

因子 IL-8 的趋化作用时发现,治疗组 IL-8 水平较正常对照组显著下降,表明激活 LXR 可能在肺部炎症与宿主防御方面发挥调节作用^[11];用 LXR 激活剂 GW3965 作用于接触性皮炎的啮齿类动物,免疫组化染色结果显示在皮肤病灶处 TNF- α 、IL-1 的表达明显降低^[12]。本组在体实验结果表明,正常大鼠肺组织肺泡上皮细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞中表达了较高水平 LXR α ,有助于参与多种信号转导途径以及机体免疫和炎症的调节,与文献^[13]报道结果一致。本研究结果显示,LPS 致伤后 ALI 大鼠肺组织 LXR α 的 mRNA 和蛋白表达水平较对照组下降;相反,肺组织 TNF- α 在 mRNA 和蛋白水平表达却明显升高,提示 LXR α 表达减少、TNF- α 升高可能与机体炎症失控有关,从而参与 ALI 的发病。研究表明,LXR 激活剂可能通过抑制多种核转录因子,影响核转录因子- κ B(NF- κ B)、活化蛋白-1 信号转导途径而发挥抗炎作用,或通过影响其他炎症信号通路、诱导抗炎介质产生而发挥抗炎活性^[11]。

综上所述,本研究表明,在对照组大鼠肺组织表达了较高水平的 LXR α mRNA 和蛋白,而 ALI 组大鼠肺组织二者的表达水平均较对照组下降。提示 LXR α 参与了 ALI 的发病过程,其表达下调可能与机体炎症失控有关。

参考文献

[1] Birrell MA, De Alba J, Catley MC, et al. Liver X receptor agonists increase airway reactivity in a model of asthma via increasing airway smooth muscle growth. *J Immunol*, 2008, 181(6):4265-4271.
 [2] Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, et al. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med*, 2003, 9(2):213-219.
 [3] Ogawa S, Lozach J, Benner C, et al. Molecular determinants of

crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors. *Cell*, 2005, 122(5):707-721.
 [4] Castrillo A, Joseph SB, Marathe C, et al. Liver X receptor-dependent repression of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages. *J Biol Chem*, 2003, 278(12):10443-10449.
 [5] 樊毫军,刘书盈,张健鹏,等. 静脉注射内毒素致大鼠急性肺损伤模型的病理生理学指标评价. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(8):485-487.
 [6] Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16:459-481.
 [7] 肖波,王建春,王关嵩,等. 核转录因子- κ B 对过氧化物酶增殖体激活受体 γ 调控作用的体外研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(1):3-7.
 [8] Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116(3):607-614.
 [9] Collins JL, Fivush AM, Watson MA, et al. Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines. *J Med Chem*, 2002, 45(10):1963-1966.
 [10] Delvecchio CJ, Bilan P, Radford K, et al. Liver X receptor stimulates cholesterol efflux and inhibits expression of proinflammatory mediators in human airway smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(6):1324-1334.
 [11] Birrell MA, Catley MC, Hardaker E, et al. Novel role for the liver X nuclear receptor in the suppression of lung inflammatory responses. *J Biol Chem*, 2007, 282(44):31882-31890.
 [12] Fowler AJ, Sheu MY, Schmutz M, et al. Liver X receptor activators display anti-inflammatory activity in irritant and allergic contact dermatitis models; liver-X-receptor-specific inhibition of inflammation and primary cytokine production. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(2):246-255.
 [13] Smoak K, Madenspacher J, Jeyaseelan S, et al. Effects of liver X receptor agonist treatment on pulmonary inflammation and host defense. *J Immunol*, 2008, 180(5):3305-3312.

