

## · 论著 ·

## 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响

陈明祺 鲁俊 程璐 吕海 王醒

**【摘要】 目的** 观察四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响,并探讨其可能的作用机制。**方法** 66 只 SD 大鼠按随机数字表法分为正常对照组( $n=6$ )、模型组( $n=30$ )和四逆汤组( $n=30$ )。腹腔注射脂多糖(LPS) 5 mg/kg 制备脓毒症大鼠模型。四逆汤组于制模后即刻灌胃四逆汤 5 g/kg;模型组给予等量生理盐水;正常对照组不予任何处理。分别于制模后 2、12、24、48、72 h 经眼眶采血后处死大鼠,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达水平,并观察肠黏膜组织病理改变。**结果** 制模后 2 h 模型组 IL-1 水平(ng/L)即逐渐升高,至 48 h 达峰值( $4.07 \pm 0.10$ )后逐渐下降;四逆汤组则于制模后 12 h 达峰值( $2.98 \pm 0.12$ )后逐渐下降。模型组和四逆汤组 IL-6 水平(ng/L)分别于制模后 12 h ( $91.39 \pm 1.55$ 、 $73.00 \pm 2.38$ )、48 h ( $82.51 \pm 1.49$ 、 $64.68 \pm 1.68$ )达到两个高峰。模型组 IL-10 水平(ng/L)于制模后 2 h 达高峰( $86.66 \pm 6.12$ )后逐渐下降;四逆汤组于制模后 12 h 短暂下降( $71.61 \pm 2.35$ )后逐渐上升,至 48 h 接近正常对照组水平( $109.09 \pm 4.77$  比  $124.01 \pm 7.89$ ,  $P>0.05$ )。模型组 TNF- $\alpha$  水平(ng/L)逐渐升高至 48 h 达峰值( $83.37 \pm 3.79$ );四逆汤组升高至 12 h 达峰值( $48.52 \pm 1.21$ ), 72 h 降到正常对照组水平( $18.59 \pm 1.97$  比  $15.50 \pm 2.68$ ,  $P>0.05$ )。实验过程中,与模型组比较,四逆汤组各时间点 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  明显下降,IL-10 明显升高。模型组和四逆汤组 HLA-DR 表达( $\mu\text{g/L}$ )于制模后 2 h 达峰值( $4.86 \pm 0.15$ 、 $4.85 \pm 0.17$ ),随后逐渐下降;四逆汤组于制模后 48 h 和 72 h 时 HLA-DR 表达较模型组显著升高(48 h:  $4.21 \pm 0.12$  比  $2.74 \pm 0.16$ , 72 h:  $3.80 \pm 0.09$  比  $2.27 \pm 0.12$ , 均  $P<0.01$ )。光镜下观察显示:制模后 2 h,模型组和四逆汤组肠黏膜均有明显炎性细胞浸润,绒毛受损严重;于制模后 12 h 起,四逆汤组炎性细胞浸润较模型组明显减轻,小肠黏膜绒毛修复较模型组更完整。**结论** 四逆汤可调节脓毒症大鼠全身炎症反应状态,促进肠黏膜的修复,保护肠道功能,并促进机体免疫功能的恢复。

