

症。Cole 等^[6]将血液滤速度增加到 4~6 L/h, 发现能改善脓毒性休克患者的血流动力学, 减少血管活性药物用量, 并有降低病死率趋势。李轶男等^[4]研究发现, 连续性血液净化联合胸腺肽 $\alpha 1$ 能明显升高严重脓毒症患者人白细胞 DR 抗原及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞, 促进器官功能恢复, 改善预后, 其中连续性血液净化治疗效果出现更早、更显著。这些证据显示 HVHF 治疗脓毒症有效。

在临床工作中发现, HVHF 技术要求很大的血流量、严格的超滤控制和大量价格昂贵的无菌置换液, 使得 HVHF 成本较 CVVH 更高, 技术更复杂, 而且严重脓毒症患者往往需要长时间不间断的连续性血液净化治疗, 很难坚持长久; 或因医护人员不够而只能行日间连续性肾脏替代治疗, 使得脓毒症治疗效果不佳。2004 年 Brendolan 等^[7]在 HVHF 基础上结合临床实践提出了 PHVHF 的新技术。Ratanarat 等^[8-9]发现, PHVHF 可改善严重脓毒症和脓毒性休克患者的血流动力学, 降低病死率。王春亭等^[10]研究发现, 在联合容量复苏后, HVHF 可显著降低脓毒性休克患者血乳酸及炎症细胞因子 IL-6、降钙素原 (PCT)、高敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 提高乳酸清除率, 从而降低 APACHE I 评分及 MODS 评分, 改善患者的预后。

本研究中对 21 例脓毒性休克患者进行了 PHVHF 治疗, 结果发现某些主要的血流动力学指标如 HR、MAP 在治疗 6 h 时即有明显好转, 且维持到治疗结束后; 为改善血流动力学参数而使用的多巴胺用量在治疗开始后明显减少, 甚至停用。这可能是由于 PHVHF 通过对流吸附作用选择性地持续清除扩血管物质, 从而降低了缩血管物质的使用; PHVHF 治疗 28 d 病死率及 APACHE I 和 MODS 评分均明显下降。

总之, PHVHF 能达到 HVHF 的治疗效果, 同时避免了 HVHF 的缺点。但对 PHVHF 治疗时机、置换量多少等问题仍有待探索, 需进行设计合理、严格对照的循证医学研究来验证。

参考文献

[1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*, 1992, 101(6):1644-1655.

[2] 王少东, 张杏泉, 吴学豪, 等. 脓毒症患者连续性肾脏替代治疗后 Toll 样受体 4 的改变. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(10):603-605.

[3] Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance

and outcome during septic shock. *A-SAIO J*, 2004, 50(1):102-109.

[4] 李轶男, 周立新, 强新华, 等. 连续性血液净化和胸腺肽 $\alpha 1$ 对严重脓毒症细胞免疫和预后的前瞻性随机对照研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(3):139-142.

[5] 李勇, 胡振杰, 李春学, 等. 不同模式血液净化治疗脓毒症的疗效比较. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(6):369-370.

[6] Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume hemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*, 2001, 27(6):978-986.

[7] Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs*, 2004, 27(5):398-403.

[8] Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al. Pulse high-volume hemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care*, 2005, 9(4):R294-302.

[9] Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial*, 2006, 19(1):69-74.

[10] 王春亭, 任宏生, 蒋进蛟, 等. 高容量血液滤过并容量复苏对脓毒性休克血乳酸及炎症因子清除作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(7):421-424.

(收稿日期: 2009-05-09)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

CD44 缺乏能引起机体促炎因子和巨噬细胞趋化因子生成增加

CD44 可参与包括细胞粘连、迁移、增殖和激活在内的免疫反应, 而大肠杆菌引起的腹膜炎又是脓毒症的主要原因。最近荷兰的学者用野生型 (WT) 和 CD44 敲除 (KO) 小鼠, 研究大肠杆菌脓毒症时 CD44 在机体免疫应答中的作用, 探讨 CD44 在大肠杆菌或其内毒素激活腹膜巨噬细胞过程中的功能。结果发现, KO 组腹腔灌洗液中 CXC 型趋化因子水平于炎症后 6 h 升高, 但灌洗液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 于炎症后 20 h 才升高。经大肠杆菌或其内毒素刺激后, KO 组小鼠腹膜巨噬细胞较 WT 组释放更多的 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白 2 (MIP-2); 但不刺激时, KO 组的血浆 TNF- α 水平较低。KO 组巨噬细胞的促炎作用与 Toll 样受体抑制剂的改变无关, 但加入 WT 小鼠血浆后这种情况能被部分逆转。研究人员认为, CD44 可能是通过不同的白细胞亚型来影响促炎症细胞因子和趋化因子分泌的。

