

- Eur Respir J, 2006, 27: 158-164.
- [6] Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia; a systematic review of the literature. Crit Care, 2008, 12: R56.
- [7] Lisboa T, Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia; is there a gold standard and a simple approach? Curr Opin Infect Dis, 2008, 21: 174-178.
- [8] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma; a systematic review and Meta-analysis. Crit Care Med, 2006, 34: 1996-2003.
- [9] 刑豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 23-28.
- [10] 葛庆岗, 阴斌宏, 文艳, 等. 血清降钙素原与多器官功能障碍综合征严重程度相关性的临床研究. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 729-731.
- [11] Duffo F, Debon R, Monneret G, et al. Alveolar and serum procalcitonin, diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology, 2002, 96: 74-79.
- [12] Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J, 2008, 31: 356-362.
- [13] 周承倬, 陆泽元, 任南征, 等. 降钙素原在呼吸机相关性肺炎中的诊断价值. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 370-372.
- [14] Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med, 2008, 34: 1434-1440.
- [15] Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med, 2006, 355: 2619-2630.
- [16] Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev, 2008; CD006482.
- (收稿日期: 2009-12-09)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

蛋白质乙酰化修饰的研究进展

2010 年 2 月 19 日出版的国际权威杂志 *Science* 刊出了题为“代谢酶的乙酰化协调碳源的利用和代谢”和“蛋白赖氨酸的乙酰化调控”的两篇文章, 发表了复旦大学赵世民等在生物医学研究领域的最新成果。乙酰化修饰主要集中在对细胞染色体结构的影响以及对核内转录调控因子的激活方面。复旦大学的科研人员通过通量化的蛋白质研究和不同物种的代谢通路研究发现, 在生理状况下, 存在着大量非细胞核的蛋白被乙酰化修饰。他们这些具有重大意义的发现包括: ①蛋白质的乙酰化修饰极可能影响着细胞生理状态下的各个方面。在人的肝脏细胞中有超过 1 000 个蛋白是被乙酰化修饰, 其中超过 900 个是新发现的。这对科学家未来深入研究这一领域无疑具有突破性的里程碑意义。②首次发现了乙酰化修饰普遍存在于人体的代谢酶中, 并且调节代谢通路及代谢酶的活性。由于蛋白质修饰后的调控功能与各类药物在人体中发挥效用息息相关, 这一发现将为药物使用提供重要依据。③乙酰化对代谢的调控发生在从低等原核细胞到包括人在内的高等哺乳动物翻译后修饰过程, 因此, 可以认为这一过程在生命进化中是极为保守的。④蛋白质的乙酰化具有很高的功能特异性。在代谢器官(如肝)中代谢酶被高度乙酰化, 而在白血病中参与肿瘤发生的信号通路蛋白也被高度乙酰化。这一发现指明, 人们应该针对不同的疾病或不同的组织功能筛查乙酰化修饰蛋白质图谱, 从而有可能以不同的蛋白质修饰特性指导有关疾病临床新药的研发。*Science* 在配发的评论中指出, 这项研究开辟了生命代谢的新领域, 为开发调控代谢的药物提供了新思路, 为包括肿瘤在内的疾病的全新治疗手段的发展提供了可能。这项研究也表明, 教科书中关于代谢调控内容将有可能被改写, 乙酰化修饰的概念将可能成为代谢调控的新内容。

(马杰 李银平 整理)

过氧化物酶体增殖物激活受体- δ 在酵母多糖诱导的多器官功能衰竭发生中起作用

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- β/δ 是一种转录因子核受体, 其广泛存在于组织细胞中, 尤其是在脂肪、心脏、肌肉、肠道、胎盘和巨噬细胞中, 它在许多重要的生物反应过程中调控基因表达。但迄今为止它的许多功能仍然是未知的。饱和脂肪酸和多元不饱和脂肪酸能活化 PPAR- δ 。近期的一项实验研究通过使用一种合成的高亲和性配体 GW0742(PPAR- δ 激动剂)在酵母多糖诱导的多器官功能衰竭(MOF)大鼠模型上证实了 PPAR- δ 的抗炎作用。研究人员使用酵母多糖(制成生理盐水悬浮液, 500 mg/kg, 腹腔注射)制备大鼠 MOF 模型, 对照组腹腔注射生理盐水 0.25 ml; 实验组在给予酵母多糖 1 h 和 6 h 后分别给予 GW0742 0.3 mg/kg 和 10% 的二甲基亚砜(DMSO)腹腔注射, 18 h 后评估大鼠的多器官损害和全身炎症反应。经 GW0742 处理的大鼠因髓过氧化物酶活性降低, 腹膜渗出液和白细胞浸润显著减少, 并可减轻 MOF。用免疫组化法分析炎症应答区间端点、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、硝基酪氨酸、多聚二磷酸腺苷核糖(PAR)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、FasL、Bax、Bcl-2 以及细胞凋亡。结果发现, PPAR- δ 在胰腺、肺、肠道的组织切片中呈阳性; 但在经 GW0742 处理的样本中含量显著下降。因此, 研究者认为, GW0742 能减轻酵母多糖诱导的大鼠非脓毒症性休克的程度。