(收稿日期:2009-03-09)
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

交感神经中枢阻滞剂提高脓毒症动物的存活率

脓毒症是全世界重症监护病房主要的死亡原因之一。它包括一个致炎细胞因子网状系统,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 及核转录因子- κ B(NF- κ B)。有研究表明可乐定能有效减少外科患者中的致炎细胞因子。因此研究者通过实验推测临床使用的中枢 α -2 可乐定通过抑制交感紧张、抑制炎症因子释放,改善脓毒症的预后。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备的脓毒症小鼠模型,通过随机实验研究可乐定的治疗作用。预处理组于手术前 1 h、12 h 和手术后 1、6、12 h 注射可乐定(5 ng/kg)或右旋美托咪啶(40 ng/kg);治疗组术前注射生理盐水,术后 1、6、12 h 注射可乐定(5 ng/kg);对照组在相应时间点注入生理盐水。结果显示预先注射中枢交感神经阻滞剂明显减少了动物的死亡率(可乐定: $P=0.015$; 右旋美托咪啶: $P=0.029$),而术后注射可乐定则无明显影响,进一步来说预先注射可乐定削弱了 CLP 诱导的脓毒症小鼠细胞因子的反应,控制了血压和下调了(NF- κ B)黏合效能。而外周血用内毒素(LPS)单独诱导与用 LPS 和可乐定诱导的致炎因子反应无差异。研究者认为中枢毒蕈碱网络系统和迷走神经的拟胆碱药反应之间有一定联系,预先注入可乐定或右旋美托咪啶可明显提高脓毒症动物存活率。下调促炎介质交感神经阻滞剂能有效减少脓毒症的发病率。

曲冰杰,编译自《Crit Care》,2009,13(1):R11;胡森,审校

减退是形成 MODS 的基础,而多数老年人并存多种慢性疾病又使得器官的代偿能力降低,功能衰退加重,当老年人感染致病菌时,肺部的炎症细胞被激活,引起炎症因子的“瀑布”样释放,启动全身炎症反应,导致多器官功能障碍或衰竭。

本研究表明,老龄模型组制模 24 h 后大鼠死亡率高达 60%;外周血 WBC 计数和中性粒细胞比例均明显增高;肺、心、肝功能障碍发生率为 60%~100%,脏器组织学和超微结构也发生了明显病理学改变,这些结果符合多器官功能障碍诊断标准,可见模型建立是成功的。由于诱发 MODS 的致病菌主要是革兰阴性菌或混合菌,在医院获得性肺炎致病菌中也是常见肺炎克雷伯杆菌作为致病菌由肺炎自然状态下导致多器官损伤,与临床发病过程一致,该模型制备简便,成功率高。

参考文献

- [1] 张均田. 现代药理实验方法学. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999:1420-1421.
- [2] 胡森,盛志勇. 多器官功能障碍综合征. 北京:科学出版社,1999:186-204.
- [3] Schmidt J, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol*, 1992, 12(1): 41-51.
- [4] 张明辉,阮英菲,王清峙,等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤与心肌肽素的保护作用. *中国临床康复*, 2005, 9(23): 86-88.
- [5] 彭芳,刘晓波,方春生,等. 紫红獐牙菜对实验性肝损伤的保护作用. *中药新药与临床药理*, 2002, 13(6): 376-378.
- [6] Furuichi K, Wada T, Iwata Y, et al. Administration of FR167653, a new anti-inflammatory compound, prevents renal ischaemia/reperfusion injury in mice. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(3): 399-407.
- [7] 李鹏,丁小强,曹长春,等. 肾脏缺血预适应及白细胞间黏附分子 1 的作用. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(3): 199-201.
- [8] 严彩霞,张丙宏,付春花,等. 肠三叶因子对新生鼠坏死性小肠结肠炎模型 iNOS 及 TNF- α 、NO 的影响及意义. *中华围产医学杂志*, 2005, 8(4): 251-254.
- [9] 李红云,姚咏明,施志国,等. 烫伤后金黄色葡萄球菌感染致严重脓毒症大鼠模型的建立. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(5): 275-279.
- [10] 陈德晖,黎毅敏,陈福雄,等. 两次打击大鼠所致的多器官功能障碍综合征动物实验模型的建立及病理观察. *热带医学杂志*, 2005, 5(3): 271-275.
- [11] 陈业民,黄文杰,李胜利,等. 肺炎克雷伯菌致大鼠重症肺炎模型的建立. *第一军医大学学报*, 2005, 25(12): 1498-1520.
- [12] 徐智,吴国明,钱桂生,等. 油酸-内毒素序贯致伤致老年大鼠 MODS 模型的建立. *第三军医大学学报*, 2004, 26(10): 852-855.
- [13] 王士雯,韩亚玲,钱小顺,等. 1 605 例老年多器官功能衰竭的临床分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1(1): 7-10.
- [14] 王士雯. 老年多器官功能不全肺启动机制若干问题初探. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, 2(3): 149-151.
- [15] 王士雯,钱小顺. 老年多器官功能衰竭肺启动的研究进展. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(4): 313-316.

