

多中心研究的出现,在一定程度上影响着学术发展的方向。如:早期目标指导治疗的研究使对严重感染和感染性休克的治疗走向组织灌注;应激剂量糖皮质激素的应用使对重症患者应激反应程度的指标也向反馈性指导治疗的方向发展;肺保护和肺复张的通气策略使机械通气的应用和讨论变得异常活跃;强化胰岛素治疗突破了原有代谢支持的基础,走向重症患者的治疗手段;对全身炎症反应的研究引起了对治疗策略的反思;凝血功能的改变被认为与炎症反应息息相关,改变了临床治疗的理念。血液净化、液体复苏等等这些工作,不仅引起了广泛的关注,而且正在改变着临床治疗的规范。这些循证医学的证据被作为可以改善重症患者预后的有效方法被写入“指南”,成为临床工作的指导性文件。

但是,对循证医学的认识也在发展。大规模多中心研究的难以重复性、不同的患者群体、不同的预设标准等多种因素都对目前循证医学的方法产生了严格的限制。新证据的不断出现似乎带来困惑和问题:你仍然相信强化胰岛素治疗有效吗?血液净化治疗的不同方法对预后的影响真的有区别吗?不同种类的液体对复苏效果有何影响?等等这些问题似乎都带有不同程度的否定前者的颠覆性意义。虽然不同的读者对这些问题会有不同的反应,或许有些不适应。但重要的是,在这些问题的背后,已经不再是个人的经验和想象,而更多的是基于一定新的证据。在证据上发现问题,解决问题,甚至可以改进寻找证据的方法,这本身就是一种进步,也许正是循证医学的组成部分。

对当时已经成熟的理论和方法进行修改,甚至否定,补充新的理论和方法。这个过程如果不断继续,就会形成一个发展的系统,这个系统所联系起来的理论和方法形成了一个可持续发展的学科。这种有发展内涵的学科是脚踏实地的,落实在医学临床实践中表现出的是重症患者存活时间的延长和病死率的下降。这种可持续发展也表现在学科的管理上。学科的“指南”和“规范”性文件是学科管理的重要标志,也一定要符合这个发展的系统。“指南”应该是建立在循证医学支持的基础上,来自于临床。根据可改善患者预后的证据,总结临床可行的监测治疗方法,形成医学“指南”。在“指南”的规范下,将这些有效的方法广泛普及,使医疗行为在新的水平上达成一致。当我们发现了更有效的方法,而“指南”的某些条款需要修改,甚至需要否定时,这种发现的本身,也许就是进步。“指南”的发展促进了新的证据和方法能够得到有效的普及。这也正是“指南”的生命所在。

说重症医学“新”——她在我国已经有了近 30 年的历史;说重症医学成熟——她仍在飞速发展。发展基于充实的学术内涵,发展必须面对更多的挑战。

(收稿日期:2009-01-01) (本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 地塞米松治疗可恢复 rBAT 和视黄醇 X 受体 $\alpha$ 的表达

中国台湾学者最近发现,地塞米松(0.01 mg/kg)治疗盲肠结扎穿孔脓毒症大鼠可显著提高其生存率,并增加胆管中胆汁和胆盐的浓度。在比较胆盐相关基因后发现,脓毒症时大鼠肝的胆汁酸辅酶 A-氨基酸 N-酰基转移酶(rBAT)蛋白及 mRNA 表达均减少。地塞米松治疗可以恢复 rBAT 和视黄醇 X 受体  $\alpha$ (RXR $\alpha$ )的表达;但不恢复胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶、胆盐输出泵(BSEP)、多药耐药相关蛋白 2(MRP2)的表达。钠-牛磺胆酸盐同向转运蛋白(NTCP)和有机阴离子转运多肽 1(OATP1)则没有变化。此外,地塞米松治疗也恢复了 RXR/法呢醇 X 受体(FXR)对包含反重复顺序 1(IR-1)序列 rBAT 启动子的 DNA 结合活性。另外,RXR $\alpha$  的小分子干扰 RNA(siRNA)能显著阻断 rBAT 表达。研究者认为,地塞米松通过增强 RXR $\alpha$ ,恢复脓毒症大鼠的 rBAT 表达,该作用也许可以解释地塞米松抗副交感神经生理作用效应的机制。

王瑞晨,编译自《Shock》,2008-11-11(电子版);胡森,审核

### 一次性静脉注射硒酸钠减轻羊细菌性腹膜炎

比利时学者近日研究了不同方案给予硒酸钠治疗脓毒性休克的效果。通过对 21 只绵羊注射自体粪便诱导腹膜炎模型,并在 9 h 后分别给予单次快速静脉注射、连续输注硒酸钠治疗。与对照组比较后发现,单次快速静脉注射组能延缓低血压并能更好地维持心排血指数,降低高乳酸血症,减少脓毒症导致的微血管改变,延长生存时间。单次快速静脉注射、连续输注和对照组绵羊的存活时间分别是 21.9、18.4 和 18.3 h。研究者认为,在该脓毒症休克模型绵羊上给予快速静脉注射硒酸钠(而非持续输注)可能通过暂时的氧化效应产生保护性结果。

