

血管生成素 2 在 EV71 感染性肺水肿中的作用研究

齐志江 李志 郝东 王涛 高福泉 宁方玉 夏永富 王晓芝

【摘要】 目的 观察肠道病毒 71 型(EV71)感染性肺水肿患儿的临床特点及血管生成素 2(Ang-2)的变化,探讨 Ang-2 与肺水肿发生的关系。方法 前瞻性序贯收集 2011 年 5 月至 2013 年 9 月滨州医学院附属医院重症监护病房(ICU)的 EV71 感染性肺水肿患儿(肺水肿组)和 EV71 感染无肺水肿患儿(非肺水肿组)各 20 例,以同期年龄、性别匹配的 20 例择期腹股沟疝手术婴幼儿作为对照组。收集患儿入 ICU 时的生命体征、血常规、生化、胸片、脑脊液检查等资料;取严重肺水肿患儿的肺水和血清,检测总蛋白、白蛋白、Ang-2 水平[酶联免疫吸附试验(ELISA)]及其肺水/血清比值。结果 肺水肿组死亡 9 例,非肺水肿组均存活。EV71 感染患儿体温、心率、血压、白细胞计数(WBC)、血糖、肌酸激酶同工酶(CK-MB)均较对照组不同程度升高,白蛋白、氧合指数均不同程度降低。与非肺水肿组比较,肺水肿组心率、血糖、WBC 升高更为显著[心率(次/min): 181 ± 31 比 146 ± 19 , $t=3.397$, $P=0.003$; 血糖(mmol/L): 14.9 ± 9.8 比 6.3 ± 1.5 , $t=2.793$, $P=0.012$; WBC($\times 10^9/L$): 22.1 ± 9.8 比 10.2 ± 3.6 , $t=3.579$, $P=0.002$],白蛋白及氧合指数(PaO_2/FiO_2)下降更为显著[白蛋白(g/L): 33.6 ± 5.9 比 42.7 ± 2.9 , $t=3.258$, $P=0.004$; PaO_2/FiO_2 (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 142 ± 76 比 396 ± 39 , $t=3.927$, $P=0.000$]。非肺水肿组和肺水肿组脑脊液压力均明显升高,有核细胞数正常或轻中度升高,以单核细胞为主,蛋白含量正常。肺水肿组血清 Ang-2 水平[236.17(167.63, 366.65) ng/L]较对照组[19.67(8.72, 33.68) ng/L]及非肺水肿组[23.46(13.28, 46.77) ng/L]明显升高(均 $T=210$, 均 $P=0.000$)。采集了 8 例严重肺水肿患儿的肺水,其中总蛋白、白蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、Ang-2 均升高,肺水/血清总蛋白比值分别为 0.67、1.33、1.12、0.72、0.84、0.73、1.09、1.24,肺水/血清白蛋白比值分别为 0.72、1.64、0.84、0.87、1.06、0.92、1.12、1.48,肺水/血清 LDH 比值分别为 2.33、4.45、2.89、3.61、3.40、3.72、3.37、4.13,肺水/血清 Ang-2 比值分别为 0.98、1.10、1.17、1.05、1.20、0.92、1.03、1.17。结论 EV71 感染性肺水肿患儿肺水中富含蛋白,且血清及肺水中均高表达 Ang-2, Ang-2 可能参与肺部血管渗漏、肺水肿的发病过程。

