 存在于内皮、平滑肌和外膜成纤维细胞<sup>[38]</sup>。在肺动脉内皮细胞,BMPI 变异可增加细胞凋亡敏感性<sup>[39]</sup>。

肺动脉平滑肌细胞电压门控性 K<sup>+</sup>

通道(K(V))除能调节膜电位和肺血管张力外<sup>[40]</sup>,在调控增殖和凋亡方面有重要作用。K(V)通道下调可促进肺动脉高压肺血管肥厚。用 BMP-2 处理的肺动脉平滑肌细胞 K(V)通道电流的范围和密度增加<sup>[41]</sup>,从而改善肺动脉高压和肺血管肥厚。

**4.2 周期素依赖蛋白:**周期素依赖蛋白激酶(CDK)和 CDK 抑制蛋白(CDKI)在调节细胞增殖和细胞静止平衡中起重要作用。肝素能够抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖,增加 CDK1 p21 和 p27 的水平,但仅 p27 在抑制肺动脉平滑肌细胞增殖中有重要作用。细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)和 p38 是肝素上调 p27 的介质<sup>[37]</sup>。

**4.3 细胞间黏附分子-1(ICAM-1):**ICAM-1 是细胞膜成分,是免疫球蛋白超家族的一种跨膜糖蛋白,可调节细胞间的信号传导。用 TNF- $\alpha$ (10  $\mu$ g/L)处理肺动脉内皮细胞能增加其 ICAM-1 蛋白表达和聚集,ICAM-1 活化和聚集的改变能导致内皮细胞跨膜信号传导紊乱<sup>[42]</sup>。血管生成素-1(Ang-1)能减少 ICAM-1 表达,减轻肺损伤<sup>[43]</sup>。

### 5 炎症介质对肺动脉的影响

**5.1 TNF- $\alpha$ :**TNF- $\alpha$  是发生感染性休克时的主要炎症介质,内皮细胞最先受到 TNF- $\alpha$  的攻击而被“激活”,并且进一步影响血管平滑肌细胞的功能。正常状态下肺动脉内皮细胞能抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖,TNF- $\alpha$  刺激后内皮细胞则促进肺动脉平滑肌细胞增殖<sup>[44]</sup>。

TNF- $\alpha$  合成和释放在内毒素注入 3 h 达峰值,12 h 肺组织 TNF- $\alpha$  mRNA 仍高于对照组<sup>[45]</sup>。Isobe 等<sup>[12]</sup>发现,给大鼠内毒素后肺组织 TNF- $\alpha$  首先升高,TNF- $\alpha$  mRNA 后短暂升高,最后 iNOS 和 iNOS 的 mRNA 才逐渐升高。其他实验结果同样证明脓毒症动物肺组织及血浆中 TNF- $\alpha$  水平升高<sup>[27,46-47]</sup>。

**5.2 中性粒细胞:**Sheridan 等<sup>[3]</sup>报道内毒素血症大鼠肺血管环对 Ach 和硝普钠的舒张反应减弱,耗竭中性粒细胞能对抗这种舒张反应减弱,表明中性粒细胞参与内毒素血症时 ALI 的肺血管内皮和平滑肌功能障碍。

