

有的 AChE 分级诊断标准。有机磷农药均可抑制 AChE 和 BuChE 活性,但对后者的抑制一般较前者明显。本研究表明:中、重度中毒分级诊断标准可分别划定为正常 BuChE 活性的 20%、10%,在甲拌磷等剧毒农药中毒时,该诊断标准则适当上调。对病情的判断方面,AChE 或 BuChE 的动态变化趋势比单次检测结果更有意义。因此,在初诊时可以依据 ChE 的活性进行病情分级,而在治疗过程中则需动态监测酶活性变化。BuChE 的变化趋势可以作为判断预后的依据,亦可作为调整治疗药物剂量的参考。在 BuChE 触底回升后,需严密观察病情并及时调整抗胆碱药剂量,否则易发生阿托品中毒。

此外,建议对 AOPP 的分级划分增加极重度级别,具体表现为:服药量大(多为剧毒类),血中农药浓度高,持续性 AChE 活性小于 20%或 BuChE 活性小于 5%,伴有呼吸衰竭。此类患者治疗困难、住院时间长、需要大量抗毒药物维持、并发症多、病死率高,因此在临床上需给予足够重视。

综上所述,BuChE 作为临床常用的检测指标,可用于有机磷农药中毒的诊断及病情判断,在多个方面尚优于 AChE。如果能对其特性进一步研究,必将更有助于 AOPP 患者的临床救治。

**参考文献**

[1] Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, et al. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health*, 2007, 7: 357.  
 [2] Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*, 2000, 93: 715-731.

[3] 秦桂玺. 中毒//陆再英. 内科学. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:961-966.  
 [4] Noura S, Abroug F, Elatrous S, et al. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest*, 1994, 106: 1811-1814.  
 [5] Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM*, 2008, 101: 467-474.  
 [6] 马海燕, 蔡青山, 孙绍连, 等. 急性有机磷农药中毒患者血清胆碱酯酶活性与临床症状关系的研究. *中国危重病急救医学*, 1999, 11: 304-305.  
 [7] Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*, 1961, 7: 88-95.  
 [8] Worek F, Mast U, Kiderlen D, et al. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clin Chim Acta*, 1999, 288: 73-90.  
 [9] 侯振江. 新编临床检验医学. 北京:军事医学科学出版社, 2004: 9-10.  
 [10] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 2008, 371: 597-607.  
 [11] 曾繁志. 现代急性有机磷毒物中毒救治的理论与实践. 北京:军事医学科学出版社, 2006: 31-33.  
 [12] 钱德才, 黄明康, 田云, 等. 急性有机磷农药中毒时血清胆碱酯酶的测定时机及其意义. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 738.  
 [13] 周明华, 周石连. 急性有机磷农药中毒患者血胆碱酯酶和肌酸磷酸激酶的变化与临床意义. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8: 314-315.  
 [14] 程向阳. 血液灌流治疗重度急性有机磷农药中毒临床分析. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 112.  
 [15] 叶传勇, 陈佳山, 蒋炜, 等. 597 例急性有机磷农药中毒并发症的临床分析和抢救体会. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 373-374.

(收稿日期: 2009-12-05)

(本文编辑: 李银平)

**• 科研新闻速递 •**

**低蛋白血症是严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的危险因素**

西班牙的医学工作者最近对影响脓毒症和脓毒性休克患者预后的危险因素进行了探讨。研究人员选取了 112 例后天免疫性严重脓毒症和脓毒性休克患者,比较其中生存者和死亡者在临床、微生物和实验室的各项指标。结果发现,患者总体病死率为 41.9%,脓毒性休克和严重脓症患者分别为 44.5%和 34.4%。66.0%的患者出现 1 种以上并发症,主要的病原菌是大肠杆菌(25.0%)和金黄色葡萄球菌(21.4%)。生存者与死亡者在年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分、3 个以上器官功能障碍和白蛋白含量方面存在明显差异。Logistic 回归分析显示,APACHE I 评分和白蛋白含量是影响总体病死率的独立危险因素。研究人员认为,除疾病严重程度外,低蛋白血症是影响后天免疫性严重脓毒症和脓毒性休克患者病死率的最重要因素。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2010-02-09(电子版); 胡森, 审校

**失血性休克时肠系膜淋巴液蛋白质组的变化得到确认**

学者们普遍认为,失血性休克时肠系膜淋巴液中蛋白质的组分会发生变化,使肠组织合成许多生物活性因子,由肠系膜淋巴液转运至其他器官,从而加快远隔器官的衰竭。最近,新西兰科学家观察了这种变化,并第一次对此进行描述。研究人员将 16 只雄性大鼠随机分为对照组和失血性休克组,每组 8 只。收集肠系膜淋巴液,应用 iTRAQ 和液相层析质谱分析技术进行蛋白质组分析。在 245 种蛋白质中,失血性休克组有 60 种蛋白质相对丰度明显升高。这个实验第一次详细描述了失血性休克时肠系膜淋巴液中蛋白质的变化,并且用生物信息学技术确定了今后需要重点研究的几种蛋白。