**【关键词】** 脓毒症; 四逆汤; 炎症反应失衡; 免疫功能; 肠道功能; 大鼠

**Experimental study of the influence of Sini decoction on the inflammatory response and the immune function in septic rats** Chen Mingqi, Lu Jun, Cheng Lu, Lyu Hai, Wang Xing. Department of Critical Care Medicine, Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China  
Corresponding author: Wang Xing, Email: wangxing1964@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of Sini decoction on inflammatory response and immune function in septic rats and to discuss its possible mechanism. **Methods** 66 Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into normal control group ( $n=6$ ), model group ( $n=30$ ), and Sini decoction group ( $n=30$ ). Septic model was reproduced by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg). After the reproduction of sepsis, rats in Sini decoction group received Sini decoction (5 g/kg) by gavage, while those in model group were given equal dose of normal saline in the same way. Rats in normal control group did not receive any treatment. Blood was collected via eye sockets at 2, 12, 24, 48, 72 hours after LPS administration, then the rats were sacrificed. The concentrations of inflammatory mediators, such as interleukin (IL-1, IL-6, IL-10), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and the expression level of monocyte human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) were determined with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the pathological changes in intestinal mucosa were observed under electron microscope. **Results** The concentration of IL-1 (ng/L) at 2 hours in model group was gradually increased and peaked at 48 hours ( $4.07 \pm 0.10$ ), and then gradually decreased, while the IL-1 level in Sini decoction group peaked at 12 hours ( $2.98 \pm 0.12$ ) followed by a gradual decrease. IL-6 (ng/L) in model and Sini decoction groups peaked twice at 12 hours ( $91.39 \pm 1.55$ ,  $73.00 \pm 2.38$ ) and 48 hours ( $82.51 \pm 1.49$ ,  $64.68 \pm 1.68$ ) respectively. IL-10 (ng/L) in model group gradually decreased after peaking at 2 hours ( $86.66 \pm 6.12$ ), and that in Sini decoction decreased at 12 hours ( $71.61 \pm 2.35$ ) followed by an increasing tendency, and approached normal level at 48 hours ( $109.09 \pm 4.77$  vs.  $124.01 \pm 7.89$ ,  $P>0.05$ ). TNF- $\alpha$  (ng/L) in model group was gradually increased and peaked at 48 hours ( $83.37 \pm 3.79$ ), and that in Sini decoction peaked at 12 hours ( $48.52 \pm 1.21$ ), and decreased to normal level at 72 hours ( $18.59 \pm 1.97$  vs.  $15.50 \pm 2.68$ ,  $P>0.05$ ). During the course of the experiment, as compared with those of the model group, level of IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  were significantly lower at all time points in Sini decoction group, and IL-10 was significantly higher. The expression level of HLA-DR ( $\mu\text{g/L}$ ) in model and Sini decoction groups peaked at 2 hours

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.013

基金项目:江苏省中医药局科技项目(LZ11032)

作者单位:210029 南京,江苏省中医院重症医学科 通信作者:王醒,Email: wangxing1964@163.com

( $4.86 \pm 0.15$ ,  $4.85 \pm 0.17$ ), and then gradually lowered. HLA-DR expression ( $\mu\text{g/L}$ ) at 48 hours and 72 hours in Sini decoction group was significantly lower than that in model group (48 hours:  $4.21 \pm 0.12$  vs.  $2.74 \pm 0.16$ , 72 hours:  $3.80 \pm 0.09$  vs.  $2.27 \pm 0.12$ , both  $P < 0.01$ ). Pathological study of intestinal mucosa showed that the intestinal mucosa were infiltrated significantly by inflammatory cells, and villi were damaged severely in both model group and Sini decoction group at 2 hours after LPS challenge. Infiltration of inflammatory cells in Sini decoction group was less intense after 12 hours, and the intestine villi repair was more obvious compared with model group. **Conclusion** Sini decoction could regulate systemic inflammatory response, and promote the repair of intestinal mucosa, the intestinal function and the immune status of septic rats.

