

• 综述 •

单核 / 巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展

王昌理 薄禄龙 邓小明

200433 上海,第二军医大学长海医院麻醉科

通讯作者: 邓小明, Email: deng_x@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020

【摘要】 脓毒症时外周血白细胞首先发生炎症激活,随着炎症进展,机体进入免疫耐受状态。过度炎症期,单核 / 巨噬细胞有氧糖酵解和磷酸戊糖途径增加,氧化磷酸化受到抑制;但免疫耐受期,糖酵解受到抑制。总结分析脓毒症时单核 / 巨噬细胞代谢通路的改变,以及葡萄糖、氨基酸和脂肪酸代谢对脓毒症时单核 / 巨噬细胞的影响,表明脓毒症时细胞代谢对单核 / 巨噬细胞免疫功能具有重要的调控作用,调控免疫细胞代谢产物或与其相关的信号通路,可能是治疗脓毒症的潜在方法。

【关键词】 脓毒症; 代谢; 单核细胞; 巨噬细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671887, 81471845, 81272065); 上海青年医师资助计划项目(20141093)

Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis Wang Changli, Bo Lulong, Deng Xiaoming

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Deng Xiaoming, Email: deng_x@yahoo.com

【Abstract】 During sepsis, circulating leukocytes are in a hyper inflammatory state, and with the progress of the inflammation, immune cells may become tolerated. Glycolysis and pentose phosphate pathway are up-regulated but oxidative phosphorylation is suppressed in hyper inflammatory cells, whereas during immune tolerance, glycolysis is often down-regulated. In this review, we will summarize the changes of cellular metabolic pathways in monocytes and macrophages during sepsis. We also review how the metabolism of glucose, amino acids, and fatty acids affect the function of monocytes and macrophages in sepsis. Current literature indicated that metabolism plays a significant role in regulating the functions of immune cells in sepsis, which might be a potential therapy for sepsis and deserved further research.

【Key words】 Sepsis; Metabolism; Monocytes; Macrophages

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671887, 81471845, 81272065); Shanghai Youth Physician Training Project (20141093)

脓毒症是机体对感染反应失调导致危及生命的器官功能障碍,是感染、烧 / 创伤、休克等急危重症患者的严重并发症^[1-2]。脓毒症的重要特点是非特异性免疫功能障碍和免疫失衡,促炎 / 抗炎因子分泌失衡对脓毒症患者免疫系统产生复杂影响^[3]。单核 / 巨噬细胞是一类十分重要的非特异性免疫细胞,在脓毒症过度炎症期发挥非特异免疫监视和防御作用,吞噬病菌以及递呈抗原,产生大量细胞因子并进一步激发免疫应答。单核 / 巨噬细胞激活后产生的大量炎症因子也可以引起机体失控的炎症反应,造成免疫功能严重紊乱^[4];随着病程进展,单核 / 巨噬细胞也可能处于功能失调状态,称之为免疫耐受或免疫麻痹,其对外界刺激应答减弱,细胞因子分泌减少,对病菌的清除能力下降^[5]。应激性代谢对脓毒症的发生发展起重要作用,能影响炎症反应和免疫系统的功能。葡萄糖、脂质和蛋白质等能量物质代谢失调是应激性代谢的重要特点,免疫细胞的表型和激活状态与细胞能量代谢密切相关^[6]。研究脓毒症时细胞能量代谢对免疫细胞功能的影响及其调控方式对于揭示脓毒症病理生理机制意义重大^[7],现就此问题进行综述。

1 脓毒症时葡萄糖代谢的特点

1.1 糖酵解: 在脓毒症过度炎症期,单核 / 巨噬细胞内与糖酵解相关的基因表达增加;而在免疫耐受期,糖酵解水平下降^[7]。脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞后,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达增加,能促进糖酵解相关基因表达,还能增加 6-磷酸果糖-2-激酶表达,从而促进有氧糖酵解^[8]。Tannahill 等^[9]研究发现, LPS 刺激小鼠骨髓源巨噬细胞(BMDMs)能增加葡萄糖转运体 1(Glut1)和己糖激酶 3 的表达,增加糖酵解,促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达;使用 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)抑制 BMDMs 糖酵解可显著减少 IL-1 β 的产生。M2 型丙酮酸激酶(PKM2)是糖酵解过程中的一个关键酶,Palsson-McDermott 等^[10]研究发现,四聚体的 PKM2 可抑制 LPS 诱导的小鼠 PBMCs 激活,抑制有氧糖酵解;二聚体的 PKM2 能与 HIF-1 α 结合,促进 HIF-1 α 与 IL-1 β 基因启动子结合,从而使 HIF-1 α 依赖的目标基因表达上调,增加炎症反应和有氧糖酵解。此外,抑制 PKM2 还可降低 LPS 诱导的内毒素血症小鼠血清乳酸和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表