杨明星, 编译自《Shock》, 2010-02-10(电子版); 胡森, 审校

毒,对于 AOPP 患者,由于阿托品对肠道亲和力高,且用量过大,常导致肠麻痹的发生,进一步加重肠损伤。因此,研究既可有效对抗毒剂中毒,又可避免加重肠损伤甚至改善肠屏障功能的新型抗胆碱能药物具有重要意义。

肠黏膜通透性是反映肠屏障功能的重要指标。近年来,常采用检测血 D-乳酸和 DAO 来反映肠屏障功能损害和通透性变化<sup>[8]</sup>。循环 D-乳酸含量的测定是检测肠黏膜通透性主要方法之一。D-乳酸是细菌发酵的代谢产物,在肠黏膜受损和通透性增加时,血中 D-乳酸水平升高,检测血液中 D-乳酸水平就可反映肠黏膜损害程度和通透性变化。DAO 是一种肠黏膜绒毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶。当肠黏膜上皮细胞受损后,细胞释放 DAO 增加,血浆 DAO 升高,故测定其在外周血中的变化可反映肠黏膜上皮细胞及其构成的肠屏障结构受损情况。

本研究发现,皮下注射最大非致死剂量的维埃克斯(13 μg/kg),大鼠均在 20 min 后出现震颤、流涎、四肢无力等明显的 M/N 样作用;持续 3 h 以上,血浆 D-乳酸浓度和 DAO 活性显著升高,表明中毒会导致肠通透性增加,肠黏膜上皮细胞损伤,肠屏障功能破坏。光镜和电镜结果显示中毒后大鼠小肠发生明显的形态学变化,表现为肠腔明显变大,肠壁变薄,皱壁变短,绒毛上皮细胞结构不清并排列紊乱,固有层毛细血管扩张充血,黏膜间质水肿,细胞间紧密连接破坏。此形态学改变和功能改变与中毒时肠道持续痉挛和肠组织缺血、缺氧密切相关<sup>[10-11]</sup>。

本课题组前期研究表明,宾赛克嗪能缩短维埃克斯中毒小鼠血浆中内毒素增高时间,减慢血浆中内毒素增高的速度,以减轻胃肠黏膜屏障功能<sup>[6]</sup>;宾赛克嗪还可明显提高敌敌畏中毒大鼠的救治成功率,且于救治后 30 min 内使中毒大鼠迅速脱离呼吸衰竭状态<sup>[12]</sup>。本研究证实宾赛克嗪除可以明显拮抗中毒导致的 M/N 样效应外,还可以剂量依赖性降

低血中 D-乳酸浓度和 DAO 活性的增高,改善甚至逆转肠道缺血、缺氧造成的病理性损伤。

综上所述,有机磷酯类胆碱酯酶抑制剂中毒时肠道组织发生病理性改变,肠黏膜屏障功能受损,通透性增加。宾赛克嗪救治可减轻肠道病理损伤,保护肠黏膜屏障功能,这与其改善中毒时血浆内毒素水平的增高密切相关。

#### 参考文献

- [1] Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure; bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*, 1996, 20: 411-417.
- [2] Rombeau JL, Takala J. Summary of round table conference; gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 476-479.
- [3] 王佩燕. 肠——多器官功能障碍综合征防治的靶器官? *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 647-648.
- [4] 刘念, 曹洁玮, 王汝欢, 等. 宾赛克嗪对有机磷农药所致循环衰竭的救治作用. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12: 575-581.
- [5] 张津津, 龙超良, 唐渊, 等. 神经性毒剂梭曼中毒致犬心电图的变化及宾赛克嗪的救治作用. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13: 886-890.
- [6] 宋丽雪, 唐渊, 汪海. 胆碱酯酶抑制剂中毒时血浆内毒素浓度变化的规律及宾赛克嗪的干预作用. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 558-560.
- [7] Brandt RB, Siegel SA, Waters MG, et al. Spectrophotometric assay for D-lactate in plasma. *Anal Biochem*, 1980, 102: 39-46.
- [8] 朱玉华, 杨广林, 蒋波健. 胃肠黏膜屏障功能的检测方法. *海南医学*, 2004, 15: 107-108.
- [9] 林洪远, 盛志勇. 全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 643-646.
- [10] Chang JX, Chen S, Ma LP, et al. Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 5485-5491.
- [11] Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, et al. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice; implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut*, 2006, 55: 655-661.
- [12] 莫晨, 王汝欢, 孟祥飞, 等. 宾赛克嗪对胆碱酯酶抑制剂中毒大鼠呼吸衰竭的治疗研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 652-655.