**[Key words]** Sepsis; Sini decoction; Inflammatory response disequilibrium; Immune function; Intestinal function; Rat

脓毒症(sepsis)是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),临床上证实其有明确的致病菌存在或有高度可疑感染灶,是严重感染、创伤、烧伤、休克、大手术后常见的并发症,进一步发展可导致严重脓毒症、脓毒性休克以及多器官功能障碍综合征(MODS)<sup>[1-2]</sup>,严重威胁患者的生命,给临床救治带来了极大的困难,成为重症医学领域所面临的亟需解决的十分复杂而又艰巨的难题<sup>[3-4]</sup>。有研究表明,四逆汤具有调节免疫反应、拮抗内毒素、保护内皮细胞、调节血压、改善微循环和组织灌注、预防休克等作用<sup>[5]</sup>。本研究在以往对四逆汤研究的基础上,观察四逆汤对脓毒症大鼠过度炎症反应的抑制作用及其对机体免疫功能的调节作用,并通过观察四逆汤灌胃后大鼠肠黏膜病理改变情况,进一步探讨四逆汤对脓毒症时机体炎症反应和免疫失衡的调节机制,从而为临床治疗脓毒症提供研究基础。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及主要药物和试剂:**66 只 SD 大鼠,雌雄不限,体质量 200 ~ 250 g,购自南通大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(苏)2008-0010。药物按照《伤寒论》中四逆汤原方规定剂量取中药颗粒剂,按照 5 : 3 : 2 比例配置,即附片 15 g、干姜 9 g、炙甘草 6 g。Sunrise 酶标仪购自瑞士 TECAN 公司;脂多糖(LPS)购自美国 Sigma 公司。大鼠白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-10)抗体、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抗体及人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)抗体均由杭州联科生物技术有限公司提供。

## 1.2 动物分组、模型建立及处理方法

**1.2.1 实验动物分组:**按随机数字表法从 66 只 SD 大鼠中随机抽取 6 只作为正常对照组,剩余动物制模后分为四逆汤治疗组和模型组,每组 30 只。后两组再按制模后 2、12、24、48、72 h 分为 5 个亚组,每个亚组 6 只。

**1.2.2 动物模型制备及处理方法:**采用腹腔注射 LPS 5 mg/kg 方法建立脓毒症大鼠模型。四逆汤组于

制模后即刻灌胃四逆汤 5 g/kg;模型组灌胃等量生理盐水;此后存活动物每 24 h 给药(或生理盐水)1 次。正常对照组不予任何处理。

**1.3 观察指标及检测方法:**分别于制模后 2、12、24、48、72 h 经眼眶采血后处死大鼠。血标本用高速台式离心机 1 500 r/min(离心半径 16 cm)离心 10 min,留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  及 HLA-DR 水平。取大鼠肠黏膜组织进行苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理改变。

**1.4 数据分析:**应用 SPSS 16.0 软件对数据进行分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异符合正态分布者采用  $t$  检验,不符合正态分布者进行方差齐性检验,方差齐性者采用校正  $t$  检验,方差不齐者采用非参数检验;计数资料用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IL-1 变化(表 1):**制模后 2 h 模型组和四逆汤组 IL-1 水平较正常对照组显著升高(均  $P < 0.01$ )。在实验全过程中,模型组 IL-1 于制模后 48 h 达到高峰,随后逐渐下降;而四逆汤组于制模后 12 h 达到高峰,随后逐渐下降,且两组制模后 72 h 止均未回归到正常水平(均  $P < 0.01$ )。制模后 12 h 起,四逆汤组 IL-1 水平明显低于模型组(均  $P < 0.01$ )。

**2.2 IL-6 变化(表 1):**制模后 2 h 模型组和四逆汤组 IL-6 水平明显高于正常对照组(均  $P < 0.01$ )。随着时间延长,模型组和四逆汤组于制模后 12 h 达到第 1 个高峰,随后轻度下降,于 48 h 再次升高达到第 2 个高峰,随后再次下降,但两组在实验过程中均未回到正常水平(均  $P < 0.01$ )。制模后 12 h 起,四逆汤组 IL-6 水平均明显低于模型组(均  $P < 0.01$ )。

**2.3 IL-10 变化(表 1):**在实验过程中,模型组 IL-10 水平呈逐渐下降趋势;而四逆汤组 IL-10 水平于制模后 12 h 短暂下降,随后逐渐上升,至 48 h 接近正常对照组水平( $P > 0.05$ )。制模后 12 h 起,四