### 6 小结

关于感染性休克时肺动脉高压的成因,NO 的作用研究较多,可能起主要作用,其他因素如 ET、CO 等也参与肺动

脉高压的形成。造成肺动脉高压的因素错综复杂,各种机制相互作用,需全面探讨,为临床脓毒症治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 王鸣,彭炜,蔡敏,等.外科重症监护室 645 例脓症患者临床流行病学调查[J].中国危重病急救医学,2006,18(2):74-77.
- [2] 索晓华.内源性一氧化氮在感染性休克时对肺组织和肝组织的保护作用及其机制初探[D].石家庄:河北医科大学,2005.
- [3] Sheridan BC, McIntyre RC Jr, Moore EE, et al. Neutrophils mediate pulmonary vasomotor dysfunction in endotoxin-induced acute lung injury [J]. J Trauma, 1997, 42(3):391-396.
- [4] 黄新莉,凌毅群,朱铁年,等.多种因素参与了脂多糖诱导兔肺动脉反应性的变化[J].生理学报,2005,57(6):737-741.
- [5] 谷振勇,凌亦凌.八肽胆囊收缩素对脂多糖诱导离体兔肺动脉反应性变化的影响[J].中国病理生理杂志,1999,15(6):484-487.
- [6] Evgenov OV, Sager G, Bjertnase LJ. Methylene blue reduces lung fluid filtration during the early phase of endotoxemia in awake sheep [J]. Crit Care Med, 2001, 29(2):374-379.
- [7] Evgenov OV, Hevroy O, Bremnes KE, et al. Effect of aminoguanidine on lung fluid filtration after endotoxin in awake sheep [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(2 Pt 1):465-470.
- [8] Hallemeesch MM, Janssen BJ, de Jonge WJ, et al. NO production by cNOS and iNOS reflects blood pressure changes in LPS-challenged mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(4):E871-E875.
- [9] Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and NO/cGMP signaling pathway [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1411(2-3):334-350.
- [10] Mahajan A, Shabanie A, Varshney SM, et al. Inhaled nitric oxide in the preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(1):51-56.
- [11] Schulze PC, Liu H, Choe E, et al. Nitric oxide-dependent suppression of thioredoxin-interacting protein expression enhances thioredoxin activity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12):2666-2672.
- [12] Isoe H, Okajima K, Uchiba M, et al. Antithrombin prevents endotoxin-induced hypotension by inhibiting the induction of nitric oxide synthase in rats [J]. Blood, 2002, 99(5):1638-1645.
- [13] Matsuda N, Hattori Y, Zhang XH, et al. Contractions to histamine in pulmonary and mesenteric arteries from endotoxemic rabbits: modulation by vascular expressions of inducible nitric oxide synthase and histamine H1-receptors [J]. J Exp Ther, 2003, 307(1):175-181.
- [14] Bowen OT, Erf GF, Anthony NB, et al. Pulmonary hypertension triggered by lipopolysaccharide in ascites-susceptible and resistant broilers is not amplified by aminoguanidine, a specific inhibitor of inducible nitric oxide synthase [J]. Poultry Sci, 2006, 85(3):528-536.
- [15] Pulido EJ, Shames BD, Fullerton DA, et al. Differential inducible nitric oxide synthase expression in systemic and pulmonary vessels after endotoxin [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(5):R1232-1239.
- [16] Vo PA, Lad B, Tomlinson JA. Autoregulatory role of endothelium-derived nitric oxide (NO) on lipopolysaccharide induced vascular inducible NO synthase expression and function [J]. J Biol Chem, 2005, 280(8):7236-7243.
- [17] Yu L, Quinn DA, Garg HG, et al. Gene expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and effect of heparin on their expression in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 345(4):1565-1572.
- [18] Kirkebyen KA, Strand A. The role of nitric oxide in sepsis, an overview [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1999, 43(3):275-288.
- [19] Mingone CJ, Gupte SA, Chow JL, et al. Protoporphyrin IX generation from delta-aminolevulinic acid elicits pulmonary artery relaxation and soluble guanylate cyclase activation [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(3):337-344.
- [20] Jaillard S, Larrue B, Deruelle P, et al. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitor on pulmonary vascular reactivity in the fetal lamb [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(3):935-942.
- [21] Pullamsetti S, Krick S, Yilmaz H, et al. Inhaled tolfenfrine reverses pulmonary vascular remodeling via inhibition of smooth muscle cell migration [J]. Respir Res, 2005, 6:128.
- [22] Millen J, MacLean MR, Houslay MD. Hypoxia-induced remodelling of PDE4 isoform expression and cAMP handling in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Eur J Cell Biol, 2006, 85(7):679-691.
- [23] Growcott EJ, Spink KG, Ren X, et al. Phosphodiesterase type 4 expression and anti-proliferative effects in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Respir Res, 2006, 7:9.
- [24] Schmeck J, Heller A, Gröschler A, et al. Impact of endothelin-1 in endotoxin induced pulmonary vascular reactions [J]. Crit Care Med, 2000, 28(8):2851-2857.
- [25] Norel X, Walch L, Gascard JP, et al. Prostacyclin release and receptor activation: differential control of human pulmonary venous and arterial tone [J]. Br J Pharmacol, 2004, 142(4):788-796.
- [26] 张照哲,吴新民.内毒素血症下大鼠主、肺动脉血红素氧化酶-1的不同表达[J].中华麻醉学杂志,2002,22(3):174-175.
- [27] Jin SW, Zhang L, Lian Q, et al. Post-treatment with aspirin-triggered lipoxin A4 analog attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice: the role of heme oxygenase-1 [J]. Anesth Analg, 2007, 104(4):369-377.
- [28] Sarady JK, Zuckerbraun BS, Bilban M, et al. Carbon monoxide protection against endotoxic shock involves reciprocal effects on iNOS in the lung and liver [J]. FASEB J, 2004, 18(7):854-856.
- [29] Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. Nat Med, 2000, 6(4):422-428.
- [30] Vizza CD, Letizia C, Badagliacca R, et al. Plasma adrenomedullin and endothelin-1 concentration during low dose dobutamine infusion: relationship between pulmonary uptake and pulmonary vascular pressure/flow characteristics [J]. Regul Pept, 2006, 136(1-3):85-91.
- [31] Wanecek M, Oldner A, Rudenill A, et al. Endothelin (A)-receptor antagonism attenuates pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock [J]. Eur Respir J, 1999, 13(1):145-151.
- [32] Rossi P, Wanecek M, Konrad D, et al. Tezosentan counteracts endotoxin-induced pulmonary edema and improves

