

关^[8]。体外研究表明,p38MAPK在急、慢性炎症的细胞应激反应中具有重要性,是参与应激过程中多种基因表达的重要介质,被激活后由细胞质移入细胞核,与相应的转录因子作用控制多种基因转录,尤其在LPS诱导的多种细胞因子合成的信号转导中起到关键性作用^[9]。p38MAPK途径介导了LPS作用的中性粒细胞内信号转导,同时发现转录起始因子激酶(PEK)及下游细胞外信号调节激酶(ERK)、ERK2、c-Jun氨基末端激酶(JNK)活化。使用p38MAPK抑制剂SB203580抑制p38MAPK途径,能够有效地抑制炎症反应^[10]。本研究中观察到,LPS组各时间点p-p38MAPK表达较对照组明显增强;LPS+MT组阳性信号的分布与LPS组类似,但胞核阳性的细胞显著减少,且信号明显减弱。说明MT可在一定程度上减轻肺脏的氧化应激反应,抑制p38MAPK通路的过度活化,对LPS诱导的ALI具有保护作用。MT对ALI大鼠保护作用的分子机制之一与MT抑制p38MAPK通路的活化,减少p-p38MAPK的过度表达有关。

参考文献

- [1] 罗慰慈. 现代呼吸病学. 北京:人民军医出版社,1998:913-943.
[2] 王焯,聂秀红,郭德玉,等. 急性肺损伤家兔早期中性粒细胞相

- 关功能的变化研究. 中国危重病急救医学,2004,16:403-408.
[3] Matsumoto K, Hashimoto S, Gon Y, et al. Proinflammatory cytokine-induced and chemical mediator-induced IL-8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. J Allergy Clin Immunol,1998,101:825-831.
[4] 吴建胜,吴金明,王旦,等. 核因子- κ B信号通道介导褪黑素对大鼠应激性溃疡的保护作用. 中华消化杂志,2005,25:107-109.
[5] 张俊毅,丁春华,凌亦凌,等. 褪黑素抑制大鼠急性肺损伤时核转录因子- κ B的表达. 中国危重病急救医学,2008,20:604-606.
[6] 谷振勇,凌亦凌,丛斌. 过氧亚硝基阴离子参与介导内毒素所致急性肺损伤的研究. 中华医学杂志,2000,80:58-61.
[7] Bettahi I, Pozo D, Osuna C, et al. Melatonin reduces nitric oxide synthase activity in rat hypothalamus. J Pineal Res, 1996,20:205-210.
[8] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. Cell Signal,2000,12:1-13.
[9] Peng T, Lu X, Lei M, et al. Inhibition of p38 MAPK decreases myocardial TNF-alpha expression and improves myocardial function and survival in endotoxemia. Cardiovasc Res, 2003, 59:893-900.
[10] Badger AM, Bradbeer JN, Votta B, et al. Pharmacological profile of SB 203580, a selective inhibitor of cytokine suppressive binding protein/p38 kinase, in animal model of arthritis, bone resorption, endotoxin shock and immune function. J Pharmacol Exp Ther,1996,279:1453-1461.

(收稿日期:2010-01-16)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

应用萘莫司他甲磺酸抑制管腔内的胰酶可改善失血性休克猪的存活率

最近美国研究人员发现管腔内胰酶在失血性休克后肠炎症级联反应的起始阶段扮演了重要角色。先前研究已经证明丝氨酸蛋白酶抑制剂萘莫司他甲磺酸(NM)能够抑制肠内胰酶,从而降低失血性休克后白细胞的活性及血液灌注需要量。美国学者为了观察应用NM灌肠能否改善失血性休克引起肠缺血后实验猪的存活率,实验选用33只雄性且体重在25~30kg的乌克兰种小型猪作为研究对象,通过肠系膜动脉进行放血(25ml/kg)制作休克肠缺血动物模型。并将动物随机分为3组:对照组($n=15$)、对乙酰氨基酚(GL)组(GL 100ml/kg灌肠, $n=11$)和GL+NM组(NM 0.37 mmol/L灌肠, $n=7$)。动物复苏后观察3d并按照临床评分系统分级(0分为濒死或早期死亡,4分为正常)。结果发现,GL+NM组术后恢复评分[(3.8±0.4)分,无早期死亡]明显高于对照组[(2.1±1)分,早期死亡1只]和GL组[(2.2±1.2)分,早期死亡2只, $P<0.003$]。研究者认为应用丝氨酸蛋白酶抑制剂NM抑制肠内胰酶,能够显著提高失血性休克的治疗效果。