王瑞晨,编译自《Shock》,2008-11-11(电子版);胡森

- 327.
- [4] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 编译. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645-646.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
- [7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- [8] Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. Crit Care, 2005, 9(6): R764-R770.
- [9] Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med, 2007, 35(4): 1105-1112.
- [10] Fong J, Devlin JW, Cecere K, et al. Characterizing compliance variability among three different severe sepsis bundles at an academic medical center [abstract]. Crit Care Med, 2006, 34(12): A99.
- [11] Douglas IS, Marchlowska P, Rains R, et al. A statewide implementation of surviving sepsis campaign bundles by the Colorado Critical Care Collaborative [abstract]. Crit Care Med, 2006, 34(12): A99.
- [12] Schorr CA, Trzeciak S, Fakorede F, et al. Surviving sepsis campaign performance improvement program: demonstration of process change [abstract]. Crit Care Med, 2006, 34(12): A107.
- [13] Ferrer R. Impact of sepsis care bundles on hospital mortality in Spain [abstract]. Crit Care Med, 2006, 34(12): A108.
- [14] Kinsella MT, Biloft JM, Marez H, et al. Improving mortality from severe sepsis by implementation of surviving sepsis guidelines at a community teaching hospital [abstract]. Crit Care Med, 2006, 34(12): A109.
- [15] 陈齐红, 郑瑞强, 林华, 等. 感染性休克集束治疗对病死率影响的前瞻性临床研究. 中国危重病急救医学, 2008, 20(9): 534-537.
- [16] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1637-1642.
- [17] Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med, 2004, 164(6): 637-644.
- [18] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.
- [19] Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Crit Care Med, 2005, 33(10): 2194-2201.
- [20] Annane D, Sèbille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288(7): 862-871.
- [21] Turina M, Christ-Crain M, Polk HC Jr. Diabetes and hyperglycemia; strict glycemic control. Crit Care Med, 2006, 34(9 Suppl): S291-S300.
- [22] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [23] Nguyen HB, Lynch EL, Mou JA, et al. The utility of a quality improvement bundle in bridging the gap between research and standard care in the management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. Acad Emerg Med, 2007, 14(11): 1079-1086.

(收稿日期: 2008-06-06 修回日期: 2008-10-10)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

低胰岛素样生长因子-1 和高胆固醇可预测重症监护病房急性肾功能衰竭患者病死率

近日巴西学者在对成人重症监护病房(ICU)56 例伴有急性肾损伤患者的血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胆固醇、白蛋白、转铁蛋白、总淋巴细胞计数、三头肌皮褶厚度、上臂肌肉面积、大体营养评价等指标进行比较后发现, 死亡者 IGF-1、胆固醇、白蛋白均显著低于存活者, 其他指标的比较结果类似。建立二元逻辑回归模型分析后发现, IGF-1 和胆固醇的低水平与高病死率明显相关。研究者认为 IGF-1 与营养状况密切相关, 其血清浓度稳定, 半衰期短, 能够成为 ICU 早期而敏感预测急性肾损伤病死率的合适指标。

王瑞晨, 编译自《Crit Care Med》, 2008, 36(12): 3165-3170; 胡森, 审校

乌司他丁加胸腺肽 α1 免疫调节治疗严重脓毒症

最近开展了一项采用乌司他丁和胸腺肽 α1 免疫调节治疗脓毒症的研究。他们在患者进入重症监护病房(ICU)1、3、8、28 d 时收集急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分、临床数据及淋巴细胞亚群、免疫指数和凝血参数。研究者发现, 治疗组患者的累计生存率为 78%, 安慰剂组患者的累计生存率为 60%; 两组之间的差异性也反映在治疗组 APACHE I 评分和更快速改善的白细胞计数、淋巴细胞计数、凝血功能参数、细胞因子水平上。研究者认为, 乌司他丁联合胸腺肽 α1 免疫调节治疗脓毒症可提高患者生存率; 但这一发现仍需大规模临床试验证实。

王瑞晨, 编译自《J Intensive Care Med》, 2008-11-25(电子版); 胡森, 审校

加,同时破骨细胞的激活也会使骨髓内的干细胞动员入循环,参加机体的防御反应和器官修复;另一方面直接激活破骨细胞和促进成骨细胞分泌、释放 RANKL,间接导致破骨细胞功能增强,虽然短期内对骨骼的影响不明显,但长期破骨细胞功能增强会导致骨骼损伤。因此,内毒素血症时 TLR4 表达量的增加会对骨骼产生影响,而骨骼的变化也可能对内毒素血症机体预后及转归产生重要影响,这值得我们进一步深入研究。

**参考文献**

[1] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(4): 292-304.

