

·综述·

对胆碱能抗炎通路研究的新认识

项辉 胡波 李建国

【关键词】 $\alpha 7$ 亚基烟碱乙酰胆碱受体; 细胞因子; 炎症; 胆碱能抗炎通路

炎症反应是机体对损伤和感染所表现出来的红肿热痛,在保护机体免受侵害的过程中起到很重要的作用^[1]。免疫系统是机体抵御病原体入侵的第一道防线,其功能正常对机体的存活是至关重要的^[2]。免疫反应的显著特征是在炎症条件下由免疫细胞产生和释放细胞因子,病原体的侵入和损伤可激活某些局部炎症反应释放细胞因子,包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL-1、IL-6)和高迁移率族蛋白 B(HMGB)等,这是一种精确的紧密的可控性的反应^[3-4]。在大多数情况下,固有免疫系统可以有效地阻止病原性的威胁,维持内环境的稳定^[3]。尽管如此,在某些条件下,炎症反应可能会过度 and 持续存在,导致正常组织的功能障碍和损伤。在风湿性关节炎、克罗恩病、炎症性肠炎、动脉粥样硬化、2型糖尿病、阿尔茨海默病、多发性硬化、内毒素血症和严重脓毒症的发病机制中,都存在细胞因子的过度产生^[5-6]。

近年来已发现迷走神经可以显著调节免疫系统的功能^[1-2,7],刺激迷走神经释放乙酰胆碱(Ach),抑制巨噬细胞和其他产细胞因子的细胞释放促炎症细胞因子,从而减轻炎症。通过对这条通路的神经解剖学的认识,许多学者进行了一系列的药物研究和迷走神经的电刺激,甚至采用联合干预的方法激活这条通路以达到减轻炎症的作用。本文中总结自主神经系统是如何通过胆碱能抗炎通路调节炎症,这个机制包括迷走神经及其主要神经递质 Ach,并依赖于 $\alpha 7$ 亚基烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$),且从动物

实验的结果中可以看出,电刺激迷走神经和应用胆碱能药可通过 $\alpha 7$ 亚基有效调节局部和全身炎症反应;另外,使用胆碱酯酶抑制剂可以抑制 Ach 的水解,增加 Ach 的含量,也能发挥抗炎作用,还需进一步探讨其潜在的治疗用途及未来的研究方向。

1 促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡

细胞因子在免疫反应过程中起到很重要的作用。在机体受到感染或损伤时,适量的细胞因子的释放可以有效地清除入侵的病原体和维持内环境的稳定。如果免疫反应的强度过大或持续时间过长,都会造成严重的并发症^[3]。促炎和抗炎细胞因子是炎症介质的互补类型,在适当的免疫反应中发挥功能。促炎介质如 TNF、IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 HMGB,抗炎介质如 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤生长因子结合蛋白和多种激素以及局部效应因子^[2-3,5]。

当发生内毒素血症时,病原体入侵造成组织损伤,巨噬细胞和其他细胞会合成 TNF 和其他细胞因子^[5]。TNF 是一种早期的炎症介质,对局部和全身的炎症均是必不可少的^[5,8-9],局部 TNF 的增加导致炎症体征和症状的出现^[5]。炎症过程中 TNF 水平的增加会刺激另外一些促炎介质的产生和释放,如花生酸类物质、一氧化氮(NO)和活性氧,同时还有 IL-1、IL-18 和 HMGB^[5,10]。

TNF 和其他促炎因子及可溶介质在限制感染扩散、局限病灶和刺激组织生长方面起协同作用。然而,过度的免疫反应可以提高 TNF 的水平,显著升高患病率和病死率。举例说,TNF 被认为是多种疾病的致病因素,如内毒素血症、休克以及其他炎症性疾病,包括炎症性肠病、风湿性关节炎、动脉粥样硬化、多发性硬化和 2 型糖尿病^[1-2,5,11-12]。控制 TNF 和其他潜在的致病细胞因子对维持健康是必不可

少的^[13-15]。

在免疫反应中,除了促炎细胞因子起作用外,抗炎细胞因子也起到调节作用,例如 IL-10、TNF- β ^[16]和激素(肾上腺皮质醇、肾上腺素和 α 促黑色素)可拮抗过度的炎症反应。因此,抑制细胞因子的产生也是维持正常免疫反应的一个重要组成部分。

