

- [8] 崎崎浩二. 播種性血管内凝固症候群. 内科, 2006, 97(6):1348-1349.
- [9] Polderman KH, Girbes AR. Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet*, 2004, 363(9422):1721-1723.
- [10] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):699-709.
- [11] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290(2):238-247.
- [12] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient, high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286(15):1869-1878.
- [13] 和田英夫. DIC 治療ガイドライン案の検討. 臨床血液, 2007, 48(5):377-385.
- [14] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):90-97.
- [15] Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5):483-490.
- [16] 日笠 聡. 合成抗トロンピン薬. 医学のあゆみ, 2003, 206(1):92-95.
- [17] 石橋孝文, 高山博史. リコンビナント蛋白とその臨床應用. 総合臨床, 2003, 52(5):1647-1650.
- [18] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2009, 145(1):24-33.
- [19] Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? *Crit Care Med*, 2000, 28(5):1419-1422.
- [20] Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(9):678-684.
- [21] 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他. DIC に対する FOY の治療に研究: 多施設比較臨床試験. 医学のあゆみ, 1983, 124(2):144-154.
- [22] Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, et al. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004, 32(9):1851-1859.
- [23] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):90-97.
- [24] Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(7):521-526.
- [25] Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 2002, 75(5):540-547.
- [26] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*, 2005, 353(13):1332-1341.
- [27] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of phase III, randomized, double-blind, clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1):31-41.
- [28] Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*, 2007, 356(22):2301-2311.
- [29] 坂田洋一. 敗血症 DIC にする線溶系の動態. 臨床血液, 2008, 49(6):164-165.
- [30] Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, et al. Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats; focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4):724-728.
- [31] Zenz W, Zoehrer B, Levin M, et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med*, 2004, 32(8):1777-1780.

(收稿日期: 2009-07-06 修回日期: 2009-08-07)  
(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 生长激素释放肽改善脓毒症小鼠的肠道屏障功能损伤

以往研究发现, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在体内外均可增加肠道通透性。脓毒症时体内 HMGB1 增多, 导致脓毒症患者肠道屏障功能受损比较普遍。最近美国的研究人员发现, 脓毒症时体内一种叫生长激素释放肽 (Ghrelin) 的饥饿激素分泌减少, 通过 Ghrelin 受体介导的 Ghrelin 疗法可以改善脓毒症患者的炎症反应和病死率, 并且对这种治疗作用的机制进行了初步探讨。研究人员将一组雌性成年 SD 大鼠进行盲肠结扎穿孔术 (CLP) 5 h 后, 一次性静脉注射 2 nmol 的 Ghrelin, 后改用微量泵持续注射 15 h, 共计 12 nmol 的 Ghrelin, 然后测定脑组织 Ghrelin 水平、血浆 HMGB1 水平、回肠黏膜对异硫氰酸荧光素的通透性、肠系膜淋巴结细菌计数和肠道含水量。另外一组大鼠于 CLP 后 5 h, 先切断大鼠两侧迷走神经干, 再于脑室内注射 1 nmol Ghrelin。结果显示, CLP 后大鼠脑组织 Ghrelin 水平降低 34%, 静脉补充 Ghrelin 使脑内 Ghrelin 水平恢复正常, 并可明显降低偏高的 HMGB1 水平, 改善肠道屏障损伤。切断迷走神经可解除 Ghrelin 对 HMGB1 的抑制和对肠道屏障功能的改善作用, 但脑室内注射 Ghrelin 后这种作用得到恢复。研究人员认为, 通过中央 Ghrelin 受体激活迷走神经的作用, Ghrelin 可降低脓毒症过程中血浆 HMGB1 水平并改善肠道屏障损伤; 经进一步研究后认为, Ghrelin 可以作为治疗脓毒症所致肠道屏障功能损伤的一种最新药物。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-06-15(电子版); 胡森, 审核