[2] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*, 2000, 406 (6797): 782-787.

[3] 王有虎, 哈小琴, 张诚. Toll 样受体 4 介导的信号转导与肠黏膜损伤. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(8): 510-512.

[4] 张伟, 蒋耀光, 谢志坚. 急性肺损伤肺间质巨噬细胞 TLR4 的表达及意义. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(10): 622-625.

[5] Kikuchi T, Matsuguchi T, Tsuboi N, et al. Gene expression of osteoclast differentiation factor is induced by lipopolysaccharide in mouse osteoblasts via Toll-like receptors. *J Immunol*, 2001, 166(5): 3574-3579.

[6] Itoh K, Udagawa N, Kobayashi K, et al. Lipopolysaccharide promotes the survival of osteoclasts via Toll-like receptor 4, but cytokine production of osteoclasts in response to lipopolysaccharide is different from that of macrophages. *J Immunol*, 2003, 170(7): 3688-3695.

[7] Lotter K, Höcherl K, Bucher M, et al. In vivo efficacy of telithromycin on cytokine and nitric oxide formation in lipopolysaccharide-induced acute systemic inflammation in mice. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3): 615-621.

[8] Maruyama K, Sano G, Matsuo K, et al. Murine osteoblasts respond to LPS and IFN-gamma similarly to macrophages. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24(6): 454-460.

[9] Charoonpatrong K, Shah R, Robling AG, et al. HMGB1 expression and release by bone cells. *J Cell Physiol*, 2006, 207(2): 480-490.

[10] Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 33-63.

[11] 李志杰, 刘靖华, 姜勇. Toll 样受体的发现及其研究进展. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(11): 694-697.

[12] Bar-Shavit Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. *Autoimmunity*, 2008, 41(3): 195-203.

[13] Kollet O, Dar A, Shvitiel S, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med*, 2006, 12(6): 657-664.

(收稿日期: 2008-09-12 修回日期: 2008-10-23)  
(本文编辑: 李银平)

**• 科研新闻速递 •**

**多黏菌素 B 血液纤维灌流对感染性休克患者尿肝型脂肪酸结合蛋白的影响**

最近日本科学家研究了多黏菌素 B 固化纤维血液净化治疗(PMX-F)对感染性休克或严重脓毒症患者尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)水平的影响。研究纳入 50 例感染性休克患者(40 例采用 PMX-F 治疗 2 次, 10 例仅采用常规治疗)、20 例严重脓毒症未发生休克患者、20 例急性肾功能衰竭(ARF)患者(平均血清肌酐为 247.52 μmol/L)、30 例健康志愿者。感染性休克或严重脓毒症的诊断采用美国胸科医师协会/危重病医学会制定的标准;感染性休克有明确传染源和(或)血培养阳性患者被纳入研究范围,心源性休克、失血性休克患者予以排除。采用酶联免疫吸附法测定尿及血清中 L-FABP 水平。结果显示,感染性休克组血浆内毒素水平高于严重脓毒症组( $P < 0.05$ )、ARF 组( $P < 0.001$ )、健康对照组( $P < 0.001$ );感染性休克组尿 L-FABP 水平高于严重脓毒症( $P < 0.001$ )、ARF 组( $P < 0.001$ )、健康对照组( $P < 0.001$ ),但各组血清 L-FABP 水平没有差异;尿 L-FABP 水平与血 L-FABP 水平不相关。40 例感染性休克患者中 12 例死亡, 28 例存活。PMX-F 治疗能降低血清内毒素及尿 L-FABP 水平( $P$  均  $< 0.01$ )。10 例感染性休克常规治疗者 7 d 后尿 L-FABP 水平仍然很高( $P = 0.12$ )。研究者认为,感染性休克患者尿 L-FABP 水平升高, PMX-F 治疗可以有效降低尿 L-FABP 水平。

