

实施了 3 个月的标准防治后,CMV 感染的风险会大大降低,但不会消除^[6]。间断性的 CMV 复制监测还是必要的。

3.2 对抗 CMV 药物的担忧:尽管更昔洛韦抗 CMV 防治已成为实体器官移植术后的标准方案,但在临床上,CMV 感染防治方案的实施并不“标准”。主要原因除了临床医师认知程度的差异外,顾忌药物导致粒细胞减少甚至骨髓造血停滞的副作用是最主要的原因。由于 CMV、抗 CMV 治疗、粒细胞减少三者之间存在复杂的相互影响,临床上需要慎重权衡每项治疗措施的利弊,包括考虑 CMV 感染的实际发生风险,粒细胞减少的其他连带原因(年龄、合并症、联合用药等),抗 CMV 药物选择等因素。除了尽可能避免有骨髓抑制药物或因素联合作用外,与更昔洛韦相关的粒细胞减少可能与其对造血干细胞 DNA 聚合酶的剂量依赖性抑制有关。现已证实,将中性粒细胞集落刺激因子与更昔洛韦联合应用能防治粒细胞减少症,只是治疗费用较高。将小剂量更昔洛韦与磷甲酸钠联合应用或换用磷甲酸钠是 CMV 病伴粒细胞减少时的可选方案^[7]。对暂无 CMV 复制证据的重度粒细胞降低患者,可考虑暂停抗 CMV 防治,直至粒细胞恢复正常。

3.3 CMV 对抗病毒药耐药问题:可以用于 CMV 预防和治疗的药物首选更昔洛韦的静脉—口服序贯用药,目前 CMV 对更昔洛韦产生耐药只有零星报道。已有资料显示,口服缙更昔洛韦治疗无论在疗效、安全性、耐受性方面更优^[8]。在 CMV 防治中亚治疗剂量暴露是导致 CMV 耐药的因素之一,口服更昔洛韦(3 g/d)时所达到的血药浓度往往是不足的,而口服缙更昔洛韦能够有效克服这一缺陷。据报道,小剂量更昔洛韦联合磷甲酸钠治疗疗效更好、耐药率更低^[9]。

CMV 感染是实体器官移植术后多发的、影响预后甚至可以危及生命的疾病过程,同时又是可以预见和预防的。我们的目标就是在引起最少不良反应同时最大限度地抑制 CMV 复制。

参考文献

- [1] Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis*, 2001, 184 (11): 1461-1464.
- [2] Humar A, Kumar D, Boivin G, et al. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*, 2002, 186(9): 829-833.
- [3] Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2105-2115.
- [4] Hu W, Liu J, Niu S, et al. Prevalence of CMV in arterial walls and leukocytes in patients with atherosclerosis. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114(11): 1208-1210.
- [5] Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, et al. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2006, 81(2): 139-145.
- [6] Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, et al. Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis. *Transplantation*, 2004, 78(9): 1390-1396.
- [7] Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(10): 1337-1341.
- [8] Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 2005, 79(11): 1477-1483.
- [9] George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med*, 1997, 103(2): 106-113.

(收稿日期: 2009-01-20) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

主动脉内球囊反搏术在脓毒性休克模型中的应用效果

近日,美国的研究者报告了将主动脉内球囊反搏术(IABP)用于脓毒性休克犬心血管支持的研究结果。研究者给动物支气管内注射金黄色葡萄球菌诱导脓毒症,之后给予 IABP 支持 68 h 或不给予做对照,并将细菌剂量从 4×10^8 cfu/kg 增加到 8×10^8 cfu/kg,以评价 IABP 对脓毒性休克模型犬死亡率的影响。结果显示,给予高菌量(8×10^8 cfu/kg)组的动物死亡率较低菌量(4×10^8 cfu/kg)组增加(86%比 17%),并有严重的肺损伤和肾功能不全。高菌量组给予 IABP 后,动物存活时间延长,去甲肾上腺素需要量减少,全身血管阻力指数降低;而低菌量组给予 IABP 对动物存活率和肾功能无明显改善。研究者认为,给予伴有低心排血指数的严重脓毒性休克模型犬 IABP,可以延长动物存活时间,并降低升压药物的需要量。