方涛,编译自《J Trauma》,2010,68:1078-1083;胡森,审校

小剂量精氨酸抗利尿激素联合去甲肾上腺素在早期严重失血性休克急救中可发挥良好作用

以往研究证明补液治疗失血性休克具有较好的疗效。精氨酸抗利尿激素(AVP)和去甲肾上腺素(NE)常用于治疗感染性休克,并可减少治疗失血性休克时的液体需要量。中国研究人员基于AVP和NE的增压及稳定血流动力学作用,推测AVP和NE可能是严重失血性休克早期治疗的良好药物。研究者将实验分为空白对照组、林格液组、全血组、NE组、AVP组、NE+AVP组和NE+AVP+全血组7组,每组选定8~10只小鼠。在低血压(50 mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa)因素处理1h后,分别输注林格液、全血、NE 1 μ g/kg、AVP 0.1 U/kg、NE 1 μ g/kg+AVP 0.1 U/kg;小鼠补液量为其失血量的2倍。学者发现输注全血可以改善所有的观测指标,尤其可显著地改善组织血流量和肝脏及肾脏的线粒体功能,12h生存率达50%;单独输注NE仅可改善血流动力学;单独输注AVP与输注全血作用相似;联合输注AVP和NE可明显改善所有观测指标($P<0.01$),12h生存率为70%,而NE+AVP+全血组动物的12h生存率可达80%。研究人员认为,在缺乏血液供给的条件下,AVP联合NE对严重失血性休克早期治疗有很好的疗效,而增加全血输注亦可增效AVP和NE的作用。

方涛,编译自《J Surg Res》,2010-03-04(电子版);胡森,审校

改善缺氧是治疗 ALI/ARDS 的主要通气策略之一。Perng 等^[13]给雄性 SD 大鼠气管内注射 LPS 诱导 ARDS 模型,提示 HBO 治疗能逆转严重缺氧,减少肺 W/D 比值,增加动物 24 h 存活率,而与 HBO 治疗组比较,吸入空气组缺氧症状明显;不论单次或重复, HBO 治疗都不会增强肺组织的脂质过氧化反应,表明 HBO 治疗能减轻肺组织白细胞渗出及肺泡隔增厚,从而缓解缺氧,阻断炎症反应的恶性循环。对体内促炎介质的影响,本实验显示同报道有不一致的地方。HBO 干预治疗可以明显抑制促炎细胞因子 IL-1 β 的产生,加快其恢复至基线水平,尤其是前 3 d 的治疗;后 4 d 治疗中血清 IL-1 β 浓度虽进一步下降,但较自身恢复组差异不大。HBO 干预治疗并未对血清中 TNF- α 、IL-6 的浓度产生影响。因此推测 HBO 在改善 ALI 大鼠的临床症状和氧合机制上,促炎介质 TNF- α 、IL-6 发挥的意义不大。同时也要考虑到本实验设计中的不足,即标本采集时间点间隔太长,未能准确地反映机体在 OA 注入后细胞因子的动态变化。

肺是氧中毒损害的主要靶器官之一。氧中毒对肺的损害在早期可纠正, HBO 治疗时压力愈大、时间愈长,肺损伤愈严重。本实验中采用的 HBO 治疗条件为 2.5 atm 下,每次 90 min,除去加压和减压时间,实际稳压状态大约在 40 min,疗程共 7 d。从血气指标、病理结果以及大鼠在疗程中的反应情况来看,未见由于 HBO 带来的损害。但需要注意的是,7 d 尚不能作为完全排除肺部附加性损害的依据,肺部纤维化的过程可以持续到数周甚至数月才发生,因此需要进一步证实 HBO 治疗的晚期并发症。