(收稿日期: 2009-04-04)

(本文编辑: 李银平)

#### • 科研新闻速递 •

##### 早期联合输血输液可延长难控性失血性休克大鼠的存活时间

最近,日本学者对联合输血、输液能否延长难控性失血动物的存活时间进行了研究。学者们将 24 只大鼠用氟烷轻度麻醉,保持其自主呼吸。15 min 内按 25 ml/kg 的量抽血造成失血性休克,随后切断 75% 长度的鼠尾。切断鼠尾 10 min 后,将大鼠按照随机数字表法分为 4 组,每组 6 只。第 1 组前 5 min 按 30 ml/kg 输血,后 15 min 按 90 ml/kg 输乳酸林格液(LR);第 2 组前 15 min 按 90 ml/kg 输 LR,后 5 min 按 30 ml/kg 输血;第 3 组只按 90 ml/kg 输 15 min 的 LR;第 4 组既不输血也不输液。然后观察大鼠至死亡或者 180 min。结果发现,第 1 组至第 4 组大鼠平均存活时间(min)分别为 138±30、108±22、79±13、55±18,4 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组鼠尾残端失血量比较差异则无统计学意义。研究人员认为,难控性失血时只补充晶体液进行复苏是不可取的,延误输血也会缩短存活时间,早期联合输血输液复苏效果最好。

杨明星,编译自《J Trauma》,2010,68:312-316;胡森,审校

用, AP 的低氧血症由急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)所致, 是 SAP 早期最严重的并发症<sup>[12]</sup>; 多种促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、一氧化氮(NO)、血小板活化因子等参与的炎症反应是 SAP 发病的机制之一<sup>[13]</sup>。细胞因子可以通过“扳机样”作用触发炎症介质的“瀑布样”级联反应, 使得 AP 易于从局部病变迅速发展成为 SIRS 和 MOF。研究证实, 高原缺氧环境下 IL-1、IL-6 和 TNF 都是重要的促炎因子, 通过它们的表达来调节急性肺部炎症<sup>[14]</sup>。与同海拔高度的健康人相比, 高红症患者有明显的肺动脉高压和低氧血症<sup>[15]</sup>。本组合并高红症患者 PaO<sub>2</sub> 明显低于非高红症者。所以在高原环境下, AP 患者的 PaO<sub>2</sub> 下降, 除预示患者通气不足、换气障碍外, 还应该对是否合并高红症给予充分重视。

**3.4 结论:** 在高原环境下特别是随着海拔梯度的升高, 高海拔地区 SIRS 明显加重, 但低氧血症始终是主导全身反应的首发事件, 是激活多器官应激反应的启动环节。在高原环境下, AP 患者的这种差异在伴高红症及随海拔上升时已经显露出来。

**参考文献**

[1] Manes G, Rabitti PG, Menchise A, et al. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas*, 2003, 27: e79-83.  
 [2] Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet*, 2003,

361:1447-1455.  
 [3] 张世范, 张德海, 刘惠群, 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.  
 [4] 叶谢智华, 辛维藩. 高原缺氧环境下重症急性胰腺炎的临床特点. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 500-501.  
 [5] 张彦博, 汪源, 刘学良, 等. 人与高原: 青藏高原医学研究. 西宁: 青海人民出版社, 1996: 129-132.  
 [6] 孙克勤, 李素芝, 张霞, 等. 高原藏族酒精性肝病的临床病理和电镜观察. *诊断病理学杂志*, 2000, 7: 110-111.  
 [7] 蒋瑾, 杨诚, 付凯, 等. 高原地区脂肪肝 CT 表现与发病特点. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11: 84-85.  
 [8] 杨勇, 秦大银, 张国华, 等. 高原人脂肪餐后三项血脂反应的观察. *第三军医大学学报*, 2002, 24: 1075, 1078.  
 [9] 褚以德, 张鑫生. 高原红细胞增多症红细胞变形能力对肾脏的影响. *中华肾脏病杂志*, 1998, 14: 323-324.  
 [10] 庄心良, 曾因明, 陈伯奎. 现代麻醉学(上、下). 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1675.  
 [11] 虞文魁, 李维勤, 李宁, 等. 急性胰腺炎并发急性肺损伤的影响因素及临床意义. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 100-102.  
 [12] 刘宝, 潘爱军, 周树生, 等. 重症急性胰腺炎的早期个体化综合治疗——附 110 例分析. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 169-171.  
 [13] 杜微, 王红, 张淑文, 等. 全身炎症反应综合征与急性胰腺炎病情严重程度关系的探讨. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 279-281.  
 [14] 朱海宏, 吴洪福, 耿排力. 高原低氧下 IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量变化及其意义初探. *青海医学院学报*, 2004, 25: 94-95, 103.  
 [15] 杨之, 何芝清, 刘学良. 高原与肺动脉高压. *中华心血管病杂志*, 1985, 13: 32-35.

(收稿日期: 2009-12-04)  
 (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

**胰岛素可提高烧伤患者对创面感染性脓毒症的抵抗力**

重度烧伤患者常因创面感染扩散引起难控性炎症甚至脓毒性休克, 不少学者认为应用胰岛素可以减少其的发生率和病死率。美国学者以 SD 大鼠为研究对象, 研究胰岛素对重度烧伤创面铜绿假单胞菌感染后结局的影响。研究人员将大鼠烧伤后, 随机分为生理盐水组和胰岛素治疗组, 创面局部持续 6 d 接种致死量的铜绿假单胞菌, 然后监测大鼠存活率、细菌播散程度、全身炎症和机体免疫活性。结果发现, 烧伤后给予小剂量胰岛素可以提高机体对创面感染的抵抗力, 限制细菌播散, 从而提高存活率。另外, 胰岛素还能显著降低血中白细胞介素-6 的水平, 减轻全身炎症, 并协助激活 B 和 T 淋巴细胞。因此, 研究者认为, 烧伤后给予胰岛素可以提高机体对感染的免疫应答, 进而改善致死性创面感染患者的预后, 但其机制仍有待探讨。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2010, 38: 202-208; 胡森, 审校

