

• 综述 •

胞膜窖及窖蛋白-1 在脓毒症中的作用

刘志永 穆恩 马晓春

胞膜窖 (caveolae) 是 1953 年由 Palade 在电子显微镜下首先发现的, 当时命名为外胞质膜泡, 之后日本科学家 Yamada 将其命名为胞膜窖, 当时对它的研究比较局限, 因此人们对其功能知之甚少。直到 20 世纪 90 年代, 随着胞膜窖的膜蛋白窖蛋白 (CAV) 的发现, 应用分子技术研究其功能才正式开始, 有关胞膜窖的秘密才逐渐被揭示。

1 胞膜窖及 CAV1

胞膜窖是细胞膜上特有的、直径约 60~80 nm 的微小凹陷, 形状类似于开口在上的火山口^[1], 富含胆固醇、鞘磷脂和鞘糖脂, 因此形成一个去垢剂不溶性的膜区域。胞膜窖在膜表面常以分散的小泡形式存在, 但也可平铺、形成管状或融合^[2]。胞膜窖广泛存在于真核细胞, 但是不同组织间其密度存在较大差异, 在内皮细胞、脂肪细胞、血管平滑肌细胞、纤维母细胞和上皮细胞都有大量表达, 而在其他一些细胞如肾近曲小管细胞无表达或无法检测到^[3]。胞膜窖不仅含有特殊的脂质成分, 还含有大量的信号转导分子, 为信号转导提供了作用平台。

CAV 属于嵌膜蛋白质家族成员, 是胞膜窖的标志性分子^[4-5], 自从被发现以来就成为研究胞膜窖的热点。哺乳动物体内包含 3 种 CAV, 即 CAV1、CAV2 和 CAV3。3 种 CAV 分子具有相似的结构和功能, 但具有不同的细胞分布等特征, CAV1 和 CAV2 往往在同一细胞内同时表达, 但不包括骨骼肌细胞; CAV3 主要表达在横纹肌细胞, 其中对 CAV1 的研究最多也最深入^[6]。

CAV1 是一个相对分子质量为 24 000 的蛋白, 具有特殊的结构, 其 N 端和 C 端都朝向胞质侧, 中间具有疏水性的 102~134 位氨基酸残基形成发卡结构, 插入到膜内形成膜内区, 从而将该蛋白链分为两个不同的胞质区。在 N 端部分, 有两个对结构和功能起主要作用的功能域: 一个是临近穿膜区的第 61~101 位氨基酸残基, 称为 CAV 寡聚化功能域, 它是 CAV 单体之间相互作用形成寡聚体的部位^[7]; 另一个是包括在寡聚化功能域之内的第 82~101 位氨基酸残基, 称为窖蛋白绞手架区 (CSD), 它是 CAV 与胞内其他信号分子相互作用的区域^[8], CAV1 的 C 端可被棕榈酰化, N 端可被棕榈酰化或与胆固醇及脂肪酸结合。

CAV1 是胞膜窖的主要构成蛋白, 也是形成胞膜窖的

必备条件, 因此被看作是胞膜窖的标志蛋白。有研究证实, CAV1 基因敲除会造成胞膜窖无法形成^[9-10]; 而在缺乏内源性 CAV 的细胞, CAV1 的表达将促使胞膜窖再形成^[11]。

不同组织中 CAV1 的含量存在显著差异, 既往认为不表达 CAV1 的细胞现在都被发现有少量表达, 而且具有重要的功能, 比如肝细胞^[12]。

目前认为胞膜窖及 CAV 具有四大类功能, 即胞吞作用和吞噬作用、离子通道、参与信号通路和脂类调节。研究发现, CAV1 与许多疾病的发生发展都有密切关系, 如肿瘤、心肺疾病等^[13-15]。近年来, 有文章报道胞膜窖及 CAV 可能参与脓毒症相关病理生理过程的调控并发挥重要作用^[16]。