达,减轻疾病严重程度^[11]。乳酸是无氧糖酵解的代谢终产物,马国营等^[12]研究显示,脓毒症时全身组织和器官灌注不足,血清乳酸水平明显增加,表明乳酸是评估脓毒症严重程度的敏感指标之一。

目前对脓毒症免疫耐受期免疫细胞糖酵解的研究较少。Cheng 等^[7]研究发现,大肠杆菌、念球菌感染的脓毒症患者和小鼠在免疫耐受期,巨噬细胞糖酵解受到抑制, mTOR 相关蛋白磷酸化水平降低,脂肪酸转运体 CD36 和肉碱棕榈酰转移酶 (CPT-1) 减少,氧摄取受到抑制,细胞因子产生减少;脓毒症患者康复后,受损的 mTOR 信号和脂肪酸氧化均有一定程度恢复;用重组人 γ -干扰素 (IFN- γ) 治疗免疫耐受期的真菌性脓毒症患者,巨噬细胞分泌细胞因子的能力可部分恢复,重组人 IFN- γ 能诱导 mTOR 表达而增加糖酵解,促进乳酸产生和巨噬细胞向 M1 型分化,恢复单核/巨噬细胞系统的免疫功能。总之,调节脓毒症免疫耐受期的免疫细胞代谢可能是脓毒症治疗的一个新的研究方向。

1.2 磷酸戊糖途径 (PPP): PPP 和糖酵解密切相关,己糖激酶催化葡萄糖转变成葡萄糖-6-磷酸,再经葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的催化,产物进入 PPP 能产生还原型辅酶 II (NADPH) 用于脂肪酸合成,还能产生核糖-5-磷酸合成核酸。研究显示,盲肠结扎穿孔术 (CLP) 致脓毒症大鼠腹腔巨噬细胞葡萄糖摄取和乳酸产生增加, PPP 中间代谢产物也显著增加^[13]。还有研究发现,用 LPS 刺激小鼠 BMDMs 后,细胞启动经典激活通路 (向 M1 型分化), PPP 部分中间代谢产物增加^[14]。景天庚酮糖激酶 (SHPK) 是连接糖酵解和 PPP 的关键分子, Haschemi 等^[14]发现, SHPK 上调有利于人和小鼠的巨噬细胞向 M2 型分化,反之则向 M1 型分化; LPS 刺激小鼠和人巨噬细胞能显著减少 SHPK 表达。目前, PPP 对脓毒症时单核/巨噬细胞功能影响的研究还较少。

1.3 三羧酸 (TCA) 循环: LPS 激活巨噬细胞后,诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达增加,线粒体电子传递链部分蛋白的活性下降,从而抑制 TCA 循环和氧化磷酸化^[8,15]。尽管 LPS 激活巨噬细胞后氧化磷酸化受到抑制,但 Tannahill 等^[9]研究发现, TCA 循环的部分中间代谢产物琥珀酸、苹果酸和延胡索酸等却增加。琥珀酸是 TCA 循环的重要中间代谢产物,可促进糖酵解,对线粒体 ATP 产生发挥十分重要的作用。琥珀酸还能直接抑制脯氨酰羟化酶活化,促进巨噬细胞产生活性氧簇 (ROS),进而提高 HIF-1 α 的稳定性,在炎症条件下使巨噬细胞产生 IL-1 β 增加。琥珀酸主要通过谷氨酰胺 γ -氨基丁酸 (GABA) 旁路产生,抑制 GABA 旁路可减少琥珀酸,降低 LPS 诱导的脓毒症小鼠死亡率。与之相反, TCA 循环的代谢产物 α -酮戊二酸可抑制 HIF-1 α 和 IL-1 β 的产生^[9,16]。

线粒体柠檬酸转运体 (CIC) 将线粒体 TCA 循环产生的部分柠檬酸转运到胞质,用于合成脂肪酸,或者由柠檬酸裂解酶分解成乙酰辅酶 A 和草酰乙酸,产生一氧化氮 (NO)、ROS 和前列腺素 (PGs) 的前体花生四烯酸。LPS 刺激巨噬细胞后柠檬酸增加而异柠檬酸减少, CIC 表达增加。而小干