表 1 四逆汤对脓毒症大鼠各时间点 IL-1、IL-6、IL-10、TNF-α、HLA-DR 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	动物数	IL-1 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	HLA-DR (μg/L)
正常对照组		6	1.09 ± 0.47	20.85 ± 0.85	124.01 ± 7.89	15.50 ± 2.68	1.32 ± 0.20
模型组	制模后 2 h	6	2.47 ± 0.14 <sup>a</sup>	62.52 ± 2.12 <sup>a</sup>	86.66 ± 6.12 <sup>a</sup>	46.66 ± 2.14 <sup>a</sup>	4.86 ± 0.15 <sup>a</sup>
	制模后 12 h	6	3.31 ± 0.16 <sup>a</sup>	91.39 ± 1.55 <sup>a</sup>	50.16 ± 5.73 <sup>a</sup>	54.11 ± 2.34 <sup>a</sup>	4.43 ± 0.11 <sup>a</sup>
	制模后 24 h	6	4.03 ± 0.11 <sup>a</sup>	63.10 ± 1.21 <sup>a</sup>	38.83 ± 2.60 <sup>a</sup>	77.30 ± 2.42 <sup>a</sup>	4.26 ± 0.12 <sup>a</sup>
	制模后 48 h	6	4.07 ± 0.10 <sup>a</sup>	82.51 ± 1.49 <sup>a</sup>	17.92 ± 1.96 <sup>a</sup>	83.37 ± 3.79 <sup>a</sup>	2.74 ± 0.16 <sup>a</sup>
	制模后 72 h	6	3.16 ± 0.12 <sup>a</sup>	70.58 ± 1.36 <sup>a</sup>	19.74 ± 2.40 <sup>a</sup>	68.49 ± 4.19 <sup>a</sup>	2.27 ± 0.12 <sup>a</sup>
四逆汤组	制模后 2 h	6	2.48 ± 0.11 <sup>a</sup>	62.55 ± 1.46 <sup>a</sup>	86.52 ± 8.44 <sup>a</sup>	24.46 ± 2.54 <sup>ab</sup>	4.85 ± 0.17 <sup>a</sup>
	制模后 12 h	6	2.98 ± 0.12 <sup>ab</sup>	73.00 ± 2.38 <sup>ab</sup>	71.61 ± 2.35 <sup>ab</sup>	48.52 ± 1.21 <sup>ab</sup>	4.41 ± 0.13 <sup>a</sup>
	制模后 24 h	6	2.18 ± 0.11 <sup>ab</sup>	48.63 ± 2.24 <sup>ab</sup>	92.00 ± 2.17 <sup>ab</sup>	32.72 ± 2.01 <sup>ab</sup>	4.33 ± 0.11 <sup>a</sup>
	制模后 48 h	6	2.18 ± 0.10 <sup>ab</sup>	64.68 ± 1.68 <sup>ab</sup>	109.09 ± 4.77 <sup>b</sup>	21.59 ± 2.07 <sup>ab</sup>	4.21 ± 0.12 <sup>ab</sup>
	制模后 72 h	6	2.57 ± 0.96 <sup>ab</sup>	42.52 ± 1.55 <sup>ab</sup>	117.27 ± 4.06 <sup>b</sup>	18.59 ± 1.97 <sup>b</sup>	3.80 ± 0.09 <sup>ab</sup>

注:IL-1、IL-6、IL-10 为白细胞介素,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,HLA-DR 为人白白细胞 DR 抗原;与正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组同期比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

逆汤组 IL-10 水平均明显高于模型组(均  $P < 0.01$ )。

**2.4 TNF-α 变化(表 1):**模型组制模后 TNF-α 水平逐渐升高,至 48 h 达到峰值后下降,至 72 h 仍明显高于正常对照组 ( $P < 0.01$ );四逆汤组于制模后 12 h 达到峰值,随后逐渐下降,至 72 h 降到正常对照组水平( $P > 0.05$ )。四逆汤组 TNF-α 水平自制模后 2 h 开始至 72 h 实验结束时均显著低于模型组(均  $P < 0.01$ )。

