

创伤患者单核细胞人类白细胞抗原 DR 的表达及其对感染并发症的预测价值

胡承香 徐祥 梁华平 吕凤林 沈利群 郝天智

【摘要】 目的 探讨创伤患者单核细胞人类白细胞抗原 DR(HLA-DR)抗原分子的表达变化规律,及其对伤后感染并发症的预测价值。**方法** 应用流式细胞仪连续监测 54 例创伤患者伤后单核细胞 HLA-DR 抗原分子的表达,并根据创伤严重程度分组进行分析。另对 34 例严重创伤患者,根据其感染发生与否及严重程度分组进行分析。**结果** 创伤患者伤后单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率和平均荧光强度均出现降低,以伤后 2 d 达到低谷,之后逐渐恢复;与健康对照相比,中度和重度创伤患者单核细胞 HLA-DR 抗原分子出现明显的低表达;轻度创伤患者与健康对照相比,重度与中度创伤患者相比,HLA-DR 的表达变化均无明显的差异。另外,严重创伤患者单核细胞 HLA-DR 的表达变化与感染并发症发生与否及严重程度有明显的相关性;非感染患者伤后 2 d 单核细胞 HLA-DR 的表达降到最低,随后逐渐恢复正常;局部感染患者伤后前 4 d 单核细胞 HLA-DR 的表达明显低于非感染患者,6 d 后逐渐恢复正常;并发全身感染患者,伤后单核细胞 HLA-DR 的表达阳性细胞率于伤后 1~14 d,平均荧光强度于伤后 2~14 d 均明显低于局部感染患者。死亡的 2 例患者,单核细胞 HLA-DR 的表达持续低下直至死亡。**结论** 严重创伤患者单核细胞 HLA-DR 分子表达量明显降低,且 HLA-DR 的表达变化与患者感染并发症的发生、发展及预后有明显的关系。

【关键词】 创伤; HLA-DR; 感染并发症

中图分类号:R641;R63;Q591.2

文献标识码:A

文章编号:1003-0603(2004)04-0193-05

Changes in human leukocyte antigen-DR expression on monocytes and its value of prediction on infection complication in trauma patients HU Cheng-xiang*, XU Xiang, LIANG Hua-ping, LU Feng-lin, SHEN Li-qun, HAO Tian-zhi. * Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

【Abstract】 Objective To observe the changes of human leukocyte antigen DR(HLA-DR) expression in monocytes of trauma patients and its value of prediction on infection complications. **Methods** Fifty-four trauma patients were divided into three groups according to severity of injury: severe trauma group [injury severity score (ISS) ≥ 25], moderate trauma group ($16 \leq \text{ISS} < 25$) and mild trauma group ($\text{ISS} < 16$). In addition, 34 severe trauma patients ($\text{ISS} \geq 16$) were divided into three groups according to infection or not: no infection group, localized infection group and systemic infection group. Blood samples were collected immediately after admission and serially at 8:30 to 9:00 a.m. on days 1, 2, 4, 6, 8, 14 after admission, and monocyte HLA-DR expression was determined with monoclonal staining and flow cytometry. **Results** The HLA-DR expression in monocytes was reduced in the trauma patients. The lowest levels of HLA-DR were recorded on day 2 after trauma. Subsequently HLA-DR expression in monocytes increased gradually. During the whole observation, the HLA-DR expression was significantly decreased in both severe trauma group and moderate trauma group versus control group, but no significant differences were found between severe trauma group and moderate trauma group, mild trauma group and control group. Immediately after trauma, HLA-DR expression in monocytes was significantly lower in the localized infection group than that in the patients without infection, and lasted until day 4 after trauma. The mean fluorescence intensity of HLA-DR expression in monocytes on the day 2 to 14 after trauma, the percentage of HLA-DR monocytes on the day 1 to 14 after trauma were significantly lower in the systemic infection group than those in the localized infection group. The level of HLA-DR expression in monocyte in the 2 died trauma patients was lowered till died. **Conclusion** In severe trauma patients, the HLA-DR expression in monocytes is significantly decreased, and decreased levels of HLA-DR expression in monocytes might be the early indicators of an immune deviation associated with the development of infection complications and prognosis.