型组,说明 EP 能控制机体出现高尿酸血症。高尿酸血症是急、慢性肾炎或肾功能衰竭等肾脏疾病的明确指标,与肾脏疾病的发生具有相互促进效应<sup>[12]</sup>,说明 EP 可通过控制体内 UA 水平保护肾脏功能。同时血清 UA 水平还可反映全身炎症反应综合征(SIRS)患者体内炎症介质对器官功能的损伤程度,与多器官功能障碍综合征(MODS)的进展呈正相关<sup>[13]</sup>。肾脏作为分泌 ALP 的主要器官之一,其分泌的 ALP 水平在 UA 降低时应该有所增加。而本研究结果却显示,模型组和 EP 组 ALP 水平显著降低,且 EP 组低于模型组,说明外源性应用 EP 在使肾脏功能得到改善的同时降低了血清中 ALP 活性。另有研究显示,外源性给予内毒素后,可在早期使血清 ALP 水平迅速降至基础值的 50%<sup>[14]</sup>,提示 ALP 活性降低的主要原因可能是由于其被消耗所致,这是因为 ALP 能非特异性水解磷酸单酯键,而细菌裂解释放的内毒素化学构成包括脂质 A、核心多糖和特异多糖,脂质 A 的两个磷酸盐基团是 LPS 诱导机体炎症反应的主要成分<sup>[15]</sup>,那么 ALP 就能够通过水解内毒素脂质 A 的磷酸基团破坏内毒素的结构成分,使其不能与特异性的膜受体结合,从而使 EP 发挥抗内毒素作用。同时机体在脓毒症时的高代谢状态导致无氧呼吸增加,乳酸大量堆积,机体出现酸中毒。正常情况下机体乳酸/丙酮酸比值保持一定的稳定,而本研究结果显示,损伤后乳酸/丙酮酸比值呈升高趋势,外源性应用 EP 后则呈相反的变化趋势,并且各时间点均显著低于模型组,提示 EP 能够降低脓毒症后肺脏乳酸水平,控制肺脏酸中毒,改善器官损伤。

综上所述,本研究提示,EP 的抗炎机制或许与其能促进 ALP 中和内毒素的毒性作用及改善机体酸中毒有关,为临床上应用 EP 提供了理论依据。

**参考文献**

[1] Koyama I, Matsunaga T, Harada T, et al. Alkaline phosphatases reduce toxicity of lipopolysaccharides in vivo and

in vitro through dephosphorylation. Clin Biochem, 2002, 35 (6):455-461.

[2] Verweij WR, Bentala H, Huizinga-Van der Vlag A, et al. Protection against an Escherichia coli-induced sepsis by alkaline phosphatase in mice. Shock, 2004, 22(2):174-179.

[3] Poelstra K, Bakker WW, Kloek PA, et al. A physiologic function for alkaline phosphatase: endotoxin detoxification. Lab Invest, 1997, 76(3):319-327.

[4] Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, et al. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. Shock, 2002, 18(6):561-566.

[5] Uchiyama T, Delude RL, Fink MP. Dose-dependent effects of ethyl pyruvate in mice subjected to mesenteric ischemia and reperfusion. Intensive Care Med, 2003, 29(11):2050-2058.

[6] 李琨, 吴承堂, 丘雪红. 丙酮酸乙酯对严重腹腔感染时肠黏膜过氧化损伤的防治作用. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3):154-156.

[7] Yang H, Ochani M, Li J, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high mobility group box1. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(1):296-301.

[8] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. Arch Surg, 1970, 101(4):478-483.

[9] 盛志勇. 努力提高脓毒症的认识水平. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3):131.

[10] 姚咏明, 于燕, 盛志勇, 等. 创伤后内毒素血症与脏器损害关系及其防治新方法的系列研究. 中国危重病急救医学, 1998, 10(3):134-139.

[11] 章云涛, 丁国娟, 方强. 重症脓毒症患者血清脂多糖结合蛋白及其受体变化的临床研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2):78-81.

[12] Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(12):2888-2897.

[13] 许国根, 陈颖, 陈雯, 等. 全身性炎症反应综合征病人血清尿酸水平及其临床意义. 岭南急诊医学杂志, 2001, 6(2):81-82.

[14] Su F, Brands R, Wang Z, et al. Beneficial effects of alkaline phosphatase in septic shock. Crit Care Med, 2006, 34(8):2182-2187.

[15] Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, et al. Bacterial endotoxin; molecular relationships of structure to activity and function. FASEB J, 1994, 8(2):217-225.