杨明星, 编译自《*Infect Immue*》, 2009-11-09 (电子版); 胡森, 审校

内毒素血症可致脑组织 S100 蛋白明显升高

脓毒性休克患者常会出现神经功能障碍, 这在临床治疗方面具有特殊意义。脓毒症时血浆 S100 蛋白 (S100B) 升高, 在脑和其他组织中也能发现, 但其来源却不清楚。最近国外的学者对此进行了研究。他们将 27 只猪麻醉后进行随机分组, 分别注射 1 ng · kg⁻¹ · h⁻¹ 内毒素 (n=19) 和生理盐水 (n=8)。颈动脉和上矢状窦内置管, 于内毒素注射前和注射后每小时取血, 用酶联免疫吸附法测定血浆 S100B 水平。6 h 后处死动物, 取左侧脑组织, 生物素化单抗测定脑组织中的 S100B。结果发现, 对照组 1 h 和 2 h 血浆 S100B 水平分别为 (306±28) ng/L 和 (261±25) ng/L, 而注射内毒素后相同时间点血浆 S100B 分别为 (442±33) ng/L 和 (421±24) ng/L, 明显升高 (P=0.018, P=0.00053)。内毒素组各时间点上矢状窦 S100B 的水平都高于颈动脉, 尤以注射后 2 h 最为显著 (P=0.033)。与对照组相比, 内毒素组神经胶质细胞表达更多的 S100B (P=0.0047)。研究人员认为, 脑组织是内毒素血症时 S100B 的一个主要产生部位, 这可能是脓毒性休克时发生神经功能障碍的原因之一。

杨明星, 编译自《*Anesth Analg*》, 2009-11-06 (电子版); 胡森, 审校

- The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, 2004, 14(3):395-403.
- [29] Li YP, Chen Y, John J, et al. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*, 2005, 19(3):362-370.
- [30] Dogra C, Changotra H, Wedhas N, et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J*, 2007, 21(8):1857-1869.
- [31] 尹会男, 柴家科, 姚咏明, 等. 泛素-蛋白酶体途径对烫伤脓毒症大鼠肠道炎症反应与屏障功能的作用研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11):649-652.
- [32] Wullaert A, Heynink K, Janssens S, et al. Ubiquitin, tool and target for intracellular NF- κ B inhibitors. *Trends Immunol*, 2006, 27(11):533-540.
- [33] Kanayama A, Inoue J. Ubiquitin-dependent regulation of the NF- κ B signaling. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2006, 51(10 Suppl):1266-1270.
- [34] Heynink K, Beyaert R. A20 inhibits NF- κ B activation by dual ubiquitin-editing functions. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(1):1-4.
- [35] Xia ZP, Chen ZJ. TRAF2: a double-edged sword? *Sci-STKE*, 2005, 2005(272):pe7.
- [36] Demoule A, Divangahi M, Yahiaoui L, et al. Endotoxin triggers nuclear factor- κ B-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(6):646-653.
- [37] Stewart CE, Rittweger J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. *J-Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006, 6(1):73-86.
- [38] Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro; implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res*, 2002, 280(1):55-63.
- [39] Fang CH, Li BG, Sun Xe, et al. Insulin-like growth factor I reduces ubiquitin and ubiquitinconjugating enzyme gene expression but does not inhibit muscle proteolysis in septic rats. *J Endocrinology*, 2000, 141(8):2743-2751.
- [40] Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol*, 2000, 183(1):1-9.
- [41] Granado M, Martín AI, Priego T, et al. Tumour necrosis factor blockade did not prevent the increase of muscular muscle RING finger-1 and muscle atrophy F-box in arthritic rats. *Endocrinol*, 2006, 191(1):319-326.
- [42] Eason JM, Dodd SL, Powers SK. Use of anabolic steroids to attenuate the effects of glucocorticoids on the rat diaphragm. *Phys Ther*, 2003, 83(1):29-36.
- [43] Zhao WD, Pan J, Zhao Z, et al. Testosterone protects against dexamethasone-induced muscle atrophy, protein degradation and MAFbx upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110(1-2):125-129.
- [44] Jin B, Li YP. Curcumin prevents lipopolysaccharide-induced atrogin-1/MAFbx upregulation and muscle mass loss. *J Cell Biochem*, 2007, 100(4):960-969.
- [45] Georgiadis V, Stewart HJ, Pollard HJ, et al. Lack of galectin-1 results in defects in myoblast fusion and muscle regeneration. *Dev Dyn*, 2007, 236(4):1014-1024.
- [46] Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, 1994, 264(5161):965-968.
- [47] Pistilli EE, Siu PM, Alway SE. Interleukin-15 responses to aging and unloading-induced skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(4):C1298-1304.
- [48] Pistilli EE, Alway SE. Systemic elevation of interleukin-15 in vivo promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1):20-24.