马杰, 编译自《J Inflamm(Lond)》, 2010, 7: 12; 李银平, 审校

均不一致,但笔者认为,选用一般的即可(如氢化可的松 200 mg,每日 1 次,即可达到抗炎目的),用药 7 d 即可停药,延长停药时间易导致糖代谢和电解质紊乱的发生。②关于抗生素的选用:本地区也有不同于其他地区的认识。拉萨地区与内陆其他地区比较而言,其抗生素使用的剂量、种类远远不如其他地区多。虽然本地区的确也存在抗生素滥用的问题,但就其程度来说远远不如其他内陆地区,临床工作中极少见到多重耐药菌引起的感染性疾病,故在本组重症与危重症患者救治时,除 1 例患者使用了较高档、昂贵的抗生素之外,其他患者均予以一般抗生素治疗,也均达到了较好的治疗或预防感染的目的。③关于是否在救治中选用抗真菌(或霉菌)感染的药物治疗问题:本组患者在救治中除 2 例在痰培养结果中发现有致病真菌感染而选用了氟康唑 100 mg 静滴、每日 1 次,或氟立康唑 100 mg 静滴、每日 1 次治疗外,其他患者均未给予上述药物治疗。④营养支持及免疫增强剂的应用:本组甲型 H1N1 流感重症与危重症患者的救治中这些治疗措施与其他地区相似。

3.3 高原地区甲型 H1N1 流感机械通气治疗的策略:对于甲型 H1N1 流感重症、危重症患者应及早给予机械通气治疗,以减少患者异常的呼吸运动,防止肺泡进一步萎陷,改善氧合功能,纠正低氧血症。使用时应根据患者的具体情况选择无创或有创通气治疗。

3.3.1 无创通气:甲型 H1N1 流感重症、危重症患者的特点是气促、胸闷明显,但意识相对较清醒,且发病以中青年为主,气道分泌物极少。因此,较早使用

面罩(鼻型或口鼻型)实施无创正压通气是行之有效的治疗方法之一。采用无创正压通气治疗时,一般选用 BiPAP 或 CPAP 模式,具体 CPAP 模式吸气压、呼气压参数设定均从 4 cm H₂O 开始,然后根据每例患者的不同情况逐渐上调压力至 12~14 cm H₂O 为宜;FiO₂ 从 1.00 开始给予,然后根据情况逐渐下调 FiO₂ 值,直至可以达到较理想的 PaO₂ 和 SaO₂ 水平。过高的 CPAP 压力可引起气胸或纵膈气肿等气压伤,同时还应注意在治疗过程中的连续性,避免被救治患者机体的氧供出现较大波动。从本组患者的救治经验可以看出,在高原地区,比较理想的 CPAP 压力水平应选择在 7~12 cm H₂O。在 BiPAP 模式下,吸气压定为 6~15 cm H₂O,呼气压定为 4~10 cm H₂O,FiO₂ 初起 1.00,以后根据情况逐渐下调 FiO₂ 值,直至可以达到理想的 PaO₂ 和 SaO₂ 水平。经无创通气治疗后病情无缓解者或不能耐受无创通气治疗者,应及时进行有创通气治疗。

3.3.2 有创通气:有创通气治疗需在镇静状态下先予以气管插管后方可实施。常用 SIMV+PCV+高 PEEP 通气模式。参数可设定为:呼吸频率 16 次/min、潮气量 6 ml/kg、吸呼比 1:1~1.5、触发灵敏度 -2 cm H₂O、FiO₂ 0.30~1.00、吸气压 6~20 cm H₂O、呼气压 4~10 cm H₂O(BiPAP),或者可将吸气压和呼气压均改为 6~18 cm H₂O(CPAP)。然后根据患者的具体病情将机械通气模式改为自主呼吸模式+PSV+低 PEEP 模式进行脱机前训练,并且在逐渐减少吸气压和呼气压后给予脱机并拔除气管插管。

