

·综述·

一氧化碳在急性肺损伤中的研究进展

蒋磊 赵鸣雁 康凯

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是基于肺部功能严重障碍的临床综合征。很多病理生理性因素能导致 ALI 的发生,肺部或其他器官的缺血/再灌注(I/R)、肺炎、胃内容物误吸、全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、创伤、高氧应激和机械通气都是 ALI 的始动因素。其中大多数患者并不是死于低氧血症,而是多器官功能衰竭(MOF)^[1]。

在过去 10 年里,尽管开展了广泛的研究,以及在重症治疗方面有了很大的进步,但 ALI/ARDS 的发病率和病死率仍然较高,需要进一步探索和改进新的治疗策略。气体分子一氧化碳(CO)在多个器官(包括肺)中具有抗炎、抗凋亡、抗增生以及血管舒张的特性^[2]。CO 作为血红素氧合酶(HO)催化代谢的一种产物,在 HO-1 介导的细胞保护作用中扮演了重要的角色。在过去几年里,低浓度 CO 一度成为研究热点,大量研究已经证实,CO 在很多动物和细胞应激模型中能够起到保护作用,故本文对 CO 在 ALI 方面的研究进展进行综述。

1 CO 在 I/R 诱导肺损伤中的作用

在 I/R 损伤发生以前给予 CO,能够在各种细胞株和器官内起到明显的保护效应^[3]。同样,在肺部 I/R 模型中,缺血前 CO 吸入能够明显减轻肺损伤,表现在炎症细胞迁移、细胞因子和水肿形成的减少^[4]。

在一系列模型中,人们研究了介导 CO 保护效应的机制。Chin 等^[5]使用 RAW 264.7 巨噬细胞、人类单核细胞株 THP-1 以及 I/R 小鼠模型进行了体内外实验,分别证实 CO 预处理限制了炎症反应。其中单独给予 CO 预处理能够短暂显著增加线粒体内活性氧(ROS)成分,快速启动和活化低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),上调抗凋亡和抗炎基因的表达,如转化生长因子- β (TGF- β)。

Zhang 等^[6]发现 CO 在肺部 I/R 损伤中具有保护作用,并且探究了可能参与其中的其他信号通路,证实 CO 能间接通过 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)的磷酸化,减少天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的促凋亡活性,甚至明确了 p38 α 同型体和上游的 MAPK 激酶 3 能够直接干扰细胞死亡受体 Fas/Fas 配体,下调 caspase-3、-8、-9 的表达和上调 Bcl-2 而起到抗凋亡的作用。还有研究使用原代大鼠肺动脉内皮细胞,评价了转录因子 3(STAT3)在缺氧到再氧合过程中的作用,而对于具有抗凋亡特性的细胞因子和生长因子的表达来说,STAT3 是一个重要的信号分子^[7]。在此模型

中,15 $\times 10^{-6}$ CO 暴露能够增强 STAT3 的活性,通过增强磷酸肌醇-3 激酶/Akt 和 p38MAPK 信号途径介导的转录因子结合,减少 Fas 表达和 caspase-3 活性,表明抗凋亡信号与 p38MAPK 信号转导密切相连。

Fujita 等^[8]证实了另一个可能的途径,在 I/R 期间,应用 1 000 $\times 10^{-6}$ CO 显著增加了小鼠的存活率,减轻了肺损伤。这可能是因为下调了纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的表达和纤维素的分泌,说明 CO 在 I/R 期间能够抑制纤溶系统。在另一个 I/R 损伤模型中也获得了相似的结果,CO 预处理能减少小鼠肺部纤维素聚集,归咎于 PAI-1 的减少。PAI-1 是纤溶系统的一个关键抑制剂,CO 在单核细胞中激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),继而抑制 PAI-1 的诱导,最终减少纤维素的沉积。