【关键词】 血管生成素 2; 肺水肿; 肠道病毒 71 型

The exploration of the role of angiotensin-2 in pulmonary edema induced by EV71 infection Qi Zhi Jiang, Li Zhi, Hao Dong, Wang Tao, Gao Fuquan, Ning Fangyu, Xia Yongfu, Wang Xiaozhi. Department of Critical Care Medicine, Binzhou Medical College Affiliated Hospital, Binzhou 256603, Shandong, China
Corresponding author: Wang Xiaozhi, Email: hxicuwxz@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinic character of pulmonary edema (PE) induced by enterovirus 71 (EV71) and the change in angiotensin-2 (Ang-2), and to explore the correlation between Ang-2 and PE. **Methods** Twenty consecutive infants with PE induced by EV71 admitted to intensive care unit (ICU) of Binzhou Medical College Affiliated Hospital from May 2011 to September 2013 were prospectively enrolled in PE group; 20 infants with similar age infected by EV71 without PE and hospitalized in ICU were enrolled as non-PE group; and 20 similar age infants suffering from selective inguinal hernia operation were served as control group. Data of infants with or without PE were collected including vital signs, complete blood count, blood biochemistry tests, chest X-ray and cerebrospinal fluid at ICU admission. Pulmonary edema liquid and serum were collected from infants suffered from severe PE by tracheal intubation. Total protein, albumin and Ang-2 [enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)] were determined and those of pulmonary edema liquid/serum (P/S) ratio were calculated. **Results** Nine infants with PE died, and all of infants without PE survived. Body temperature, heart rate, blood pressure, white blood cell count (WBC), blood sugar and MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) in EV71 infection infants were higher than those in controls, and albumin and oxygenation index (PaO_2/FiO_2) were lowered. Heart rate, blood sugar and WBC of infants with PE were significantly higher than those of infants without PE [heart rate (bpm): 181 ± 31 vs. 146 ± 19 , $t=3.397$, $P=0.003$; blood sugar (mmol/L): 14.9 ± 9.8 vs. 6.3 ± 1.5 , $t=2.793$, $P=0.012$; WBC ($\times 10^9/L$): 22.1 ± 9.8 vs. 10.2 ± 3.6 , $t=3.579$, $P=0.002$], and serum albumin and PaO_2/FiO_2 of infants with PE were significantly lower [albumin (g/L): 33.6 ± 5.9 vs. 42.7 ± 2.9 , $t=3.258$, $P=0.004$; PaO_2/FiO_2 (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 142 ± 76 vs. 396 ± 39 , $t=3.927$, $P=0.000$]. Cerebrospinal fluid pressure was significantly elevated in both non-PE and PE groups, the number of nucleated cells were normal or mildly to moderately elevated, most were mononuclear cells, and protein

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.007

基金项目:山东省自然科学基金(Y2008C163);山东省“泰山学者”岗位基金资助

作者单位:256603 山东,滨州医学院附属医院重症医学科 通信作者:王晓芝,Email:hxicuwxz@163.com

content were normal. Ang-2 levels of infants with PE [236.17 (167.63, 366.65) ng/L] was higher than that of control infants [19.67 (8.72, 33.68) ng/L] and infants without PE [23.46 (13.28, 46.77) ng/L, both $T=210$, both $P=0.000$]. Pulmonary edema liquid was collected from 8 infants with severe PE. Total protein, albumin, lactate dehydrogenase (LDH) and Ang-2 in severe PE infants were elevated. Total protein of P/S ratio was 0.67, 1.33, 1.12, 0.72, 0.84, 0.73, 1.09, 1.24, albumin of P/S ratio was 0.72, 1.64, 0.84, 0.87, 1.06, 0.92, 1.12, 1.48, LDH of P/S ratio was 2.33, 4.45, 2.89, 3.61, 3.40, 3.72, 3.37, 4.13, and Ang-2 of P/S ratio was 0.98, 1.10, 1.17, 1.05, 1.20, 0.92, 1.03, 1.17, respectively. **Conclusions** Pulmonary edema liquid of infants with PE induced by EV71 infection is rich of protein, and Ang-2 level rises in serum and pulmonary edema liquid. Ang-2 may involve in pulmonary vascular leak and development of PE.

[Key words] Angiotensin-2; Pulmonary edema; Enterovirus 71

肺水肿为肠道病毒 71 型(EV71)感染患儿死亡的主要原因^[1],患儿多于肺水肿出现 24 h 内死亡^[2]。目前认为肺水肿性质为神经源性肺水肿(NPE)^[2-6],而其发生机制仍不清楚。血管生成素 2(Ang-2)为近年来发现的与血管渗漏和急性肺损伤(ALI)发生密切相关的因子^[7]。本研究将观察 EV71 感染患儿肺水肿的临床特点及血清 Ang-2 的变化,探讨 Ang-2 与肺水肿发生的关系,为进一步认识 EV71 感染性肺水肿的发生机制提供新的资料。