**脱氢抗坏血酸能够减轻脂多糖对细胞线粒体的损伤**

严重脓毒症时, 机体出现的氧化应激会对细胞造成损伤, 导致细胞线粒体功能障碍。英国的科学家最近研究发现, 脱氢抗坏血酸比普通维生素 C 能增强机体抗氧化酶系统活性, 保护游离铁环境中暴露在脂多糖(LPS)中的细胞线粒体。研究人员用脱氢抗坏血酸而非维生素 C 对暴露在 LPS 中的单核细胞进行预处理, 发现二氧化锰超氧化物歧化酶和过氧化物酶表达均升高( $P=0.018$ 和  $P=0.003$ )。与未进行预处理的单核细胞相比, 用脱氢抗坏血酸预处理后暴露 LPS 的细胞线粒体膜电位升高( $P<0.0001$ ), 胞质中细胞色素 C 减少( $P<0.05$ ), 线粒体中抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达增加( $P=0.029$ )。科学家认为, 用脱氢抗坏血酸预处理的单核细胞能够诱导激活细胞的抗氧化酶系统, 保护线粒体免受脓毒症引起的氧化应激损伤。

杨明星, 编译自《Free Redic Res》, 2010, 44: 283-292; 胡森, 审校

- gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med, 2005, 33: 760-765.
- [11] Somberg L, Morris J Jr, Fantus R, et al. Intermittent intravenous pantoprazole and continuous cimetidine infusion: effect on gastric pH control in critically ill patients at risk of developing stress-related mucosal disease. J Trauma, 2008, 64: 1202-1210.
- [12] Ritchie WP Jr. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia. Gastroenterology 1975, 68: 699-707.
- [13] Kivilaakso E, Silen W. Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury. N Engl J Med, 1979, 301: 364-369.
- [14] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care, 2005, 20: 35-45.
- [15] Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, et al. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding, a randomized trial in 75 critically ill patients. N Engl J Med, 1980, 302: 426-430.
- [16] Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. Drugs, 1997, 54: 581-596.
- [17] Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding; a reappraisal. Ann Intern Med, 1987, 106: 562-567.
- [18] Phillips JO, Metzler MH, Palmieri MT, et al. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. Crit Care Med, 1996, 24: 1793-1800.
- [19] Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. J Trauma, 1998, 44: 527-533.
- [20] Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, et al. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. Crit Care Med, 1992, 20: 590-593.
- [21] du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients; a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. Lancet, 1982, 1: 242-245.
- [22] Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis, 1986, 133: 792-796.
- [23] Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. N Engl J Med, 1998, 338: 791-797.
- [24] Beaulieu M, Williamson D, Sirois C, et al. Do proton-pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? J Crit Care, 2008, 23: 513-518.
- [25] Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. J Crit Care, 2002, 17: 240-245.

(收稿日期: 2009-11-09)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 硝酸甘油可以减轻血红蛋白氧载体在休克复苏时的血管收缩作用

一氧化氮缺乏时, 血红蛋白氧载体(HBOC)会引起全身血管收缩, 可能使创伤复苏患者出现心血管并发症。美国科学家最近对如何减轻 HBOC 引起的血管收缩作用进行了研究。研究者将失血性休克模型猪按复苏药物不同分为 HBOC、HBOC+硝酸甘油(NTG)10 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、HBOC+NTG 20 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、HBOC+NTG 40 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、羟乙基淀粉(HES)、HES+NTG 20 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、NTG 20 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>和乳酸林格液(LR)8组。与 HES 组相比, HBOC 复苏组可升高平均动脉压(MAP)、平均肺动脉压(MPAP)和外周血管阻力(SVR)。HBOC+NTG 40 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>复苏组抑制血管收缩时间虽短, 但作用最明显。HBOC 和 NTG 同时应用不会造成碱缺失、血乳酸升高、高铁血红蛋白, 也不会引起血压下降。研究人员认为, 失血性休克复苏的同时应用 NTG 和 HBOC, 可以减轻 HBOC 收缩血管的作用, 但能否改善单纯 HBOC 复苏患者的生存率仍有待研究。