2 CO 在脓毒症诱导 ALI 中的作用

脓毒症时 CO 具有抗炎、抗氧化和抗凋亡效应,进而防止肺损伤^[9]。在脂多糖(LPS)输注 1 h 前,给予 250 $\times 10^{-6}$ CO 预处理能够产生显著的抗炎反应,明显减轻小鼠或猪的肺损伤^[10]。在实验中,CO 预处理能使血清中促炎因子减少,如白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),以及增加抗炎介质的表达,如 IL-10^[11],其中下调 TNF- α 和 IL-1 β 能减轻肺损伤^[12]。另外,CO 预处理能够阻止 LPS 诱导肺脏内皮细胞表达产生细胞黏附分子-1,继而抑制中性粒细胞向肺脏的迁移^[10]。徐丽等^[13]最近证实 CO 也能通过减少炎症因子高迁移率蛋白 B1(HMGB1)来减轻脓毒症诱导的肺损伤。Lee 等^[14]最新研究证实 CO 能够同时增强细胞自噬和细菌吞噬,起到对抗脓毒症的作用,继而保护器官。

很多研究揭示了这些发现的潜在机制和信号通路。热休克反应的诱导可能是脓毒症时 CO 介导保护作用的一个信号通路,应激诱导热休克蛋白(HSP)如 HO-1、HSP70 或 HSP90 能够产生保护效应,同时能被 CO 上调表达。在大鼠体内实验中,CO 能上调 HSP70,继而防止 LPS 诱导的细胞损害和肺损伤^[15]。在大鼠模型中,CO 能上调 HO-1 的表达,减轻 LPS 诱导的肺损伤^[16-17]。同时有研究证实,HO-1 能够减轻双氧水引起的 II 型肺泡上皮细胞氧化应激损伤^[18]。本课题组最近研究发现,通过 HO-1 的诱导和内源性 CO 的产生,能上调血管调节蛋白(TM)和活化蛋白 C(APC)的表达,减少 ALI 时的血栓形成,起到肺保护的作用^[19-20]。而在脓毒症时,增加 APC 能改善凝血功能,达到对抗脓毒症和减轻器官损伤的目的^[21-22]。最近研究发现,NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体的过度激活,促进 IL-1 β 和 IL-18 等细胞因子的释放,加重了脓毒症诱导的肺损伤,预先诱导 HO-1 和增加内源性 CO 则能够抑制 NLRP3 炎性体的活性,起到保护的作用^[23]。然而相反的是,

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.018

基金项目:国家自然科学基金(81171785);黑龙江省自然科学基金(ZJY0704-02)

作者单位:150001 黑龙江,哈尔滨医科大学第一临床医学院 ICU

通信作者:赵鸣雁,Email:mingyan1970@126.com

Bernardini 等^[24]用 LPS 处理猪主动脉内皮细胞,预先给予 CO 反而下调了 HO-1 和 HSP70 的表达。在此项研究中,细胞损伤能诱导应激蛋白,而 CO 很可能抑制了这种细胞损伤,这种作用大于 CO 通过激活热休克反应介导的抗炎反应。鉴于这些数据,热休克反应在脓毒症诱导肺损伤中参与了 CO 介导的保护作用,其确切机制仍然不清楚。CO 要么直接诱导 HSP,要么通过抑制细胞应激来减少 HSP 的表达,取决于这些研究所使用的实验模型。

有一些研究也探究了 CO 与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的相互作用。与 HO-1 催化产生 CO 类似的是,iNOS 的表达上调能够增加内源性 NO 的产生,而且在 CO/HO 和 NO/NOS 系统之间存在着大量的反馈机制。对于用 LPS 诱导的大鼠脓毒症模型,CO 吸入能导致肺部 iNOS 表达和 NO 释放的减少,而下调 iNOS 则能起到细胞保护和组织保护的作用^[25-26]。这具有特别的意义,因为 ROS 的形成和核转录因子 κ B (NF- κ B)都参与 iNOS 的调节,意味着 CO 介导的信号转导可能会影响到 NF- κ B 的转导通路。