扰 RNA (siRNA) 或 1, 2, 3- 三羧基苯抑制 CIC 能减少 LPS 刺激的巨噬细胞产生 NO、ROS 和 PGs^[17]。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 是 TCA 循环中重要的递氢体,能作用于去乙酰化酶从而调节炎症反应。去乙酰化酶 1 (Sirt1) 通过去乙酰作用抑制核转录因子 κ B (NF- κ B) p65 亚基。LPS 激活巨噬细胞后, NAD⁺ 减少能影响 Sirt1 的功能,提高 NF- κ B 相关信号传递^[9]。Sirt1 还能影响促炎转录因子活化蛋白-1 (AP-1) 的激活,作用于其 c-Jun 和 c-Fos 亚基,影响 AP-1 依赖的环加氧酶-2 基因转录,抑制 PGs 合成。Sirt1 能通过去乙酰化作用促进自噬相关基因的表达,有利于调控线粒体的数量并清除受损线粒体,减少 ROS 产生,抑制炎症反应^[18]。Sirt1 还能通过激活过氧化物酶增殖相关受体 γ 共激活因子 1 β (PGC-1 β),促进线粒体生物合成,增加氧化磷酸化^[19]。上述研究表明,处于过度炎症期的单核/巨噬细胞 TCA 循环和氧化磷酸化在一定程度上受到抑制,但其代谢中间产物对免疫细胞的功能有重要影响。

2 脓毒症时氨基酸代谢的特点

氨基酸主要用于蛋白质合成,也能转变成糖或酮体产生 ATP。Su 等^[20]通过观察 35 例严重脓毒症患者血清氨基酸含量的变化发现,脓毒症患者血清精氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸等增加,瓜氨酸、组氨酸、亮氨酸、赖氨酸等减少,其中含硫氨基酸尤其是牛磺酸显著减少;相关性分析显示,血清牛磺酸和胱氨酸水平与脓毒症患者病死率呈负相关。牛磺酸可以减少 ROS 的产生,也能间接清除 ROS,发挥抗氧化作用,通过限制免疫细胞的过度炎症反应而保护机体,因此,牛磺酸有利于脓毒症患者的康复^[21]。氨基酸的变化可影响免疫细胞的功能,补充氨基酸可能有利于脓毒症患者的康复。

M1 型巨噬细胞表达 iNOS, iNOS 以精氨酸为底物,利用氧气生成 NO 和瓜氨酸,瓜氨酸通过精氨酸琥珀酸合成酶 (ASS) 和精氨酸琥珀酸裂解酶 (ASL) 的催化作用,经尿素循环生成精氨酸,并释放 NO,形成瓜氨酸-NO 循环。M2 型巨噬细胞表达精氨酸酶,将精氨酸水解成鸟氨酸和尿素,抑制 NO 的合成。LPS 或 IFN- γ 刺激小鼠巨噬细胞后, ASS 和 ASL 表达增加,可促进精氨酸和 NO 的合成^[22]。脓毒症时,瓜氨酸合成减少,但分解增加,体内瓜氨酸含量进行性降低是巨噬细胞功能受抑的原因之一;而补充瓜氨酸可以改善和提高内源性精氨酸及 NO 的合成,从而改善脓毒症预后^[23]。Wijnands 等^[24]研究发现, LPS 可诱导精氨酸酶-1 基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞炎症因子产生增加,胞内 L-精氨酸聚集增加, iNOS 和 NO 增多; iNOS 缺乏的巨噬细胞对 LPS 的刺激反应低下。精氨酸酶-1 能抑制巨噬细胞炎症反应,而 iNOS 却能促进炎症反应,二者对于炎症条件下的巨噬细胞功能有很大影响。黄乐乐等^[25]通过对重症加强治疗病房 (ICU) 脓毒症患者的研究发现,精氨酸可以提高脓毒症患者人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR)/CD14⁺ 单核细胞和免疫球蛋白表达,缓解脓毒症患者免疫抑制状态,调节免疫细胞功能。