2 中枢神经系统和免疫系统之间的联系

在免疫反应中,对 TNF 和其他促炎细胞因子调节的重要性可能提示细胞因子释放是多水平调控的结果。已经证实,炎性刺激的确可以激活中枢神经系统^[5]。1957 年,Wexler 和他的同事就曾报道内毒素可激活垂体依赖的肾上腺反应。后来的研究表明,内毒素和其他炎性产物也可刺激迷走神经的传入神经信号,增强急性期反应,诱导发热和上调脑内 IL-1 β 的表达^[17-19]。

传入迷走神经信号传至延髓网状结构、蓝斑、下丘脑和背侧迷走神经复合体,最终导致垂体前叶的促肾上腺皮质激素增加^[5]。在这些传入信号的刺激下,全身糖皮质激素水平增加,抑制免疫系统释放促炎细胞因子^[20-21]。炎症同样可加强促黑色素释放,促黑色素是一种抑制细胞因子合成的抗炎蛋白^[22]。汇入上髓质孤束核的迷走神经上行纤维同样可激活神经信号,抑制细胞因子释放。

3 胆碱能抗炎通路

作为炎症反射的传出支,胆碱能抗炎通路是由传出迷走神经、神经递质和 $\alpha 7nAChR$ 组成的。初期的实验表明,Ach 可在转录后水平减少人巨噬细胞 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 的释放^[23]。Ach 不能影响 IL-10 的释放,提示 Ach 的作用是直接抑制促炎细胞因子产生^[23]。电刺激内毒素血症模型动物颈迷走神经,可显著减少血清和肝脏 TNF 的水平,阻止感染性休克的发生,提高生存率,但不能明显改变血清 IL-10 或皮质醇水平。

DOI:10.3760/cma. j. issn.1003-0603.2012.

03.021

基金项目:国家自然科学基金(30972852)

作者单位:430071 湖北,武汉大学中南医院重症医学科

通信作者:李建国,博士生导师,Email: drljg181@yahoo.com.cn

迷走神经通过靶器官表达的 M 受体调控机体功能, 静脉内给予硝酸甲基阿托品(甲硝阿托品, 一种不能透过血脑屏障的外周 M 受体拮抗剂), 不能拮抗由刺激迷走神经导致的抑制 TNF 释放的作用; 而且, 静脉内注射毒蕈碱并不能降低内毒素血症小鼠血清 TNF 的水平, 表明胆碱能抗炎通路不是通过外周 M 信号介导的^[24]。这些发现提示, 电刺激迷走神经在减轻炎症的同时, 并不会对器官的功能, 如呼吸频率、心率和肠蠕动造成不良影响。

同时, 迷走神经对炎症的调控不依赖外周的 M 信号, 而中枢的 M 受体则在这个过程中起到关键作用。有研究表明, 脑室内注射 M1 受体激动剂可以降低内毒素血症小鼠的血清 TNF 水平; 脑室内给予 M2 受体拮抗剂可以增强脑内 Ach 的释放, 减少内毒素血症小鼠的血清 TNF 水平和增加迷走神经的活性^[24]。激活胆碱能抗炎通路产生的胆碱能信号, 通过中枢 M 受体来调节外周细胞因子的生成。

近来的研究证实, 脾脏是胆碱能抗炎通路发挥调控炎症作用不可或缺的一部分^[11], 也是发生内毒素血症时血清 TNF 的主要来源^[11, 25]。给脾脏切除的小鼠注射内毒素后, 其血清 TNF 水平可减少 70%, 并且刺激迷走神经不能抑制 TNF 的生成。研究表明, 刺激迷走神经可降低脾脏 TNF 的 mRNA 和蛋白水平, 而手术选择性切除部分迷走神经的腹腔分支可阻断由刺激迷走神经抑制 TNF 产生的作用^[11, 25]。

在胆碱能抗炎通路中, 联系大脑和免疫系统的分子是 $\alpha 7nAChR$ 亚基, 烟碱是烟碱乙酰胆碱受体的激动剂, 可减轻由脂多糖(LPS)刺激引起的人巨噬细胞释放的 TNF^[12]。转染特异性的 $\alpha 7$ 反义寡核苷酸能显著拮抗烟碱对巨噬细胞中 TNF 的抑制效应^[12]。刺激迷走神经不能降低 $\alpha 7$ 基因敲除小鼠的血清 TNF 水平, 表明在体内 $\alpha 7$ 亚基是胆碱能抗炎通路功能完整性所必需的^[12]。与野生型小鼠相比, 敲除 $\alpha 7$ 基因的小鼠在发生内毒素血症时, 血清、脾脏和肝脏的 TNF 水平明显增高, 提示胆碱能抗炎通路是通过 $\alpha 7$ 亚基来抑制细胞因子的释放和发挥抗炎作用的^[12]。