(收稿日期:2008-12-31 修回日期:2009-07-17)

(本文编辑:李银平)

**• 科研新闻速递 •**

**内毒素性急性肺损伤过程中肺部通气和血流分布的特点**

最近美国研究人员采用绵羊脓毒症模型,利用 CT 影像技术,研究了急性肺损伤后肺部通气和血流分布方面的变化。研究人员给 21 只麻醉后机械通气的绵羊静脉输注大肠杆菌内毒素导致严重低氧血症,分析注射内毒素后的肺部 CT 影像及相同时间点肺尖和肺底的血流影像,得到通气肺和未通气肺的肺容积以及通气/血流变化曲线,观察损伤后肺的恢复过程。结果显示,损伤过程中通气肺容积逐渐减少,未通气肺容积逐渐增大;但肺血流则保持相对独立,损伤后通气不良部位的血流无变化或稍增。损伤后通气/血流比值失衡,重力影响减小。研究人员认为,内毒素引起的低氧血症主要影响肺组织的通气功能,使通气受限,但肺部血流并未因此发生明显减少。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2009-06-15(电子版);胡森,审校

综上所述,本研究显示,脓毒症患者存在肠上皮细胞损伤、肠黏膜通透性增高;尿 LMR 增高对判断脓毒症患者病情严重程度及预后有一定指导作用;尿 IFABP 浓度与脓毒症患者病情严重程度及预后无相关性;肠黏膜上皮损伤重者尿 IFABP 浓度也高;LMR、IFABP、胃肠功能评分三者无相关性。

#### 参考文献

- [1] Tokyay R, Zeigler ST, Hegggers JP, et al. Effects of anesthesia, surgery, fluid resuscitation, and endotoxin administration on postburn bacterial translocation. *J Trauma*, 1991, 31(10): 1376-1379.
- [2] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组. 多器官功能障碍综合征诊断标准与病情严重程度评分系统的多中心临床研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6): 328-332.
- [3] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1 087 例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1): 2-6.
- [4] Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*, 1996, 110(2): 339-343.
- [5] Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, et al. Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein; study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma*, 1998, 45(5): 900-906.
- [6] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfied J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1): 26-35.
- [7] Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg*, 2006, 63(5): 322-325.
- [8] 赵海东, 田晓峰, 郭健, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白对肠缺血早期诊断的意义. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(7): 513-516.
- [9] 沈涤华, 施诚仁, 吴燕, 等. 肠脂肪酸结合蛋白变化在肠道疾病的临床意义. *实用医学杂志*, 2005, 21(22): 2535-2536.
- [10] 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.
- [11] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准. *中国危重病急救医学*, 1995, 7(6): 346-347.
- [12] 刘卫, 蒋朱明, 舒红. 正常人乳糖和甘露醇排出率比值的研究. *中国临床营养杂志*, 1999, 7(4): 154.
- [13] Derix JP, Poeze M, van Bijnen AA, et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock*, 2007, 28(5): 544-548.
- [14] 田易军, 胡森, 编译. 脓毒症早期低灌注引起肝脏和肠上皮细胞损伤. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(8): 451.

(收稿日期: 2009-01-10 修回日期: 2009-07-06)

(本文编辑: 李银平)

#### • 科研新闻速递 •

### 硫氧还蛋白对脓毒性休克的治疗效果

以往的研究证实,硫氧还蛋白(TRX)具有较强的抗氧化能力,并能抑制中性粒细胞在炎症部位的浸润,因此很多专家认为它可以有效治疗急性炎症,但一直没有直接的证据。最近,德国海德堡大学的科研人员对此进行了研究。研究人员重点监测了脓毒症患者血中的 TRX,并比较其在存活患者和死亡患者之间的差异。另外,将实验室小鼠行盲肠结扎穿孔术(CLP)后建立多细菌脓毒症模型,再检测内源性 TRX 是否和重组 TRX 进行中和,以及重组 TRX 对脓毒症小鼠的治疗效果。结果发现:脓毒症患者血中 TRX 水平明显高于正常人;脓毒症小鼠模型显示,内源性 TRX 的中和作用降低了脓毒症小鼠存活率,但以重组 TRX 进行治疗却可明显提高存活率。因此研究人员认为,在脓毒症炎症反应过程中,TRX 起着十分重要的作用,重组 TRX 有可能成为今后治疗脓毒性休克的一种有效药物。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009, 37(7): 2155-2159; 胡森, 审校