2 胞膜窖及 CAV1 在脓毒症模型中的作用

应用 CAV 基因敲除小鼠建立脓毒症模型揭示了 CAV 在脓毒症当中的作用。

在盲肠结扎穿孔术 (CLP) 模型中, CAV1 基因敲除小鼠死亡率明显增加, 炎性介质肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-6、IL-1 β) 升高更加明显, 胸腺细胞凋亡增加, 同时对致命菌的清除能力降低, 更易发生菌血症^[17]。增加的炎症反应与降低的细菌清除能力这一看似矛盾的现象可能进一步说明了 CAV1 对这两方面具有调控作用。在肺炎克雷伯菌及鼠伤寒沙门菌所致脓毒症模型中, CAV1 也表现出了类似的保护作用^[16,18]。

Garrean 等^[19]用脂多糖 (LPS) 建立脓毒症模型结果显示, 与野生型小鼠比较, CAV 敲除小鼠肺脏中性粒细胞浸润明显减少, 微血管通透性及水肿程度降低。另一项研究同样应用 LPS 建立脓毒症模型, 结果显示, CAV1 基因敲除小鼠生存时间延长, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 及一氧化氮 (NO) 产生减少, 而肠道通透性没有明显变化^[20]; 类似的还有 Mirza 等^[21]的研究。这些研究结果表明, CAV1 在不同脓毒症模型中可能具有不同的作用, 其机制尚未完全阐明。

3 胞膜窖及 CAV1 与巨噬细胞功能

在脓毒症的发病过程中, 机体的细胞免疫功能紊乱, 除了 T 淋巴细胞、辅助性 T 细胞等细胞数量、功能的改变以外, 单核/巨噬细胞的功能改变也起到了重要作用^[22]。细菌的吞噬清除是机体细胞免疫的重要屏障, 有证据表明胞膜窖及 CAV 参与了这一过程^[23-25], 巨噬细胞通过吞噬作用清除细菌有赖于 CAV1 的存在^[26], 这可能与 CAV1 参与调控和胞吞作用相关的信号分子表达有关, 包括 β 1 整合素、生长因子受体及介导黏附连接的相关分子等^[27-28]。

巨噬细胞可产生 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子, 在脓毒症炎症发生发展过程中发挥重要作用, 而 CAV1 可能是

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.027

基金项目: 辽宁省博士科研启动基金项目 (20111102)

作者单位: 300211 天津市天津医院重症医学科 (刘志永、穆恩); 110001 辽宁沈阳, 中国医科大学附属第一医院重症医学科 (马晓春)

通讯作者: 马晓春, Email: xcma2972@sina.com

其潜在的重要免疫调节分子。2000 年,有学者首先通过反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)观察到鼠原代腹膜巨噬细胞、两种巨噬细胞株(RAW264.7 和 J774.1)存在 CAV1 蛋白及 mRNA 表达,并且极低剂量的 LPS (1.0 ng/L) 刺激就可以明显并且迅速地影响其表达;在 RAW264.7 巨噬细胞中,这种作用表现为下调;而在天然耐受 LPS 的小鼠(C3HeB/FeJ 小鼠),其原代腹膜巨噬细胞则表现为上调,这说明 CAV1 的表达可能与 LPS 信号转导通路有关^[29]。进一步研究证实,在 C3HeB/FeJ 小鼠, LPS 激活的腹膜巨噬细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达水平无明显变化,而 CAV1 表达明显增加,并且主要集中在胞膜窖和 TLR4 相关区域,丝裂素活化蛋白激酶(MAPK) p38 亚型的抑制剂能明显抑制这一作用^[30]。许多实验证实,CAV1 具有炎症调节作用,可明显降低巨噬细胞核转录因子- κ B (NF- κ B) 激活及炎性细胞因子产生^[18,31],而 p38MAPK 抑制剂可明显削弱这一作用,说明 CAV1 发挥作用可能依赖 p38MAPK 信号通路。CAV1 还可与 TLR4 特定定位点直接结合,明显抑制其活性,从而抑制下游信号激活及促炎因子释放^[32]。而特异性敲除 CAV1 基因的巨噬细胞中,TLR4、髓样分化因子 88 (MyD88) 及膜受体 CD14、CD36 表达均明显降低,NF- κ B 激活明显减弱^[26]。说明在巨噬细胞的 LPS 信号调控通路中,CAV1 处于重要的轴心位置。