关于谷氨酰胺对脓毒症时免疫细胞功能影响的研究较多。de Oliveira 等^[26]通过建立营养不良大鼠 CLP 脓毒症模型,并于术后 1 h 静脉给予谷氨酰胺发现,肺内中性粒细胞浸润减少,肝脏和肺脏巨噬细胞凋亡减少,认为谷氨酰胺可减轻脓毒症大鼠炎症反应,减少细胞凋亡,以及减轻肺脏和其他器官的损伤。骆彬等^[27]通过腹腔注射 LPS 构建小鼠脓毒症模型,发现谷氨酰胺可以增加脓毒症小鼠血清和肝组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,减少丙二醛(MDA)含量,降低脂质代谢,减轻组织和细胞的氧化应激损伤。de Silva Lima 等^[28]通过低蛋白质饮食的方法构建蛋白质-能量营养不良小鼠模型,用不同浓度谷氨酰胺培养其腹腔巨噬细胞 24 h 后予以 LPS 刺激,发现巨噬细胞在高浓度谷氨酰胺干预的条件下肿瘤坏死因子- α (TNF- α)产生显著减少,谷氨酰胺还能负性调控 NF- κ B 信号,表明蛋白质营养不良可干扰巨噬细胞的激活。Houdijk 等^[29]通过一项单中心随机对照临床研究发现,富含谷氨酰胺肠内营养可显著降低严重感染患者的病死率,其保护作用可能与急性炎症期谷氨酰胺消耗增加相关,即胞内储存的谷氨酰胺被过度利用可能影响免疫细胞的功能。

3 脓毒症时脂肪酸代谢的特点

脓毒症时巨噬细胞脂肪酸 β -氧化是一个重要的代谢过程。IL-4 激活巨噬细胞向 M2 型分化,激活 PGC-1 β 、信号转导蛋白和转录激活物 6,从而增加脂肪酸 β -氧化和线粒体生物合成,促进脂肪酸摄取和氧化以及中链脂酰辅酶 A 脱氢酶、CPT-1 和 CD36 的表达,抑制促炎因子分泌和糖酵解。M2 型巨噬细胞的腺苷酸活化蛋白激酶活性增加,可促进巨噬细胞氧化磷酸化和脂肪酸 β -氧化^[30]。Cheng 等^[7]研究发现,严重脓症患者免疫耐受的巨噬细胞调节脂肪酸 β -氧化的基因转录减少,CPT-1 和 CD36 表达降低,患者康复后上述指标可一定程度得以恢复。

改变免疫细胞的脂肪酸代谢可能是改善脓症患者预后的潜在方法。Chen 等^[31]通过静脉注射 LPS 构建内毒素血症大鼠模型,发现他汀类药物预处理能够减少血清 TNF- α ,增加 IL-10 和 NO 产生,抑制脓毒症大鼠多器官损害,提高大鼠生存率。任宏生等^[32]给 CLP 大鼠补充阿托伐他汀,发现其可减少大鼠血浆 TNF- α 、IL-1 β 和 HMGB1 表达,减轻肺脏病理损害,提高大鼠生存率。Murch 等^[33]通过 CLP 或腹腔注射大肠杆菌构建脓毒症小鼠模型,发现补充溶血磷脂酰胆碱后可提高腹腔细菌清除率,减少单核/巨噬细胞分泌 HMGB1,降低外周循环 IL-1 β 水平,减轻器官损伤程度和功能失调。 ω -3 多不饱和脂肪酸能抑制 LPS 激活的小鼠巨噬细胞 NF- κ B 从胞质向胞核转运,减少 IL-1 β 产生,增加自噬体形成,从而抑制炎症反应^[34]。目前,关于脂肪酸代谢与脓毒症的相关研究较少,补充溶血磷脂酰胆碱和 ω -3 多不饱和脂肪酸可能是治疗脓毒症的一个潜在新方法。王霞等^[35]通过观察肠内营养补充 ω -3 多不饱和脂肪酸对腹部感染脓毒症患者的临床疗效发现, ω -3 多不饱和脂肪酸能改善腹部感染脓毒症患者的器官功能及营养状态,

抑制炎症反应,有利于患者康复。刘典勋^[36]研究发现, ω -3 多不饱和脂肪酸能调节 CLP 致脓毒症大鼠的免疫反应,保护肠黏膜屏障,改善大鼠免疫反应,对脓毒症有一定的治疗作用。