白慧颖, 编译自《Shock》, 2008-10-06(电子版); 胡森, 审校

**严重脓毒症中诱导 bim 和 bid 基因表达可加速凋亡过程**

已有研究报道,在转基因动物脓毒症模型中 Bcl-2 蛋白家族成员能调节淋巴细胞凋亡,并决定脓毒症动物的存活率。最近德国科研人员进行了早期严重脓症患者促凋亡和抗凋亡的 Bcl-2 蛋白家族成员基因表达的调节研究。共纳入 16 例严重脓症患者,并以 10 例重症非脓症患者和 11 例健康志愿者作为对照。为证实凋亡加速的存在,采用流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 淋巴细胞亚群中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的活化,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)定量检测全血中特定 Bcl-2 家族成员的 mRNA 表达。结果显示,脓症患者所有淋巴细胞群 caspase-3 活化增强,磷脂酰丝氨酸活化程度增加,而淋巴细胞计数相应减少。严重脓症患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 B 细胞中 Bcl-2 蛋白明显减少。严重脓症患者 BH3 bim 基因表达较重症非脓症患者显著上调,较健康志愿者上调 51.6 倍;Bid 基因表达较重症非脓症患者高 12.9 倍;作为线粒体凋亡诱导物的 bak 表达上调 5.6 倍;而 bax 表达没有显著差异。严重脓症患者中抗凋亡成员 bcl-2 和 bcl-xL 均显著下调。因此研究者认为,严重脓症早期外周血细胞及促凋亡 Bcl-2 家族成员 bim、bid 和 bak 上调,抗凋亡 bcl-2 和 bcl-xL 蛋白下调,从而导致脓毒症时细胞对凋亡的高度敏感性并发生复杂的免疫功能障碍。

李响, 周国勇, 编译自《Crit Care》, 2008-10-16(电子版); 胡森, 审校

即创伤早期从体内引流物中培养到病原菌以大肠杆菌多见,而中晚期就以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌和鲍曼不动杆菌等多见,推测与广谱抗生素对创伤患者肠道菌群的选择作用有一定的关联。建议创伤患者在空腔脏器没有破裂、手术没有污染等情况下,避免预防使用广谱抗生素。

本实验结果还显示,大黄治疗仅在早期对烫伤、内毒素“二次打击”大鼠的肠道细菌移位有抑制作用,而在广谱抗生素治疗的中后期不能有效抑制肠道细菌移位。原因之一可能是广谱抗生素杀灭了肠道内大量敏感菌群,破坏了肠道内微生物屏障;同时,被抗生素杀死的肠道细菌可释放大量内毒素,引起肠黏膜血流量进一步减少,肠绒毛顶端内皮细胞因缺血、缺氧加重而出现坏死和通透性增加,加重肠道机械屏障的破坏,有利于细菌移位的发生<sup>[12]</sup>。因此,严重创伤患者须早期应用大黄治疗,保护肠道微生态环境和肠黏膜屏障,中晚期一旦出现感染性并发症,大黄的临床疗效将受一定影响。

综上所述,烫伤、脓毒症大鼠给予头孢曲松治疗后肠道菌群紊乱,肠道杆菌由生理情况的大肠杆菌转变以铜绿假单胞菌为主,肺炎克雷伯杆菌和鲍曼不动杆菌等混杂的肠道菌群,细菌移位的发生率亦明显增加,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等移位至肝、肺、肠系膜淋巴结和血液等。大黄对创伤、脓毒症大鼠的肠道生态菌群有保护作用,抑制铜绿假单胞

菌等被选择为优势菌群,在脓毒症早期能抑制肠道细菌的移位。

**参考文献**

[1] 陈德昌,景炳文,张翔宇,等. 大黄对肠黏膜屏障的保护作用. 中国危重病急救医学,1994,6(6):329-331.

[2] 陈德昌,杨建东,景炳文,等. 大黄对大鼠肠黏膜及肠血管通透性的影响. 中国危重病急救医学,1997,9(7):385-388.

[3] 陈德昌,杨兴易,姜兴禄,等. 大黄对胃肠道血流量灌注影响的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志,2000,20(7):515-518.

[4] Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JL. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. Annu Rev Nutr, 2002, 22: 283-307.

[5] Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. World J Surg, 1996, 20(4): 411-417.

[6] 乔林,陈德昌,景炳文. 大黄对烫伤大鼠肠黏膜上皮细胞线粒体呼吸链的影响. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(1):17-20.

[7] 陈德昌,李红江. 大黄对烫伤后大鼠体内氧自由基的清除作用. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(1):21-23.

[8] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等. 大黄对创伤后危重病患者脓毒症治疗作用的研究. 中华创伤杂志,2003,19(1):17-19.

[9] 陈德昌,杨兴易,景炳文,等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究. 中国中西医结合急救杂志,2002,9(1):6-8.

[10] 陈德昌,景炳文,焦东海. 大黄治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中国中西医结合急救杂志,1994,1(1):8-10.

[11] 陈德昌,杨兴易,李红江,等. 大黄对危重病患者胃肠道并发症的治疗研究. 中华急诊医学杂志,2001,10(3):164-167.

[12] 李志军,汤日波,张万祥. 肠道屏障功能损害与 SIRS/ MODS 的发生及其防治. 中国危重病急救医学,2000,12(12):766-768.