4 胞膜窖及 CAV1 与内皮细胞通透性

内皮屏障功能障碍被认为是脓毒症病理过程的始动因素^[33]。实验表明,LPS 可诱导内皮细胞骨架重排及应力纤维形成,造成内皮细胞通透性增加^[34],而胞膜窖及 CAV1 可能在此过程中发挥重要作用。

4.1 胞膜窖及 CAV1 与内皮型一氧化氮合酶(eNOS): eNOS 是第一个被发现存在于胞膜窖上的非受体蛋白^[35]。在急性及慢性炎症中,NO 的产生与血管通透性增加、水肿形成等密切相关。在 CAV1 基因敲除小鼠,血管内皮细胞 eNOS 的基础水平提高,NO 生成增加,全身小动脉收缩功能降低^[36-37],血管通透性增加;而 eNOS 抑制剂可以阻止这种通透性的增加^[38]。CAV1 的 CSD 类似肽能与内皮细胞 eNOS 直接结合,并抑制其活性^[39-41];全身应用 CSD 类似肽可以减轻小鼠急性炎症反应及血管渗漏^[41]。提示 CAV1 在 NO 信号通路中具有重要作用,而感染性休克顽固低血压及血管通透性改变是否与此有关尚待研究。

CAV1 还可以通过对肺血管内皮细胞 eNOS 的抑制作用,影响重要信号分子 TLR4 通路中白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 的磷酸化,进而影响 NF- κ B 激活,最终影响先天性免疫反应及炎性肺损伤的发生^[21]。CAV1 可能通过调节 eNOS 表达及 NO 产生,从而影响白细胞黏附^[42]。最近有文献报道,CAV1 除了可与 eNOS 直接结合发挥作用外,可能尚有其他调控方式^[43]。

4.2 胞膜窖及 CAV1 与内皮细胞结构:有学者观察到,CAV1 敲除的内皮细胞间黏附连接大量开放,因此推测 CAV1 是黏附连接组装及维持所必需的。Siddiqui 等^[44]对 CAV1 的可能机制进行了进一步探索:他们从 CAV1 敲除小鼠分离

得到内皮细胞,并证实 CAV1 敲除可导致 eNOS 激活,NO 及过氧亚硝酸盐生成增加,三磷酸鸟苷酶活化蛋白(GAP)的第 1105 位酪氨酸选择性硝基化并失活,导致 RhoA (Rho 蛋白家族成员之一) 激活。而抑制 eNOS 或 RhoA 可以恢复黏附连接并降低 CAV1 小鼠内皮细胞通透性。凝血酶也可诱导 GAP 硝基化,从而导致黏附连接解离,内皮细胞屏障功能减弱^[35],CAV1 磷酸化促使连接间 β -连环蛋白分离可能是其机制之一。说明在内皮细胞间连接的调控方面,CAV1 与 eNOS 有着复杂的相互作用^[44]。另外,TNF- α 刺激鼠肺微血管内皮细胞可导致其通透性增加,而 CAV1 表达下调可以明显增加 Rac1 (Rho 蛋白家族成员之一) 活性并降低内皮通透性,从而对内皮细胞起到保护作用^[45]。此外,用三维电子显微镜已发现胞膜窖与细胞骨架之间有着复杂的相互作用^[46],肌动蛋白丝、微管、中间丝均与胞膜窖存在相互作用^[47-49],因此,胞膜窖可能在重塑内皮细胞形态方面发挥重要作用,但其具体机制尚待进一步研究。