4 展望

目前针对脓毒症过度炎症期单核/巨噬细胞代谢的研究较多,而免疫耐受期时免疫细胞的代谢则鲜有报道。现有研究表明,细胞能量代谢对免疫细胞的功能产生极大影响,调控免疫细胞代谢产物或与其相关的信号通路,可能是脓毒症治疗的潜在新方向。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发 [J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36 (3): 259-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.03.002.
- [3] Bo LL, Bian JJ, Deng XM. New definition and clinical criteria for sepsis and septic shock in 2016: back to the nature, head for the future [J]. Chin J Anesthesiol, 2016, 36 (3): 259-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.03.002.
- [4] 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.
- [5] He NY, Yan QT, Guo ZH. The immune response and inflammation in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 435-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.004.
- [6] 梁娜, 祝益民. 脓毒症高代谢的研究进展 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21 (12): 807-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2014.12.018.
- [7] Liang N, Zhu YM. Hypermetabolism in sepsis [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2014, 21 (12): 807-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2014.12.018.
- [8] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (12): 1287-1293. DOI: 10.1164/rccm.201301-0036CP.
- [9] 张清荣, 薄禄龙, 邓小明. 危重病应激性代谢反应的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (4): 377-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.020.
- [10] Zhang QR, Bo LL, Deng XM. Advances in metabolic response to stress during critical illness [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (4): 377-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.020.
- [11] Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. Nat Immunol, 2016, 17 (4): 406-413. DOI: 10.1038/ni.3398.
- [12] Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity [J]. Cell Res, 2015, 25 (7): 771-784. DOI: 10.1038/cr.2015.68.
- [13] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. Nature, 2013, 496 (7444): 238-242. DOI: 10.1038/nature11986.
- [14] Palsson-McDermott EM, Curtis AM, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages [J]. Cell Metab, 2015, 21 (1): 65-80. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
- [15] Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4436. DOI: 10.1038/ncomms5436.
- [16] 马国营, 李敬, 王维展. 乳酸清除率在脓毒性休克中的临床价值研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
- [17] Ma GY, Li J, Wang WZ. Progress in research on clinical value of lactate clearance rate in septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 554-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.030.
- [18] Haji-Michael PG, Ladrière L, Sener A, et al. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood [J]. Metabolism, 1999, 48 (6): 779-785.
- [19] Haschemi A, Kosma P, Gille L, et al. The sedoheptulose kinase

- CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2012, 15 (6): 813–826. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.023.
- [15] Liu TF, Vachharajani V, Millet P, et al. Sequential actions of SIRT1–RELB–SIRT3 coordinate nuclear–mitochondrial communication during immunometabolic adaptation to acute inflammation and sepsis [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (1): 396–408. DOI: 10.1074/jbc.M114.566349.
- [16] Koivunen P, Hirsilä M, Remes AM, et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (7): 4524–4532. DOI: 10.1074/jbc.M610415200.
- [17] Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24 (5): 313–320. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.
- [18] Jang SY, Kang HT, Hwang ES. Nicotinamide-induced mitophagy: event mediated by high NAD⁺/NADH ratio and SIRT1 protein activation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (23): 19304–19314. DOI: 10.1074/jbc.M112.363747.
- [19] Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators [J]. *Cell Metab*, 2005, 1 (6): 361–370. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.05.004.
- [20] Su L, Li H, Xie A, et al. Dynamic changes in amino acid concentration profiles in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0121933. DOI: 10.1371/journal.pone.0121933.
- [21] 王晓丽, 李素玮, 万献尧. 脓毒症患者血牛磺酸变化的研究进展 [J]. *医学与哲学*, 2016, 37 (12): 63–66, 73. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.06b.19.
- Wang XL, Li SW, Wan XY. The progression of changes of blood taurine during sepsis [J]. *Med Philos*, 2016, 37 (12): 63–66, 73. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.06b.19.
- [22] Rath M, Müller I, Kropf P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 532. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00532.
- [23] 肖飞, 郭振辉, 严启滔. 瓜氨酸在脓毒症中的代谢变化及应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 534–537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- Xiao F, Guo ZH, Yan QT. The metabolic change in citrulline and its use in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 534–537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- [24] Wijnands KA, Hoeksema MA, Meesters DM, et al. Arginase-1 deficiency regulates arginine concentrations and NOS2-mediated NO production during endotoxemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e86135. DOI: 10.1371/journal.pone.0086135.
- [25] 黄乐乐, 陶晓根, 王锦权, 等. 精氨酸对脓毒症患者 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 表达的影响 [J]. *中国急救医学*, 2014, 34 (5): 388–391. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.05.002.
- Huang LL, Tao XG, Wang JQ, et al. Effect of arginine on the human leukocyte antigen-DR expression/CD14⁺ monocytes in sepsis [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2014, 34 (5): 388–391. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.05.002.
- [26] de Oliveira GP, Silva JD, de Araújo CC, et al. Intravenous glutamine administration reduces lung and distal organ injury in malnourished rats with sepsis [J]. *Shock*, 2014, 41 (3): 222–232. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000102.
- [27] 骆彬, 胡环宇, 杜红珍, 等. 谷氨酰胺对脓毒症小鼠保护作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (3): 269–272. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.012.
- Luo B, Hu HY, Du HZ, et al. An experimental research of protective effect of glutamine on septic mice [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (3): 269–272. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.012.
- [28] da Silva Lima F, Rogero MM, Ramos MC, et al. Modulation of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signalling pathway by glutamine in peritoneal macrophages of a murine model of protein malnutrition [J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52 (4): 1343–1351. DOI: 10.1007/s00394-012-0443-0.
- [29] Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9130): 772–776. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)02007-8.
- [30] Mills EL, O'Neill LA. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46 (1): 13–21. DOI: 10.1002/eji.201445427.
- [31] Chen CH, Lee RP, Wu WT, et al. Fluvastatin ameliorates endotoxin induced multiple organ failure in conscious rats [J]. *Resuscitation*, 2007, 74 (1): 166–174. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.12.002.
- [32] 任宏生, 丁敏, 马海红, 等. 阿托伐他汀联合低分子肝素对脓毒症大鼠炎症反应及肺脏的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (5): 427–432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.010.
- Ren HS, Ding M, Ma HH, et al. Protective effects of combined use of atorvastatin and low molecular weight heparin on the inflammatory reaction and pulmonary functions in rats with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (5): 427–432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.010.
- [33] Murch O, Collin M, Sepodes B, et al. Lysophosphatidylcholine reduces the organ injury and dysfunction in rodent models of gram-negative and gram-positive shock [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148 (6): 769–777. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706788.
- [34] Williams-Bey Y, Boularan C, Vural A, et al. Omega-3 free fatty acids suppress macrophage inflammasome activation by inhibiting NF- κ B activation and enhancing autophagy [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e97957. DOI: 10.1371/journal.pone.0097957.
- [35] 王霞, 佟飞, 陈慧, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对腹部脓毒症患者的临床疗效 [J]. *临床荟萃*, 2014, 29 (5): 502–504, 508. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2014.05.005.
- Wang X, Tong F, Chen H, et al. Clinical effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid on patients with abdominal sepsis [J]. *Clin Focus*, 2014, 29 (5): 502–504, 508. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2014.05.005.
- [36] 刘典勋. 富含 n-3 多不饱和脂肪酸对盲肠结扎穿孔致脓毒症大鼠靶器官功能及免疫、炎症反应的调节作用 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22 (2): 122–125. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20151014.003.
- Liu DX. Modulation effect of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on target organ function as well as immune and inflammatory response of cecal ligation and puncture-induced septic rats [J]. *J Hainan Med Univ*, 2016, 22 (2): 122–125. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20151014.003.

(收稿日期: 2016-10-17)

• 科研新闻速递 •

肥胖与非肥胖感染性休克患者去甲肾上腺素的使用剂量

在感染性休克患者的血流动力学支持中,去甲肾上腺素的输注剂量是否与体重相关尚无定论。有学者进行了一项回顾性队列研究,旨在比较肥胖与非肥胖的感染性休克患者去甲肾上腺素剂量要求及对患者血压的影响。研究者对一个三级医疗学术中心接受去甲肾上腺素输注支持血流动力学的成人感染性休克患者的资料进行分析。将患者分为肥胖组(体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖组(体重指数 $< 30 \text{ kg/m}^2$)。主要研究指标是输注 60 min 对去甲肾上腺素的剂量要求。次要终点是平均动脉压(MAP)与去甲肾上腺素的对数转化比。最终研究纳入 100 例肥胖和 100 例非肥胖感染性休克患者。肥胖组和非肥胖组 60 min 时去甲肾上腺素平均输注速度分别为 $(0.09 \pm 0.08) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $(0.13 \pm 0.14) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P=0.006$); 60 min 内非基于体重的剂量分别为 $9 \mu\text{g/min}$ 和 $8 \mu\text{g/min}$ ($P=72$ 对数转换的平均); 60 min 内 MAP 与去甲肾上腺素的对数转化比分别为 2.5 ± 0.9 和 2.5 ± 0.8 ($P=0.54$)。研究者据此得出结论,与非肥胖患者相比,肥胖患者感染性休克需要较低的体重相关剂量的去甲肾上腺素,去甲肾上腺素总量在肥胖患者中也相对较低。

喻文, 罗红敏, 编译自《Am J Crit Care》, 2016, 25 (1): 27–32