综上所述,对于甲型 H1N1 流感重症、危重症患者的救治应做到早期识别诊断、早期监护施救,且采用以综合支持治疗为主要原则的救治措施,方可达到较理想的救治目的。

参考文献

- [1] 卫生部办公厅. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[EB/OL]. [2009-10-13]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-10/13/content_1437636.htm.
- [2] Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2507-2517.
- [3] 孙东明, 张海明, 顾玉海, 等. 高原地区肺源性心脏病急性发作期患者氧动力学变化的临床研究. *中国危重病急救医学*, 1999, 11: 109-111.
- [4] 杨生岳, 冯恩志, 赵宁伟, 等. 氧疗对高原慢性肺源性心脏病呼吸衰竭患者呼吸肌疲劳的恢复作用. *中国危重病急救医学*, 1999, 11: 653-655.
- [5] 徐远达, 黎毅敏, 刘晓青, 等. 回归分析重症传染性非典型肺炎的临床治疗经过. *广东医学*, 2004, 3: 108-110.
- [6] 张世范, 张德海, 刘惠萍, 等. 多脏器功能障碍评分系统:一种适应于中度高原地区 ARDS/MODS 的诊断标准. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 217-222.
- [7] 杨生岳, 冯恩志, 索玉梅, 等. 高原慢性肺源性心脏病急性加重期患者周围性水肿发生机制的研究. *中国危重病急救医学*, 1999, 11: 99-101.
- [8] 杨生岳, 冯恩志, 索玉梅, 等. 高原慢性肺源性心脏病急性加重期呼吸衰竭潮气末二氧化碳分压监测价值的研究. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 53.

(收稿日期:2010-01-26)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

禽流感关键基础科学问题研究获多项原创性成果

2010 年 1 月,由中国科学院微生物研究所高福研究员主持完成的国家自然科学基金重大项目“禽流感关键基础科学问题研究”顺利通过结题验收,获得了特优的综合评价。项目组通过 5 年的潜心研究,获得以下结果:阐明了近年来流感病毒在多种动物和人中的分子流行病学特征与进化变异规律;解析了 H5N1 病毒 RNA 聚合酶部分亚基的结构,发现了 PA 亚基的新功能,为抗流感病毒药物设计提供了潜在的新靶点;发现了流感病毒 NS1 蛋白在调控蛋白激酶 R(PKR)信号通路中的作用;首次报道了流感病毒感染引起人肺上皮细胞自噬,发现自噬抑制剂可以抑制流感病毒的复制;鉴定了第一个具生物学功能的 H5N1 病毒细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)表位,为进一步研究病毒感染与宿主细胞免疫应答、生物标记诊断与新型疫苗研发提供了新的信息;基于病毒膜融合机制,设计和筛选出一种能抑制流感病毒膜融合的多肽抑制剂;发现了 H5N1 病毒可以通过胎盘进行母婴传播,人肠道细胞存在禽流感病毒 α -2,3 半乳糖苷唾液酸受体。该研究共发表论文 49 篇,其中 2 篇发表于 *Nature*, 1 篇发表于 *Lancet*, 共申请 13 项专利,其中 1 项国际专利。该项目在禽流感病毒分子流行病学、病毒蛋白结构与功能、感染机制与免疫应答、禽流感病毒感染人的特点与传播途径等方面都取得了原创性的结果,为进一步开展流感基础研究、流感疫苗的研制、药物开发提供了新的思路。

(马杰 李银平 整理)