1 对象与方法

1.1 患儿来源以及分组

1.1.1 患儿来源及临床表现:所有病例均为 2011 年 5 月至 2013 年 9 月本院集中收治的山东省滨州市重症手足口病患儿。EV71 感染诊断符合国家卫生部 2008 年《肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008 年版)》^[8]的标准,并参照 2011 年国家卫生部颁发的 EV71 感染重症病例临床救治专家共识,将处于心肺功能衰竭前期或衰竭期的患儿作为重症监护病房(ICU)的收入标准。

心肺功能衰竭前期临床表现为心率、呼吸增快,出冷汗、皮肤花纹、四肢发凉,血压、血糖、外周白细胞计数(WBC)升高,心脏射血分数可异常。

心肺功能衰竭期临床表现为心动过速(个别患儿心动过缓),呼吸急促,口唇紫绀,咳粉红色泡沫痰或血性液体,持续血压降低或休克。

EV71 感染患儿出现肺部湿啰音、胸片示肺部弥漫性渗出和(或)气道内粉红色痰液/血性痰为肺水肿患儿^[5]。

1.1.2 分组:前瞻性序贯收集此期间入住 ICU 的 EV71 感染性肺水肿患儿 20 例作为肺水肿组;从未发生肺水肿的 169 例患儿中顺序选取年龄、性别匹配的 20 例作为非肺水肿组。以本院同期年龄、性别匹配的 20 例择期腹股沟疝手术婴幼儿作为对照组。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患儿家属知情同意。

1.2 治疗及检测指标和方法:所有患儿入 ICU 后立

即给予人免疫球蛋白抗病毒、甲基泼尼松龙冲击、甘露醇脱水降颅压及对症治疗;严重肺水肿患儿经口气管插管正压通气并使用吸痰管收集肺水。记录患儿的生命体征、肺部体征、血常规、血生化、血气分析、胸片等资料,检测脑脊液压力、有核细胞数及蛋白。留取非肺水肿患儿入院时常规检测剩余血清,留取腹股沟疝患儿术前体检废弃血清,血清及肺水均置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存备测。血清及肺水中 Ang-2 含量采用酶联免疫吸附试验(ELISA),操作按试剂盒(美国 Santa Cruz 公司)说明书要求进行。

1.3 统计学分析:年龄、体温、心率、血压,血 WBC、白蛋白、血糖、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、肌酸激酶同工酶(CK-MB),脑脊液压力、有核细胞数及蛋白等符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对 t 检验进行比较。Ang-2 浓度等非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$] 表示,各组之间采用非参数检验 Mann-Whitney 和 Wilcoxon signed rank 比较。性别等计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料:共收集 EV71 感染重症患儿 189 例,其中 20 例发生肺水肿(有 9 例死亡);169 例未发生肺水肿患儿均痊愈。

2.1.1 性别、年龄(表 1):肺水肿组与非肺水肿组均为男性 12 例,女性 8 例;两组患儿年龄差异均无统计学意义($t = -0.698, P = 0.987$)。

2.1.2 心率、血压(表 1):EV71 感染患儿心率、血压均较对照组患儿明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。肺水肿组心率较非肺水肿组增快明显($t = 3.397, P = 0.003$)。20 例肺水肿患儿入 ICU 时 16 例血压升高,4 例血压明显降低;非肺水肿组血压均升高。

2.1.3 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (表 1):所有 EV71 感染患儿的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均低于对照组,以肺水肿组降低有统计学差异($t = 4.566, P = 0.000$)。肺水肿组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显低于非肺水肿组($t = 3.927, P = 0.000$)。肺水肿组机械通气前 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$)