**2.5 HLA-DR 变化(表 1):**制模后 2 h 模型组与四逆汤组 HLA-DR 表达均达到峰值,随后逐渐下降,至 72 h 实验结束时,两组均未降至正常对照组水平(均  $P < 0.01$ )。制模后 48 h 起,模型组 HLA-DR 表达均显著低于四逆汤组(均  $P < 0.01$ )。

**2.6 肠黏膜病理改变(图 1~2):**HE 染色后,光镜下观察到正常对照组肠黏膜表面光滑,绒毛纤长规整,未见炎性细胞浸润。模型组及四逆汤组制模后 2 h 即出现明显肠黏膜水肿,轻度糜烂,绒毛萎缩,大量炎性细胞浸润。而四逆汤组 12 h 起病理改变逐渐减轻,至 72 h 炎症反应已不明显;而模型组持续炎症损害,至 72 h 肠黏膜受损严重,绒毛萎缩,炎性细胞浸润明显。说明四逆汤对脓毒症大鼠肠黏膜炎症反应有明显的抑制作用和修复作用。

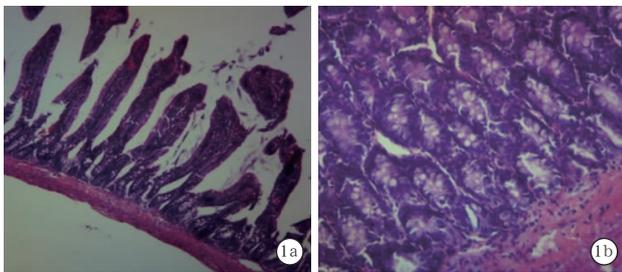


图 1 光镜下观察正常对照组大鼠肠黏膜未见病理改变 a 为高倍放大,b 为低倍放大 HE

### 3 讨论

脓毒症发病的本质是感染导致的过度炎症反应,机体促炎反应与抗炎反应的严重失衡以及免疫功能紊乱发挥了极其重要的作用<sup>[6-8]</sup>。炎症介质的过度表达在脓毒症的发生发展过程中起关键作用。炎症反应的转归取决于促炎介质和抗炎介质的平衡,任何一方取得优势均可造成炎症反应失控,且内环境稳定遭到破坏<sup>[9-11]</sup>。Bone<sup>[12]</sup>研究发现,有相当比例的脓毒症患者存在免疫功能低下。即使炎症反应过度表达的患者,在其病程的不同阶段也可出现不同程度的免疫功能低下,甚至免疫麻痹。脓毒症最危险的因素是免疫抑制或免疫麻痹,CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR 表达下降被认为是脓毒症免疫抑制或免疫麻痹的重要标志<sup>[13-16]</sup>。Volk 等<sup>[17]</sup>研究发现,CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR 表达率  $< 30\%$  即可认为存在免疫抑制甚至免疫麻痹,并对预测预后有意义。多因素分析显示,HLA-DR 水平降低可以作为预测脓毒症死亡的独立因素,并且较简化急性生理学评分 II (SAPA II) 和序贯器官衰竭评分(SOFA)更可靠<sup>[18]</sup>。

本研究结果显示,四逆汤对脓毒症大鼠 IL-1 及 TNF-α 均表现出明显的抑制作用,均呈先上升后下降的趋势。四逆汤对 IL-6 的过度释放亦有一定的抑制作用,两组 IL-6 变化均呈“双峰型”波动,应用四逆汤后 IL-6 的总体分泌水平明显下降。两组 IL-10 自制模后 2 h 均缓慢下降,但模型组 IL-10 呈持续下降趋势;而在四逆汤组自制模后 12 h 起呈持续缓慢上升趋势,至 48 h 接近正常对照组水平。提示四逆汤对脓毒症大鼠 IL-10 表达水平具有显著的提升作用。然而,四逆汤具体通过何种机制调节炎症反应和抗炎反应的失衡状态,目前尚不清楚。探讨其机制可能为:四逆汤通过降低单核细胞表面核转录

