

还是血管舒张药物,对不同器官、不同微循环床可以产生反常效应。实际情况比理论假设更为复杂。

休克治疗以维持合适的心功能、动脉血血红蛋白、血氧饱和度和组织灌注为目标。为“开放微循环”,输液复苏需要与血管活性药物及正性肌力药物联合应用。临床医师需要在有关各种血管活性药物对不同器官、不同区域微循环功能障碍的干预效应等方面获得更为清晰的认知。现在实用的血流动力学和 DO_2 等参数的监测显然不能满足上述要求。近年来,国际上由于临床医学、基础医学、生物工程学等专业人士通力协作,在医学影像学技术改进和光学仪器研制方面取得可喜的进步^[7-8]。尽管有些技术尚未列入 ICU 临床医疗实践中,但微循环的血流动力学监测将为严重感染、感染性休克、失血性休克等治疗开辟新的前景。Max Harry Weil 教授预示“血流动力学监测从体循环走向微循环的新纪元”已经到来,中国的危重病医学需要与时俱进。

参考文献

- [1] Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med, 1970, 283: 447-451.
- [2] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001, 345: 1368-1377.
- [3] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care, 2005, 9 Suppl 4: S13-19.
- [4] Ince C. Side stream dark field (SDF) imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. Crit Care, 2005, 8 Suppl 1: 72.
- [5] Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis, hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. Crit Care, 2003, 7: 359-373.
- [6] Boerma EC, van der Voort PH, Ince C. Sublingual microcirculatory flow is impaired by the vasopressin-analogue terlipressin in a patients with catecholamine-resistant septic shock. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49: 1387-1390.
- [7] Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, et al. Endotoxic shock alters distribution of blood flow with in the intestinal wall. Crit Care Med, 1996, 24: 1345-1351.
- [8] Pennings FA, Ince C, Bouma GJ. Continuous real-time visualization of the human cerebral microcirculation during arteriovenous malformation surgery using orthogonal polarization spectral imaging. Neurosurgery, 2006, 59: 167-171.

(收稿日期: 2010-02-01) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

病毒刺激细胞分泌“喷射”蛋白以加速感染扩散

美国《科学》杂志近期发表研究报告显示: 有些病毒传播的速度并非取决于病毒自身复制的速度, 而与新近发现的传播方式有关。研究人员称这种机制为“打乒乓”。病毒感染细胞后, 会刺激该细胞分泌 A33 和 A36 两种蛋白质, 这两种蛋白质在细胞表面形成特殊的混合物来标志细胞“已受感染”。这种混合物能阻止病毒的再次进入, 并且对病毒产生“喷射”反应, 将其像“乒乓球”一样弹开。病毒在被这种混合物包裹的细胞之间弹动, 直至落到一个未被感染的细胞上。这种机制导致的感染扩散速度是以前一直认为的病毒自身复制所导致感染扩散速度的 4 倍。领导这项研究的是英国帝国理工学院, 研究人员利用活体成像技术记录了用荧光标记的牛痘病毒在细胞间运动的过程, 提出了这一理论, 并同时指出, 如果细胞中与 A33、A36 两种蛋白有关的基因被抑制, 则病毒的传播速度也会显著降低。

皮肤细胞可绕过多能干细胞直接转化为神经细胞

通常认为将皮肤细胞转化为其他体细胞必然要经过诱导多能干细胞阶段, 然而美国斯坦福大学医学院的一项研究证实, 鼠的皮肤细胞可直接转化为神经细胞。这一研究成果发表在 27 日的《自然》杂志网络版上。研究人员首先利用慢病毒将 19 个与细胞重组或神经发展有关的基因植入来自实验鼠胚胎的皮肤细胞中, 32 d 后, 再次利用慢病毒将从开始向神经细胞转化的皮肤细胞中筛选出的 3 个基因植入来自成年实验鼠尾部的皮肤细胞中。1 周内, 约 20% 的实验鼠皮肤细胞转化为可以表达神经蛋白的神经细胞并且可与其他神经细胞形成突触。与传统的需花费数周时间且转化率仅为 1%~2% 的诱导多能干细胞方法相比, 这项研究实现了巨大飞跃, 证实了诱导多能干细胞并非皮肤细胞转化为其他体细胞的必经之路, 为研究脑细胞功能紊乱提供了新方法。这一成果为人类攻克帕金森、阿尔茨海默病及遗传性精神病等病症提供了思路。