的 9 例患儿均于 24 h 内死亡; PaO₂/FiO₂>200 mmHg 的 11 例患儿中 9 例痊愈, 2 例生命体征稳定后自动出院。

2.2 实验室检查结果

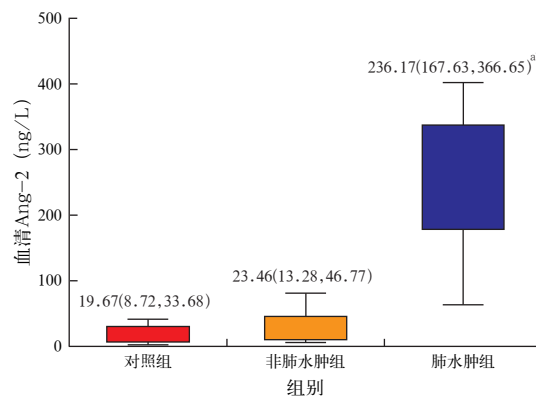
2.2.1 脑脊液(表 1):EV71 感染患儿均表现为脑脊液压力明显升高;有核细胞数正常或轻中度升高,以单核细胞为主;蛋白含量正常。

2.2.2 血生化(表 1):与非肺水肿组比较,肺水肿组血糖和 WBC 均明显升高($t_1=2.793, P_1=0.012; t_2=3.579, P_2=0.002$),血清白蛋白水平明显降低($t=3.258, P=0.004$);CK-MB 在肺水肿组轻度升高,但与非肺水肿组比较差异无统计学意义($t=1.883, P=0.087$)。

2.2.3 肺水中的生化指标及血清 Ang-2 结果

2.2.3.1 肺水(表 2):共收集了 8 例严重肺水肿患儿肺水肿原液,其中总蛋白、白蛋白及乳酸脱氢酶(LDH)含量均高,肺水/血清总蛋白比值均>0.65,肺水/血清白蛋白比值均>0.70。

2.2.3.2 血清 Ang-2(图 1):非肺水肿组血清 Ang-2 水平与对照组比较差异无统计学意义($T=64.5, P=0.221$);肺水肿组 Ang-2 水平明显高于非肺水肿组($T=210, P=0.000$)和对照组($T=210, P=0.000$)。



注:EV71 为肠道病毒 71 型,Ang-2 为血管生成素 2;与对照组比较,^a $P<0.01$;与肺水肿组比较,^b $P<0.01$

图 1 EV71 感染性肺水肿患儿入院时血清 Ang-2 水平明显升高

2.2.4 X 线胸片检查:EV71 感染性肺水肿患儿表现为双侧肺水肿或一侧较另一侧严重的肺水肿,肺部渗出病变通常变化较迅速,心影大小均大致正常。

3 讨论

本研究发现,EV71 感染患儿肺水中富含蛋白和 Ang-2,Ang-2 与血管通透性增高有关,结合目前文献报告 EV71 感染性肺水肿无确切肺循环压增高证据^[5],因此,毛细血管通透性升高可能为 EV71 感染导致肺水肿的重要机制。

表 1 肺水肿组与非肺水肿组 EV71 感染患儿入院时的临床特征比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	体温 ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性						
对照组	20	12	8	13.0 \pm 5.5	36.7 \pm 0.3	110 \pm 13	84 \pm 6	48 \pm 5	10.1 \pm 1.3
非肺水肿组	20	12	8	13.7 \pm 5.2	38.6 \pm 0.7 ^a	146 \pm 19 ^a	104 \pm 13 ^a	62 \pm 23 ^a	10.2 \pm 3.6
肺水肿组	20	12	8	13.2 \pm 4.3	39.1 \pm 1.2 ^a	181 \pm 31 ^{bc}	106 \pm 27 ^a	70 \pm 15 ^a	22.1 \pm 9.8 ^{bc}

组别	例数	白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	CK-MB (U/L, $\bar{x} \pm s$)	脑脊液压力 (kPa, $\bar{x} \pm s$)	脑脊液有核细胞数 ($\times 10^6/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	脑脊液蛋白 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
非肺水肿组	20	42.7 \pm 2.9	6.3 \pm 1.5	396 \pm 39	39.7 \pm 10.3	1.78 \pm 0.36	63 \pm 37	213 \pm 74
肺水肿组	20	33.6 \pm 5.9 ^{bc}	14.9 \pm 9.8 ^{bcd}	142 \pm 76 ^{bc}	48.1 \pm 12.3 ^a	2.03 \pm 0.30	79 \pm 71	269 \pm 62

注:EV71 为肠道病毒 71 型, WBC 为白细胞计数, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, CK-MB 为肌酸激酶同工酶; 1 mmHg=0.133 kPa; 与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与非肺水肿组比较,^c $P<0.01$,^d $P<0.05$;空白代表无此项