- gas exchange [J]. Shock, 2004, 21 (6): 543-548.
- [33] Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, et al. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H1- and H2-receptor gene expression during endotoxemia [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2002, 366 (6): 513-521.
- [34] 段国辰. 八肽胆囊收缩素对内毒素休克时主动脉和肺动脉反应性变化的调节作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2003.
- [35] Essler M, Amano M, Kruse HJ, et al. Thrombin inactivates myosin light chain phosphatase via Rho and its target Rho kinase in human endothelial cells [J]. J Biol Chem, 1998, 273 (34): 21867-21874.
- [36] Wright K, Nwariaku F, Halaihel N, et al. Burn-activated neutrophils and tumor necrosis factor- $\alpha$  alter endothelial cell actin cytoskeleton and enhance monolayer permeability [J]. Surgery, 2000, 128 (2): 259-265.
- [37] Lagna G, Nguyen PH, Ni W, et al. BMP-dependent activation of caspase-9 and caspase-8 mediates apoptosis in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291 (5): L1059-1067.
- [38] Takahashi H, Goto N, Kojima Y, et al. Downregulation of type I bone morphogenetic protein receptor in hypoxic pulmonary hypertension [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290 (3): L450-458.
- [39] Morrell NW. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling [J]? Proc Am Thorac Soc, 2006, 3 (8): 680-686.
- [40] Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. The role of K<sup>+</sup> channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension [J]. Microcirculation, 2006, 13 (8): 615-632.
- [41] Fantozzi I, Platoshyn O, Wong AH, et al. Bone morphogenetic protein-2 upregulates expression and function of voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291 (5): 993-1004.
- [42] Zhou X, Perez F, Han K, et al. Clonal senescence alters endothelial ICAM-1 function [J]. Mech Ageing Dev, 2006, 127 (10): 779-785.
- [43] Witzensichler B, Westermann D, Kneuppel S, et al. Protective role of angiotensin-1 in endotoxic shock [J]. Circulation, 2005, 111 (1): 97-105.
- [44] 裴凌, 王俊科, 傅文, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  损伤的肺动脉内皮细胞对肺动脉平滑肌细胞增殖的影响及内皮细胞热应激反应的干扰作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2000, 20 (1): 47-50.
- [45] 吴荣谦, 徐迎新, 宋旭华, 等. 脓毒症小鼠肝肺组织细胞因子 mRNA 表达的比较 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12 (10): 588-590.
- [46] Callister ME, Burke-Gaffney A, Quinlan GJ, et al. Persistently low plasma thioredoxin is associated with meningococcal septic shock in children [J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (2): 364-367.
- [47] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (2): 138-150.