### 静脉注射地尔硫卓控制急性心房颤动患者心室率的效果优于静脉注射胺碘酮或地高辛

最近,中国香港大学的医学工作者对静脉注射(静注)地尔硫卓、地高辛和胺碘酮控制急性心房颤动(AF)患者心室率(VR)的临床效果进行了对比研究。研究者选取了 150 例患有 AF 伴快速室率(VR>120 次/min)的患者,所有患者因病情需要均接受住院治疗,按 1:1:1 随机分为 3 组,分别静注地尔硫卓、地高辛和胺碘酮。第 1 个 24 h 内观察 VR 控制情况(VR<90 次/min),第 2 个 24 h 内观察 AF 症状改善程度和住院时间。结果在第 1 个 24 h,有 119 例患者成功控制 VR(占 79.3%),地尔硫卓组控制 VR 的比例(90%)高于地高辛组(74%)和胺碘酮组(74%),且该组控制 VR 的时间较地高辛组( $P<0.001$ )和胺碘酮组( $P=0.003$ )明显缩短。与其他两组相比,地尔硫卓组给药 1 h 后可将 VR 控制在最低水平( $P<0.05$ ),并可最大程度地降低发病频率分值和严重程度分值( $P<0.0001$ )。另外,地尔硫卓组的住院时间[(3.9±1.6)d]也明显短于地高辛组[(4.7±2.1)d,  $P=0.023$ ]和胺碘酮组[(4.7±2.2)d,  $P=0.038$ ]。研究人员认为,对于 AF 患者,静注地尔硫卓在控制 VR、改善症状和减少住院天数方面较应用地高辛和胺碘酮更加有效。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009, 37(7): 2174-2179; 胡森, 审校

LPS 诱导的脓毒症小鼠动物实验中,均证实给小鼠注射 ISO-1 后能提高存活率。本实验中给脓毒症小鼠腹腔分次注射 ISO-1,结果显示,小鼠 10 d 存活率由 25% 上升至 60%,并且与临床治疗脓毒症的时间窗吻合,提示这种小分子 MIF 抑制物可能成为临床治疗脓毒症的有效药物。

综上所述,MIF 可能作为晚期细胞因子参与小鼠脓毒症的发病过程,MIF 在脓毒症小鼠血清和肺组织中表达均增高,使用 MIF 拮抗剂 ISO-1 能提高脓毒症小鼠的存活率,提示 MIF 可作为脓毒症治疗的靶向。

#### 参考文献

- [1] Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*, 2003, 31(9):2332-2338.
- [2] Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(10):791-800.
- [3] Donnelly SC, Haslett C, Reid PT, et al. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med*, 1997, 3(3):320-323.
- [4] Al-Abed Y, Dabideen D, Aljabari B, et al. ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis. *J Biol Chem*, 2005, 280(44):36541-36544.
- [5] Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2004, 279(14):13729-13737.
- [6] Xiao S, Zhang X, Mann KK, et al. Changes in sensitivity of peripheral lymphocytes of autoimmune gld mice to FasL-mediated apoptosis reveal a mechanism for the preferential deletion of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>B220<sup>+</sup> T cells. *Int Immunol*, 2004, 16(5):759-766.
- [7] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调节治疗的新思路. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2):67-69.
- [8] 李海燕, 梁聚, 卢中秋, 等. 抗菌药物对创伤弧菌脓毒症大鼠血清抗炎/促炎细胞因子的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1):53-54.
- [9] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*, 1999, 285(5425):248-251.
- [10] 刘辉, 姚咏明, 董月青, 等. 高迁移率族蛋白 B1 诱导巨噬细胞 Janus 激酶/信号转导及转录激活子通路活化的研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(10):592-595.
- [11] 杨丽萍, 姚咏明, 李杰萍, 等. 高迁移率族蛋白 B1 真核表达载体的构建及其对肿瘤坏死因子- $\alpha$  报告基因活性的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(3):171-174.
- [12] Bozza M, Satoskar AR, Lin G, et al. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med*, 1999, 189(2):341-346.
- [13] Mitchell RA, Liao H, Chesney J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(1):345-350.
- [14] Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med*, 2000, 6(2):164-170.
- [15] Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, et al. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature*, 1993, 365(6448):756-759.
- [16] Lehmann LE, Novender U, Schroeder S, et al. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 2001, 27(8):1412-1415.
- [17] Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, et al. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6):2811-2816.
- [18] Joshi PC, Poole GV, Sachdev V, et al. Trauma patients with positive cultures have higher levels of circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2000, 107(1-2):13-20.
- [19] Lai KN, Leung JC, Metz CN, et al. Role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*, 2003, 199(4):496-508.
- [20] Gao L, Flores C, Fan-Ma S, et al. Macrophage migration inhibitory factor in acute lung injury: expression, biomarker, and associations. *Transl Res*, 2007, 150(1):18-29.