4.3 CAV1 与多糖包被:多糖包被是存在于血管内皮细胞表面的一层网状结构,带有负电荷,由糖蛋白、蛋白聚糖、葡糖氨基聚糖类物质构成,常位于血管腔侧。多糖包被在体内具有多种细胞保护作用^[50],包括:① 调整血管通透性;② 调整白细胞翻滚及黏附;③ 传导切向力导致 NO 释放;④ 抑制凝血发生。有研究表明,胞膜窖在多糖包被调控内皮细胞通透性方面起到决定性作用^[51-52],如透明质酸是多糖包被的重要组成部分及活性分子,它能和跨膜受体 CD44 结合,后者存在于胞膜窖内并受其调控,进一步激活下游蛋白激酶 B (PKB)-T 淋巴瘤转移诱导因子 1 (Tiam1)-Rac1 及膜联蛋白 A2-细丝蛋白 A/B 两条通路,形成皮质肌动蛋白,起到强化细胞间连接的作用。体外实验中,沉默 CAV1 表达或去除胞膜窖会阻断透明质酸介导的内皮细胞 Rac1 激活、皮质肌动蛋白形成,并导致内皮细胞通透性增加^[51]。在动物实验中,LPS 可以导致小鼠肺血管内皮细胞通透性明显增加,高分子质量透明质酸可以起到保护作用,CAV1 基因敲除会阻断这种作用^[52]。

综上所述,广泛存在于多种细胞膜上的胞膜窖及 CAV,作为膜转运系统的重要组成部分,参与了脂质、离子、大分子基因及细菌病毒等的跨膜作用;同时,它们又是连通细胞内外信号的枢纽,是信号转导系统的组装及调控平台。在脓毒症中,胞膜窖及 CAV 可以调控针对致病菌的细胞及体液免疫,同时对内皮细胞骨架、细胞间连接及细胞表面多糖包被也具有重要调控作用,因此可能成为治疗脓毒症的靶点之一,而这个领域还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Schlörmann W, Steiniger F, Richter W, et al. The shape of caveolae is omega-like after glutaraldehyde fixation and cup-like after cryofixation [J]. *Histochem Cell Biol*, 2010, 133 (2): 223-228.
- [2] Shin JS, Gao Z, Abraham SN. Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells [J]. *Science*, 2000, 289 (5480): 785-788.
- [3] Zhuang Z, Marshansky V, Breton S, et al. Is caveolin involved in