(收稿日期:2008-09-11 修回日期:2008-12-10)

(本文编辑:李银平)

**• 科研新闻速递 •**

**预测脓症患者发生器官功能障碍和死亡的一组标记物**

美国学者对急诊科的 971 例疑似脓症患者开展了一项前瞻性、多中心研究。其中发生严重脓毒症占 52%,脓毒性休克占 39%,在院病死率为 7%;并筛选出中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、蛋白 C 和白细胞介素-1 受体拮抗剂 3 个指标用作预测脓毒症的预后。将这 3 个标志物作为脓毒症评分,衡量其准确性的曲线下面积分别为:严重脓毒症 0.80、脓毒性休克 0.77、死亡 0.79。当引入多元模式与临床变量时,这 3 项指标的脓毒症评分呈高度相关性。结果显示,中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、白细胞介素-1 受体拮抗剂以及蛋白 C 可以用来预测急诊科疑似脓症患者发生严重脓毒症、脓毒性休克及死亡的风险。研究者认为,有必要进一步验证这些生物标志物是否可以用于临床对疑似脓症患者发生脓毒症的风险进行分层评估。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校

**活化蛋白 C 改善内毒素介导的心血管功能障碍**

美国学者最近对活化蛋白 C(APC)在大鼠内毒素休克模型中的抗炎作用和细胞保护作用进行了研究。他们给大鼠按 10 mg/kg 注射内毒素导致大鼠发生内毒素休克,4 h 后输注含 APC 的盐水;连续观测大鼠的血流动力学参数,并检测肌肉氧分压、一氧化氮、超氧负离子、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞浸润及心脏和大动脉的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活性。结果发现,APC 能部分抑制内毒素导致的血压下降,提高动脉反应性和心肌收缩能力,同时伴有核转录因子- $\kappa$ B、iNOS 和 MMP-9 上调,降低内毒素导致的组织一氧化氮增加,还可降低组织淋巴细胞浸润和激活。研究者认为,APC 通过调节内毒素介导的促炎反应和氧化应激状态,降低血管内皮和白细胞相互作用以及稳定细胞外基质等作用,提高心血管功能。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校

显示,模型组肾上腺 TLR4 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均较假手术组明显升高,且呈持续升高趋势,TNF- $\alpha$  mRNA 表达高峰明显早于 TLR4;而假手术组肾上腺 TLR4 与 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达无明显升高。说明脓毒症早期 RAI 大鼠肾上腺 TLR4 mRNA 过度表达激活了肾上腺组织中的炎症效应细胞,导致 TNF- $\alpha$  mRNA 表达明显升高,TNF- $\alpha$  mRNA 表达上调又引起大量炎症因子释放,TLR4 与 TNF- $\alpha$  之间存在正反馈,从而使炎症反应逐级放大,最终形成失控的炎症反应,干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPAA) 的功能<sup>[6]</sup>,抑制皮质醇的合成,参与了脓毒症早期 RAI 的发生。脓毒症早期合并 RAI 大鼠肾上腺组织超微结构变化显示,脓毒症时,机体产生应激反应,出现脂质耗减、髓鞘样小体以及管泡状嵴的线粒体嵴和膜部分或全部溶解消失,甾体激素合成障碍,皮质醇分泌不足。由此推测,肾上腺组织超微结构改变可能参与了脓毒症伴 RAI 的发生。

地塞米松是具有强大免疫抑制及抗炎作用的糖皮质激素,且起效时间短<sup>[7]</sup>。本研究显示,激素预处理组大鼠肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达均明显降低,肾上腺组织超微结构改变明显减轻,12 h 生存率明显增高;激素治疗组大鼠肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达也明显降低,但降低程度不如预处理组,肾上腺皮质超微结构变化较预处理组明显为重,12 h 生存率也明显低于预处理组,这与 Marik<sup>[8]</sup>报道的地塞米松可以抑制炎症反应,恢复促炎介质与抗炎介质的平衡,改善预后一致,而且早期应用效果更理想。激素预处理组显示肾上腺 TLR4、TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达于 8 h 再次升高,12 h 达模型组水平,这可能与地塞米松起效快,作用时间较短有关,为有效控制炎症反应,需重复给药。

地塞米松通过阻止核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和

活化蛋白-1 等,也可与基因链中的启动子结合,抑制各种炎症因子的转录<sup>[9]</sup>。本结果显示,地塞米松可降低天然免疫识别受体 TLR4 mRNA 表达,其机制目前尚不明确,可能是地塞米松直接影响了 TLR4 转录,也可能是通过抑制某些能激发 TLR4 表达增高的细胞因子而产生作用<sup>[10]</sup>,有待研究。

#### 参考文献

- [1] Annane D, S ebille V, Troch e G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*, 2000, 283 (8): 1038-1045.
- [2] Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, et al. Cecal ligation and puncture. *Shock*, 2005, 24 (Suppl 1): 52-57.
- [3] Koo DJ. Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med*, 2001, 29(3): 618-622.
- [4] 张斌,任延波,蒋丽. 脓毒症早期大鼠肾脏细胞凋亡及炎症细胞因子的变化. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 89-91.
- [5] Su GL, Klein RD, Aminlari A, et al. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats; role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology*, 2000, 31(4): 932-936.
- [6] Knapp PE, Arum SM, Melby JC. Relative adrenal insufficiency in critical illness: a review of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, 2004, 11: 147-152.
- [7] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, 364 (9433): 545-548.
- [8] Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(4): 363-369.
- [9] Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ 3rd, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med*, 2005, 33(6): 1214-1224.
- [10] Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells; IFN-gamma and TNF- $\alpha$  mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1286-1293.