CO 的另一分子机制通路是 CO 能抑制早期生长反应元件 -1(Egr-1)的基因表达,在几种 ALI 模型中,抑制此促炎蛋白能够产生良好的疗效^[27]。在 LPS 处理的猪主动脉内皮细胞中,CO 能下调 Egr-1 的表达,可能归因于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)的表达增加^[24];同样该机制在失血性休克诱导肺损伤中也得到了验证^[28]。在这方面,Bilban 等^[29]进行了一项研究,在 LPS 灌注 1 h 前给予 250×10^{-6} CO 预处理,16 h 后 CO 基本上抑制了肺损伤,其中 CO 导致了 ROS 的生成,上调了 PPAR- γ 的表达,最终 Egr-1 受到了抑制,消除了肺损伤。

对 LPS 处理的人类单核细胞株 THP-1 细胞进行基因芯片分析发现,运用 250×10^{-6} CO 能阻断 NF- κ B 抑制因子 α (I κ B- α)的磷酸化和降解,继而抑制促炎因子 NF- κ B 的信号转导^[30]。Sarady 等^[31]进行的另一项研究也提供了相似的结果,在 RAW 264.7 巨噬细胞中,通过阻断 I κ B- α 磷酸化和降解,减低 NF- κ B 的结合活性,进而下调粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的表达。说明 CO 的抗炎活性可能与促进 NF- κ B 信号转导的下调相关,抑制 NF- κ B 上游的 I κ B- α 磷酸化和降解,可能是 CO 通过 NF- κ B 介导信号转导的一个关键步骤,也是有效保护肺损伤的关键机制之一^[32-33]。杨运彩等^[34]使用下肢 I/R 诱导的肺损伤模型也证实了 CO 通过该机制减轻了肺损伤。

脓毒症时 MAPK 和 Akt 的特异性调节也介导了 CO 的作用机制。在 LPS 处理的 THP-1 细胞中,运用 250×10^{-6} CO 能上调 p38MAPK、细胞外信号调节激酶 1/2 和 Akt。Kim 等^[15]研究显示,CO 诱导 HSP70 的表达是通过 p38 β MAPK 信号介导的,提示 p38 β MAPK 信号转导在 CO 介导的保护作用中很重要。而且除 p38MAPK 信号转导外,其他的 MAPK 激酶也在 CO 介导的保护作用中显示出了重要性。Morse 等^[35]进行了体内实验,在 LPS 诱导的脓毒症期间,观察到 CO 能下调 MAPK c-Jun N-末端激酶(JNK)的表达,下游转录因子活化

蛋白-1(AP-1)受到 JNK 的重要调节,JNK 的磷酸化能激活 AP-1,因而促进核转位和随后的靶基因转录。该研究发现 CO 能减少 AP-1 的激活,CO 可降低 JNK/AP-1 通路的活性,减少炎症介质的释放。

3 CO 在高氧诱导肺损伤中的作用

在治疗低氧性呼吸衰竭时,吸入高浓度氧往往是治疗所必需的。不幸的是,这样会增加 ROS 的产生,诱导细胞死亡(凋亡或坏死),使促炎介质释放和炎性细胞向肺部迁移,最终导致肺损伤^[36]。有研究显示,减少 ROS 的产生能限制肺损伤^[37-38]。Otterbein 等^[39]进行了关于 CO 治疗高氧性肺损伤的第一项研究。研究人员将大鼠暴露于接近 100%氧的环境中,分别再给予或不给予 250×10^{-6} CO 处理,CO 治疗基本上能增加存活率。通过分析高氧处理 56 h 后的肺损伤,作者发现 CO 吸入能减少肺水肿形成、胸腔积液、蛋白渗出、中性粒细胞迁移、细胞凋亡和纤维素沉积。这些结果说明 CO 能限制高氧引起的凋亡和炎症反应。但在 CO 处理高氧暴露大鼠时,Clayton 等^[40]的研究未发现 CO 有任何的保护效应,不过他们发现, 200×10^{-6} 和 500×10^{-6} 的 CO 能减少肺水,说明 CO 至少能起到部分作用。

