

程序性坏死特异性抑制剂-1对脓毒症大鼠肝脏单核细胞趋化蛋白-1表达的影响

樊凌华 李振伟 范铮 王勇强

301600 天津市静海区医院重症医学科(樊凌华、李振伟); 300192 天津市第一中心医院重症医学科,天津市急救医学研究所(王勇强); 300070 天津医科大学一中心临床学院(范铮)

通讯作者:王勇强, Email: yongqiangwang1962@sina.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2016.03.014

【摘要】 目的 探讨程序性坏死特异性抑制剂-1(Nec-1)对脓毒症大鼠肝脏单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达的影响及其机制。**方法** 按随机数字表法将48只雄性SD大鼠分为假手术(Sham)组、模型组、Nec-1组,每组16只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症大鼠模型;Sham组仅麻醉、开腹翻动盲肠后关腹,不进行结扎。Nec-1组于制模前30 min尾静脉注射Nec-1溶液1 mg/kg [25 mg Nec-1溶于2.5 mL二甲基亚砜(DMSO)溶剂中];模型组则注射DMSO 0.1 mL/kg。各组分别于制模后即刻(0 h)和8 h取腹主动脉血及肝脏组织,采用全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平;苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察肝组织病理学改变;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)含量;反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肝组织MCP-1 mRNA表达。**结果** 制模后0 h,3组血清ALT、AST、TNF- α 、IL-6及肝脏MCP-1 mRNA表达差异均无统计学意义,肝组织细胞结构正常。制模后8 h,模型组和Nec-1组血清ALT、AST、TNF- α 、IL-6及肝脏MCP-1 mRNA表达均较Sham组明显升高[ALT(U/L):172.35 \pm 21.88、129.67 \pm 18.20比60.04 \pm 11.74,AST(U/L):511.03 \pm 34.92、363.03 \pm 25.25比254.83 \pm 31.04, TNF- α (ng/L):603.96 \pm 24.18、483.87 \pm 26.60比265.74 \pm 15.14, IL-6 (ng/L):975.62 \pm 65.37、712.09 \pm 45.47比310.42 \pm 13.88, MCP-1 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$):7.09 \pm 0.18、5.51 \pm 0.45比0.99 \pm 0.06,均 $P<0.05$];Nec-1组各指标均较模型组明显下降(均 $P<0.05$)。制模后8 h,光镜下模型组可见肝小叶结构破坏、淤血及炎性细胞浸润;而Nec-1组肝组织病理改变较模型组明显减轻。**结论** Nec-1预处理可有效减轻脓毒症大鼠肝脏损伤,减少循环中炎症因子含量及肝脏中MCP-1 mRNA表达,从而减轻炎症对机体的损伤。

【关键词】 脓毒症; 程序性坏死; 程序性坏死特异性抑制剂-1; 单核细胞趋化蛋白-1

基金项目:天津市医药卫生重点攻关项目(14KG101);国家临床重点专科建设项目(2011-873)

The effect of necrostatin-1 on expression of liver monocyte chemotactic protein-1 in septic rats Fan Linghua, Li Zhenwei, Fan Zheng, Wang Yongqiang

Department of Critical Care Medicine, Tianjin Jinghai Hospital, Tianjin 301600, China (Fan LH, Li ZW); Department of Critical Care Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin Institute of Emergency Medicine, Tianjin 300192, China (Wang YQ); Tianjin Medical University First Center Clinical College, Tianjin 300070, China (Fan Z)

Corresponding author: Wang Yongqiang, Email: yongqiangwang1962@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of necrostatin-1 (Nec-1) on the expression of liver monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in septic rats and its mechanism. **Methods** Forty-eight male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham group, model group, and Nec-1 group by randomized digital number method, with 16 rats in each group. The model of sepsis was reproduced by cecal ligation and puncture (CLP). Rats in sham group received anesthesia, and flipping the cecum followed by closure of the abdomen without ligation of the cecum. Rats in Nec-1 group were given 1 mg/kg Nec-1 [25 mg Nec-1 solution dissolved in 2.5 mL of dimethyl sulfoxide (DMSO)] through caudal vein 30 minutes before operation, while the rats in model group were given 0.1 mL/kg of DMSO only. Blood from abdominal aorta and liver tissue in each group were collected at 0 hour and 8 hours after operation. Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were determined with automatic biochemistry analyzer. The pathological changes in liver were observed under light microscope using hematoxylin-eosin (HE) staining. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The MCP-1 mRNA expression in the liver was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** There was no significant differences in the levels of serum ALT, AST,