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

3 讨论

穿孔素/颗粒酶主要由 CTL 和 NK 细胞表达,是 CTL 和 NK 细胞的重要效应物质,与细胞凋亡有关^[3-4]。在淋巴细胞介导的细胞毒作用中,穿孔素以及其他介质从细胞内释放出来后,在 Ca^{2+} 存在和中性 pH 值条件下,以单聚体的形式与靶细胞膜结合,并嵌入膜内,形成一个中空的多聚体,导致膜的完整性受损,形成 5~20 nm 大小的膜孔,发生膜电位改变、膜去极化,水分子、离子以及其他的小分子随之进入靶细胞内,使细胞内渗透压改变而造成细胞死亡^[3,5]。颗粒酶在穿孔素协同作用下通过颗粒胞吐作用(granule exocytosis)释放进入 NK 细胞和靶细胞之间形成的免疫突触中,然后进入靶细胞的细胞质,并在细胞核聚集,诱导一种叫天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspases)的非依赖性细胞死亡。颗粒酶的外泌可使机体的免疫系统迅速清除细胞内的病原体和有病变的细胞,在胞质和胞核中作用于底物,破坏 DNA 和细胞核的完整性^[6-7]。

本研究中采用流式细胞技术检测重型乙肝患者外周血淋巴细胞穿孔素/颗粒酶的表达情况,结果显示重型乙肝患者外周血淋巴细胞穿孔素和颗粒酶的表达均同步显著升高,同时发现患者外周血淋巴细胞穿孔素/颗粒酶表达强度与血清 HBV-DNA 载量呈明显负相关,穿孔素/颗粒酶表达强度越高,血清 HBV-DNA 载量越低。CTL 是介导慢性乙肝患者免疫损伤的基础,有文献报告,暴发性肝炎患者外周血人白细胞抗原-DR⁺CD8⁺淋巴细胞增加,同时伴有 HLA-DR(hi)淋巴细胞出现。暴发性肝炎患者 CD8⁺淋巴细胞的表型大多数是外周血效应 T 细胞的表型,而 CD45RA⁻CCR7⁻表型的淋巴细胞主要局限在患者的肝脏内^[7]。分析本研究中重型乙肝患者外周血淋巴细胞穿孔素/颗粒酶表达增强的可能原因是 HBV 在肝细胞内复制、表达所产生的抗原以

源性抗原途径呈递,激活了特异的 CD8⁺ CTL。活化的 CTL 大量表达和释放包括穿孔素/颗粒酶等在内的多种细胞毒素,以便对 HBV-DNA 产生清除作用。所以,外周血淋巴细胞穿孔素/颗粒酶的表达在一定程度上是 CTL 功能状态的体现,穿孔素/颗粒酶表达越强,血清 HBV-DNA 载量越低,反映机体细胞免疫对病毒的清除能力增强。但是穿孔素/颗粒酶过度表达,在有效清除 HBV-DNA 的同时也可造成严重的肝细胞损伤,形成临床上所见的各种重型肝炎。所以,穿孔素/颗粒酶的过度表达是造成重型肝炎肝细胞损伤的重要因素,如何避免这种损伤,同时又能积极发挥细胞免疫的作用是值得进一步研究的课题。

参考文献

- [1] Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, et al. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat*, 2003, 10(3): 159-167.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [3] Li M, Zhang Y. The effect of anti-human CD134 monoclonal antibody on phytohemagglutinin-induced mRNA expression of perforin in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(6): 467-471.
- [4] 温韬, 任峰, 刘焱, 等. 急性肝损伤大鼠肝脏 Fas 和 FasL 的表达及其意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 417-420.
- [5] Laforge M, Bidere N, Carmona S, et al. Apoptotic death concurrent with CD3 stimulation in primary human CD8⁺ T lymphocytes: a role for endogenous granzyme B. *J Immunol*, 2006, 176(7): 3966-3977.
- [6] Qin HY, Mukherjee R, Lee-Chan E, et al. A novel mechanism of regulatory T cell-mediated down-regulation of autoimmunity. *Int Immunol*, 2006, 18(7): 1001-1015.
- [7] Kondo Y, Kobayashi K, Asabe S. Vigorous response of cytotoxic T lymphocytes associated with systemic activation of CD8 T lymphocytes in fulminant hepatitis B. *Liver Int*, 2004, 24(6): 561-567.