(收稿日期:2009-03-23)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

拮抗肾上腺素能受体 α 2A 可以抑制脓毒症患者的炎症反应

细菌感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)常会导致脓毒症的发生,既往研究显示脓毒症时肠道分泌交感神经递质去甲肾上腺素(NE)增加,而去甲肾上腺素通过与分泌于库普弗细胞表面的肾上腺素能受体 α 2A 使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌增加。BRL-44408 是肾上腺素能受体 α 2A 的特异性拮抗剂,可使库普弗细胞分泌 TNF- α 减少,从而抑制炎症反应,减轻器官损伤。美国的科研人员以盲肠结扎穿孔术(CLP)制作大鼠脓毒症模型,5 h 后分别以 0.312 5、0.625、1.25、2.5 和 5.0 mg/kg 的剂量静脉滴注(静滴)BRL-44408,同时静滴生理盐水作为对照组,持续输注 30 min。CLP 20 h 后取血、留取肠标本,测定血浆 TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、角质细胞趋化因子(KC)、巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)、乳酸和肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)]水平,以及肠组织 TNF- α 、IL-6 和髓过氧化物酶(MPO)活性;同时切除坏死盲肠,比较给予 BRL-44408 与否的大鼠生存率。结果显示,CLP 后 20 h 时,血浆中促炎因子 TNF- α 和 IL-6、抗炎因子 IL-10、趋化因子 KC 和 MIP-2、乳酸、肝功能(ALT、AST)及肠组织中 TNF- α 、IL-6、MPO 水平均明显升高。给予 BRL-44408 可以显著降低血浆中炎症因子、趋化因子、ALT、AST、乳酸及肠组织中 TNF- α 、IL-6、MPO 水平,但升高 IL-10 的作用不明显。另外,切除盲肠后给予 BRL-44408 可明显提高大鼠的生存率。研究人员认为,通过拮抗肾上腺素能受体 α 2A 调节交感神经,可能成为治疗包括脓毒症在内的炎症性疾病的一条新途径。

杨明星,编译自《J Mol Med》,2009-11-06(电子版);胡森,审校

病急救医学, 2005, 17(6): 377-378.

[13] Charles PE, Dalle F, Aube H, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients; a prospective study. *Intensive Care Med*, 2005, 31(3): 393-400.

[14] Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(8): 602-607.

[15] Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med*, 1998, 24(3): 206-216.

[16] 詹庆元, 陈文慧, 孙兵, 等. 原发性侵袭性肺曲霉病 1 例. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(4): 250-251.

[17] Yeo SF, Wong B. Current status of non-culture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(3): 465-484.

[18] Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, et al. Endolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol*, 1996, 34(8): 1918-1921.

[19] Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies; useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(5): 1510-1517.

[20] Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 654-659.

[21] Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 1994, 220(6): 751-758.

[22] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 2004, 32(12): 2443-2449.

[23] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*, 2006, 34(3): 730-737.

[24] Toya SP, Schraufnagel DE, Tzelepis GE. Candiduria in intensive care units; association with heavy colonization and candidaemia. *J Hosp Infect*, 2007, 66(3): 201-206.

[25] Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*, 2002, 94(12): 3230-3246.