(收稿日期: 2008-11-08 修回日期: 2008-11-23)

(本文编辑: 李银平)

#### • 科研新闻速递 •

#### 丙酮酸乙酯减轻酵母多糖诱导的小鼠全身炎症损害

意大利学者最近对丙酮酸乙酯在酵母多糖诱导的小鼠休克模型中的作用进行了研究。他们采用雄性 CD 小鼠,腹腔注射酵母多糖后 1 h 和 6 h 经腹腔注射丙酮酸乙酯,18 h 后评估器官衰竭和全身炎症的状况。结果显示,丙酮酸乙酯治疗可减少腹膜渗出和中性粒细胞迁移,减轻肺、肝、胰腺损伤和肾功能障碍,并抑制肺和肠的髓过氧化物酶活性升高。胰腺和小肠的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、诱生型一氧化氮合酶等免疫组化分析阳性表达程度均显著降低。此外,在给予酵母多糖造成小鼠全身毒性反应伴体重明显降低的疾病程度严重的模型中,7 d 观察期的死亡率达 60%。丙酮酸乙酯治疗可显著抑制全身毒性反应的发展,减少体重降低,并降低死亡率至 20%。研究者认为,丙酮酸乙酯治疗能显著减轻酵母多糖引起的全身毒性反应,改善体重降低,并降低死亡率。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校

凋亡机制(包括死亡受体和线粒体途径)诱导细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>。研究表明内质网应激凋亡机制在糖尿病、感染性疾病及神经退行性疾病等众多疾病中均发挥重要作用<sup>[9-11]</sup>。

脓毒症病理生理过程中,创伤、烧伤、感染等应激刺激会造成机体内环境严重紊乱,氧化应激、缺血、缺氧、钙失衡等内质网损伤的诱因贯穿始终。Dear 等<sup>[12]</sup>研究发现脓毒症大鼠肝脏内质网应激相关的蛋白表达明显增加。本研究发现,脓毒症小鼠脾淋巴细胞中 GRP78 和 CHOP 的 mRNA 和蛋白表达均明显增加。GRP78 是内质网中协助蛋白质正确折叠的重要伴侣蛋白,也是内质网应激反应最终上调的靶标,被认为是内质网应激反应发生的标志分子,是增强细胞抵抗应激的能力、促使内质网稳态恢复的关键分子<sup>[13]</sup>。而 CHOP 是与内质网应激和凋亡机制密切相关的转录因子,非应激时,CHOP 在胞质低水平表达;应激时特别是内质网应激时,CHOP 表达会明显增加并发生核转位,通过抑制 Bcl-2 表达,上调 Bax 等机制诱导细胞凋亡<sup>[14]</sup>。因此,本实验中所发现的 GRP78 和 CHOP 表达上调,不仅提示在脾淋巴细胞中存在明显内质网应激反应,还表明 CHOP 依赖凋亡机制在脾淋巴细胞过度凋亡中发挥了重要作用。

由于淋巴细胞凋亡在脓毒症病理生理机制中的重要作用,已有多项应用天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂或针对 Fas 的小干扰 RNA 等方法,针对内源性或外源性凋亡途径抑制凋亡改善脓毒症预后的研究报道<sup>[15]</sup>。本实验研究结果表明,脓毒症病理生理过程中,应激刺激作用下脾淋巴细胞中的内质网应激反应被活化以拮抗应激,但由于应激过于强烈,进而通过 CHOP 依赖机制诱导脾淋巴细胞凋亡,提示内质网应激凋亡机制在脓毒症淋巴细胞凋亡中发挥重要作用,并可能成为纠正淋巴细胞过度凋亡治疗脓毒症的新着眼点。