(收稿日期: 2008-04-29 修回日期: 2008-10-25)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

呼吸性酸中毒通过非中性粒细胞依赖性机制减轻严重急性细菌性肺炎诱导的肺损伤

有研究报道,人工诱导的呼吸性酸中毒对非脓毒性肺损伤具有保护作用。最近爱尔兰科学家研究了严重脓毒性肺损伤时呼吸性酸中毒的作用,观察其是否由中性粒细胞介导。他们向肺内滴入大肠杆菌诱导严重急性肺损伤(ALI),通过增加 CO_2 造成呼吸性酸中毒,研究其保护作用和中性粒细胞在此效应中的作用。实验 1: 气管内滴入内毒素 [(0.5~3.0) × 10⁹ cfu] 产生严重 ALI 后,分别用正常 CO_2 [用力吸入 CO_2 量 (Fi CO_2) 0] 和高 CO_2 量 (Fi CO_2 0.05) 通气 6 h。实验 2: 分别用中性粒细胞缺失和非中性粒细胞缺失大鼠进行实验 1 的内容,分为正常 CO_2 组、正常 CO_2 且中性粒细胞排除组、呼吸性酸中毒且中性粒细胞排除组。结果发现,呼吸性酸中毒能减轻肺炎引起的 ALI,降低气道压力,改善肺顺应性,提高动脉氧分压,但对组织学损伤无明显改善。进一步用中性粒细胞缺失大鼠研究发现,在无中性粒细胞存在的情况下,呼吸性酸中毒仍能抑制肺炎诱导的 ALI,减轻肺损伤引起的生理学和组织学指标变化。因此研究者认为,呼吸性酸中毒能通过非中性粒细胞依赖性机制减轻气管内滴入大肠杆菌诱导的肺损伤。

李响,周国勇,编译自《Crit Care Med》,2008-10-17(电子版);胡森,审校

可能对预测 IFN 的疗效有重要意义。

相关文献报道,影响 IFN 治疗慢性乙肝疗效的因素有肝组织的炎症程度、治疗前转氨酶的高低、白细胞介素-12(IL-12)的水平、外周血树突细胞的表型、外周血单核细胞中 IFN 受体的表达强度、IFN 中和抗体、血清中 HBV-DNA 的含量、HBV 的基因型等^[5]。樊和斌等^[6]研究发现慢性乙肝患者肝组织内 IFN 受体的表达量与肝组织的炎症程度呈相关性。Fujiwara 等^[7]也发现,采用免疫组化方法测定 IFN 受体蛋白在肝脏中的表达比测定其 mRNA 水平更有意义。有研究还发现,IFN 治疗应答组患者治疗前有很高的 IFN 受体 mRNA 水平,并且随着血液中病毒的清除,其水平也逐渐下降^[8]。

本研究中发现,慢性轻、中、重度及不同炎症程度的慢性乙肝患者之间 IFN-αR 表达强度差异有统计学意义,而与纤维化的程度无关,即随着肝组织病理学改变主要是炎症活动度的加重,肝组织 IFN-αR 的表达强度也逐渐增强。正常情况下,机体的 IFN 基因和 IFN 受体基因处于静止状态,自然表达水平都很低,但病毒感染后能激活它们的表达。因此,肝组织炎症反应严重的患者肝细胞表面抗原和人白细胞抗原表达增强,激活了机体的细胞免疫功能,也上调了 IFN 受体基因表达而导致表达的增强,而 IFN 治疗的耐受性可能与肝组织中较低的 IFN 受体水平有关。本研究中还发现,IFN-αR 表达强度与血清 ALT 水平呈显著正相关,即 ALT 高者,IFN-αR 表达强度亦高;反之,ALT 低者,IFN-αR 表达强度亦低。目前有多篇文献报道 ALT 升高者抗病毒的有效应答率明显升高,这可能与它们的 IFN 受体表达强度有关。

IFN-αR 表达强度与血清 HBsAg、HBeAg 和

HBV-DNA 定量无相关性,故不能把这些单个指标作为抗病毒治疗的标准,应综合分析后进行判断。Yatsuhashi 等^[9]认为肝组织中 IFN-α/βR 表达水平可作为 IFN 治疗慢性丙型肝炎效果的预测指标。本研究也认为慢性乙肝肝组织 IFN-αR 的表达强度与肝组织的炎症程度及 ALT 水平有关,肝组织受体的高表达可能是其对 IFN 应答率高的原因之一,可作为 IFN 疗效的预测指标之一。