(收稿日期:2009-04-03 修回日期:2009-07-22)

(本文编辑:李银平)

#### • 科研新闻速递 •

### 急性呼吸性酸中毒或高碳酸血症可减轻脓毒症肺损伤

最近,爱尔兰的科研人员使用成年雄性 SD 大鼠对急性呼吸性酸中毒能否减轻严重脓毒症引起的肺和全身器官损伤进行了研究,发现适度的呼吸性酸中毒无论在早期还是在后期均可减轻脓毒症性肺损伤。研究人员麻醉大鼠并实施盲肠结扎穿孔术制备脓毒症模型,并将大鼠随机分为早期脓毒症组( $n=24$ )和持续脓毒症组( $n=40$ ),然后将两组再随机均分为正常碳酸组和呼吸性酸中毒组,分别进行观察和指标监测。结果显示,早期脓毒症组中,呼吸性酸中毒组低血压发生几率和强度、血乳酸水平及大静脉的氧合血红蛋白水平均较正常碳酸组有所下降,同时支气管肺泡中性粒细胞的浸润和肺湿/干重比值减轻。在持续脓毒症组中,适度的呼吸性酸中毒降低了肺损伤的组织学指数。研究证明,呼吸性酸中毒在脓毒症早期或后期对肺部和全身的细菌量都没有影响。因此研究人员认为,在盲肠结扎穿孔术引起的多细菌脓毒症中,无论是早期还是后期,适度的呼吸性酸中毒对机体来说都是有益的。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-06-15(电子版); 胡森, 审校

具有至关重要的作用<sup>[7]</sup>。

胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway)是2000年后报道的胆碱能神经及其通过其递质乙酰胆碱(Ach)调节或对抗全身炎症反应的通路<sup>[8]</sup>。研究证明,直接给予Ach或烟碱能显著减少多种炎性细胞产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6及IL-18等促炎细胞因子。电刺激外周迷走神经能抑制脏器缺血、内毒素攻击和失血性休克动物血浆及组织促炎细胞因子表达,减轻休克,并证明Ach的抗炎作用是通过与胆碱能N受体 $\alpha 7$ 亚单位(NR $\alpha 7$ )结合实现的<sup>[9-11]</sup>。本课题组前期的研究显示,内毒素血症模型大鼠预先静脉注射NR $\alpha 7$ 拮抗剂 $\alpha$ -银环蛇毒素,电针足三里对肝组织TNF- $\alpha$ 含量和丙氨酸转氨酶活性的影响亦显著减弱或消失,说明电针足三里的抗炎作用很可能是通过NR $\alpha 7$ 实现的<sup>[12]</sup>。因此,笔者认为激活胆碱能抗炎通路是电针足三里发挥抗炎和肠保护作用的主要机制之一。本研究中还观察到,与CLP/SEA组比较,VA/CLP/SEA组和VA/CLP/EA组促炎因子水平显著增加,DAO活性降低,表明促炎/抗炎因子水平的平衡受交感肾上腺素能神经与副交感胆碱能神经调节。在本实验中,当副交感胆碱能神经的作用被阻断后,表现出交感肾上腺素能神经的促炎作用,导致促炎细胞因子水平升高和组织炎症反应加重。

从中医角度看,足三里不仅是抗炎及免疫调节的要穴,更是足阳明胃经的合穴和治疗胃肠疾病的要穴。本课题组前期研究也证明,电针足三里穴能改善胃肠黏膜血流量,促进胃肠动力,这一作用可以被胆碱能M受体抑制剂阿托品所阻断<sup>[13]</sup>。结合本实验中观察到CLP/EA组和VA/CLP/EA组大鼠多有腹泻、味多腥臭的表现,提示电针足三里穴不仅能兴奋胆碱能N受体发挥抗炎作用,可能也兴奋了胆