4 胆碱能抗炎通路的应用前景

中枢神经系统通过体液和神经途径调节免疫功能是依赖于迷走神经的完整性和外周 $\alpha 7nAChR$ 亚基的。已经证实, 采用电刺激迷走神经和激活 $\alpha 7nAChR$ 等方法激活胆碱能抗炎通路, 对脓毒症^[26-27]、缺血/再灌注损伤^[28-31]、呼吸机相关性肺损伤^[32]、胰腺炎^[33]、烫伤^[34]等急性炎症性病变以及风湿性关节炎^[35]等慢性疾病均有良好的保护作用。

胆碱能抗炎通路为治疗炎症性疾病提供了一个新的思路。在一个随机双盲的试验中, 接受烟碱治疗的患者较接受传统药物治疗的患者表现出的症状更轻, 但副作用较传统药物治疗组多^[36]。选择性 $\alpha 7$ 受体激动剂因其特异性好, 不产生由烟碱所导致的副作用, 在未来的临床试验中, 将可能被广泛用于治疗脓毒症及其他急慢性炎症(包括自身免疫性疾病如风湿性关节炎)。

电刺激迷走神经在临床上已被证实有效, 并被用于治疗药物抵抗、癫痫和抑郁症^[37-39], 而且仅有一些相关副作用的报道^[38]。与使用胆碱能激动剂相比较, 电刺激迷走神经对炎症性疾病的治疗更精确, 这是因为它可以通过特定的方法刺激支配靶器官和细胞的神经纤维。

另外, 使用一些胆碱酯酶抑制剂也可加强胆碱能信号从而抑制大脑和外周的炎症^[40]。胆碱酯酶抑制剂如加兰他敏可通过中枢机制减少内毒素模型动物的血清 TNF 和 IL-6 水平及提高动物生存率^[41]; 而且 M 受体激动剂也可以发挥中枢抗炎效应, 这些实验方法证实胆碱能药是通过中枢作用而减轻炎症的。在临床上, 加兰他敏已被用于治疗轻中度的阿尔茨海默病^[42], 因此, 在临床试验中使用加兰他敏抑制炎症性疾病产生的细胞因子是切实可行的。

近年来 Ouyang 等^[43]的研究表明, 使用电针技术也可以增加迷走神经的活性, 改变雌性猎犬的心率。Hsu 等^[44]的研究证实, 电针健康人的膀胱经络可增加心率。李建国等^[45-46]的研究进一步证实, 电针足三里穴可激活胆碱能抗炎通路, 从而对失血性休克大鼠、感染性休克大鼠发挥保护作用。胡森等^[47-48]的研究也表明, 电针足三里穴可激活胆碱能抗炎通路, 有效改善内毒素血症大鼠的器官

功能, 而且对烫伤大鼠的胃肠功能也有保护作用。这些发现为胆碱能抗炎通路的研究指明了一个新的方向。

5 小结

胆碱能抗炎通路的发现为治疗炎症性疾病开辟了一个新的领域, 它是神经系统和免疫系统的有机结合, 通过传出迷走神经调节炎症反应。在制定新的抗炎方案时, 应充分考虑神经系统和免疫系统的这种相互作用关系。目前, 关于这方面的研究还在继续, 但仍存在一些疑问。先前的研究表明, 激活胆碱能抗炎通路可对注射 LPS 的动物模型起到保护作用, 但还没有研究证实胆碱能抗炎通路是否对革兰阳性菌所致的炎症反应也能发挥抗炎效应。Pavlov 等^[41]的研究表明, 腹腔注射加兰他敏对内毒素血症小鼠具有保护作用, 可以显著降低小鼠血清炎症细胞因子的表达, 提高小鼠生存率; 进一步研究证实, 加兰他敏对小鼠的这种保护作用是通过中枢来调节的, 并且依赖迷走神经的完整性和 $\alpha 7nAChR$ 。那么腹腔注射加兰他敏是否对其他的炎症模型也能起到保护作用, 如肾缺血/再灌注、感染性休克、炎症性肠病和风湿性关节炎等还需进一步的验证。另外, 作为与迷走神经同为副交感神经系统, 且同样以 Ach 为递质的盆神经, 也已经开始被研究。总之, 将来的研究应该是进一步阐明胆碱能抗炎机制, 寻找更多的应用领域, 进行更多的临床研究, 为临床患者带来更多的益处。

参考文献

- [1] Libert C. Inflammation: a nervous connection. *Nature*, 2003, 421: 328-329.
- [2] Tracey KJ, Czura CJ, Ivanova S, et al. Mind over immunity. *FASEB J*, 2001, 15: 1575-1576.
- [3] Tracey KJ. Fat meets the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med*, 2005, 202: 1017-1021.
- [4] Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, 2002, 420: 846-852.
- [5] Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*, 2002, 420: 853-859.
- [6] Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res*, 2007, 48: 751-762.