[26] Manzoni P, Stolfi I, Pugin L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2483-2495.

[27] Cruciani M, Mengoli C, Malena M, et al. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients; a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*, 2006, 12(5): 850-858.

[28] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(2): 161-189.

[29] Tauruta R, Mizuno H, Kaneko T, et al. Preemptive therapy in nonneutropenic patients with *Candida* infection using the Japanese guidelines. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(7): 1137-1143.

[30] 王东浩, 高心晶, 魏路清, 等. 校正念珠菌定植指数在重症侵袭性念珠菌感染抢先治疗中的应用——多中心前瞻性随机对照临床研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(9): 525-528.

[31] 陈德昌, 杨兴易, 赵良, 等. 大黄及不同营养途径对侵袭性真菌感染的影响机制研究. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(3): 150-152.

(收稿日期: 2009-07-10)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

脂肪性表皮生长因子-8 能够减轻缺血/再灌注损伤导致的急性肺损伤

缺血/再灌注损伤(I/R)时常会出现严重炎症、细胞凋亡和急性肺损伤(ALI)等器官损伤。包括脾、肺在内的免疫活性器官中单核细胞能够分泌脂肪性表皮生长因子-8(MFG-E8), MFG-E8 可以促进体内凋亡细胞的清除, 从而减轻包括 ALI 在内的急慢性炎症病情。美国学者最近对肠 I/R 后 MFG-E8 是否能减轻肠和肺的炎症反应进行了研究。将野生型(WT)和 MFG-E8 阴性小鼠肠系膜上动脉夹闭 90 min 后持续再灌注 4 h, WT 小鼠开始再灌注时以 0.4 ng/20 g 的剂量给予重组鼠 MFG-E8 (rmMFG-E8), 再灌注结束时, 测定 MFG-E8、细胞因子、髓过氧化物酶(MPO)、细胞凋亡水平, 并进行组织病理检查; 对给予 rmMFG-E8 和安慰剂的 WT 小鼠观察 24 h 生存率。结果发现, 肠 I/R 小鼠肠和肺出现炎症反应, 机体损伤较重; 脾和肺的 MFG-E8 下降了 50%~60%, 凋亡细胞的清除速度减缓; rmMFG-E8 组小鼠炎症反应(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MPO)以及肺、肝、肾的损伤明显减轻。MFG-E8 缺乏可增加发生炎症的机会, 恶化 ALI; 但给予 rmMFG-E8 使 WT 小鼠的生存率明显提高。科研人员认为, MFG-E8 能减轻肠 I/R 后的炎症反应和 ALI, 可能成为一种新的临床治疗药物。

杨明星, 编译自《Am J Respir Crit Car Med》, 2009-11-05(电子版); 胡森, 审核

大量失血时肝细胞凋亡随年龄增加且能被过氧化物酶活化受体 γ 抑制

针对重症患者的一项临床观察显示, 青少年创伤患者发生多器官衰竭的几率要小于成人, 但其分子机制仍未阐明。研究显示细胞核过氧化物酶活化受体- γ (PPAR γ)可以调节炎症过程, 美国学者对 PPAR γ 能否保护大量失血时的肝脏损伤进行了探讨。麻醉幼鼠(3~5 月龄)和成年大鼠(11~13 月龄)制作失血性休克模型, 抽血至平均动脉压维持在 50 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)水平 3 h, 然后自体血快速回输进行复苏, 复苏 3 h 后处死全部动物。结果显示, 与幼鼠相比, 成年鼠的肝脏损伤更严重, 肝细胞凋亡、红细胞渗出和白细胞聚集都更明显, 肝细胞中凋亡蛋白酶天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的水平较高, 但抗凋亡蛋白 Bcl-2 和凋亡前体蛋白 Bax 却较低。两组中血浆丙氨酸转氨酶水平未见明显差异。成年大鼠体内 PPAR γ DNA 表达的显著减少可能与肝细胞凋亡的增强有关, 给予 PPAR γ 的配体环格列酮可以显著降低成年鼠的肝细胞凋亡。研究人员认为, 重度失血后肝脏损伤程度随年龄递增, 而 PPAR γ 此时对肝脏发挥着重要的保护作用。

杨明星, 编译自《Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol》, 2009-11-25(电子版); 胡森, 审核