碱能M受体发挥增加肠黏膜血流量、促进肠蠕动和排毒的作用,有助于减轻脓毒症引起的肠黏膜缺血、水肿、炎症和肠麻痹,对于防治肠道细菌和毒素移位、肠源性脓毒症及MODS有积极的作用<sup>[14]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure; the role of the gut. *Shock*, 2001, 15(1): 1-10.
- [2] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路减轻内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(4): 205-208.
- [3] Chaudry IH, Wichterman KA, Baue AE. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery*, 1979, 85(2): 205-211.
- [4] 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-328.
- [5] Granell S, Bulbena O, Genesca M, et al. Mobilization of xanthine oxidase from the gastrointestinal tract in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*, 2004, 4: 1.
- [6] Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 1990, 9(6): 515-540.
- [7] 叶小丰, 李建国, 杜朝晖, 等. 电针“足三里”穴对大鼠迷走神经放电的影响. *针刺研究*, 2006, 31(5): 290-293.
- [8] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- [9] 胡森. 兴奋胆碱能抗炎通路干预炎症与缺血引起的器官损害. 感染、炎症、修复, 2008, 9(4): 195-198.
- [10] Song XM, Li JG, Wang YL, et al. The protective effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway against septic shock in rats. *Shock*, 2008, 30(4): 468-472.
- [11] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388.
- [12] 胡森, 宋琪, 王海滨, 等. 电针足三里对内毒素所致大鼠肝损伤保护机制的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(5): 296-298.
- [13] 胡森, 王磊, 宋琪, 等. 电针足三里兴奋胆碱能通路对烫伤大鼠胃肠黏膜血流量和肠动力的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(2): 79-81.
- [14] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(6): 323-325.

(收稿日期: 2009-05-12 修回日期: 2009-05-23)

(本文编辑: 李银平)

#### • 科研新闻速递 •

#### 吸入纯氧对脓毒性休克患者的治疗效果有限

最近, 欧洲一个多国联合研究小组对纯氧通气治疗污染性腹膜炎所致脓毒性休克的安全性和有效性进行了深入研究。研究小组将20只实验猪麻醉后, 给予羟乙基淀粉和去甲肾上腺素将平均动脉压维持在正常水平, 用自身粪便制作污染性腹膜炎模型。20h后, 以吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>) > 0.90(对照组, n=10)和1.00(纯氧组, n=10)持续通气12h; 在同样血流动力学情况下, 检测全身及局部循环和携氧参数。结果发现: 吸入纯氧可缓解肺动脉高压, 改善肠道微循环和门静脉酸中毒, 但不能阻止内生肌酐清除率的持续降低(P=0.074)和血中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的升高(P=0.112), 可以减少肺组织坏死(P<0.001), 但对肝脏的作用并不明显(P=0.069); 纯氧通气期间肺功能指数、组织抗氧化活性、血液氧化和异硫氰酯应激未见明显变化。最终研究小组认为, 就对机体的整体影响而言, 吸入纯氧治疗细菌腹膜炎所致脓毒性休克是安全的, 但治疗效果并不明显。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-06-15(电子版); 胡森, 审核

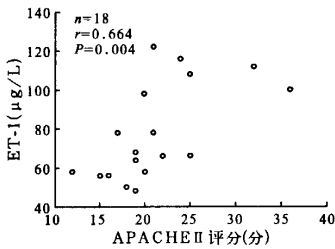


图 1 脓毒症患者血浆 ET-1 与 APACHE II 评分的相关性

2.3 ET-1 水平与病死率的关系: 以血浆 ET-1 90 μg/L 为界值分组, 其中 > 90 μg/L 组患者病死率为 66.7% (4/6), 明显高于 < 90 μg/L 组的 8.3% (1/12),  $P=0.022$ 。

3 讨论

脓毒症的发病机制十分复杂, 凝血功能紊乱是脓毒症致死的重要原因之一。严重感染可以从多方面影响凝血功能, 其机制主要有外源性凝血途径激活、抗凝功能受损、纤溶系统抑制等。本研究显示, 凝血功能紊乱与脓毒症尤其是脓毒性休克密切相关, 其中 PT、D-二聚体过度升高常预示预后不良<sup>[3]</sup>。PT 代表外源性凝血途径, 在脓毒症早期, 凝血系统即可通过外源性途径活化, 血管内皮细胞、单核细胞在脂多糖 (LPS) 及炎症介质的诱导下表达组织因子, 与活化的 VII 因子组成复合物, 在  $Ca^{2+}$  存在的条件下, 激活 X 因子, 触发凝血反应。一旦凝血系统被激活, 凝血过程中多种活化的凝血因子反过来会促进炎症反应, 导致心、肾、肺、肝等多器官功能损伤直至脓毒性休克的发生<sup>[4]</sup>。D-二聚体水平增高提示血管内血栓形成和继发性纤溶亢进, 标志着机体处于高凝状态, 组织器官