TNF- α , IL-6 and expressions of liver MCP-1 mRNA at 0 hour among three groups, and the liver cellular structure was normal. At 8 hours, compared with sham group, the expressions of serum ALT, AST, TNF- α , IL-6 and liver MCP-1 mRNA were significantly increased in model group and Nec-1 group [ALT (U/L): 172.35 ± 21.88 , 129.67 ± 18.20 vs. 60.04 ± 11.74 , AST (U/L): 511.03 ± 34.92 , 363.51 ± 25.25 vs. 254.83 ± 31.04 , TNF- α (ng/L): 603.96 ± 24.18 , 483.87 ± 26.60 vs. 265.74 ± 15.14 , IL-6 (ng/L): 975.62 ± 65.37 , 712.09 ± 45.47 vs. 310.42 ± 13.88 , MCP-1 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 7.09 ± 0.18 , 5.51 ± 0.45 vs. 0.99 ± 0.06 , all $P < 0.05$]. Levels of the above parameters in Nec-1 group at 8 hours were significantly decreased compared with those of model group (all $P < 0.05$). Under light microscopy, it was noted that the structure of hepatic lobules was destroyed, with exacerbation of immunocyte infiltration at 8 hours in model group. At 8 hours, it was found that Nec-1 alleviated the pathological damage in Nec-1 group. **Conclusion** Nec-1 can protect the liver of rats with sepsis, lower the expression of serum TNF- α and serum IL-6 and liver MCP-1 mRNA, and obviously reduce the damage of inflammation.

【Key words】 Sepsis; Necroptosis; Necrostatin-1; Monocyte chemotactic protein-1

Fund program: Key Program of Medical and Health Planning Commission of Tianjin (14KG101); National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2011-873)

脓毒症是由感染引起的全身系统性炎症反应,可发展为严重脓毒症和脓毒性休克,是临床危重患者最主要死因^[1]。研究显示,脓毒症模型中可观察到细胞的凋亡和坏死^[2-3]。但目前有研究发现了一种新的细胞死亡方式,其同时具备凋亡的信号转导和坏死的细胞形态,被命名为程序性坏死^[4]。细胞程序性死亡会导致细胞膜通透性增高,并释放出细胞内容物、暴露出损伤相关分子模式(DAMPs),加重疾病严重程度^[5];且已有研究显示出这种死亡方式的调控性,并筛选出了程序性坏死特异性抑制剂-1(Nec-1),其治疗潜力也经动物实验得到了证实^[6]。所以我们设想,脓毒症过程中伴有细胞程序性坏死的产生是加速疾病进程的原因之一, Nec-1可以阻止这一过程,故设计本研究,旨在探讨 Nec-1对脓毒症大鼠体内炎性介质的作用,为临床治疗提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 主要试剂: Nec-1 购自美国 Sigma-Aldrich 公司,二甲基亚砜(DMSO)购自美国 Amresco 公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司;反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒购自大连宝生物工程有限公司。

1.2 实验动物及分组: SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只,体质量(300 ± 20)g,购自军事医学科学院实验动物中心,许可证号:SCXK(军)2009-003。动物在无茵恒温[(25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$]、湿度(55 ± 1)%的动物房饲养,接受 12 h 交替光照射并自由饮食;实验前禁食 12 h、自由饮水。按随机数字表法将大鼠分为假手术(Sham)组、模型组、Nec-1 组,每组 16 只。

1.3 脓毒症大鼠模型制备及给药: 采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症大鼠模型;Sham 组仅进行麻醉、开腹翻动盲肠后还纳、关腹缝合,不进行结扎。Nec-1 组于制模前 30 min 尾静脉注射 Nec-1 溶液 1 mg/kg(25 mg Nec-1 溶于 2.5 mL DMSO 溶剂中);模型组则注射 DMSO 0.1 mL/kg。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法: 各组分别于制模后即刻(0 h)和 8 h 各处死 8 只大鼠,取腹主动脉血 5 mL,离心取血清低温保存。取部分肝组织置于 10% 甲醛水溶液中保存;另取部分肝组织置于冻存管 -80°C 保存。

1.4.1 肝功能测定: 全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平。

1.4.2 肝组织病理学观察: 取固定好的肝组织标本,依次进行脱水、浸蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下观察组织病理学改变。