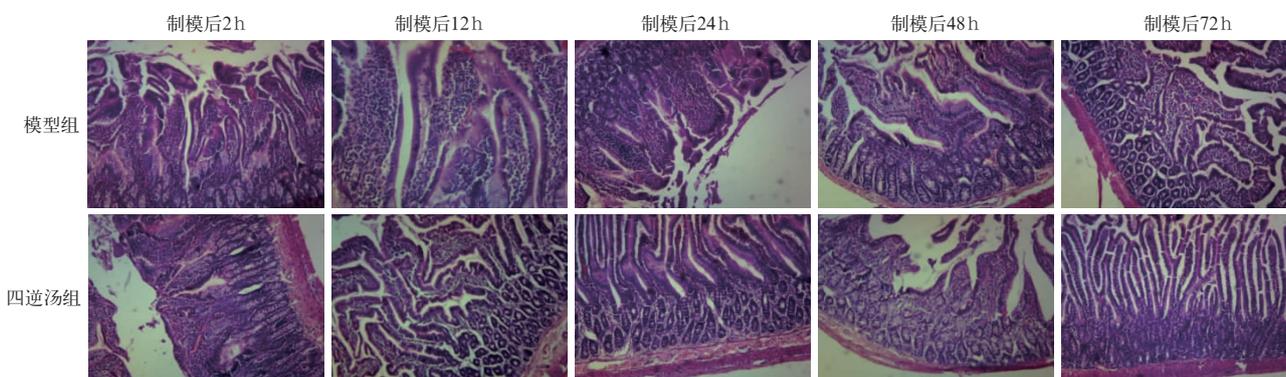


图2 光镜下观察模型组和四逆汤组大鼠制模后各时间点肠黏膜病理改变 制模后2h,模型组和四逆汤组肠黏膜均有明显炎性细胞浸润,绒毛受损严重;随时间延长,四逆汤组炎性细胞浸润较模型组明显减轻,小肠黏膜绒毛修复较模型组更完整 HE 高倍放大

因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)过度表达,减少胞质内NF- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)浓度,从而下调I $\kappa$ B激酶活性<sup>[19-20]</sup>,通过抑制NF- $\kappa$ B活性与相应蛋白水平的表达,从而有效下调机体过度的炎症反应,以减轻全身炎症反应。这与目前研究发现的IL-10可通过抑制NF- $\kappa$ B的活性,抑制炎症因子的合成与释放,包括TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6等众多前炎症细胞因子的结果<sup>[21-24]</sup>是一致的。同时,IL-10作为一个抗炎因子,对脓毒症所致免疫麻痹的形成亦有非常重要的作用<sup>[25]</sup>。

以上结果表明,在脓毒症早期,机体促炎介质即大量释放,抗炎介质受到抑制,形成“瀑布样”级联反应。四逆汤可通过抑制促炎因子大量释放,提升抗炎因子的表达,通过对炎症失衡状态的双向调节作用,从而减轻全身炎症反应,阻止脓毒症的进一步进展。同时也提示,控制脓毒症进一步发展不是单纯抑制或促进某一炎症因子的表达和释放,而应该是调控促炎反应和抗炎反应的动态平衡,从而避免过度的炎症反应<sup>[26-27]</sup>。

在本研究中,脓毒症模型动物处于严重的过度炎症反应和免疫麻痹状态。四逆汤组HLA-DR下降速度较慢,提示四逆汤能够缓解HLA-DR表达水平降低的程度和趋势。其机制可能为:四逆汤对脓毒症的炎症失衡状态具有双向调节作用,使过度炎症反应逐渐恢复到一个相对平衡的状态,炎症反应状态的相对稳定,促进了免疫功能的恢复,HLA-DR表达水平的下降趋势得到缓解和改善。提示运用中医温阳思想以四逆汤治疗脓毒症,可能通过调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能进行防御反应<sup>[28]</sup>,通过调控促炎反应与抗炎反应的失衡状态,从而避免主要器官功能受累,促进机体正常生理功能的恢复,调节免疫功能,并改善其预后<sup>[29-32]</sup>。