为了探究 CO 的潜在机制,Otterbein 课题组^[41]采用小鼠和人肺泡上皮细胞进行了后续的研究,发现 CO 在高氧肺损伤中的肺保护作用是通过 MAPK 激酶 3/p38 β MAPK 信号通路介导的。其中小鼠高氧暴露达 72 h 后给予 250×10^{-6} CO 吸入,除了能够增加小鼠存活率外,还能够诱导肺组织中的 p38 β MAPK 和上游的 MAPK 激酶 3。通过运用 MAPK 激酶 3 敲除小鼠或者使用 p38 抑制剂 SB203580,发现 CO 对高氧环境中小鼠的这些作用被逆转,说明 MAPK 激酶 3/p38 β MAPK 在其中扮演了重要的角色。另一项在鼠科肺内皮细胞中进行的研究发现,CO 在高氧时能够通过抑制 ROS 的产生、阻断 caspase-3、-8、-9 激活和调节线粒体凋亡途径,从而起到抗凋亡效应^[42]。在这方面,CO 能够明显影响线粒体抗凋亡 Bcl-2 相关蛋白的激活,Bcl 家族能调节线粒体相关的凋亡途径,并由抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-XL)和促凋亡蛋白(Bax、Bid、Bad)构成。研究显示,在高氧期间,CO 吸入能抑制 Bid 激活和 Bax 表达及 Bax 的线粒体转位,而且 Bcl-XL 和 Bax 的相互作用是增加的,因而阻止了促凋亡信号^[43]。Lee 等^[44]也提出一个新机制,即 CO 在高氧情况下通过自噬途径抑制了 ROS 的产生,从而起到保护作用。

4 CO 在呼吸机相关性肺损伤(VILI)中的作用

在过去几年里,运用 CO 治疗 VILI 已逐渐成为实验研究的热点。Dolinay 等^[45]首先报道了 CO 通气的保护效应,其在机械通气前 1 h 静脉注射单剂量的 LPS,造成通气前的肺损伤,再用 250×10^{-6} CO 处理大潮气量(26 mL/kg)通气的大鼠 4 h。虽然通气本身能加重 LPS 诱导的肺损伤,但 CO 通气能显著减少肺部损害的组织学表现、TNF- α 的表达和支气管肺泡腔内的细胞释放,同时能上调抗炎因子 IL-10 的表达。近年来发现机械牵张除了物理因素直接作用外,其促炎作用也是 VILI 的发病机制之一^[46]。Faller 等^[47]发现在通气 1 h

前给予吸入 CO 起不到保护 VILI 的作用,而在通气后 3~5 h 给予 CO 吸入则能起到减轻 VILI 的作用。赵文静和胡伟伟^[48]研究发现,在大鼠 VILI 模型中使用血红素类似物 hemin 产生内源性 CO,能够起到抗炎、抗氧化的作用,继而减轻肺损伤。在另一项 Ghosh 等^[49]的研究中,使用 LPS 或者油酸灌注的方法造成通气前的肺损伤,却没有发现 CO 在 VILI 小鼠模型中有任何的保护作用。通气时给予 100%氧浓度的 9~10 mL/kg 潮气量持续 3~4 h,同时给予或不给予 500×10^{-6} CO 吸入,虽然通气的增加中性粒细胞聚集、总蛋白释放、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 2(MIP-2)分泌,但 CO 吸入并未能对这些指标产生影响。

与本综述提及的其他损伤模型一样,最近有研究已经试着去明确其中的信号通路和潜在的保护机制。在机械通气期间,使用 CO 能增加肺组织中 p38 MAPK 激活,抑制 p38MAPK 则能逆转 CO 的保护效应,提示 CO 是通过 p38MAPK 信号通路介导了肺保护。前面提及的 CO 能够诱导 HSP、HO-1 或 HSP70 的机制似乎在 VILI 的保护效应中没有起到主要作用,说明 CO 在机械通气时增加 HSP 表达的作用是有限的。小窝蛋白 -1(即细胞膜穴样内陷内的隐窝蛋白,caveolin-1)能直接介导 CO 的保护作用,而隐窝蛋白及 caveolin-1 在内皮细胞通透性、炎症信号转导和细胞牵拉效应方面起着关键性作用。CO 调节抗炎蛋白 PPAR- γ 和具有促炎特性的 Egr-1,能减少 VILI 的发生。例如 CO 能抑制机械通气对 Egr-1 的诱导,多半可能是通过上调 PPAR- γ 来完成的。最近的研究证实,Egr-1 信号通路在 VILI 的进展中扮演了重要的角色,提示抑制 Egr-1 可能是 CO 在机械通气期间介导保护效应的关键机制。