1.4.3 血清炎性因子检测: 采用 ELISA 法检测血清 TNF- α 及 IL-6 含量。

1.4.4 RT-PCR 法检测肝组织单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)mRNA 表达: 取冷冻肝组织,用 TRIzol 法提取总 RNA,反转录合成 cDNA。所得产物作为荧光实时定量 PCR(Q-PCR)模板。在 NCBI 基因库查询基因 mRNA 序列,用 Primer-BLAST 设计引物,引物序列:上游 5'-TATTGTCCACTGACCCC-3',下游 5'-CTTCACCCAAGTCCTAACCT-3';然后进行扩增,以 β -肌动蛋白(β -actin)作为内参照,应用美国应用生物系统公司 7500 型实时荧光定量 PCR 系统进行检测,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的表达量。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 20.0 软件处理数据,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采

用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标(表1):制模后0 h, 3组大鼠血清ALT、AST水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。制模后8 h,模型组和Nec-1组血清ALT、AST水平较Sham组均明显升高(均 $P < 0.05$),但Nec-1组ALT、AST水平明显低于模型组(均 $P < 0.05$)。提示Nec-1干预可有效减轻脓毒症大鼠肝功能损伤。

表1 Nec-1预处理对脓毒症大鼠不同时间点血清ALT和AST水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ALT(U/L)	AST(U/L)
Sham 0 h 组	8	62.60 ± 12.27	262.88 ± 17.60
Sham 8 h 组	8	60.04 ± 11.74	254.83 ± 31.04
模型 0 h 组	8	58.54 ± 14.67	262.94 ± 32.34
模型 8 h 组	8	172.35 ± 21.88 ^a	511.03 ± 34.92 ^a
Nec-1 0 h 组	8	67.31 ± 14.12	265.11 ± 36.69
Nec-1 8 h 组	8	129.67 ± 18.20 ^{ab}	363.03 ± 25.25 ^{ab}

注:Nec-1为程序性坏死特异性抑制剂-1,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶;与假手术(Sham)组同期比较,^a $P < 0.05$;与模型组同期比较,^b $P < 0.05$

2.2 光镜下观察肝组织病理学改变(图1):Sham组肝组织形态学正常。模型组和Nec-1组制模后0 h组织形态学正常,至8 h时可见到肝小叶结构破坏、淤血及炎性细胞浸润,但Nec-1组损伤程度较模型组减轻。

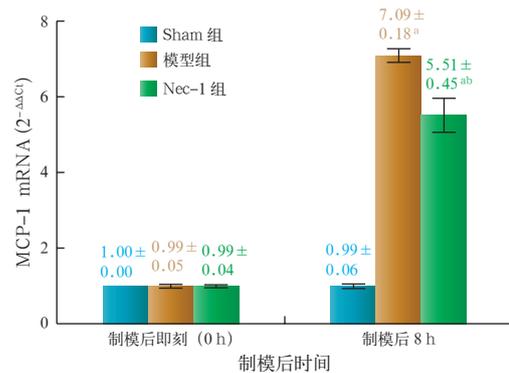
2.3 血清炎症因子水平(表2):制模后0 h, 3组大鼠血清TNF- α 和IL-6水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。制模后8 h,模型组和Nec-1组血清TNF- α 和IL-6水平均明显高于Sham组(均 $P < 0.05$),但Nec-1组TNF- α 和IL-6水平明显低于模型组(均 $P < 0.05$)。提示Nec-1干预可明显减轻脓毒症大鼠炎症反应。

表2 Nec-1预处理对脓毒症大鼠不同时间点血清TNF- α 和IL-6水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
Sham 0 h 组	8	257.04 ± 18.98	305.80 ± 14.93
Sham 8 h 组	8	265.74 ± 15.14	310.42 ± 13.88
模型 0 h 组	8	263.92 ± 22.44	303.45 ± 23.31
模型 8 h 组	8	603.96 ± 24.18 ^a	975.62 ± 65.37 ^a
Nec-1 0 h 组	8	258.93 ± 41.06	304.52 ± 19.51
Nec-1 8 h 组	8	483.87 ± 26.60 ^{ab}	712.09 ± 45.47 ^{ab}

注:Nec-1为程序性坏死特异性抑制剂-1,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-6为白细胞介素-6;与假手术(Sham)组同期比较,^a $P < 0.05$;与模型组同期比较,^b $P < 0.05$