杨明星, 编译自《Resuscitation》, 2010-01-15(电子版); 胡森, 审校

## 失血性休克时雌激素能保护红细胞的变形能力和中性粒细胞活性

最近, 美国学者研究了创伤失血性休克(T/HS)时雌激素对血液中细胞的保护作用。激素正常和卵巢切除(OVX)后的雌性大鼠在经历 T/HS[剖腹放血至平均动脉压约为 30~35 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)并持续 90 min]或假创伤休克(T/SS)后再灌注 3 h, 然后对红细胞(RBC)变性能力和中性粒细胞活性进行监测。补液前分别给予安慰剂、雌激素、雌激素受体-α和受体-β(ER-α和 ER-β)的促进剂。结果发现, 所有 T/SS 组的 RBC 变形性和中性粒细胞活性都接近, 且与经历 T/HS 的正常激素大鼠并无差异。与 T/SS 组和经历 T/HS 的正常激素大鼠相比, 经历 T/HS 的 OVX 大鼠 RBC 变形性下降, 而中性粒细胞活性升高; 如给予经历 T/HS 的 OVX 大鼠雌激素后可使 RBC 变形性和中性粒细胞功能恢复正常。ER-α和 ER-β的促进剂均可保护经历 T/HS 的 OVX 大鼠的 RBC 变形性, 但只有 ER-β能够抑制中性粒细胞活性升高。研究者认为, 雌激素可以保护 T/HS 大鼠的 RBC 变形性和中性粒细胞活性, 并受 ER-α和 ER-β活性的调节, 但只有 ER-β可以抑制 T/HS 导致的中性粒细胞激活。

杨明星, 编译自《J Trauma》, 2010, 68: 35-41; 胡森, 审校

理,对增强 Bcl-2 的表达及抑制 Bax 的表达作用最明显,其具体机制目前还未明确。鉴于细胞凋亡的调控是多因素的,因此利多卡因及 NGF 是否还存在其他调控细胞凋亡的机制需要进一步探讨。

### 参考文献

- [1] 李兵,章翔,张志文,等. 脑室内注射胰岛素对全脑缺血后大鼠海马 CA1 区 Bcl-xL 蛋白表达及神经元凋亡的影响. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 464-466.
- [2] J. 布瑞希. 电生理学方法. 范世藩, 红振裕, 译. 上海: 上海科学出版社, 1963: 360.
- [3] 汪长胜, 霍正禄, 杨瑞和, 等. 沙土鼠短暂性脑缺血后海马 CA1 区细胞凋亡及亚低温的影响. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 726-729.
- [4] 蒋祝昌, 毕桂南, 石胜良. 黄皮酰胺对高血压局灶性脑缺血/再灌注大鼠 Bcl-2 蛋白表达和细胞凋亡的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 289-292.
- [5] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia; a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124-1136.
- [6] Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 1990, 528: 21-24.
- [7] Renolleau S, Aggoun-Zouaoui D, Ben-Ari Y, et al. A model of transient unilateral focal ischemia with reperfusion in the P7 neonatal rat; morphological changes indicative of apoptosis. *Stroke*, 1998, 29: 1454-1460.
- [8] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science*, 1984, 226: 1097-1099.
- [9] Murphy AN, Bredesen DE, Cortopassi G, et al. Bcl-2 potentiates the maximal calcium uptake capacity of neural cell mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9893-9898.
- [10] Chen J, Graham SH, Chan PH, et al. Bcl-2 is expressed in neurons that survive focal ischemia in the rat. *Neuroreport*, 1995, 6: 394-398.
- [11] Ferrer I, López E, Blanco R, et al. Bcl-2, Bax, and Bcl-x expression in the CA1 area of the hippocampus following transient forebrain ischemia in the adult gerbil. *Exp Brain Res*, 1998, 121: 167-173.
- [12] 徐忠信, 钱佳利, 包晓群, 等. 流式细胞术检测局灶性脑缺血/再灌注 Bcl-xL 和 Bax 蛋白表达. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 473-475.
- [13] 徐忠信, 包晓群, 饶明俐. Bcl-2 基因家族与细胞凋亡及其在脑缺血中的表达. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 499-501.
- [14] Harris MH, Thompson CB. The role of the Bcl-2 family in the regulation of outer mitochondrial membrane permeability. *Cell Death Differ*, 2000, 7: 1182-1191.
- [15] 雷洪伊, 张庆国, 徐世元. 利多卡因脑保护作用机制的研究进展. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2003, 24: 33-34.
- [16] 韩爱龙, 王迪芬, 梅治, 等. 利多卡因对谷氨酸致大鼠大脑皮质神经元损伤的保护作用研究. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 751-752.
- [17] Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 1987, 237: 1154-1162.

(收稿日期: 2009-08-18)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 选择性诱导型一氧化氮合酶抑制剂能更有效治疗脓毒性休克

比利时学者最近对诱导型一氧化氮合酶(iNOS)选择性抑制剂 BYK191023 和去甲肾上腺素(NE)治疗脓毒性休克的效果进行了比较。研究人员将 24 只母羊麻醉后进行机械通气,并按 1.5 g/kg 向腹腔内注入粪便制备脓毒症动物模型,将制模成功的动物随机均分为 NE 组、BYK 组和 NE+BYK 联合组 3 组( $n=8$ ),用侧流暗视野显微镜监测舌下微循环。结果显示:联合组的平均动脉压和肾血流量均高于其他两组,但心排血指数和全身血管阻力 3 组间无明显差异。与 NE 组相比,BYK 组肠系膜血流量和氧合指数增加,但平均肺动脉压和血乳酸均降低。发生腹膜炎 18 h 后,BYK 组有效微血管密度和灌注血管比例均高于 NE 组。3 组动物生存期无明显差异。研究人员认为,在改善脓毒症患者的肺动脉压、气体交换、肠系膜血流量、微循环和血乳酸方面,选择性 iNOS 抑制剂的效果好于 NE;两者联合能够提高平均动脉压和肾血流量。