表 2 8 例 EV71 感染性严重肺水肿患儿入院时肺水生化指标及 Ang-2 水平分析

例序	总蛋白 (g/L)	肺水/血清 总蛋白比值	白蛋白 (g/L)	肺水/血清 白蛋白比值	LDH (U/L)	肺水/血清 LDH 比值	Ang-2 (mg/L)	肺水/血清 Ang-2 比值
例 1	40.0	0.67	27.9	0.72	1 363.4	2.33	157.89	0.98
例 2	87.5	1.33	39.9	1.64	1 490.6	4.45	441.43	1.10
例 3	56.8	1.12	29.5	0.84	1 140.9	2.89	392.73	1.17
例 4	47.1	0.72	30.8	0.87	1 035.1	3.61	348.75	1.05
例 5	50.4	0.84	29.6	1.06	1 102.3	3.40	297.12	1.20
例 6	42.8	0.73	28.4	0.92	1 267.4	3.72	196.72	0.92
例 7	62.4	1.09	31.2	1.12	1 235.6	3.37	246.63	1.03
例 8	78.3	1.24	38.6	1.48	1 467.7	4.13	402.63	1.17

注:EV71 为肠道病毒 71 型, Ang-2 为血管生成素 2, LDH 为乳酸脱氢酶

目前认为 EV71 感染性肺水肿的性质为 NPE。而 NPE 发生机制是与肺静水压升高还是与血管通透性升高有关存在较大争议。肺循环压监测表明,大多数 NPE 患者肺动脉楔压无明显增高^[9]。Wu 等^[5]对 5 例 EV71 感染性肺水肿患儿的研究发现,4 例患儿体循环血压升高,而通过 Swan-Ganz 导管监测肺循环压力显示,所有患儿的肺动脉楔压正常或轻度升高(13~16 mmHg)。心脏超声也显示,即使射血分数降低的患儿,肺动脉压力也无明显升高^[2]。本组临床资料也显示, EV71 感染性肺水肿患儿均有心动过速,大部分患儿有血压升高等交感神经系统兴奋表现,但心肌酶学正常,胸片显示心影正常,强心、利尿以及正压通气等救治措施均效果不佳,临床表现不支持为静水压增高性肺水肿。因此,血管渗漏可能为肺水肿发生的重要机制。有关 NPE 的报道中多数肺水中富含蛋白,静水压增高导致的肺水与血清总蛋白比值多小于 0.60,而白蛋白比值多小于 0.70^[10]。本研究结果显示,肺水与血清总蛋白比值均大于 0.65,而白蛋白比值均大于 0.70,支持血管渗漏的推论。

EV71 感染性肺水肿患儿尸检报告显示:中枢神经系统充血、水肿,血管周围及脑膜淋巴细胞浸润,脑干组织广泛神经元退变;而肺组织充血、水肿,弥漫性肺泡破坏,炎性渗出不明显^[3-4,11]。此外文献报道, EV71 感染性肺水肿患儿心肌组织无明显炎症反应及心肌细胞坏死^[4,12]。说明 EV71 感染导致肺水肿与心脏损伤关系不大。

目前研究表明, EV71 感染性肺水肿患儿血清白细胞介素(IL-6、IL-10、IL-13)和 γ -干扰素(IFN- γ)水平明显升高^[13-14],抗炎治疗有利于危重型手足口病病情的缓解^[15],此外 EV71 抗原特异性辅助性 T 细胞 2(Th2)反应活性增加常预示患儿预后不佳^[16],说明 EV71 感染患儿有明显的全身炎症反应。而粒细胞集落刺激因子(GCM)及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)明显升高的患儿更易发生呼吸衰竭^[17],这提示肺水肿的形成可能有促炎因子的参与。Ang-2 被证实与血管通透性升高密切相关^[7,18-19],以血管渗漏为主要病理生理基础的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)病变中,Ang-2 与血管外肺水及疾病的发生、预后密切相关^[20-21]。给脓毒症模型动物静脉注射或转基因表达 Ang-2 天然拮抗剂血管生成素 1,可减轻肺水肿^[22-23],改善存活率。目前与血管通透性相关的因子如血管内皮生长因子(VEGF)等的靶向治疗均未能明显改善 ARDS 模型动物肺部渗出及存活率^[24-26];而体外实验中血管生成素 1 可拮抗常见的