2.4 肝组织MCP-1 mRNA表达(图2):制模后0 h, 3组大鼠肝组织MCP-1 mRNA表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。模型后8 h,模型组和Nec-1组肝组织MCP-1 mRNA表达均较Sham组明显升高(均 $P < 0.05$),但Nec-1组肝组织MCP-1 mRNA表达较模型组明显下降($P < 0.05$)。说明Nec-1干预可抑制脓毒症大鼠肝组织MCP-1的基因表达。



注:Nec-1为程序性坏死特异性抑制剂-1,MCP-1为单核细胞趋化蛋白-1;与假手术(Sham)组同期比较,^a $P < 0.05$;与模型组同期比较,^b $P < 0.05$

图2 Nec-1预处理对脓毒症大鼠不同时间点肝组织MCP-1 mRNA表达变化的影响

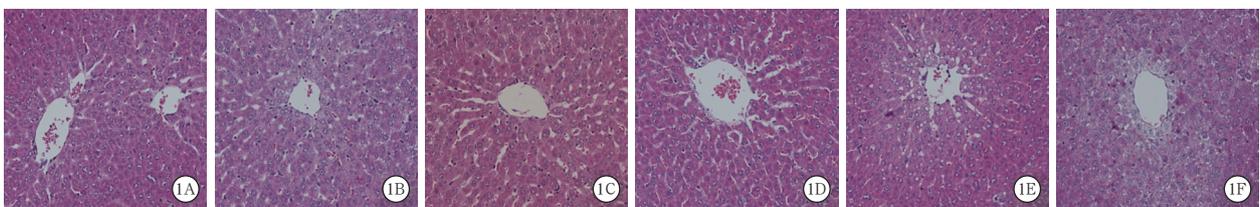


图1 光镜下观察各组大鼠制模后不同时间点肝组织病理学改变 假手术(Sham)组、脓毒症模型组、程序性坏死特异性抑制剂-1(Nec-1)组制模后0 h(A、B、C)及Sham组制模后8 h(D)肝小叶结构完整,肝细胞排列规律,未见细胞坏死、淤血及炎性细胞浸润;模型组制模后8 h(E)可见肝小叶结构破坏,肝淤血,肝细胞坏死和炎性细胞浸润;Nec-1组8 h(F)肝窦结构依然完整,广泛性的细胞核固缩、细胞质嗜伊红细胞增多以及细胞边界不清,但损伤程度较模型组减轻 HE染色 高倍放大

3 讨论

脓毒症病理生理过程中伴随着全身炎症反应综合征(SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(CARS)两个炎症反应过程^[7-8],二者失衡可导致器官损伤。肝脏是一个富含血管和窦室的器官,在脓毒症过程中有吞噬和清除病原的作用^[9],作为维持全身代谢和稳态的主要器官,在罹患脓毒症后肝脏微环境的恶化对机体的存活起到至关重要的影响^[10]。

目前在许多动物疾病模型中已经观察到程序性坏死的产生^[11-12],Nec-1对炎性介质的产生也有明显的抑制作用。外周循环中发现的促炎因子如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8被认为是脓毒症的早期因子,并可以作为诊断和评估疾病严重程度的指标^[13-14]。肝脏富含TNF- α 受体,对TNF- α 的毒性具有高度敏感性^[15];并且在凋亡抑制的情况下,TNF- α 可以激活细胞启动程序性坏死^[16]。IL-6作为肝细胞刺激因子可诱导肝脏急性期反应蛋白的产生,促进肝细胞表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1),增加中性粒细胞和内皮细胞的黏附作用,加重肝细胞损伤。本研究显示,脓毒症大鼠制模后8h血清TNF- α 和IL-6明显升高,组织病理学观察显示肝脏有明显的损伤;而经过Nec-1干预后TNF- α 和IL-6均明显下降,说明Nec-1有效抑制了主要炎性介质的产生,组织病理学观察也显示出其有明显的细胞保护作用。间接证明在脓毒症大鼠的肝脏中发生了程序性坏死,其进一步恶化了脓毒症对机体的损伤。