参考文献

- [1] 于晓燕,秦波. 抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用与评价. 中国危重病急救医学, 2006, 18(7): 444-445.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [3] 茹清静. 慢性乙型肝炎病毒变异及其中医辨证论治研究进展. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 249-251.
- [4] Plataniotis LC. Mechanisms of type - I - and type - I interferon-mediated signalling. Nat Rev Immunol, 2005, 5(5): 375-386.
- [5] 赵洪奎, 崔霞, 袁建国. 影响干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效因素的研究进展. 医学综述, 2006, 12(6): 358-360.
- [6] 樊和斌, 郭亚兵, 王宝菊, 等. 慢性乙型肝炎患者肝组织及外周血单核细胞内 IFN-α/β 受体的表达及其临床意义. 南方医科大学学报, 2008, 28(6): 979-981.
- [7] Fujiwara D, Hino K, Yamaguchi Y, et al. Hepatic expression of type I interferon receptor for predicting response to interferon therapy in chronic hepatitis C patients: a comparison of immunohistochemical method vs. competitive polymerase chain reaction assay. Hepatol Res, 2003, 25(4): 377-384.
- [8] 卢银平, 董继华, 刘朝, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞 α 干扰素及其受体 1 的表达与治疗的关系. 中华传染病杂志, 2006, 24(5): 346-348.
- [9] Yatsuhashi H, Fujino T, Matsumoto T, et al. Immunohistochemical analysis of hepatic interferon alpha-beta receptor level; relationship between receptor expression and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol, 1999, 30(6): 995-1003.

(收稿日期: 2008-11-16 修回日期: 2008-12-23) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

腺苷脱氨酶抑制剂能降低肠道通透性并减轻脓毒症损伤

现阶段对脓毒症患者的治疗仍是医疗界的重大难题。已有研究表明,环核苷酸、腺苷及其受体在免疫应答调节和限制炎症组织破坏中起中枢作用。为了验证腺苷脱氨酶 1 和环鸟嘌呤磷酸刺激磷酸二酯酶被抑制可能对实验性内毒素感染有益,研究者采用内毒素感染和脓毒症动物模型: 24 只雄性 Wistar 大鼠静脉给予脂多糖(LPS),在 120 min 内注入红-9-(2-羟基-3-氨基)erythro-9)腺嘌呤或生理盐水治疗。84 只雌性 c57BL/6 小鼠用盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导脓毒症,在 0、12、24 h 给动物注射治疗药物或在 4、12、24 h 延期注射治疗给药。结果发现:脓毒症组 120 min 后盲肠中次黄嘌呤和尿酸均明显升高。治疗组腺苷代谢产物没有提高,小肠通透性标志物乳糖/左旋鼠李糖比率较对照组升高,提示小肠通透性增加;应用 erythro-9 腺嘌呤后小肠通透性恢复。LPS 处理大鼠尿中排出鼠李糖/3-O-甲基-右旋葡萄糖比值减小;治疗后比值恢复。脓毒症大鼠黏膜损伤程度较正常组和治疗组均高。CLP 诱导脓毒症性休克大鼠 160 h 存活率为 25%,而直接用腺苷脱氨酶 1 抑制剂治疗后存活率为 75%;在延迟治疗 4 h 组同样起到保护作用。研究者同时还进行了腺苷脱氨酶 1 和环鸟嘌呤磷酸刺激的磷酸二酯酶抑制剂在内毒素中毒和脓毒症动物模型中的研究,并取得了很好的疗效。该研究为临床治疗脓毒症提供了更多的方法。

李响,周国勇,编译自《Crit Care》,2008-10-11(电子版);胡森,审校

缺氧、缺血时存在次黄嘌呤的堆积,再灌注时 XO 将大量次黄嘌呤代谢为黄嘌呤,随后将黄嘌呤转化为尿酸,同时产生超氧阴离子自由基(O_2^-),后者在超氧化物歧化酶(SOD)作用下进一步转化为过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($OH\cdot$)、羟离子(OH^-)和氧分子。另外,在儿茶酚胺和聚胺的自氧化、花生四烯酸代谢以及线粒体电子传递链中也产生 O_2^- 。缺氧、缺血时另一重要的自由基来源是一氧化氮(NO),它从血管内皮释放,除介导血管舒张外,还能和氧自由基反应产生超氧氮自由基(如 $ONOO^-$),后者具有较长的半衰期,故更容易渗透到组织深部。另外,自由基可启动脂质过氧化、膜降解、DNA 和 RNA 破坏、蛋白质氧化等一系列变化,从而造成细胞损伤^[5]。