灌注不足<sup>[5]</sup>, 是预测脓毒症患者预后不良的指标之一。

ET-1 是由血管内皮细胞分泌的, 主要分布于心、肝、肾、肺、气道等组织, 以肺内含量最高。除受内毒素影响外, ET-1 的产生和释放还受多种因素的调节, 包括血管活性物质、促凝物质、生长因子、低氧血症以及细胞因子等的影响。有研究显示, 脓毒症患者血浆 ET-1 浓度升高程度与内毒素血症及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平呈明显正相关。本研究表明, 脓毒症患者血浆 ET-1 与  $SCr$ 、 $P_{A-a}O_2$  及 APACHE II 评分呈正相关; 以血浆 ET-1 90 μg/L 为界值分组, 其中 > 90 μg/L 组的病死率明显高于 < 90 μg/L 组。提示血浆 ET-1 与脓毒症发生器官功能紊乱有关<sup>[6-7]</sup>, 过高的血浆 ET-1 水平预示脓毒症患者的预后不良。

ET-1 在脓毒症发生发展过程中的作用表现在: 当血浆 ET-1 处于高浓度时, 可引起显著而持久的缩血管作用, 引起组织器官血液灌注不足, 主要包括心、肺、肾、肝及胃肠道等, 最终导致多器官功能障碍综合征的发生; 和其他细胞因子相互作用, ET-1 的生成和释放不仅受细胞因子的影响, 反过来又可诱导细胞因子的产生, 同时可通过促进血管内血栓形成而加重组织器官的功能障碍<sup>[8]</sup>。有研究显示, 抑制 ET 可保护 LPS 诱导的弥散性血管内凝血动物脏器功能<sup>[9]</sup>。

总之, 脓毒症尤其是脓毒性休克患者存在明显的血管内皮细胞损伤以及凝血功能紊乱, 其与众多的炎症介质相互作用, 导致组织器官灌注不足, 促进脏器功能受损。临床上检测血浆 ET-1 的变化, 不仅对判断脓毒症患者的预后具有

重要指导意义, 同时也为改善脓毒症患者的预后提供了一个有效的治疗措施。

参考文献

- [1] 苏艳丽, 王红, 张淑文. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 698-701.
- [2] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.
- [3] 徐丽华, 卢中秋, 王明山, 等. 脓毒症休克患者凝血功能紊乱与病情严重程度及预后的关系. 中国急救医学, 2008, 28(5): 403-405.
- [4] Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Shock, 2007, 28(3): 265-269.
- [5] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(2): H1065-1071.
- [6] Piechota M, Banach M, Irzanski R, et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. J Intensive Care Med, 2007, 22(4): 232-239.
- [7] Forni M, Mazzola S, Ribeiro LA, et al. Expression of endothelin-1 system in a pig model of endotoxin shock. Regul Pept, 2005, 131(1-3): 89-96.
- [8] 王静, 乔万海. 多器官功能障碍综合征患者血管内皮损伤与炎症相关因子的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 82-84.
- [9] Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, et al. Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats focus on organ function and endothelin levels. Thromb Haemost, 2005, 93(4): 724-728.

(收稿日期: 2009-06-19)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

导管途径血液感染对危重患者病死率的影响

体内置入各种导管是临床工作中常进行的基本操作, 其主要副作用是引起血液感染。那么, 导管相关血液感染 (CR-BSI) 是否会影响危重患者的病死率? 最近, 希腊的学者对此进行了观察。科研人员对 PubMed、Current Contents 和检索出版物的参考目录进行无语言和时间限制的研究, 应用统计值  $I$  的均数和  $\chi^2$  检验分析异质性, 应用 Egger 检验, 以漏斗曲线法检查出版物偏倚, 联合应用 M-H 固定效应和 DS-L 随机效应模型计算混合优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI)。结果显示, 患有 CR-BSI 患者的病死率高于无 CR-BSI 患者 (固定效应模型: OR = 1.81, 95% CI 1.44 ~ 2.28; 随机效应模型: OR = 1.96, 95% CI 1.25 ~ 3.09), 两者存在异质性 ( $I = 0.67$ , 95% CI 0.32 ~ 0.85,  $P = 0.003$ ), 未见出版物偏倚 (Egger 检验,  $P = 0.28$ )。研究人员据此认为, CR-BSI 的存在增加了成年危重患者的病死率, 临床医师应该尽量避免患者发生 CR-BSI。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009, 37(7): 2283-2289; 胡森, 审校