(收稿日期:2008-11-30 修回日期:2009-01-10)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

抑制素降低细菌感染患者炎症因子水平的随机双盲临床研究

为测定抑制素是否能减少严重脓毒症的发生率和急性细菌感染患者炎症因子的水平,研究者对第三疾病控制中心的内科病房和重症监护病房收入的 82 例可疑或确诊细菌感染患者进行了随机双盲临床试验。41 例患者依次口服 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂 40 mg 和 20 mg,另 41 例患者口服安慰剂作为对照。通过分析 72 h 内患者血中炎症因子水平变化,得出两组患者炎症因子水平与入院时病情的严重程度呈正相关。82 例患者中有 4 例(每组 2 例)最终发展为严重脓毒症,其他临床检测指标无明显差异,也无死亡患者。HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂组 20 例患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平显著下降,而口服安慰剂的对照组(20 例)患者无明显变化。研究者认为,抑制素可以降低急性细菌感染患者血中的炎症因子水平。

曲冰杰,编译自《Intensive Care Med》,2009-02-11(电子版);胡森,审校

血乳酸检测对患者入院诊断的价值

有研究报道,入住重症监护病房(ICU)后高乳酸血症患者血乳酸(Lac)水平的下降与存活率呈正相关。研究者把患者分成以下几组进行比较:脓毒性休克组与出血性疾病组,脓毒性休克组与普通患者组,低氧运输的血流动力学稳定组与不稳定组。通过检测患者入 ICU 时的血 Lac 水平,评价其对重症患者是否具有同样的作用。研究者在两个研究中心共观察 394 例患者,显示入 ICU 后(T0)血 Lac 水平的降低与入 ICU 0~12 h(T0~12)和 12~24 h(T12~24)时病死率呈正相关。进一步分析表明,只有在脓毒性休克组血 Lac 水平的降低与病死率呈正相关(T0~12 h;相对危险度(HR)=0.34, P=0.004;T12~24;HR=0.24, P=0.003),而在出血性疾病组和普通患者组,以及低氧运输的血流动力学稳定组和不稳定组(T0~12 h;HR=0.78, P=0.52;T12~24 h;HR=1.30, P=0.61)中,血 Lac 水平的下降与存活率无相关性。研究者认为,不论血流动力学状况如何,脓毒性休克的发生与患者入 ICU 24 h 内血 Lac 水平下降直接相关,而出血及其他与低氧运输相关联的患者则与其无关。可以猜测患者入院后由于不可逆损伤所致的改变与血 Lac 水平下降无任何关联。

曲冰杰,编译自《J Trauma》,2009,66(2):377-851;胡森,审校

抗生素的使用量。结果发现不仅可以降低 MDR 细菌的发生率,也同样保证了对患者重症感染的治疗效果,病死率无明显变化。我们认为,碳青霉烯抗生素“处方限制策略”是优化抗生素治疗的一个较好选择。因此,及时向 ICU 医师提供细菌耐药的的各种有关信息,使大家充分理解滥用抗生素的严重后果,建立抗生素处方限制制度,是避免 ICU 内 MDR 细菌泛滥的重要手段。同时,尽可能使用非抗生素策略来预防和治疗 VAP,如持续引流气管插管气囊上液^[8]、应用 Ventilator Care Bundle 策略(包括头高位,每日中断镇静,尽早评估拔管等)^[9]等都可以降低 MDR 鲍曼不动杆菌 VAP 的发生率。传统医学认为鲍曼不动杆菌的耐药与正气虚弱、邪气潜伏有着密切关系,因此,辨证给予扶正祛邪的中药治疗也有助于减少耐药菌株感染的发生率^[10]。

参考文献

[1] Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1035-1041.
 [2] Anupurba S, Sen MR. Antimicrobial resistance profile of bacterial isolates from intensive care unit: changing trends. *J Commun Dis*, 2005, 37(1):58-65.