本研究中 GSH 是人类细胞质中自然合成的一种肽,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,含有巯基,广泛分布于机体各器官内,对维持细胞生物功能有重要作用。它是甘油磷酸脱氢酶的辅基,又是乙二醛酶的辅酶,参与体内三羧酸循环及糖代谢。GSH 能激活多种酶如巯基酶等,从而促进糖、脂肪及蛋白质代谢,并影响细胞的代谢过程。它可通过巯基与体内的自由基结合,可以转化成容易代谢的酸类物质从而加速自由基的排泄。此外,GSH 还具有保护肝

细胞膜作用。因此,GSH 是机体内自由基防御系统中的一个重要物质,它能有效清除因延迟复苏导致生物过度氧化而产生的自由基,从而维持细胞内环境的稳定,并使暴露于氧化环境的组织免受自由基损害^[6]。此外,GSH 在对抗氧自由基过氧化并抑制由此引发的细胞凋亡、坏死及自稳态改变等方面亦发挥重要作用^[7]。在治疗期间,所有患者临床上未发现有明显的毒副作用。

参考文献

- [1] 闫柏刚,杨宗城,黄跃生,等.快速输液对烫伤后延迟复苏休克犬循环的影响.中华烧伤杂志,2000,16(5):268-271.
- [2] 吴祖煌,刘敏,夏照帆,等.严重延迟复苏烧伤脓毒症的早期综合防治.中国危重病急救医学,2004,16(4):198-201.
- [3] 杨宗城.烧伤后血管内皮细胞损伤及其在早期脏器损害中的作用.中华烧伤杂志,2001,17(3):133-135.
- [4] 陈德昌,景炳文,杨兴易,等.大黄对危重症患者胃肠道的保护作用.中国危重病急救医学,2000,12(2):87-90.
- [5] Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia; reoxygenation injury. Pediatrics, 1996, 98(1):103-107.
- [6] Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Rev, 1979, 59(3):527-605.
- [7] 那宇,张晓喧,张晓东,等.还原型谷胱甘肽对单侧输尿管梗阻大鼠羟脯氨酸及氧化应激反应的影响.中国危重病急救医学, 2007, 19(12):735-738.

(收稿日期:2008-10-08 修回日期:2009-01-19)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

3 种营养途径对人肠系膜上动脉血流的影响

英国斯卡伯勒医院研究了口服营养、肠内营养和静脉营养对人肠系膜上动脉血流量的影响。研究选择了志愿者及人工营养且血流动力学稳定的患者,分别给予口服营养、肠内营养或静脉营养,然后采用多普勒超声检测患者肠系膜上动脉血流。结果发现,所有食物能进入到肠道的患者肠系膜上动脉血流明显增加。非肠道营养患者在给予静脉营养后,肠系膜上动脉血流量降至禁食状态下的一半。研究者认为,内脏血流量受日常进食的调节;该种治疗对重症患者,特别是伴有心血管功能不稳定或是易发肠道缺血者非常有意义。

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

抑制补体和 CD14 可减轻大肠杆菌导致的炎症反应

美国学者最近在大肠杆菌介导的脓毒症模型猪上研究了内生免疫系统的两个主要途径补体和 CD14/Toll 样受体 4/髓样分化蛋白-2(MD-2)。结果发现,抗 CD14 治疗使粒细胞表面 CD14 分子饱和,从而完全抑制内毒素介导的呈剂量依赖的促炎因子释放。并呈剂量依赖性地显著减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素- 1β 释放;而抑制补体可以降低清除细菌的能力。研究者认为,抑制补体和 CD14 可以减轻大肠杆菌导致的炎症,而且可能作为一种治疗方法,为治疗革兰阴性杆菌脓毒症提供合适的治疗抗体。

王瑞晨,编译自《Infect Immun》,2008-12-01(电子版);胡森,审校

白细胞介素-10 缺陷加重失血性休克后的急性肺损伤

德国学者最近研究了白细胞介素-10(IL-10)在失血性休克后发生器官功能障碍中的作用。与 C57/BL6 小鼠比较,IL-10 敲除小鼠复苏后 3 h 血浆 IL-6 和库普弗细胞(KC)浓度具有上升趋势;复苏后 3 h 和 24 h 血浆 IL-10、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)浓度显著升高;肺髓过氧化物酶(MPO)活性在复苏后 3 h 明显增加,24 h 后的肺损伤组织学改变也更明显。另外,IL-10 敲除小鼠与 C57/BL6 小鼠的肝功能指标没有明显差异。研究者认为,失血性休克后内源性 IL-10 缺陷加剧了急性肺损伤,而没有加剧肝损伤。

王瑞晨,编译自《Cytokine》,2008-11-14(电子版);胡森,审校