为了进一步研究Nec-1对脓毒症大鼠肝脏的保护作用,我们检测了MCP-1 mRNA在肝脏中的表达。MCP-1是最早发现的趋化因子,主要由单核细胞产生,通过与CC类趋化因子受体(CCR)结合而发挥调节单核细胞、记忆T细胞、自然杀伤细胞及中性粒细胞的迁移和浸润,募集其至炎症灶,参与炎症发生的作用^[17-18]。研究还表明,IL-6与TNF- α 也可以促进细胞分泌MCP-1^[18]。本研究显示,脓毒症大鼠制模后8h肝组织MCP-1 mRNA表达明显升高,提示肝脏中库普弗细胞正产生大量的趋化因子使循环中的免疫细胞进入肝脏,进一步破坏肝脏的结构和功能;而Nec-1组MCP-1 mRNA表达较模型组明显下降,提示Nec-1有效抑制了MCP-1的释放和产生。其作用机制可能是,抑制程序性坏死可以抑制坏死细胞释放DAMPs^[19],抑制炎症的进一步扩散,从而减少TNF- α 和IL-6的产生及释

放,进一步减少MCP-1的产生,使免疫反应的强度及范围逐渐减弱,从而保护肝脏。

综上,本研究显示,脓毒症大鼠肝细胞出现程序性坏死,其产生可进一步恶化病情;而Nec-1可有效抑制程序性坏死,保护肝脏,减轻脓毒症对机体的损伤。这为临床治疗脓毒症提供了新的手段。

参考文献

- [1] 贺能英,严启滔,郭振辉. 脓毒症的免疫反应与炎症[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 435-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.004.
He NY, Yan QT, Guo ZH. Immune response and inflammation of sepsis[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(6): 435-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.004
- [2] Gill SE, Rohan M, Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo[J]. Respir Res, 2015, 16: 109. DOI: 10.1186/s12931-015-0266-7.
- [3] Zou L, Chen HH, Li D, et al. Imaging Lymphoid Cell Death In Vivo During Polymicrobial Sepsis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11): 2303-2312. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001254.
- [4] Degtrev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. Nat Chem Biol, 2005, 1(2): 112-119. DOI: 10.1038/nchembio711.
- [5] Kaczmarek A, Vandenaabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance[J]. Immunity, 2013, 38(2): 209-223. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.003.
- [6] 张立亚,崔尧丽,王兵,等. 程序性坏死特异性抑制剂-1对创伤失血性休克大鼠肝脏保护作用的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1): 17-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.004.
Zhang LY, Cui YL, Wang B, et al. Protective effect of necrostatin-1 on the liver of rats with trauma induced hemorrhagic shock[J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26(1): 17-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.004.
- [7] Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: setting the stage[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(10): 854-865. DOI: 10.1038/nrd1854.
- [8] 张莹,马晓媛,梁华平. 抗菌药物在脓毒症中的应用进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 773-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.016.
Zhang Y, Ma XY, Liang HP. Application of antibiotics in sepsis[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(9): 773-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.016.
- [9] Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis[J]. Int Rev Immunol, 33(6): 498-510. DOI: 10.3109/08830185.2014.889129.
- [10] Prin M, Bakker J, Wagener G. Hepatosplanchnic circulation in cirrhosis and sepsis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2582-2592. DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2582.
- [11] 范铮,崔尧丽,王兵,等. Necrostatin-1对创伤失血性休克大鼠肝脏巨噬细胞炎症蛋白-1 α 表达的影响[J]. 中国急救医学, 2015, 35(8): 740-744. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.08.016.
Fan Z, Cui YL, Wang B, et al. The effect of necrostatin-1 on the expression of hepatic MIP-1 α in hemorrhagic-traumatic shock rats[J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35(8): 740-744. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.08.016.
- [12] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(4): 270. DOI: 10.1007/s00395-012-0270-8.

- [13] Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis [J]. Crit Care, 2007, 11 (2): R49. DOI: 10.1186/cc5783.
- [14] 郝雪景, 蔡国龙, 胡才宝, 等. 乌司他丁对脓毒症大鼠黏附分子及内皮功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (6): 615-618. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.015.
- Hao XJ, Cai GL, Hu CB, et al. Effects of ulinastatin on adhesion molecules and endothelial function in rats with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 615-618. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.015.
- [15] Helewski KJ, Kowalczyk-Ziomek GI, Czecior E, et al. Administration of low doses of tumor necrosis factor- α protects rat liver from ischaemic damage and reperfusion injury [J]. J Physiol Pharmacol, 2010, 61 (3): 273-278.
- [16] Sawai H. Characterization of TNF-induced caspase-independent necroptosis [J]. Leuk Res, 2014, 38 (6): 706-713. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.02.002.
- [17] Wang T, Dai H, Wan N, et al. The role for monocyte chemoattractant protein-1 in the generation and function of memory CD8⁺ T cells [J]. J Immunol, 2008, 180 (5): 2886-2893. DOI: 10.4049/jimmunol.180.5.2886.
- [18] Brady M, Bhatia M, Christmas S, et al. Expression of the chemokines MCP-1/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in early acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2002, 25 (3): 260-269. DOI: 10.1097/00006676-200210000-00008.
- [19] Davidovich P, Kearney CJ, Martin SJ. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis [J]. Biol Chem, 2014, 395 (10): 1163-1171. DOI: 10.1515/hsz-2014-0164.