5 结 论

总而言之,CO 吸入能够减少或者防止 ALI。在 I/R、脓毒症、高氧或者 VILI 中,CO 吸入能够产生明显的抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗增生效应。潜在的机制包括 MAPK (特别是 p38 蛋白)、Akt、NF- κ B、AP-1、PPAR- γ 、Egr-1、caveolin-1、caspase 和 Bcl-2 信号通路,还有 HIF- α 的激活、热休克反应的诱导或纤溶系统的作用也可能参与了 CO 介导的信号通路。但 CO 保护 ALI 的分子通路以及这些通路之间的相互作用并没有完全揭示清楚,并且 CO 的临床运用数据还非常有限,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] 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)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 706-710.
- [2] Ryter SW, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: novel therapeutic strategies in critical care medicine [J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(12): 1485-1494.
- [3] 郭鑫, 顾小萍, 张兢, 等. 血红素氧合酶-1/一氧化碳在高动力循环大鼠肝脏缺血/再灌注肺损伤中的保护作用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2009, 30(1): 15-19.
- [4] Sahara H, Shimizu A, Setoyama K, et al. Carbon monoxide reduces pulmonary ischemia-reperfusion injury in miniature swine [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(6): 1594-1601.
- [5] Chin BY, Jiang G, Wegiel B, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization by carbon monoxide results in cytoprotective preconditioning [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(12): 5109-5114.
- [6] Zhang X, Shan P, Alam J, et al. Carbon monoxide modulates Fas/Fas ligand, caspases, and Bcl-2 family proteins via the p38alpha mitogen-activated protein kinase pathway during ischemia-reperfusion lung injury [J]. J Biol Chem, 2003, 278(24): 22061-22070.
- [7] Zhang X, Shan P, Alam J, et al. Carbon monoxide differentially modulates STAT1 and STAT3 and inhibits apoptosis via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and p38 kinase-dependent STAT3 pathway during anoxia-reoxygenation injury [J]. J Biol Chem, 2005, 280(10): 8714-8721.
- [8] Fujita T, Toda K, Karimova A, et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis [J]. Nat Med, 2001, 7(5): 598-604.
- [9] 索晓华, 丁春华, 谭家庆, 等. 内源性一氧化碳对感染性休克大鼠器官保护作用及机制研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(5): 306-310.
- [10] Mazzola S, Forni M, Albertini M, et al. Carbon monoxide pretreatment prevents respiratory derangement and ameliorates hyperacute endotoxic shock in pigs [J]. FASEB J, 2005, 19(14): 2045-2047.
- [11] 许兵, 刘少华, 马可, 等. 吸入一氧化碳对内毒素性急性肺损伤大鼠肺组织 TNF- α 和 IL-10 表达的影响及意义 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2006, 26(8): 690-692, 724.
- [12] 白静慧, 丁环, 蒋雷, 等. 槲皮素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α /白细胞介素-1 β 的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 293-295.
- [13] 徐丽, 鲍红光, 张勇, 等. 外源性一氧化碳释放分子对脓毒症大鼠肺组织高迁移率族蛋白 B1 表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(7): 2981-2985.
- [14] Lee S, Lee SJ, Coronata AA, et al. Carbon monoxide confers protection in sepsis by enhancing beclin 1-dependent autophagy and phagocytosis [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 432-442.
- [15] Kim HP, Wang X, Zhang J, et al. Heat shock protein-70 mediates the cytoprotective effect of carbon monoxide: involvement of p38 beta MAPK and heat shock factor-1 [J]. J Immunol, 2005, 175(4): 2622-2629.
- [16] 刘少华, 马可, 许兵, 等. 一氧化碳吸入对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 生理学报, 2006, 58(5): 483-489.
- [17] 刘少华, 马可, 许兵, 等. 一氧化碳吸入对急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡的影响及其机制 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(5): 329-332.
- [18] 王宇辉, 陈森, 吴艳, 等. 血红素加氧酶-1 对大鼠 II 型肺泡上皮细胞凋亡及水通道蛋白-1 表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 351-355.
- [19] Fei D, Meng X, Kang K, et al. Heme oxygenase-1 modulates thrombomodulin and activated protein C levels to attenuate lung injury in cecal ligation and puncture-induced acute lung injury mice [J]. Exp Lung Res, 2012, 38(4): 173-182.
- [20] Fei D, Meng X, Zhao M, et al. Enhanced induction of heme oxygenase-1 suppresses thrombus formation and affects the protein C system in sepsis [J]. Transl Res, 2012, 159(2): 99-109.
- [21] 李银平, 郑贵军, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6): 361-364.
- [22] 王洪霞, 何新飏, 宋诗铎. 蛋白 C 基因 -1654C/T 和 -1641A/G 位点多态性与严重脓毒症的关系研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 463-466.
- [23] Luo YP, Jiang L, Kang K, et al. Hemin inhibits NLRP3 inflammasome activation in sepsis-induced acute lung injury, involving heme oxygenase-1 [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 24-32.