- [7] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 2007, 117: 289–296.
- [8] Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin / TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 1987, 330: 662–664.
- [9] Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*, 1986, 234: 470–474.
- [10] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*, 1999, 285: 248–251.
- [11] Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*, 2006, 203: 1623–1628.
- [12] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, 421: 384–388.
- [13] Stone R. Search for sepsis drugs goes on despite past failures. *Science*, 1994, 264: 365–367.
- [14] Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*, 2001, 29: S109–116.
- [15] Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 2003, 60: 1119–1122.
- [16] Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, et al. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-beta. *Nature*, 1988, 334: 260–262.
- [17] Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, et al. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 840: 289–300.
- [18] Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett*, 1995, 183: 27–31.
- [19] Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science*, 1995, 270: 283–286.
- [20] Watkins LR, Maier SF. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 7710–7713.
- [21] Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest*, 1997, 100: 2641–2647.
- [22] Chiao H, Foster S, Thomas R, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces endotoxin-induced liver inflammation. *J Clin Invest*, 1996, 97: 2038–2044.
- [23] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405: 458–462.
- [24] Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, et al. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5219–5223.
- [25] 薛娜, 梁辉, 姚辉, 等. 脾脏在电刺激迷走神经抗大鼠感染性休克中的作用. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 263–266.
- [26] 王丽, 李建国, 贾宝辉, 等. 电刺激迷走神经对脓毒症大鼠急性肺损伤的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 593–595.
- [27] Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, et al. Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1139–1144.
- [28] Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation*, 2003, 107: 1189–1194.
- [29] Altavilla D, Guarini S, Bitto A, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock. *Shock*, 2006, 25: 500–506.
- [30] 王丽, 严虹, 李建国, 等. 烟碱对心肌缺血/再灌注损伤大鼠炎症细胞因子的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 624–627.
- [31] Yeboah MM, Xue X, Duan B, et al. Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Kidney Int*, 2008, 74: 62–69.
- [32] 汪涛, 肖军, 李金泽, 等. 胆碱能抗炎通路对大鼠呼吸机相关性肺损伤的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 414–417.
- [33] van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, et al. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1822–1830.
- [34] Song XM, Li JG, Wang YL, et al. Effect of vagus nerve stimulation on thermal injury in rats. *Burns*, 2010, 36: 75–81.
- [35] van Maanen MA, Vervoorde d'Onk MJ, Tak PP. The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5: 229–232.
- [36] Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 1994, 330: 811–815.
- [37] Oommen J, Morrell M, Fisher RS. Experimental electrical stimulation therapy for epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*, 2005, 7: 261–271.
- [38] Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned?. *Epilepsy Behav*, 2006, 8: 127–136.
- [39] Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27: 130–138.
- [40] Pollak Y, Gilboa A, Ben-Menachem O, et al. Acetylcholinesterase inhibitors reduce brain and blood interleukin-1beta production. *Ann Neurol*, 2005, 57: 741–745.
- [41] Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*, 2009, 23: 41–45.
- [42] Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*, 2005, 331: 321–327.
- [43] Ouyang H, Yin J, Wang Z, et al. Electroacupuncture accelerates gastric

emptying in association with changes in vagal activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282: G390-396.

[44] Hsu CC, Weng CS, Liu TS, et al. Effects of electrical acupuncture on acupoint BL15 evaluated in terms of heart rate variability, pulse rate variability and skin conductance response. *Am J Chin Med*, 2006, 34: 23-36.

[45] 李建国, 彭周全, 杜朝晖, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠失血性休克的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13: 27-31.

[46] 袁翔, 李建国, 黄越, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠感染性休克. *武汉大学学报(医学版)*, 2007, 28: 203-206.

[47] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能

抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 205-208.

[48] 胡森, 王磊, 宋琪, 等. 电针足三里兴奋胆碱能通路对烫伤大鼠胃肠黏膜血流量和肠动力的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16: 79-81.