杨明星,编译自《Shock》,2010-02-10(电子版);胡森,审校

### 肺上皮细胞凋亡是间接急性肺损伤的主要病理机制

间接急性肺损伤具有较高的发病率和死亡率。德国科学家经过研究提出,间接急性肺损伤的一个重要病理损害可能是肺上皮细胞凋亡,可用天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)进行治疗。研究人员对 121 只 8 周龄的 C3H/HeN 雄性小鼠进行随机前瞻性对照研究。他们在 RNA 和蛋白质水平敲除 caspase-3 的表达基因,依次建立失血性休克和多细菌脓毒症模型(盲肠结扎穿孔)。发生脓毒症后 12 h 和 24 h 时,多种检测技术均显示肺上皮细胞凋亡增多;反映急性肺损伤的指标,如肺部细胞因子、蛋白质漏出、髓过氧化物酶活性升高,肺脏组织病理学改变明显。向小鼠气管内滴注 caspase-3 时,可以减轻肺细胞凋亡和炎症反应,减缓急性肺损伤的进展,从而显著提高失血性休克脓毒症小鼠的 10 d 存活率。研究人员相信,肺上皮细胞凋亡是失血性休克脓毒症急性肺损伤发病的一个重要病理机制,动物实验显示 caspase-3 可用于治疗间接急性肺损伤。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2010-02-11(电子版);胡森,审校

后有所下降,各时间点均明显高于正常对照组(均  $P < 0.05$ );盐酸戊乙奎醚干预组肝、脾中 TNF- $\alpha$  mRNA 表达均较模型组显著降低,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

AOPP 时由于大量毒物的作用,使人体处于应激状态,同时伴有缺氧、休克、缺血/再灌注损伤、感染等诱发因素,促使炎症介质释放失控,引发 MODS。细胞因子被认为在 MODS 的调节上发挥了重要作用,其水平反映了 MODS 的严重程度,TNF- $\alpha$  是机体最重要的促炎细胞因子<sup>[5]</sup>。关永东等<sup>[6]</sup>探讨了内毒素和 TNF- $\alpha$  在 AOPP 引发 MODS 中的作用。张在其等<sup>[7]</sup>观察了 AOPP 患者血清中 TNF- $\alpha$  的动态变化。

盐酸戊乙奎醚具有特异而全面的中枢和外周抗毒蕈碱 M1、M3 受体作用,而对毒蕈碱 M2 受体无明显作用,因而对机体的心脏功能影响很小。目前盐酸戊乙奎醚在麻醉前用药、有机磷农药中毒抢救、休克、高血压、呼吸系统疾病及戒毒等领域的研究进展迅速,取得了较好的效果<sup>[1-4]</sup>,同时在器官保护及抗炎症反应等领域的研究进展迅速,龚平等<sup>[1]</sup>通过研究盐酸戊乙奎醚对脓毒性休克患者内脏灌注的影响发现,盐酸戊乙奎醚可显著改善脓毒性休克患者的微循环,纠正隐匿性休克,且不影响心率,取得了较好的效果;雷利荣等<sup>[2]</sup>探讨了盐酸戊乙奎醚对腹腔感染脓毒症小鼠肺损伤的保护作用,发现盐酸戊乙奎醚处理后脓毒症小鼠肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性明显升高,丙二醛(MDA)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的 mRNA 表达下降,肺损伤得到明显改善。本研究中通过观察盐酸戊乙奎醚对有机磷中毒

鼠肝、脾中 TNF- $\alpha$  的影响,探讨其在抗炎症反应方面的作用机制。

本研究结果显示,AOPP 致 MODS 模型小鼠染毒后肝、脾中 TNF- $\alpha$  mRNA 表达较正常对照组明显升高,提示炎症反应参与了 AOPP 引发 MODS 的发生发展过程;盐酸戊乙奎醚干预组肝、脾中 TNF- $\alpha$  mRNA 表达较模型组明显下降,提示盐酸戊乙奎醚可减轻 AOPP 所致炎症反应,起到器官保护作用。

盐酸戊乙奎醚对小鼠 AOPP 中毒致器官损伤的保护机制可能是其具有山莨菪碱等抗胆碱药类似的细胞保护作用。盐酸戊乙奎醚具有解除内脏平滑肌痉挛,抑制呼吸道腺体分泌和舒张支气管平滑肌的作用,能解除小血管痉挛,扩张血管,降低外周血管阻力和心脏前负荷,改善微循环和心功能,能提高细胞对缺血、缺氧的耐受性,稳定细胞膜及溶酶体和线粒体等细胞器的膜结构,减少溶酶体的释放和抑制花生四烯酸代谢产物的产生及休克因子的形成<sup>[8]</sup>,还可降低毛细血管壁的通透性,减少炎症时的渗出反应,同时由于其扩血管作用,改善了病变局部的内环境,对改善微循环障碍有较好的作用<sup>[1-2]</sup>。