## 参考文献

- [1] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003, 348(2):138-150.
- [2] Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*, 2007, 170(5):1435-1444.
- [3] 董月青, 黄军华, 姚咏明. 脓毒症中 T 淋巴细胞凋亡及其调控研究进展. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6):381-384.
- [4] Scumpia PO, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. Treatment with G1TR agonistic antibody corrects adaptive immune dysfunction in sepsis. *Blood*, 2007, 110(10):3673-3681.
- [5] 董宁, 姚咏明, 董月青, 等. 丙酮酸乙酯对烫伤延迟复苏大鼠脾淋巴细胞增殖及凋亡影响. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(7):393-396.
- [6] 林玲, 蔡秀军, 潘孔寒. 外科危重病患者外周血淋巴细胞凋亡与预后的关系. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):25-27.
- [7] Boyce M, Yuan J. Cellular response to endoplasmic reticulum stress: a matter of life or death. *Cell Death Differ*, 2006, 13(3):363-373.
- [8] 关丽英, 许彩民, 潘华珍. 内质网应激介导的细胞凋亡. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(11):1136-1141.
- [9] Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11):813-822.
- [10] Zhao L, Longo-Guess C, Harris BS, et al. Protein accumulation and neurodegeneration in the woozy mutant mouse is caused by disruption of SIL1, a cochaperone of BiP. *Nat Genet*, 2005, 37(9):974-979.
- [11] Oyadomari S, Araki E, Mori M. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells. *Apoptosis*, 2002, 7(4):335-345.
- [12] Dear JW, Leelahavanichkul A, Aponte A, et al. Liver proteomics for therapeutic drug discovery; inhibition of the cyclophilin receptor CD147 attenuates sepsis-induced acute renal failure. *Crit Care Med*, 2007, 35(10):2319-2328.
- [13] Rao RV, Peel A, Logvinova A, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program; role of the ER chaperone GRP78. *FEBS Lett*, 2002, 514(2-3):122-128.
- [14] Kim R, Emi M, Tanabe K, et al. Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis*, 2006, 11(1):5-13.
- [15] Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, et al. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(4):493-500.

(收稿日期:2008-11-03 修回日期:2008-12-05)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者的中性粒细胞与外周血单核细胞具有不同的 Toll 样受体信号调节通路

巴西学者对重症监护病房(ICU)中脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者进行分组,采用实时聚合酶链反应检测外周血单核细胞和中性粒细胞,通过比较组间基因变化,基因折叠变化大于 2 个,并有明显的染色体单体双键改变的,视作不同表达。结果发现,外周血单核细胞的 Toll 样受体(TLR)信号通路在脓毒症不同时期呈动态改变,在脓毒症加重时下调,且只在 5 个下调基因中发现有不同的基因表达;而中性粒细胞则在所有观察到的功能区中,都具有广泛的基因上调,并在疾病的所有阶段都存在这种变化。研究者认为,TLR 信号通路在脓毒症患者的外周血单核细胞和中性粒细胞具有不同的基因调节,且这种调节在脓毒症不同阶段呈动态改变。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审核

者之间交叉感染引起。不同的是本院综合 ICU 的肺炎克雷伯杆菌排位相对靠后。

与本市同期部分医院的病原菌分布结果相比较,本院 ICU 中 G<sup>-</sup> 菌比例低于其他医院,而 G<sup>+</sup> 菌却高于其他医院,并且真菌的比例也略偏高<sup>[7]</sup>。在 G<sup>-</sup> 菌中,铜绿假单胞菌及大肠埃希菌所占比例与其他医院一致,排位都比较靠前;而肺炎克雷伯杆菌比例低于其他医院,且其他医院鲍曼不动杆菌较多<sup>[8]</sup>,而本院此期间尚未培养出该菌。在 G<sup>+</sup> 菌中,金黄色葡萄球菌、屎肠球菌及表皮葡萄球菌与本市其他医院基本一致,但本院金黄色葡萄球菌比例较高,超过半数,溶血葡萄球菌也较其他医院多。在真菌中,热带假丝酵母菌占首位,其次为白假丝酵母菌和季也蒙假丝酵母菌,而本市其他医院以白假丝酵母菌为首位,其次为曲霉菌,本院 ICU 此次仅有 2 株该菌感染,而且并不属于 ICU 内获得性感染。因此,这方面的经验还有待积累资料。

分析本院 ICU 病原菌分布与其他医院略有不同的原因,可能是与其他医院的统计时间不同而菌落有所变化,以及与地域差异有关。

### 3.3 细菌对抗生素的敏感性

3.3.1 94 株 G<sup>-</sup> 菌中总体对头孢唑辛、头孢噻肟以及四环素的敏感性均达到 100.0%,但仅在阴沟肠杆菌做了头孢唑辛、大肠埃希菌做了头孢噻肟、粪团肠杆菌做了四环素的药敏试验,并不具有代表性,因此可以认为敏感性为 84.4% 的阿米卡星敏感性最高,其次为头孢哌酮/舒巴坦(78.8%)和泰能(77.0%),其他抗生素的敏感性均低于 70.0%。在其他医院阿米卡星的敏感性虽然也较好,可达 90.0% 以上,但泰能敏感性却更高,甚至可达 100.0%。针对铜绿假单胞菌,大多数头孢类抗生素(头孢哌酮/舒巴坦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶)、部分喹诺酮类抗生素(环丙沙星、氧氟沙