(收稿日期: 2015-11-20)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

· 科研新闻速递 ·

肾脏替代治疗时机与患者预后：一项随机对照研究的再次分析

有学者对一项评价正常水平和增强水平肾脏替代治疗(RRT)的随机对照研究进行了再次分析,探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)的时机与危重患者急性肾损伤(AKI)临床结局的关系。主要研究终点为28 d和90 d全因病死亡率。患者数据来源于澳大利亚和新西兰23个重症加强治疗病房(ICU)中满足AKI RIFLE标准〔风险(R)、损伤(I)、衰竭(F)、肾功能丧失(L)、终末期肾病(E)〕中I级的439例危重患者。该研究中将CRRT开始时间(从RIFLE-I级AKI到开始进行正常与增强水平RRT的时间)作为变量。对所有纳入患者的基线特征进行了评估。用多变量Cox、逻辑和线性回归模型评估CRRT开始时间与患者预后的独立关系。所有患者CRRT开始时间平均为17.6(7.1, 46.0)h。基于CRRT开始时间的四分位数将患者分为4组进行评估分析,即<7.1 h(组1,作为参照),≥7.1 h且<17.6 h(组2),≥17.6 h且<46.0 h(组3),≥46.0 h(组4)。结果显示,更早接受CRRT并不与显著降低28 d死亡风险相关〔组2危险比为1.06, 95%可信区间(95%CI)=0.62~1.81, P=0.83;组3危险比为1.23, 95%CI=0.71~2.12, P=0.46;组4危险比为1.33, 95%CI=0.77~2.31, P=0.31〕。对90 d死亡风险也观察到类似的结果。该研究者得出结论:在对随机评价正常与增强水平的RRT研究参与者的亚组分析显示,早期开始CRRT并不能显著改善AKI患者的生存情况。进行更大样本量和更广泛的RRT开始时间的研究是必要的。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2015, 42(8): 1756-1765

使用急性肾损伤电子自动化预警系统并不能改善住院患者临床预后：一项单盲平行随机对照试验

急性肾损伤(AKI)早期往往容易被忽视,从而导致相关的干预措施滞后,并最终可能会影响患者的预后。为此,美国学者进行了一项单盲平行随机对照试验,旨在评价使用急性肾损伤电子自动化预警系统能否减轻AKI的严重程度并改善患者预后。该研究纳入美国宾夕法尼亚大学医院中合并改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准1期或以上AKI的成年患者;排除入院时肌酐(SCr)>353.6 μmol/L(>4.0 mg/dL),SCr检测次数少于2次,收住于临终关怀或留观病区,及终末期肾病的患者。研究人员将纳入对象随机分为两组(并根据内外科、重症与非重症分层):预警组根据发送的急性肾损伤电子预警信息进行治疗,对照组按照常规治疗。主要评价指标:7 d内患者SCr水平最大相对变化值、透析情况及患者死亡情况。结果显示:该研究对2013年9月17日至2014年4月14日收治的23 664例患者进行了筛查,最终有1 201例患者纳入了预警组,1 192例患者纳入了对照组。两组患者间7 d内SCr变化、透析及死亡情况并无明显差异。预警组中位SCr水平最大相对变化值为0(0, 18.4)%,而对照组则为0.6(0, 17.5)%(P=0.81)。预警组有87例患者(7.2%)需要接受透析治疗,对照组则有70例(5.9%)需要接受透析治疗〔优势比(OR)=1.25, 95%可信区间(95%CI)=0.90~1.74, P=0.18〕。预警组有71例(5.9%)患者死亡,对照组则有61例(5.1%)死亡(OR=1.16, 95%CI=0.81~1.68, P=0.40)。研究人员据此得出结论:使用急性肾损伤电子自动化预警系统并不能改善住院患者的临床预后。

罗红敏, 编译自《Lancet》, 2015, 385(9981): 1966-1974