胆碱能抗炎通路的机制主要是当迷走传出纤维受到各种因素刺激后,释放出大量乙酰胆碱,与网状内皮系统的巨噬细胞表面的烟碱胆碱能受体  $\alpha 7$  亚单位结合,从而抑制  $\alpha 7$  亚单位活化,在蛋白质合成水平抑制活化的单核/巨噬细胞合成 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子,从而对机体产生保护作用<sup>[8]</sup>。盐酸戊乙奎醚可能是通过抑制核转录因子- $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ )的活化,在基因转录水平抑制 TNF- $\alpha$  的表达上调,从而产生抗炎效应。

综上所述,本研究结果表明,盐酸戊乙奎醚能减轻 AOPP 小鼠肝、脾组织炎症反应,通过抑制肝、脾组织 TNF- $\alpha$  水平,对器官产生保护作用,其具体机制还需进一步研究探讨。

### 参考文献

- [1] 龚娟,张斌,刘辉,等. 盐酸戊乙奎醚对脓毒性休克患者内脏灌注的影响. 中国危重病急救医学,2008,20:183-186.
- [2] 雷利荣,王森林,贾宝辉,等. 盐酸戊乙奎醚对腹腔感染脓毒症小鼠肺损伤的保护作用. 中国危重病急救医学,2007,19:623-624.
- [3] 李娟,李俊,潘建辉,等. 盐酸戊乙奎醚预先给药对大鼠内毒素性急性肺损伤的影响. 中华麻醉学杂志,2007,27:70-74.
- [4] 聂时南,王忠,许宝华,等. 盐酸戊乙奎醚治疗休克的临床与血流动力学研究. 中国急救医学,2006,26:145-146.
- [5] Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome, a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. JAMA,1995,273:934-941.
- [6] 关永东,徐辉,李小利,等. 急性有机磷中毒患者内毒素和肿瘤坏死因子与多器官功能障碍综合征的相关研究. 现代临床医学生物工程学报,2001,7:33-34.
- [7] 张在其,梁仁,黄辉,等. 急性有机磷农药中毒血管活性物质及炎性介质的动态变化及其临床意义. 中国危重病急救医学,2003,15:762-763.
- [8] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature, 2000, 405:458-462.

(收稿日期:2009-11-01)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 重症患者机体多种细胞因子与其预后和微生物类型间的关系

欧洲学者最近研究了临床重症患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)、CD14 和 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)基因中内含子 2 的分布以及与患者预后和感染细菌类型的关系。研究人员采集了 106 例白人重症患者的血样,应用聚合酶链反应(PCR)检测 TNF- $\alpha$ 、IL-10、CD14 以及 IL-1ra 内含子 2 的分布。结果显示,TNF- $\alpha$  AA 基因型的患者全部存活,而 AG 和 GG 基因型患者死亡的相对危险度(RR)分别为 3.250 和 1.923( $P < 0.01$ )。革兰阳性菌感染患者中,IL-10 AA 和 AG 基因型是主要类型(均  $P < 0.01$ )。与 AG 型相比,AA 型患者患胰腺炎的 RR 和优势比(OR)分别为 1.80 和 3.40;而与 GG 型相比,AA 型患者患胰腺炎的 RR 和 OR 则分别为 7.33 和 20.00。革兰阳性菌感染的脓毒症患者中,出现 CD14 的 OR 为 5.25。IL-1ra 内含子 2 的分布与患者预后无显著相关性。研究人员认为,TNF- $\alpha$  的基因型与患者预后关系密切,IL-10 和 CD14 与脓毒症的细菌类型间也存在着关系。

杨明星,编译自《J Crit Care》,2010-02-15(电子版);胡森,审校

效,这些都为头穴针刺疗法提供了理论依据。

3.2 针刺对急性脑 I/R 大鼠脑组织 MPO 表达的影响, MPO 是存在于中性粒细胞中的特异性标志酶,可作为中性粒细胞在组织中浸润程度的可靠指标。本实验中采用免疫组化法测定能反映组织中白细胞数量的脑组织中 MPO 表达阳性细胞,结果显示,脑 I/R 后 MPO 表达明显增强,说明脑 I/R 后脑组织中存在中性粒细胞的大量浸润。中性粒细胞浸润并不代表感染,而是对脑缺血组织的一种反应,脑缺血区的白细胞浸润在脑 I/R 损伤的发生发展中起着重要作用。中性粒细胞通过穿越血管的移动和侵入缺血组织直接诱发细胞毒性作用,这将加重低灌注和坏死,尤其在缺血半暗带区<sup>[11]</sup>。白细胞计数增高是脑梗死的危险因素,与预后不良相关。临床研究表明,“醒脑开窍”针刺疗法治疗脑梗死,可使外周血白细胞计数、中性粒细胞明显下降,神经功能缺损程度评分(NDS)明显下降<sup>[5]</sup>,也支持白细胞促进了再灌注损伤的观点。去除中性粒细胞也能减轻再灌注时脑水肿,增加脑血流量。用抗中性粒细胞单克隆抗体 RP3 处理可以使 MPO 活性下降<sup>[12]</sup>,而 MPO 活性下降与梗死灶的缩小相关,除能改善脑血流、缩小梗死灶、减轻中性粒细胞浸润外,全身中性粒细胞减少还能改善神经功能<sup>[13]</sup>。但临床试验效果不理想,反而使病情恶化,并伴随着感染和发热等副作用<sup>[14]</sup>。