- [24] Bernardini C, Zannoni A, Bacci ML, et al. Protective effect of carbon monoxide pre-conditioning on LPS-induced endothelial cell stress[J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(2):219-224.
- [25] Sarady JK, Zuckerbraun BS, Bilban M, et al. Carbon monoxide protection against endotoxic shock involves reciprocal effects on iNOS in the lung and liver[J]. FASEB J, 2004, 18(7):854-856.
- [26] 朱海云, 郑贵军, 李银平, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠低氧诱导因子-1 α 及其靶基因诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 96-98.
- [27] Copland IB, Kavanagh BP, Engelberts D, et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(9):1051-1059.
- [28] Kawanishi S, Takahashi T, Morimatsu H, et al. Inhalation of carbon monoxide following resuscitation ameliorates hemorrhagic shock-induced lung injury[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(1):3-10.
- [29] Bilban M, Bach FH, Otterbein SL, et al. Carbon monoxide orchestrates a protective response through PPARgamma [J]. Immunity, 2006, 24(5):601-610.
- [30] Chhikara M, Wang S, Kern SJ, et al. Carbon monoxide blocks lipopolysaccharide-induced gene expression by interfering with proximal TLR4 to NF-kappaB signal transduction in human monocytes[J]. PLoS One, 2009, 4(12):e8139.
- [31] Sarady JK, Otterbein SL, Liu F, et al. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in macrophages [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27(6):739-745.
- [32] 左祥荣, 曹权, 阙军, 等. 白藜芦醇对内毒素性急性肺损伤小鼠核转录因子- κ B 及炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(1): 16-19.
- [33] 路小光, 战丽彬, 刘伟光, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺组织 Toll 样受体 4/ 核转录因子- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(1): 14-17.
- [34] 杨运彩, 周君琳, 黄新莉, 等. 一氧化碳释放分子对肢体缺血-再灌注所致肺损伤的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(1): 43-47.
- [35] Morse D, Pischke SE, Zhou Z, et al. Suppression of inflammatory cytokine production by carbon monoxide involves the JNK pathway and AP-1[J]. J Biol Chem, 2003, 278(39):36993-36998.
- [36] 黄栋, 方芳, 许峰. 高氧所致氧化应激状态下肺泡上皮细胞 Toll 样受体的表达及其功能研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 645-649.
- [37] 任文霞, 弓清梅, 赵鹰, 等. 胆红素对大鼠急性肺损伤形成过程中氧自由基以及 caspase-3 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(2): 293-296.
- [38] 石海梅, 周华成, 贾雅蕊, 等. 氢气对失血性休克大鼠急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 347-350.
- [39] Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury [J]. Am J Physiol, 1999, 276(4 Pt 1):L688-694.
- [40] Clayton CE, Carraway MS, Suliman HB, et al. Inhaled carbon monoxide and hyperoxic lung injury in rats [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281(4):L949-957.
- [41] Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, et al. MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury [J]. Am J Pathol, 2003, 163(6):2555-2563.
- [42] Wang X, Wang Y, Lee SJ, et al. Carbon monoxide inhibits Fas activating antibody-induced apoptosis in endothelial cells [J]. Med Gas Res, 2011, 1(1):8.
- [43] Wang X, Wang Y, Kim HP, et al. Carbon monoxide protects against hyperoxia-induced endothelial cell apoptosis by inhibiting reactive oxygen species formation [J]. J Biol Chem, 2007, 282(3): 1718-1726.
- [44] Lee SJ, Ryter SW, Xu JF, et al. Carbon monoxide activates autophagy via mitochondrial reactive oxygen species formation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(4):867-873.
- [45] Dolinay T, Szilasi M, Liu M, et al. Inhaled carbon monoxide confers antiinflammatory effects against ventilator-induced lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(6):613-620.
- [46] 傅威, 毛璞, 张容, 等. 机械牵张对人肺动脉内皮细胞中细胞因子及细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 484-488.
- [47] Fallar S, Foeckler M, Strosing KM, et al. Kinetic effects of carbon monoxide inhalation on tissue protection in ventilator-induced lung injury[J]. Lab Invest, 2012, 92(7):999-1012.
- [48] 赵文静, 胡伟伟. 血红素加氧酶-1 表达对大鼠呼吸机相关性肺损伤的作用及机制研究[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(7): 410-413.
- [49] Ghosh S, Wilson MR, Choudhury S, et al. Effects of inhaled carbon monoxide on acute lung injury in mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005, 288(6):L1003-1009.