本研究观察到脓毒症动物制模后出现明显肠黏

膜水肿,绒毛萎缩,炎性细胞浸润;而四逆汤组自制模后12h开始肠黏膜损伤程度逐渐减轻,至72h炎症反应已不明显,提示四逆汤灌胃治疗对脓毒症大鼠肠道炎症反应具有明显的抑制作用和良好的修复作用。其机制可能为:四逆汤通过改善并降低内毒素所致的胃肠道微血管通透性,减轻肠壁水肿,降低肠黏膜通透性,抑制肠道细菌移位和内毒素的吸收,通过改善微循环障碍,影响炎症介质的释放及其效应,修复肠绒毛,抑制并减轻肠黏膜炎症反应<sup>[33-35]</sup>。

综上所述,四逆汤具有下调血清中促炎因子IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达,并上调抗炎因子IL-10表达的双向调节作用,因此可以认为,四逆汤能直接影响脓毒症的炎症反应和免疫应答反应。四逆汤的这种抑制促炎介质的过度释放、促进抗炎介质的表达,以及增强单核细胞表达其抗原呈递功能的作用,提升了HLA-DR表达水平,使机体的炎症反应和抗炎反应尽可能处于一种动态平衡中,且调节机体的免疫功能使之维持在更高活性的状态,有助于抑制脓毒症的发展。

#### 参考文献

- [1] Moore LJ, Moore FA, Jones SL, et al. Sepsis in general surgery: a deadly complication [J]. Am J Surg, 2009, 198(6): 868-874.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [3] Marik PE. Surviving sepsis: going beyond the guidelines [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 17.
- [4] Carney DE, Matsushima K, Frankel HL. Treatment of sepsis in the surgical intensive care unit [J]. Isr Med Assoc J, 2011, 13(11): 694-699.
- [5] 商李超, 郁保生. 四逆汤的药理作用研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(11): 1333-1335.
- [6] Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data [J]. Crit Care, 2009, 13(1): R28.