CD24 蛋白分子影响慢性乙型肝炎病毒感染

《肝脏学》杂志近期发表了一项由中、美两国科学家共同完成的研究成果, 证实广泛参与肿瘤免疫和自身免疫性调控的 CD24 蛋白分子在慢性乙型肝炎病毒感染及疾病进程中发挥重要作用, 可显著降低小鼠肝癌发生率。人体免疫反应在抗乙型肝炎病毒感染过程中一方面控制病毒感染, 清除病毒; 另一方面参与肝脏的炎症反应, 促进肝纤维化、肝硬化或肝癌发生。研究人员应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术检测了 502 例慢性乙型肝炎患者、359 例健康者外周血基因组 DNA 中的 CD24 蛋白分子, 发现了与慢性乙型肝炎病毒感染易感性相关的 P170 和 P1527 两个多态性位点, 其中 P170 位点对病毒载量和疾病进程有显著影响。这一成果为研究慢性乙型肝炎及肝硬化和肝癌的发病机制提供了新的思路。

(马杰 李银平 整理)

氧债,引起广泛的免疫和凝血途径活化,进一步增加了感染的风险有关。低温虽然造成了肺组织细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的降低,但其可以降低代谢,保护肺组织形态,对肺脏具有保护作用,这与之前研究低温对肺组织形态的保护作用是一致的。

综上所述,本研究结果表明,4℃生理盐水诱导的低温可使中心温度下降 1.5℃左右,对血流动力学及动脉血气无显著影响,但可有效降低炎症介质 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 的释放;病理及超微结构表明低温也可使肺脏炎症减轻,肺泡表面活性物质消耗减少,对肺组织有一定的保护作用。这是否能提示低温有利于减少复苏后 ALI/ARDS 的发生。但低温使肺 ATP 酶活性降低,是否与低温致 PVR 增加有关,仍需要探讨。

参考文献

- [1] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Circulation*, 2008, 118: 2452-2483.
- [2] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002, 346: 557-563.
- [3] Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002, 346: 549-556.
- [4] 孙志扬,李光,孙庆文,等.亚低温对心肺复苏大鼠脑海马神经元 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1 表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 275-277.
- [5] 王岚,马国营,王璞,等.亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13: 222-224.
- [6] Kim F, Olsufka M, Carlborn D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction

of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*, 2005, 112: 715-719.

- [7] Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, et al. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation*, 2008, 76: 360-363.
- [8] 李承晏,李涛,毛李征.低温生理盐水静脉灌注对局灶性脑缺血兔模型脑灌注压的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 679-680.
- [9] 刘冰,赵卉,牛肇霞,等.阿霉素对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用. *中国药物与临床*, 2009, 9: 388-390.
- [10] 李瑞东,杨兴易,顾桂国.大鼠心肺复苏后肺组织的损伤及其影响因素. *第二军医大学学报*, 2004, 25: 1169-1172.
- [11] 张弋,江慧琳,许松青,等.心肺复苏后犬炎症因子和氧自由基变化及意义的探讨. *中国现代医学杂志*, 2005, 15: 2780-2782, 2791.
- [12] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*, 2002, 106: 562-568.
- [13] Fairchild KD, Singh IS, Carter HC, et al. Hypothermia enhances phosphorylation of Ikappa B kinase and prolongs nuclear localization of NF-kappa B in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289: C1114-1121.
- [14] Ridge KM, Rutschman DH, Factor P, et al. Differential expression of Na-K-ATPase isoforms in rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*, 1997, 273: L246-255.
- [15] Chiang CH, Wu K, Yu CP, et al. Hypothermia and prostaglandin E_1 produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1319-1323.
- [16] Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation*, 2004, 62: 299-302.