(收稿日期:2013-12-09) (本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

多发伤后多器官功能衰竭的流行病学特点及危险因素

多器官功能衰竭(MOF)是严重创伤后早期存活患者后期致死、致残的主要因素,加强对 MOF 的防治可能会改善患者的预后。德国维登贺德克大学研究人员对德国创伤注册数据库中的病例进行了回顾性分析,旨在了解多发伤后 MOF 的流行病学和危险因素。研究对象为 2002 年至 2011 年收住于重症监护病房(ICU)中的创伤患者[损伤严重度评分(ISS) ≥ 16 分]。结果显示,共有 31 154 例患者被纳入这项研究中,其中 10 201 例患者(32.7%)发生了 MOF;2002 年至 2011 年,患者的总病死率逐年下降(2002 年 18.1%,2011 年 15.3%, $P<0.001$),MOF 发生率逐年上升(2002 年 24.6%,2011 年 31.5%, $P<0.001$),但 MOF 患者的病死率逐年下降(2002 年 42.6%,2011 年 33.3%, $P<0.001$),MOF 死亡患者的存活时间减少了近 2 d(2002 年 11 d,2011 年 8.9 d, $P<0.001$)。严重创伤后发生 MOF 的独立危险因素包括年龄、ISS、头部简明损伤定级(AIS)评分为 3 分或更高、胸部 AIS 评分为 3 分或更高、男性、格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 8 分、大量输血、剩余碱 <-3 mmol/L、入院时收缩压 <90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和凝血功能障碍。因此研究人员认为,在这 10 年中,多发伤患者的病死率持续下降,伴随 MOF 患者病死率降低,然而 MOF 的发生率显著增加,因此,多发伤后发生的 MOF 仍然是 ICU 中的一个挑战。

孟祥熙, 罗红敏, 编译自《J Trauma Acute Care Surg》, 2014, 76(4):921-928