- normal proximal tubule function? Presence in model PT systems but absence in situ [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300 (1): F199–206.
- [4] Kurzchalia TV, Dupree P, Parton RG, et al. VIP21, a 21-kD membrane protein is an integral component of trans-Golgi-network-derived transport vesicles [J]. *J Cell Biol*, 1992, 118 (5): 1003–1014.
- [5] Scherer PE, Okamoto T, Chun M, et al. Identification, sequence, and expression of caveolin-2 defines a caveolin gene family [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93 (1): 131–135.
- [6] 张勤勤, 孙润广, 李连启. Caveolae 及其蛋白家族的生物学结构和功能的研究现状 [J]. *北京生物医学工程*, 2011, 30 (2): 215–220.
- [7] Sargiacomo M, Scherer PE, Tang Z, et al. Oligomeric structure of caveolin: implications for caveolae membrane organization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (20): 9407–9411.
- [8] Couet J, Li S, Okamoto T, et al. Identification of peptide and protein ligands for the caveolin-scaffolding domain. Implications for the interaction of caveolin with caveolae-associated proteins [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (10): 6525–6533.
- [9] Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice [J]. *Science*, 2001, 293 (5539): 2449–2452.
- [10] Razani B, Combs TP, Wang XB, et al. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (10): 8635–8647.
- [11] Fra AM, Williamson E, Simons K, et al. De novo formation of caveolae in lymphocytes by expression of VIP21-caveolin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (19): 8655–8659.
- [12] Fernández-Rojo MA, Restall C, Ferguson C, et al. Caveolin-1 orchestrates the balance between glucose and lipid-dependent energy metabolism: implications for liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (5): 1574–1584.
- [13] 于涓瀚, 韦强, 齐凤杰, 等. 窖蛋白-1 在肺癌中的表达及意义 [J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35 (11): 664–668.
- [14] 李静静, 赵建力. 窖蛋白与心血管系统疾病关系的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12 (9): 1124–1126.
- [15] 吕学军, 李玉英, 钱桂生. Caveolin-1 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用进展 [J]. *重庆医学*, 2009, 38 (13): 1660–1661.
- [16] Guo Q, Shen N, Yuan K, et al. Caveolin-1 plays a critical role in host immunity against *Klebsiella pneumoniae* by regulating STAT5 and Akt activity [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42 (6): 1500–1511.
- [17] Feng H, Guo L, Song Z, et al. Caveolin-1 protects against sepsis by modulating inflammatory response, alleviating bacterial burden, and suppressing thymocyte apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (33): 25154–25160.
- [18] Medina FA, de Almeida CJ, Dew E, et al. Caveolin-1-deficient mice show defects in innate immunity and inflammatory immune response during *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection [J]. *Infect Immun*, 2006, 74 (12): 6665–6674.
- [19] Garrean S, Gao XP, Brovkovich V, et al. Caveolin-1 regulates NF- κ B activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (7): 4853–4860.
- [20] de Almeida CJ, Witkiewicz AK, Jasmin JF, et al. Caveolin-2-deficient mice show increased sensitivity to endotoxemia [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10 (13): 2151–2161.
- [21] Mirza MK, Yuan J, Gao XP, et al. Caveolin-1 deficiency dampens Toll-like receptor 4 signaling through eNOS activation [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176 (5): 2344–2351.
- [22] 董月青, 姚咏明. 脓毒症中细胞免疫紊乱的机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2004, 16 (10): 636–638.
- [23] Shin JS, Abraham SN. Cell biology. Caveolae—not just craters in the cellular landscape [J]. *Science*, 2001, 293 (5534): 1447–1448.
- [24] Gadjeva M, Paradis-Bleau C, Priebe GP, et al. Caveolin-1 modifies the immunity to *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (1): 296–302.
- [25] Stuart ES, Webley WC, Norkin LC. Lipid rafts, caveolae, caveolin-1, and entry by Chlamydiae into host cells [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 287 (1): 67–78.
- [26] Tsai TH, Chen SF, Huang TY, et al. Impaired Cd14 and Cd36 expression, bacterial clearance, and Toll-like receptor 4–Myd88 signaling in caveolin-1-deleted macrophages and mice [J]. *Shock*, 2011, 35 (1): 92–99.
- [27] Marchiando AM, Shen L, Graham WV, et al. Caveolin-1-dependent occludin endocytosis is required for TNF-induced tight junction regulation in vivo [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189 (1): 111–126.
- [28] Orlichenko L, Weller SG, Cao H, et al. Caveolae mediate growth factor-induced disassembly of adherens junctions to support tumor cell dissociation [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (19): 4140–4152.
- [29] Lei MG, Morrison DC. Differential expression of caveolin-1 in lipopolysaccharide-activated murine macrophages [J]. *Infect Immun*, 2000, 68 (9): 5084–5089.
- [30] Lei MG, Tan X, Qureshi N, et al. Regulation of cellular caveolin-1 protein expression in murine macrophages by microbial products [J]. *Infect Immun*, 2005, 73 (12): 8136–8143.
- [31] Wang XM, Kim HP, Song R, et al. Caveolin-1 confers antiinflammatory effects in murine macrophages via the MKK3/p38 MAPK pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34 (4): 434–442.
- [32] Wang XM, Kim HP, Nakahira K, et al. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1 [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (6): 3809–3818.
- [33] Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, et al. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (88): 88ps25.
- [34] 毛怡然, 肇冬梅, 马晓春. 肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 278–282.
- [35] Kronstein R, Seebach J, Grossklaus S, et al. Caveolin-1 opens endothelial cell junctions by targeting catenins [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93 (1): 130–140.
- [36] Albinsson S, Shakirova Y, Rippe A, et al. Arterial remodeling and plasma volume expansion in caveolin-1-deficient mice [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 293 (3): R1222–R1231.
- [37] Dubroca C, Loyer X, Retailleau K, et al. RhoA activation and interaction with Caveolin-1 are critical for pressure-induced myogenic tone in rat mesenteric resistance arteries [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73 (1): 190–197.
- [38] Schubert W, Frank PG, Woodman SE, et al. Microvascular hyperpermeability in caveolin-1 (–/–) knock-out mice. Treatment with a specific nitric-oxide synthase inhibitor, L-NAME, restores normal microvascular permeability in Cav-1 null mice [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (42): 40091–40098.
- [39] García-Cardena G, Martasek P, Masters BS, et al. Dissecting the interaction between nitric oxide synthase (NOS) and caveolin. Functional significance of the nos caveolin binding domain in vivo [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (41): 25437–25440.
- [40] Ju H, Zou R, Venema VJ, et al. Direct interaction of endothelial nitric-oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (30): 18522–18525.
- [41] Bucci M, Gratton JP, Rudic RD, et al. In vivo delivery of the caveolin-1 scaffolding domain inhibits nitric oxide synthesis and reduces inflammation [J]. *Nat Med*, 2000, 6 (12): 1362–1367.
- [42] Santizo RA, Xu HL, Galea E, et al. Combined endothelial nitric oxide synthase upregulation and caveolin-1 downregulation decrease leukocyte adhesion in pial venules of ovariectomized female rats [J]. *Stroke*, 2002, 33 (2): 613–616.
- [43] Collins BM, Davis MJ, Hancock JF, et al. Structure-based reassessment of the caveolin signaling model: do caveolae regulate signaling through caveolin-protein interactions? [J]. *Dev Cell*,