(收稿日期: 2009-08-11)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

MHRA 与 FDA 发布抗流感病毒药物的安全性信息

英国药品和健康产品管理局(MHRA)持续发布的关于抗流感病毒药物奥司他韦(达菲)和扎那米韦(依乐韦)的不良反应分析报告中,收集了 2009 年 4 月至 2010 年 1 月期间关于这两种在去年甲型 H1N1 流感中广泛应用的抗流感病毒药物临床不良反应的病例报告,并对其安全性进行了分析总结。报告中指出,两种药均未发现新的安全问题。截止到 2010 年 1 月为止, MHRA 共收到 1 055 份奥司他韦和 34 份扎那米韦的不良反应报告,最常报告的不良反应与因流感样疾病或两种药物已知的不良反应所引起的症状和体征相符。两种药物均未有新的被证实的不安全因素,产品的安全信息也无需更改,患者可以遵医嘱继续服用这两种药物。综合考虑疗效、副作用及适应证,疗效依然是值得肯定的。对于奥司他韦与华法林间可能存在增加出血倾向的相互作用这一问题仍在密切监测中,目前尚无强有力的证据来证实这一点。

美国食品与药物管理局(FDA)提出了扎那米韦吸入粉雾剂使用风险的警告,因为雾化吸入用的扎那米韦还没有得到 FDA 批准,扎那米韦通过雾化吸入用药的安全性、有效性和稳定性尚不明确。已收到使用扎那米韦后出现严重支气管痉挛的报告,其中包括死亡病例;有基础气道疾病者不宜使用扎那米韦治疗或预防流感;如发生或怀疑过敏反应,应停止使用并采取相应治疗措施。流感可伴有多种神经/精神系统的症状,包括惊厥、幻觉、谵妄和行为异常等,某些情况下可导致死亡,这些事件可发生于有脑炎或脑病的患者,但无明显严重疾病时也可能发生。来自日本的报告显示,正在使用神经氨酸酶抑制剂(包括扎那米韦)的流感患者因发生谵妄和异常行为可导致伤害,由于这些事件是自发报告的,无法估计其发生率。扎那米韦与这些事件的因果关系不明。扎那米韦不良反应发生率 > 1.5%,并且比安慰剂组多见。在治疗研究中多见的不良事件是鼻窦炎、头晕;而在预防研究中多见的不良反应是发热、寒战、关节痛、风湿性关节炎。尚未有扎那米韦与鼻内用流感减毒活疫苗合用效果的评价报告,但是,由于扎那米韦和流感疫苗之间可能存在相互作用,因此, FDA 发出警示:扎那米韦不能替代流感疫苗,并且在扎那米韦用药之前的 2 周以及用药后的 48 h 内,一般不能使用流感减毒活疫苗。(马杰 李银平 整理)

HR、MAP、CO 及 CPP 都有显著提高,而 SVR 却较低,说明 ROSC 后使用 NE 在维持全身体高压灌注的情况下,不仅可以显著增加 CO、提高 CPP,而且对外周血管的收缩作用有所减弱,对组织血供无明显影响,这与 NE 的药理学作用密不可分。众所周知,NE 主要通过 α_1 肾上腺素能受体收缩外周血管,通过 β_1 肾上腺素能受体增加 HR 和心肌收缩力,因而总的血流动力学效果是增加全身动脉压、心脏收缩力和 CO^[7],同时起到保护心肌细胞的作用^[8],与本实验结果相符。此外,虽然高血压组的组织 DO₂ 增加,但 VO₂ 增加不明显,因此 ERO₂ 仍然降低,对维持氧代谢平衡有重要意义。Bellomo 等^[6]认为 NE 在保证心、脑等重要器官供血的同时收缩外周血管,可引起肝衰竭的发生。而本研究结果表明,高血压组 ROSC 后 ALT 较基础状态并无明显改变,AST、LDH 有所升高,但均较正常血压组升高幅度低。肝酶升高的最主要原因是细胞缺血,引起肿胀、破裂,使酶释放入血。并且当肝细胞缺血时,线粒体 DO₂ 不足,ATP 合成减少,细胞内 ATP 浓度下降,从而使 ATP 酶活性下降;再灌注后,活性氧自由基、细胞内钙离子超载,内毒素及过度的炎症反应等机制的发生,损伤了膜结合蛋白酶,使 ATP 酶蛋白损伤增加,造成缺血/再灌注时 ATP 酶活性下降明显。因此在 ROSC 后给予高血压灌注治疗可保证肝细胞血供及 ATP 酶活性,改善了肝脏生化酶学。而本实验中高血压组肝脏 ATP 酶活性与正常血压组相比无明显变化,可能与肝脏丰富的血流供应使其对缺血的反应不明显有关^[6,9]。本研究病理结果也证实了这一点,与正常血压组相比,高血压组肝脏细胞肿胀、变性、坏死的程度均较轻,且炎性细胞浸润较少;电镜下观察到高血压组肝细胞线粒体形态结构完整,明显优于正常血压组,说明高血压组肝脏能量供应充分,缺血/再灌注损伤程度较轻,从而在形态