[3] Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000, 21(7):455-458.
 [4] 高伟,张艳艳,刘双,等.重症监护病房鲍曼不动杆菌的耐药性分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(11):782.
 [5] Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation; long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 2003, 31(7):1908-1914.
 [6] Merz LR, Warren DK, Kollef MH, et al. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest*, 2006, 130(6):1672-1678.
 [7] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290(19):2588-2598.
 [8] 姜悦,饶惠清.气管插管后气囊上液致呼吸机相关性肺炎的临床分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(6):376.
 [9] Crunden E, Boyce C, Woodman H, et al. An evaluation of the impact of the ventilator care bundle. *Nurs Crit Care*, 2005, 10(5):242-246.
 [10] 杨秀捷,张晨,齐文升,等.重症加强治疗病房鲍曼不动杆菌耐药性分析及其与中医证候的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(4):222-224.

(收稿日期:2008-12-25 修回日期:2009-01-18)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

全身炎症反应综合征预测急性肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险

英国学者回顾分析了 308 例急性肝衰竭患者全身炎症反应综合征(SIRS)与急性肝衰竭并发肾功能障碍之间的关系。结果发现,67%的患者并发肾功能障碍;单变量分析发现,肾功能障碍患者更可能存在低体温、快速的心率、高白细胞计数和低动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。78%伴有肾功能障碍的患者和 53%不伴有肾功能障碍的患者发生了 SIRS。多变量分析显示,发生肾功能障碍的危险因素有年龄、符合 Kings 大学医院预后标准、低血压、对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭及感染;SIRS 能独立预测非对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险,但对乙酰氨基酚引起的肝衰竭患者发生肾功能障碍的风险与 SIRS 无关(P=0.373)。研究者认为,SIRS 与非对乙酰氨基酚引发的急性肝衰竭并发肾功能障碍有着密切关系,全身炎症级联反应可能在急性肝衰竭并发肾功能障碍发病中起着关键作用。

王瑞晨,编译自《Gut》,2008-11-10(电子版);胡森,审校

吸入替唑生坦降低内毒素引起的肺动脉高压

缩血管和抗炎因子内皮素-1(ET-1)与脓毒症病理机制及肺损伤有关,全身性给予 ET 受体拮抗剂对降低肺动脉高压是有益的。肺动脉高压主要是由于气体交换障碍和容量负荷过多造成,研究者通过吸入替唑生坦(一种双重 ET 受体拮抗剂)观察其对内毒素诱导肺动脉高压的作用。研究者将麻醉后的 28 只内毒素血症猪随机分为吸入替唑生坦 0.5 mg/kg 组(TEZO0.5 组)和 0.05 mg/kg 组(TEZO0.05 组),静脉注射 0.5 mg/kg 组(TEZOiv 组)以及对照组,每组 7 只。记录 5 h 内动物的心肺血流动力学、气体转换参数、血管外肺水、肺毛细血管压,并检测血浆中替唑生坦和 ET-1 水平。结果表明:内毒素诱导的肺动脉高压经过治疗后可有效降低[4 h 内 TEZO0.5 组(24±2)mm Hg,TEZO0.05 组(27±2)mm Hg,TEZOiv 组(26±1)mm Hg,对照组(37±2)mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa];TEZO0.5 和 TEZOiv 组肺毛细血管压也降低;各治疗组血管外肺水均减少;但对氧作用和全身血液循环无显著影响;血浆中 ET-1 和替唑生坦水平均显著升高。在肺动脉高压常规性治疗后也有类似的变化。研究者认为,吸入双重 ET 受体拮抗剂替唑生坦可有效对抗内毒素诱导的肺动脉高压,但只限于少量替唑生坦吸入,静脉内给药对血浆中 ET-1 和循环没有任何影响。

曲冰杰,编译自《Shock》,2009-02-02(电子版);胡森,审校