星、左氧氟沙星)、阿米卡星和庆大霉素敏感性均为 100.0%,但头孢哌酮、头孢噻肟、氧氟沙星、庆大霉素仅有 1 株菌株进行了药敏试验,不具代表性,故对铜绿假单胞菌敏感性较高的为头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星均为 100.0%,其次为头孢吡肟(88.9%)、泰能(70.3%)、加替沙星(44.4%),其余抗生素的敏感性均低于 20.0%,甚至为 0。而其他医院的铜绿假单胞菌大都对头孢哌酮/舒巴坦敏感性最高,达 90.0% 以上,但并未达 100.0% 的药敏,而对泰能亦有较高的敏感性,为 70.0%~85.0%,可见本院 ICU 铜绿假单胞菌虽对部分抗生素的敏感性较高,但耐药菌株亦较多。

3.3.2 在 65 株 G<sup>+</sup> 菌中,万古霉素和万古的敏感性最高,均为 100.0%,其次是替考拉宁(90.0%),其余的头孢及喹诺酮类等抗生素的敏感性均低于 55.0%。其他医院 G<sup>+</sup> 菌对万古霉素敏感性也最高,可达 100.0%。杜斌等<sup>[9]</sup> 研究认为,万古霉素是治疗 G<sup>+</sup> 球菌感染安全可靠的抗生素。37 株真菌对 5-氟胞嘧啶均敏感,除特比奈芬敏感性低为 33.3% 外,酮、氟康唑等敏感性均较高,与其他医院分布基本一致。

综上所述,我们认为在收治严重感染患者时,由于各地区各 ICU 病原菌分布不完全相同、病原菌对抗生素的敏感性也有一定差异,应有针对性地进行病原学检查,但由于病原学结果回报的周期较长,故不能一味地等待细菌学培养和药敏试验结果再选择用药,这样往往会贻误最佳抢救时机,使病情恶化,应不失时机地进行经验性抗生素治疗,以提高抢救成功率。而经验性应用抗生素相对困难,所以各 ICU 内感染的流行病学调查显得尤为重要。Kollef<sup>[10]</sup> 指出,每个 ICU 都应明确本 ICU 内细菌流行病学以及药物敏感资料,防止抗菌药物的滥

用,提高抗菌药物的抗菌活性,不清楚本区域细菌流行病学资料经验性使用抗菌药物不如不使用抗菌药物。对于 ICU 获得性重症细菌感染可采取降阶梯治疗方案,初始重拳猛击,迅速控制感染。本院 ICU 在今后用药方面可参考全国、本市、本院尤其是本 ICU 的菌群分布、细菌排位、药敏率等情况,以及患者实际病情有针对性地经验性应用抗生素。

### 参考文献

- [1] 沈洪. 急诊危重病合并感染的降阶梯治疗策略. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 451-452.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行). 北京: 中华人民共和国卫生部, 2001.
- [3] 顾克菊, 王津存, 贾淑梅, 等. 重症监护病房医院感染流行病学调查. 中国感染控制杂志, 2003, 2(1): 14-16.
- [4] 王江桥, 吴威士. 重症监护病房医院感染流行病学调查及预防. 现代预防医学, 2006, 33(4): 529-530.
- [5] 刘克强, 司进, 张菊英, 等. 肺炎链球菌所致下呼吸道感染的耐药性分析. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(4): 242-244.
- [6] 郑瑞强, 杨毅, 邱海波, 等. 综合性 ICU 获得性感染的调查分析. 中华医院感染学杂志, 2000, 4(1): 1-3.
- [7] 张铂, 秦英智. 经验性抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(2): 119-120.
- [8] 王建兵, 徐宁, 石汉振, 等. 7 例 SARS 死亡病例继发细菌感染菌型分布及耐药分析. 中国危重病急救医学, 2003, 15(9): 523-525.
- [9] 杜斌, 陈德昌, 刘大为. 万古霉素治疗 84 例革兰阳性球菌感染的效果与肾毒性评价. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 32-34.
- [10] Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. Crit Care, 2001, 5(4): 189-195.

(收稿日期: 2008-08-14)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 神经型和诱生型一氧化氮合酶联合治疗羊急性肺损伤

神经型一氧化氮合酶(nNOS)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS)产生的一氧化氮在疾病病理生理进程的不同时间发挥着重要作用。因此,在不同时间将它们特异性地抑制,可能是一种有效的治疗方法。美国学者最近开展了将 nNOS 和 iNOS 在伤后不同时间输注治疗羊急性肺损伤的研究。他们在伤后第一个 12 h 给予动物输注特异性 nNOS 抑制剂 7-硝基咪唑,在第 2 个 12 h 输注特异性 iNOS 抑制剂 BBS-2。结果发现,这种抑制剂联合治疗可减轻呼吸阻塞,提高肺气体交换,但对肺水肿的形成没有影响。治疗后,增加的肺组织血管内皮细胞生长因子(VEGF)、3-硝基酪氨酸等表达减少。研究者认为,这种联合治疗对羊急性肺损伤具有潜在治疗效果。

王瑞晨,编译自《Crit Care Med》,2008-11-28(电子版);胡森,审校