学上证实了 ROSC 后应用 NE 诱导高血压灌注对肝脏具有保护作用。

4 结论

本研究中通过对猪心搏骤停 CPR 模型用 NE 诱导高血压灌注状态,维持 MAP 为基础状态的 130%,可维持血流动力学稳定及氧代谢平衡,在功能学、形态学特别是超微结构方面证实了 ROSC 后使用 NE 诱导高血压灌注对肝脏的重要保护作用。

参考文献

- [1] Rothe CF, Maass-Moreno R. Hepatic venular resistance responses to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine, and ACh in rabbits. *Am J Physiol*, 1998, 274: H777-785.
- [2] Turk LN 3rd, Shoemaker WC. Hepatic vascular response to norepinephrine. *Am J Physiol*, 1962, 202: 1175-1178.
- [3] ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2005, 112: N1-203.
- [4] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome, epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. *Circulation*, 2008, 118: 2452-2483.
- [5] Albanèse J, Leone M, Garnier F, et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest*, 2004, 126: 534-539.
- [6] Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, et al. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1186-1192.
- [7] 李东伟,程蔚新,胡森,等.血管活性药物对脓毒症患者肝肾功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 276-278.
- [8] 李章平,陈寿权,章杰,等.不同剂量参附注射液对窒息型大鼠心肌复苏后心肌保护作用的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 162-165.
- [9] Kamikado C, Shibamoto T, Hongo M, et al. Effects of Het and norepinephrine on segmental vascular resistance distribution in isolated perfused rat livers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: H121-130.

(收稿日期:2009-11-12)

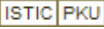
(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

萘莫司他可以延长内毒素小鼠生存时间

在脓毒性休克过程中,脂多糖(LPS)是引起弥漫性血管内凝血和多器官功能衰竭的主要内毒素。萘莫司他是一种具有抗凝作用的蛋白酶抑制剂,日本的学者最近发现这种药物能够延长脓毒症小鼠的生存时间。研究人员将雌性 C57BI/6 小鼠用七氟醚麻醉后,腹内植入特殊探头监测体温。将动物随机分成 8 组,其中 3 组分别经皮下以 0.3、1.0、3.0 mg/kg 注射大肠杆菌 LPS,1 组注射生理盐水;3 组以 3 mg/kg 注射 LPS 后分别以 1、3、10 mg/kg 给予萘莫司他;1 组只给予萘莫司他 10 mg/kg。记录低温(<30℃)出现时间和死亡时间。结果发现,LPS 显著缩短了低温出现时间和死亡时间,但给予萘莫司他却能使已经缩短的低温出现时间延长。生存时间与低温出现时间密切相关($n=48, r=0.779, P<0.000\ 001$)。研究人员因此认为,给予萘莫司他可以推迟脓毒症小鼠低体温出现时间,体温调节的正常也延长了生存时间。

杨明星,编译自《J Anesth》,2009,23:624-627;胡森,审核

刊名：[中国危重病急救医学](#) 

英文刊名：[CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年，卷(期)：2010, 22 (2)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjjyx201002028.aspx