(收稿日期: 2008-05-27)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 内源性硫化氢激活细胞外信号调节激酶通路调节脓毒症的炎症反应

最近, 新加坡科研人员研究了实验性脓毒症时硫化氢(H<sub>2</sub>S)对促炎症反应潜在信号通路的影响。研究者将雄性 Swiss 小鼠制成盲肠结扎穿孔(CLP)模型, 分别经腹腔注射 H<sub>2</sub>S 生成抑制剂消旋块丙基甘氨酸(PAG, 50 mg/kg)、H<sub>2</sub>S 供体 NaHS (10 mg/kg) 和等量生理盐水。PAG 在 CLP 前 1 h 给予, NaHS 在 CLP 时给予。CLP 后 4 h, 观察肝、肺细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 磷酸化和核转录因子- $\kappa$ B 抑制剂(I $\kappa$ B- $\alpha$ )降解的最大程度。结果显示, CLP 诱导的脓毒症时, 内源性 H<sub>2</sub>S 合成时间依从性增加。CLP 后 4 h, PAG 显著减轻了肝、肺 ERK1/2 磷酸化和 I $\kappa$ B 降解程度, 抑制了 H<sub>2</sub>S 的生成, 降低了核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活性。相反, NaHS 显著提高了肝、肺 ERK1/2 和 NF- $\kappa$ B 活性。因此, PAG 预处理显著减少了脓毒症时细胞因子和化学增殖素的生成, 外源性 NaHS 则相反。另外, 用 ERK 激酶抑制剂 PD98059 (MEK-1) 预处理, 能有效防止 NaHS 加重脓毒症全身炎症的作用。因此, 研究人员首次发现 H<sub>2</sub>S 可能通过 ERK 通路调节脓毒症的全身炎症反应。

张立俭, 编译自《J Immunol》, 2008, 181 (6): 4320-4331; 胡森, 审校

### 定量复苏对脓症患者病死率影响的统计学分析

近期, 美国科研人员研究了定量复苏对脓症患者病死率的影响。研究者全面系统地查阅了循证医学图书馆、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、会议记录以及临床实践指南等数据来源采集信息。采用随机对照试验比较确诊为脓毒症的成年患者定量复苏和常规复苏的差异, 并将病死率作为主要变量。两位研究者使用同一标准独立收集信息, 评定文献质量, 结果由会议讨论通过。定量复苏分为早期定量复苏和晚期定量复苏两个亚组, 采用  $\chi^2$  检验和 I 类错误风险概率进行统计学分析 ( $P < 0.10$ ,  $I > 25\%$ ), 随机效应模式分析比值比和 95% 可信区间(CI)。研究共选出 38 篇文献和 1 001 个患者样本。结果显示, 定量复苏组病死率降低(比值比=0.64, 95% CI 0.43~0.96,  $P=0.07$ ,  $I=45\%$ )。6 篇文献显示, 早期定量复苏病死率明显降低(比值比=0.50, 95% CI 0.37~0.69,  $P=0.40$ ,  $I=2.4\%$ ); 3 篇文献中, 晚期定量复苏病死率无显著变化(比值比=1.16, 95% CI 0.60~2.22)。Meta 分析显示, 早期定量复苏能显著降低脓毒症患者的病死率。

张立俭, 编译自《Crit Care Med》, 2008-08-28(电子版); 胡森, 审校