细胞因子包括 VEGF、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、凝血酶、组胺等引起的血管通透性增加^[27-30]。鉴于血管生成素家族与血管渗漏密切相关,我们推断 Ang-2 在 EV71 感染性肺水肿患儿血清中可能呈高表达现象。故本研究检测了 Ang-2 在 EV71 感染患儿血清及肺水中的表达,发现肺水肿组血清中 Ang-2 表达量较非肺水肿组和对照组均明显升高,后两者比较则无差异;而肺水中 Ang-2 含量与其血清含量相似或偏高,表明随着 EV71 感染患儿病情由心肺功能衰竭前期进展为心肺功能衰竭期,Ang-2 表达逐渐升高,并参与了肺水肿的形成。

总之,以上众多研究表明,Ang-2 的表达升高会导致肺内皮细胞间裂隙形成,从而造成蛋白漏出。本研究结果也表明,肺部毛细血管通透性升高可能为 EV71 感染导致肺水肿的重要机制,Ang-2 可能参与 EV71 感染性肺水肿的发生发展。由于 EV71 感染性肺水肿患儿血清中多种炎症因子表达升高,故需要进一步的研究证实肺水及血清中表达升高的 Ang-2 与其他多种炎症因子的关系,及其在 EV71 感染性肺水肿血管渗漏中的作用和影响。

参考文献

- [1] 刘雪雁,张昊,王婉奕,等.手足口病合并神经系统受累 23 例临床分析[J].中国危重病急救医学,2010,22(4):246-247.
- [2] Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 1999, 354(9191):1682-1686.
- [3] 韦丹,李坤雄,陈娥.肠道病毒 71 型脑干脑炎二例尸检报道及文献复习[J].中华儿科杂志,2010,48(3):220-223.
- [4] Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, et al. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia—clinical and pathological characteristics [J]. Med J Malaysia, 2005, 60(3):297-304.
- [5] Wu JM, Wang JN, Tsai YC, et al. Cardiopulmonary manifestations of fulminant enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics, 2002, 109(2): E26.
- [6] 刘涛,姜宝法,牛文柯,等.山东省手足口病死亡患者临床特征及预警指标分析[J].中华预防医学杂志,2013,47(4):333-336.
- [7] Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans[J]. PLoS Med, 2006, 3(3):e46.
- [8] 中华人民共和国卫生部.肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008年版)[J].中国危重病急救医学,2008,20(5):封三.
- [9] Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema [J]. Chest, 1982, 81(3):318-320.
- [10] Fein A, Grossman RF, Jones JG, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema [J]. Am J Med, 1979, 67(1):32-38.
- [11] Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2008, 67(2):162-169.
- [12] 陆敏,孟刚,何耀鑫,等.感染肠道病毒 71 型婴儿 5 例尸检组织病理分析[J].中华病理学杂志,2009,38(2):81-85.
- [13] 谢金纯,林广裕,陆学东,等.手足口病患儿血清细胞因子水平及其与病情的相关性 [J].中华实用儿科临床杂志,2013,28

(10):756-759.

[14] Lin TY, Hsia SH, Huang YC, et al. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3):269-274.

[15] 王喆, 李颖, 任彦, 乌司他丁联合正压通气治疗危重型手足口病患儿临床观察 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(3): 177-178.

[16] Wei R, Xu L, Zhang N, et al. Elevated antigen-specific Th2 type response is associated with the poor prognosis of hand, foot and mouth disease[J]. Virus Res, 2013, 177(1):62-65.

[17] Zhang Y, Liu H, Wang L, et al. Comparative study of the cytokine/chemokine response in children with differing disease severity in enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease [J]. PLoS One, 2013, 8(6):e67430.

[18] Spicer A, Calfee CS. Fixing the leak: targeting the vascular endothelium in sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(6):177.

[19] Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, et al. Angiotensin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314(2):738-744.