(收稿日期: 2011-12-02)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

人类免疫缺陷病毒感染合并多器官功能损害死亡 1 例报告

谢晓玲 杨中香 张丽 陈玉宇

【关键词】 人类免疫缺陷病毒； 感染； 多器官功能损害

报告 1 例人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染致重度贫血、消化道出血、急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 患者的抢救如下。

1 病例报告

患者男性, 35 岁, 因反复头昏、乏力 2 年, 便血 4 d, 加重 1 d 入院。患者近 2 年来无明显诱因反复出现头昏、乏力, 伴消瘦、食欲下降, 外院曾诊断为贫血。近半年来时有恶心、呕吐, 偶见大便带少量鲜血, 自认为是痔疮, 一直未检查及治疗。入院前 4 d 出现排鲜血便, 量多(具体不详); 近 1 d 来头昏、心慌、乏力加重, 站立不稳, 急诊入院。入院前 2 d 曾在外院做胃镜检查提示浅表性胃炎伴糜烂, 其余 B 超未发现异常。治疗情况不详。否认既往有特殊病史。体检: 体温 36.5 ℃, 脉搏 110 次/min、呼吸频率 (RR) 20 次/min、血压 (BP) 80/50 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); 重度贫血貌, 其他检查无异常; 血红蛋白 48 g/L、红细胞 $1.72 \times 10^{12}/L$ 、白细胞 $1.9 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $1.4 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞 $0.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $76 \times 10^9/L$ 、空腹血糖 5.4 mmol/L, 凝血酶原时间正常, 肝、肾功能正常; 心电图示窦性心动过速。初步诊断: 下消化道出血; 重度贫血; 浅表性胃炎伴糜烂。

入院当日给予止血、输血(浓缩红细胞 4 U, 新鲜血浆 200 ml)、补液、抗感染

等治疗, 后未再便血, 生命体征稳定。次日晚 8 时左右患者突感胸闷、呼吸困难, 并进行性加重, 烦躁不安, 大汗淋漓, BP 90/60 mm Hg、RR 35 次/min 左右、心率 130 次/min, 双肺未闻及明显异常。急诊 X 线胸片检查示双肺纹理增多、增粗、有少许斑片状浸润影。血气分析: pH 值 7.32、动脉血氧分压 62 mm Hg(吸入氧流量 4 L/min)、动脉血二氧化碳分压 52 mm Hg, 氧合指数 < 200 mm Hg。诊断为 ARDS, 经抢救无效死亡。输血前查 HIV 抗体结果回报阳性; 梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎均为阴性。后经荆州市疾控中心复查, 确诊为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

2 讨论

HIV 感染可以造成各种机会性感染、肿瘤、营养不良、免疫功能低下、失血等; 也可以引起贫血、粒细胞减少、淋巴细胞以及血小板减少等血液学并发症^[1-2]; 同时还可能出现食欲下降、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便血、消化道肿瘤、炎症性肠病等消化系统症状^[3]。本例患者前期出现过不明原因的贫血、消瘦, 又有恶心、呕吐、便血等症状。此次检查 HIV 抗体阳性, 符合 HIV 感染合并贫血及消化道出血。

多种危险因素可诱发 ARDS 发生, 包括严重感染、大量输血、多种创伤, 同时存在 2 个以上危险因素时 ARDS 发生率进一步升高^[4]。本例患者贫血、消瘦病史达 2 年, 此次急性大量出血入院, 入院

后短时间内大量输血, 约 24 h 后出现呼吸窘迫, 考虑为患者严重急性出血创伤后又大量输血诱发了 ARDS, 从而进一步导致患者死亡。HIV 感染者输血后可激活 HIV 的表达, 从而加重病情的进展, 且能引发免疫抑制, 增加疾病进展的危险性^[1]。

本例患者抢救的经验教训: 医生在接诊不明原因长期贫血、消瘦、便血患者时, 除了需考虑常见贫血原因外, 还应仔细询问病史, 包括输血史、献血史、性行为史, 提高对 AIDS 的警惕性, 同时对于严重慢性贫血、身体衰竭、急性失血的 AIDS 患者, 输血应严格掌握指征及剂量, 输血后应密切观察病情变化, 并及时有效处理。

参考文献

[1] 李在村, 吴昊. HIV/AIDS 患者贫血的研究进展. *国外医学流行病学传染病学分册*, 2004, 31: 351-353.
[2] 汪亚玲, 祁燕伟, 白劲松, 等. 营养支持对获得性免疫缺陷综合征患者免疫功能的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 603-604.
[3] 张安忠, 马铭泽, 杨崇美. 以消化道症状为主的获得性免疫缺陷综合征. *中华消化杂志*, 2011, 31: 65.
[4] 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.

(收稿日期: 2011-04-13)

(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma. j. issn.1003-0603. 2012. 03.022

作者单位: 434000 湖北, 荆州市第二人民医院消化内科