- 2012, 23 (1): 11-20.
- [44] Siddiqui MR, Komarova YA, Vogel SM, et al. Caveolin-1-eNOS signaling promotes p190RhoGAP-A nitration and endothelial permeability [J]. J Cell Biol, 2011, 193 (5): 841-850.
- [45] Shao M, Yue Y, Sun GY, et al. Caveolin-1 regulates Rac1 activation and rat pulmonary microvascular endothelial hyperpermeability induced by TNF- α [J]. PLoS One, 2013, 8 (1): e55213.
- [46] Richter T, Floetenmeyer M, Ferguson C, et al. High-resolution 3D quantitative analysis of caveolar ultrastructure and caveola-cytoskeleton interactions [J]. Traffic, 2008, 9 (6): 893-909.
- [47] Stahlhut M, van Deurs B. Identification of filamin as a novel ligand for caveolin-1: evidence for the organization of caveolin-1-associated membrane domains by the actin cytoskeleton [J]. Mol Biol Cell, 2000, 11 (1): 325-337.
- [48] Wickström SA, Lange A, Hess MW, et al. Integrin-linked kinase controls microtubule dynamics required for plasma membrane targeting of caveolae [J]. Dev Cell, 2010, 19 (4): 574-588.
- [49] Nixon SJ, Carter A, Wegner J, et al. Caveolin-1 is required for lateral line neuromast and notochord development [J]. J Cell Sci, 2007, 120 (Pt 13): 2151-2161.
- [50] Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2011, 1 (3): 200-213.
- [51] Singleton PA, Dudek SM, Ma SF, et al. Transactivation of sphingosine 1-phosphate receptors is essential for vascular barrier regulation. Novel role for hyaluronan and CD44 receptor family [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (45): 34381-34393.
- [52] Singleton PA, Mirzapourzadeh T, Guo Y, et al. High-molecular-weight hyaluronan is a novel inhibitor of pulmonary vascular leakiness [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 299 (5): L639-651.