[20] van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, et al. Angiotensin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non-septic critically ill patients [J]. Thorax, 2008, 63(10):903-909.

[21] Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al. Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance [J]. Crit Care Med, 2012, 40(6):1731-1737.

[22] Alfieri A, Watson JJ, Kammerer RA, et al. Angiotensin-1 variant reduces LPS-induced microvascular dysfunction in a murine model of sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(5):R182.

[23] McCarter SD, Mei SH, Lai PF, et al. Cell-based angiotensin-1 gene therapy for acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(10):1014-1026.

[24] Nolan A, Weiden MD, Thurston G, et al. Vascular endothelial growth factor blockade reduces plasma cytokines in a murine model of polymicrobial sepsis[J]. Inflammation, 2004, 28(5):271-278.

[25] Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment [J]. Crit Care Med, 1997, 25(7):1095-1100.

[26] Liu M, Slutsky AS. Anti-inflammatory therapies: application of molecular biology techniques in intensive care medicine [J]. Intensive Care Med, 1997, 23(7):718-731.

[27] Jho D, Mehta D, Ahmed G, et al. Angiotensin-1 opposes VEGF-induced increase in endothelial permeability by inhibiting TRPC1-dependent Ca²⁺ influx[J]. Circ Res, 2005, 96(12):1282-1290.

[28] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. J Infect Dis, 2003, 188(4):564-570.

[29] Pizurki L, Zhou Z, Glynn K, et al. Angiotensin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production[J]. Br J Pharmacol, 2003, 139(2):329-336.

[30] Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiotensin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation[J]. Nat Med, 2006, 12(2):235-239.

(收稿日期:2013-10-24)
(本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学综合类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国危重病急救医学	1.465	1	实用医学杂志	6 304	1	中国危重病急救医学	75.2	1
中国疼痛医学杂志	0.904	2	中国全科医学	5 146	2	实用医学杂志	62.0	2
中国全科医学	0.857	3	中国危重病急救医学	3 078	3	中国全科医学	60.5	3
中国医药	0.731	4	中华全科医学杂志	2 778	4	中华急诊医学杂志	45.5	4
中国输血杂志	0.709	5	实用临床医药杂志	2 554	5	中国医药	41.6	5
中华急诊医学杂志	0.697	6	中华急诊医学杂志	2 327	6	中国急救医学	41.2	6
中华全科医学杂志	0.665	7	中国输血杂志	2 325	7	临床误诊误治	41.2	6
实用医学杂志	0.657	8	中国医师进修杂志	2 278	8	中国疼痛医学杂志	40.6	8
中国真菌学杂志	0.607	9	临床和实验医学杂志	2 101	9	中国综合临床	36.3	9
临床输血与检验	0.605	10	中国急救医学	1 890	10	中国临床医学	34.7	10

中国科技信息研究所 2013 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——中西医结合医学类期刊影响因子、总被引频次和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.134	1	现代中西医结合杂志	4 904	1	中国中西医结合杂志	81.4	1
中国中西医结合杂志	0.865	2	中国中西医结合杂志	4 175	2	中西医结合学报	56.4	2
中西医结合学报	0.842	3	中西医结合心脑血管病杂志	2 067	3	现代中西医结合杂志	53.8	3
中国中西医结合肾病杂志	0.528	4	中国中西医结合肾病杂志	1 728	4	中国中西医结合急救杂志	50.1	4
中西医结合肝病杂志	0.522	5	中国中西医结合急救杂志	1 285	5	中国中西医结合消化杂志	36.1	5
中国中西医结合消化杂志	0.475	6	中西医结合学报	1 236	6	世界中西医结合杂志	35.6	6
世界中西医结合杂志	0.410	7	中国中西医结合消化杂志	726	7	中西医结合心脑血管病杂志	33.9	6
中国中西医结合皮肤性病杂志	0.331	8	中西医结合肝病杂志	746	8	中西医结合肝病杂志	32.2	8
中西医结合心脑血管病杂志	0.324	9	中国中西医结合外科杂志	708	9	中国中西医结合肾病杂志	31.0	9
现代中西医结合杂志	0.294	10	世界中西医结合杂志	698	10	中国中西医结合外科杂志	20.6	10