参考文献

- [1] Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, et al. Acute lung injury review. Intern Med, 2009, 48: 621-630.
- [2] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, a clinical review. Lancet, 2007, 369: 1553-1564.
- [3] 高冬娜, 张曦. 中性粒细胞弹性蛋白酶致急性肺损伤机制的研究进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 510-512.
- [4] 施梦, 曹同瓦, 白春学. 急性肺损伤的药物疗法研究进展. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 634-637.
- [5] 陈力, 李银平, 黎檀实. 高压氧治疗多器官功能障碍综合征的研究进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 190-192.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006). 中国危重病急救医学, 2006, 18: 706-710.
- [7] 陈永华, 蒋建新, 谢国旗, 等. 内毒素血症时小鼠肺局部致炎及抗炎因子与急性肺损伤的关系. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 331-333.
- [8] 顾位勇, 黄培志, 董朝阳. 脂多糖致大鼠急性肺损伤后血浆 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-4 的改变. 山东医药, 2009, 49: 41-42.
- [9] 季宪飞, 黄亮. 细胞黏附分子与急性肺损伤. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 444-446.
- [10] Buras JA, Stahl GL, Švoboda KK, et al. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia; the role of NOS. Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 278: C292-302.
- [11] Thom SR, Mendiguren I, Hardy K, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O₂. Am J Physiol, 1997, 272: C770-777.
- [12] Tamura DY, Moore EE, Partrick DA, et al. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response. Shock, 2002, 17: 269-273.
- [13] Perng WC, Wu CP, Chu SJ, et al. Effect of hyperbaric oxygen on endotoxin-induced lung injury in rats. Shock, 2004, 21: 370-375.

(收稿日期: 2010-05-22)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

RhoA 基因在大鼠失血性休克模型中调节血管活性的机制

RhoA 是鸟苷酸三磷酸酶 Rho 家族的重要成员, 其在许多细胞进程中发挥重要作用。中国的研究人员最近通过实验发现, RhoA 参与休克后血管活性的调节, 但其具体机制尚未阐明。RhoA 是否通过 Rho 激酶-肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)及 Rac1-p21 活化激酶(PAK)-肌球蛋白轻链激酶(MLCK)信号途径调节血管活性需进一步研究。研究人员分离失血性休克大鼠肠系膜上动脉(SMAs)及低氧处理的血管平滑肌细胞(VSMCs), 观察 U-46619(RhoA 激动剂)和 C3 转移酶(RhoA 拮抗剂)对血管活性的作用, 及其与 MLCP 及 Rac1-PAK-MLCK 信号通路的关系。研究者发现, SMAs 的血管活性及持续失血性休克和缺氧后 VSMCs 对去甲肾上腺素(NE)的收缩反应均显著降低。用 U-46619 处理后, RhoA 的活化显著增加了休克或缺氧诱导的低血管活性。Y-27632(Rho 激酶抑制剂)和 PDGF(Rac1 激活物)可阻断 U-46619 的这些作用, 其中 Y-27632 较 PDGF 具有更强的拮抗作用。U-46619 增加了 Rho 激酶和 MLCP 的活性, 增强了相对分子质量 20 000 肌球蛋白轻链(MLC20)的磷酸化, 并在缺氧后的 VSMCs 中降低了 Rac1、PAK 及 MLCK 的活性。Y-27632 可拮抗 U-46619 诱导的 MLCP 活性降低及 MLC20 磷酸化的增加, PDGF 可拮抗 U-46619 诱导的 PAK 活性降低及 MLCK 活性增加。研究者认为 RhoA 对调节失血性休克后血管活性具有重要作用。Rho 激酶-MLCP 及 Rac1-PAK-MLCK 信号途径参与了 RhoA 的调节过程, Rho 激酶-MLCP 可能是 RhoA 调节血管活性的主要信号通路。

方涛, 编译自《Am J Physiol Heart Circ Physiol》, 2010-05-14(电子版); 胡森, 审校