- [7] Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis[J]. Health Technol Assess, 2012, 16(7):1-186.
- [8] Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells [J]. J Vet Intern Med, 2012, 26(3):457-482.
- [9] Matsuda A, Jacob A, Wu R, et al. Novel therapeutic targets for sepsis: regulation of exaggerated inflammatory responses[J]. J Nippon Med Sch, 2012, 79(1):4-18.
- [10] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis [J]. Immunobiology, 2012, 217(6):616-621.
- [11] 李文亮, 张锦. 脓毒症休克患者免疫细胞变化与疾病演变及预后关系的研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 430-432.
- [12] Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. Ann Intern Med, 1996, 125(8):680-687.
- [13] 闫素英. 脓毒症早期诊断的预警指标 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(3):185-188.
- [14] 姚咏明, 栾樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(9):517-519.
- [15] 宁辰飞, 任延波. 单核细胞人白细胞 DR 抗原表达的意义及与脓毒症的关系 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(8):507-509.
- [16] 陈明祺, 王醒. 脓毒症患者免疫功能障碍研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 32(3):357-360.
- [17] Volk HD, Reinke P, Döcke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis' [J]. Chem Immunol, 2000, 74: 162-177.
- [18] Fumeaux T, Pugin J. Is the measurement of monocytes HLA-DR expression useful in patients with sepsis? [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(8):1106-1108.
- [19] Yorek MA, Dunlap JA. Effect of increased concentration of D- glucose or L-fucose on monocyte adhesion to endothelial cell monolayers and activation of nuclear factor-kappaB [J]. Metabolism, 2002, 51(2):225-234.
- [20] Guha M, Bai W, Nadler JL, et al. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways[J]. J Biol Chem, 2000, 275(23):17728-17739.
- [21] Tabary O, Muselet C, Escotte S, et al. Interleukin-10 inhibits elevated chemokine interleukin-8 and regulated on activation normal T cell expressed and secreted production in cystic fibrosis bronchial epithelial cells by targeting the IκB kinase alpha/beta complex [J]. Am J Pathol, 2003, 162(1):293-302.
- [22] 傅兰君, 余晨, 龚德华, 等. 白细胞介素-10 及人白细胞 DR 抗原对连续性肾脏替代治疗危重患者预后的判断作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(3):140-144.
- [23] 李忠旺, 邱俏檬, 孙琦, 等. 血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4 及核转录因子-κB 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(1):24-27.
- [24] 蒋丽. 大黄对脓毒症大鼠核因子-κB 活化的抑制作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6):364-367.
- [25] Shubin NJ, Monaghan SF, Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis[J]. Contrib Microbiol, 2011, 17:108-124.
- [26] 马兵, 夏照帆. 促/抗炎性细胞因子对外科脓毒症效应机制的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(41):2943-2947.
- [27] 郑贵军, 李银平. 组织因子和组织因子途径抑制物与脓毒症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2):126-128.
- [28] 张玉想, 李宏山, 马朋林. 脓毒症早期大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴超微结构变化与功能的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(5):286-289.
- [29] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11):643-644.
- [30] 肖艳, 朱瑛莹, 郭力恒. 运用《内经》理论论益气扶正在脓毒症中的作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 175-176.
- [31] 陈明祺, 鲁俊, 蒋华, 等. 中医“阳气”理论与温阳思想在脓毒症治疗中的意义[J]. 中国中医急症, 2013, 22(2):216-217, 247.
- [32] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2013, 25(4): 219-223.
- [33] 韩磊, 任爱民. 脓毒症胃肠功能损伤机制及保护修复的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(5):314-317.
- [34] 韩磊, 任爱民, 王红, 等. 中药复方通腑颗粒及其组分对脓毒症大鼠肠黏膜机械屏障的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2):91-94.
- [35] 李兰, 陈立, 黄瑞峰, 等. 直肠滴入通腑理肺汤对严重脓毒症/多器官功能障碍综合征患者胃肠功能调节作用的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4):209-212.

(收稿日期:2013-11-28)

(本文编辑:李银平)

## ·科研新闻速递·

### 舒巴坦联合亚胺培南或多黏菌素 E 或替加环素 在耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌脓毒症实验模型中的疗效

近几年,多重耐药鲍曼不动杆菌已成为院内感染的一种重要病原体,而且针对其治疗的选择也十分有限。近期,土耳其埃尔吉耶斯大学研究人员采用耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌诱发脓毒症模型,评价舒巴坦联合多黏菌素 E 或替加环素或亚胺培南的疗效。研究人员向小鼠腹腔注射鲍曼不动杆菌制备脓毒症模型,细菌接种后 2 h 腹腔注射抗菌药物,于 24、48、72 h 处死小鼠,取肺、肝、心和脾脏组织进行培养,肺和肝组织匀浆后分别检测每克组织的菌落数,比较肺和肝脏的细菌清除率。结果显示:单独应用亚胺培南并不能降低组织中细菌数量,而单用其他抗菌药物则能降低细菌数量;舒巴坦与亚胺培南联合应用能减少肺和肝脏细菌数量,而舒巴坦与多黏菌素 E 或舒巴坦与替加环素联合应用对细菌数量无显著作用。与单独应用亚胺培南比较,亚胺培南与舒巴坦联合应用能表现出较好的杀菌活性。因此,研究人员认为,舒巴坦与多黏菌素 E 或舒巴坦与替加环素联合应用不增加这些抗菌药物的疗效。

孟祥熙, 胡森, 编译自《Chemotherapy》, 2014, 59(5): 325-329