针刺在治疗脑血管病方面有着可靠的疗效,尤其在急性期,是公认的绿色疗法。本研究结果显示,脑 I/R 后皮质及纹状体 MPO 表达均增强,针刺组 MPO 表达较模型组明显减弱,说明针刺可明显抑制 I/R 损伤后脑组织中 MPO 的表达,减轻白细胞在脑组织中的浸润程度。

本研究中同时进行的病理组织学观察也显示,针刺后缺血区神经变性、坏死及脑胶质空泡变性也明显减轻,微血管内白细胞聚集、附壁现象及血管周围白细胞浸润也明显减少。针刺可有效抑制 MPO 的表达,从而阻止其生物学作用的发挥,减少白细胞向缺血脑组织的浸润,从而减轻脑缺血后的炎症级联反应。故推测,针刺减少脑 I/R 损伤的机制可能与其调节 MPO 的过表达有关。另有研究表明,针刺预处理可抑制脑 I/R 损伤大鼠顶叶皮质神经元 N-甲基-D-门冬氨酸受体亚单位 NR2A 和 NR2B 的蛋白表达<sup>[6]</sup>,或是通过上调腺苷水平<sup>[7]</sup>,或是通过抑制神经元内钙超载<sup>[8]</sup>,或是通过抑制脑内白细胞介素-1 $\beta$ 蛋白表达<sup>[15]</sup>等机制,参与脑保护作用,但具体机制有待于进一步研究。

参考文献

[1] Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium; a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol*, 2000, 10: 113-126.  
 [2] Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke*, 1992, 23: 1367-1379.  
 [3] 李建生, 高剑峰, 周友龙, 等. 老年脑缺血/再灌注大鼠炎症级联反应变化及其意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 278-281.  
 [4] 李汉先, 高观月, 程汉兰, 等. 针刺对脑缺血性损害的防治作用与机制的初探. *针刺研究*, 1994, 19: 26-28.  
 [5] 蒙树煜, 程守强, 张辉, 等. “醒脑开窍”针法治疗脑梗死疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13: 306-308.  
 [6] 陈泽斌, 邹峰, 袁芳, 等. 针刺预处理对脑缺血/再灌注大鼠顶叶皮质 NR2A 和 NR2B 蛋白表达的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12: 79-83.

[7] 唐伟, 邹枫枫. 针刺预处理对脑缺血/再灌注大鼠脑水肿及腺苷水平的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 166-168.  
 [8] 姚凯, 郭义, 胡利民, 等. 针刺对大鼠脑缺血超早期脑细胞内外游离钙离子浓度的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12: 303-305.  
 [9] 李胜, 雷征霖. 大鼠大脑中动脉区局灶性脑缺血模型. *国外医学脑血管疾病分册*, 1998, 6: 3-6.  
 [10] DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke; utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology*, 1998, 51: S62-68.  
 [11] 高晶, 郭玉璞. 缺血后脑组织损伤中的炎细胞作用. *中华神经科杂志*, 1999, 32: 303-305.  
 [12] Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, et al. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat; effects of neutrophil depletion. *Stroke*, 1994, 25: 1469-1475.  
 [13] Connolly ES Jr, Winfree CJ, Springer TA, et al. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion; role of neutrophil adhesion in the pathogenesis of stroke. *J Clin Invest*, 1996, 97: 209-216.  
 [14] Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke; results of the enlimomab acute stroke trial. *Neurology*, 2001, 57: 1428-1434.  
 [15] 郭壮丽, 裴海涛. 急性脑缺血/再灌注大鼠脑内 IL-1 $\beta$  蛋白表达及针刺对其抑制作用的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 16-19.

(收稿日期: 2009-09-13)  
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

脓毒性休克时应用活化蛋白 C 可改善患者预后

美国学者对接受活化蛋白 C 早期治疗和未接受治疗的脓毒性休克患者的预后进行了比较。研究人员选取了 33 749 例严重脓毒症患者进行回顾性队列研究,患者在入院 2 d 内均应用抗生素和升压药,主要观察患者院内病死率、颅内和胃肠出血、大量输液等情况。结果显示,与接受活化蛋白 C 早期治疗的患者比较,未接受治疗的患者更需要机械通气(77%比 48%),需给 2 次以上的升压药(68%比 41%),更需要接受肺动脉导管术(9%比 4%),院内病死率更高(46.6%比 40.7%);在接受活化蛋白 C 治疗的患者中,4 例(0.25%)发生颅内出血,107 例(6.80%)发生胃肠出血,5 例(0.30%)需要大量输液。研究人员认为,早期应用活化蛋白 C 治疗不仅可有效降低脓毒性休克患者的院内病死率,且较少出现并发症,应予推广。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2010-02-11(电子版); 胡森, 审校