- [18] Murray TS, Egan M, Kazmierczak BL. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr*, 2007, 19: 83-88.
- [19] O'May CY, Reid DW, Kirov SM. Anaerobic culture conditions favor biofilm-like phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006, 48: 373-380.
- [20] Bjarnsholt T, Jensen PØ, Burmølle M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology*, 2005, 151: 373-383.
- [21] Kobayashi H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am J Med*, 1995, 99: 26S-30S.
- [22] 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: 376.
- [23] Li Bassi G, Curto F, Zanella A, et al. A 72-hour study to test the efficacy and safety of the "Mucus Slurper" in mechanically ventilated sheep. *Crit Care Med*, 2007, 35: 906-911.
- [24] Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med*, 2002, 28: 426-431.
- [25] Olson ME, Harmon BG, Kollef MH. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest*, 2002, 121: 863-870.
- [26] Berra L, De Marchi L, Yu ZX, et al. Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube. *Anesthesiology*, 2004, 100: 1446-1456.
- [27] Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia; the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 2008, 300: 805-813.
- [28] Chaiban G, Hanna H, Dvorak T, et al. A rapid method of impregnating endotracheal tubes and urinary catheters with gendine; a novel antiseptic agent. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55: 51-56.
- [29] 小林宏行, 雷雨. 细菌菌膜的基础与临床. *中国临床药理学杂志*, 1999, 15: 299-307.
- [30] Tateda K, Comte R, Pechere JC, et al. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 1930-1933.
- [31] Nalca Y, Jansch L, Bredenbruch F, et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1; a global approach. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1680-1688.
- [32] Kumon H, Ono N, Iida M, et al. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39: 1038-1044.
- [33] 方向群, 刘又宁, 陈迁. 阿奇霉素对生物被膜的抑制及对氟罗沙星的增效作用. *中华结核和呼吸杂志*, 1998, 21: 538-540.
- [34] Kumon H. Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg*, 2000, 24: 1193-1196.
- [35] Parsek MR, Val DL, Hanzelka BL, et al. Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 4360-4365.
- [36] Wu H, Song Z, Hentzer M, et al. Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53: 1054-1061.
- [37] Estrela AB, Heck MG, Abraham WR. Novel approaches to control biofilm infections. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 1512-1530.
- [38] Hatch RA, Schiller NL. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 974-977.
- [39] 王睿, 裴斐, 陈迁, 等. 尿酸酶或刺激酶与氟罗沙星联合应用对细菌生物被膜的影响. *中国抗生素杂志*, 2004, 29: 675-678.
- [40] Mai GT, Seow WK, Pier GB, et al. Suppression of lymphocyte and neutrophil functions by *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (alginate); reversal by physicochemical, alginate, and specific monoclonal antibody treatments. *Infect Immun*, 1993, 61: 559-564.

(收稿日期: 2009-12-24)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

美国 FDA 警告西罗莫司有增加肝移植患者病死率的风险

2009 年 3 月 25 日, 惠氏公司向美国食品与药物管理局 (FDA) 提交了一份名为“对接受维持治疗的肝脏异体受体患者由钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 治疗改为西罗莫司与继续使用 CNI 治疗的随机性开放标签对照性研究”的临床试验结果。数据表明: 转为西罗莫司治疗病情稳定的肝移植患者组与继续使用 CNI 治疗的患者组相比, 前者在一年中的总体治疗失败率要明显高于后者; 西罗莫司治疗组中因不良事件停药的患者多于继续使用 CNI 治疗的患者组, 导致停止试验的最常见不良事件为外周水肿、口腔炎、口腔溃疡和皮疹; 改为西罗莫司治疗后, 患者平均空腹血脂浓度明显增加, 并在 1 年的随访期间均维持在较高的浓度。

2009 年 6 月 11 日 FDA 正式发布有关西罗莫司的临床试验数据, 该数据表明病情稳定的肝移植患者从以使用 CNI 为基础的免疫抑制药改为西罗莫司治疗后病死率增加。

FDA 建议: 西罗莫司只适用于治疗 13 岁及以上接受肾移植患者的器官排斥反应, 而用于肝或肺移植患者的安全性和有效性尚未确认。西罗莫司的黑框警告提示, 一项在首次肝移植患者中进行的研究显示, 联用西罗莫司和他克莫司 (tacrolimus) 与病死率增加和移植失败相关, 死亡患者有感染迹象。建议对所有接受西罗莫司治疗的患者进行监测, 但药物监测不应作为调整西罗莫司治疗的惟一根据, 还应密切注意患者的临床体征和症状、组织活检和实验室检测结果。西罗莫司为口服片剂, 每日 1 次, 服用时不得碾碎、咀嚼或掰开服用。对于不能口服片剂的患者应给予西罗莫司口服液, 并指导其用药。FDA 正考虑修改西罗莫司的处方信息, 将继续对研究中有关病死率和其他不良事件的数据进行审核, 并酌情做出进一步的用药建议。

(马杰 李银平 整理)

刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2010, 22 (3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201003026.aspx