(收稿日期: 2014-11-03)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

基本功能状态可预测多器官功能衰竭危重患者的功能恢复情况

近期英国学者进行了一项研究, 该研究通过调查重症加强治疗病房 (ICU) 中存在多器官功能衰竭 (MOF) 患者的基线人口学特征及临床和功能特点, 来预测评估患者在入院 6 个月和 12 个月后的功能恢复状况。共有 545 例入院时存在 MOF 的患者纳入本研究。研究者使用改良 Rankin 量表和格拉斯哥预后扩展量表对患者出院 6 个月、12 个月后的功能状况进行了前瞻性评估, 并分别与基线状态比较。疾病的严重程度通过入院时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 和简化急性生理学评分 II (SAPS II) 进行评估。结果: 有 266 例患者完成了随访。MOF 存活者从 ICU 出院后 6 个月和 12 个月的功能状态明显改善。入院前功能状态良好、住院时严重程度评分较低、年龄相对较轻等均对 ICU 出院后功能状态的改善产生积极影响。研究者得出结论: 入 ICU 之前患者功能状态水平不仅有助于预测患者长期预后, 也可用于危重患者纳入 ICU 期间和后续的临床治疗计划之中。

喻文, 罗红敏, 编译自《J Crit Care》, 2015-02-26 (电子版)

与多黏菌素联合碳青霉烯类抗菌药物相比, 多黏菌素联合替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症患者病死率更高: 一项多中心前瞻性观察研究

由于目前对泛耐药鲍曼不动杆菌的治疗选择很少, 其对全球重症加强治疗病房 (ICU) 是一种新的威胁。有关以多黏菌素为基础的联合疗法的比较还缺乏前瞻性研究, 为此, 近期中国台湾学者进行了一项前瞻性多中心观察性研究。研究者在泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症患者中比较了多黏菌素联合和碳青霉烯类治疗与多黏菌素联合替加环素治疗两种方案对患者病死率的影响。该研究共纳入在中国台湾 3 家医院 176 例泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症成人患者, 进行前瞻性随访时间为 2010 年至 2013 年。泛耐药鲍曼不动杆菌定义为除多黏菌素和替加环素外对所有类药物均不敏感的鲍曼不动杆菌 (基因型 2)。所有患者在出现菌血症后均进行了最少 48 h 的多黏菌素联合碳青霉烯类或多黏菌素联合替加环素的标准联合治疗方案。研究的主要终点是 14 d 病死率。结果: 在 176 例泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症患者中, 55 例接受标准联合治疗患者的平均年龄为 62 (44~79) 岁, 序贯器官衰竭评分为 9 (5~13) 分, 其中 29 例为多黏菌素联合替加环素治疗, 26 例为多黏菌素联合碳青霉烯类治疗。多黏菌素联合替加环素治疗组与多黏菌素联合碳青霉烯类治疗组 14 d 病死率分别为 35% 和 15% ($P=0.105$), 总住院病死率分别为 69% 和 50% ($P=0.152$); 两组联合治疗达到突破泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症的稳态血药浓度分别为 18% 和 0 ($P=0.059$)。55 例患者中有 11 例患者 (20%) 出现了肾毒性。对年龄、性别、合并症、初始疾病的严重程度、多黏菌素负荷剂量、多种细菌感染及主要感染部位等因素进行调整后, 多黏菌素联合替加环素治疗组 (最小抑菌浓度大于 2 mg/L) 14 d 病死率较多黏菌素联合碳青霉烯类治疗组增高 [风险比=6.93, 95% 可信区间 (95%CI) = 1.61~29.78, $P=0.009$]。研究者据此得出结论: 在泛耐药鲍曼不动杆菌菌血症抗菌药物联合治疗中, 与多黏菌素联合碳青霉烯类抗菌药物比较, 14 d 病死率增加与多黏菌素联合替加环素治疗 (给予替加环素最小抑菌浓度大于 2 mg/L) 相关。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2015-03-19 (电子版)