【Key words】 trauma; human leukocyte antigen-DR; infection complication

CLC number:R641;R63;Q591.2

Document code:A

Article ID:1003-0603(2004)04-0193-05

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170367,30200270);全军“十五”面上课题基金资助项目(01MB113)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所一室

作者简介:胡承香(1965-),女(土家族),重庆市石柱县人,实验师,主要从事创伤感染与免疫研究工作。

通信作者:徐祥,电话:023-68757431;Email:xuxiang75@cta.cq.cn

尽管现代危重病急救医学获得了巨大的发展,并且出现了许多新型抗菌药物,但严重创伤患者伤后感染并发症的发生率仍居高不下,感染和脓毒症的发生直接影响创伤患者的预后,是创伤患者晚期死亡的重要原因之一^[1]。而严重创伤诱发机体免疫功能低下又是创伤患者伤后并发感染的重要原因之一。人类白细胞抗原 DR(HLA-DR)是抗原递呈和辅助 T 淋巴细胞活化所必需的,是机体针对感染启动特异性免疫应答的中心分子,其表达于各种抗原递呈细胞上。研究发现,严重创伤、大手术和器官移植患者单核细胞 HLA-DR 抗原表达下降,致使机体清除微生物的能力下降^[2-4]。由此认为单核细胞 HLA-DR 抗原表达下降与伤后感染和脓毒症的发生相关。为评估严重创伤患者单核细胞 HLA-DR 抗原表达变化对伤后感染并发症的预测价值,本研究拟通过测定 54 例严重创伤患者伤后 1~14 d 单核细胞 HLA-DR 抗原表达的动态变化过程,分析变化规律并探讨其与感染并发症间的关系。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器:异硫氰酸荧光素(FITC)结合的鼠 IgG2a κ 抗人 HLA-DR 单克隆抗体和 FITC 结合的鼠 IgG2a κ 阴性对照,均购自美国 Becton-Dickinson 公司;Ficoll/Hypaque 液购自中国医学科学院血液研究所。FACScan 流式细胞仪由美国 Becton-Dickinson 公司生产。

1.2 患者选择及分组:选择 2001 年 9 月—2002 年 12 月入住重庆市急救中心和第三军医大学附属大坪医院 ICU 的严重创伤患者。病例纳入标准为患者伤前健康,无肝炎、自身免疫性疾病及慢性炎症等病史,年龄 18~65 岁。标本收集中出现溶血、凝血或因其他原因在治疗过程中离开医院的患者除外。治疗按医院的急救常规进行。感染的诊断按文献^[5]标准确定。根据损伤严重度评分(injury severity score, ISS)程度将患者分成轻、中、重 3 组,轻度创伤组为 ISS<16 分,中度创伤组为 16 分 $\leq$ ISS<25 分,重度创伤组为 ISS $\geq$ 25 分。另外,ISS $\geq$ 16 分的患者,根据其感染发生与否及严重程度被分为非感染、局部感染和全身感染(以血培养阳性为标准)3 组。患者分组及基本临床资料见表 1 和表 2。

1.3 标本采集及单核细胞的分离:伤后 1、2、4、6、8 和 14 d 晨采集静脉血标本,乙二胺四乙酸(EDTA, 1 g/L)抗凝,用 Ficoll-Hypaque 法分离单核细胞,然后利用单核细胞的贴壁特性获得纯度 $>95\%$ 的单核细胞,测定单核细胞 HLA-DR 抗原表达的荧光

表 1 创伤患者基本临床资料($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Clinical data of trauma patients in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别(例)		ISS ($\bar{x}\pm s$, 分)
			男	女	
健康对照组	15	35.3 $\pm$ 13.6	11	4	
轻度创伤组	20	32.5 $\pm$ 16.4	15	5	11.5 $\pm$ 2.6
中度创伤组	16	33.4 $\pm$ 11.7	11	5	19.6 $\pm$ 2.1
重度创伤组	18	31.6 $\pm$ 16.7	14	4	31.5 $\pm$ 6.8

表 2 严重创伤患者基本临床资料($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Clinical data of severe trauma patients($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别		ISS ($\bar{x}\pm s$, 分)	死亡数 (例)
			男	女		
健康对照组	15	35.3 $\pm$ 13.6	11	4		
非感染组	21	32.5 $\pm$ 10.4	15	6	22.1 $\pm$ 3.6	0
局部感染组	7	30.7 $\pm$ 14.7	5	2	25.6 $\pm$ 4.1	0
全身感染组	6	34.3 $\pm$ 15.5	5	1	39.5 $\pm$ 7.8	2

强度和阳性细胞率。

1.4 检测方法:单核细胞 HLA-DR 抗原表达的检测采用流式细胞仪。采集静脉血,EDTA 抗凝。制备单核细胞悬液,测定细胞浓度,并用磷酸盐缓冲液(PBS)将细胞浓度调整为 $1\times 10^{10}/L$ 。向 2 个反应管中加入 50 μ l 细胞悬液,再分别加入 FITC 结合的鼠 IgG2a κ 抗人 HLA-DR 单克隆抗体以及阴性对照 FITC 结合的鼠 IgG2a κ 单抗 10 μ l,冰浴避光反应 30~45 min,再经过洗涤、固定后悬浮待测。使用 FACScan 流式细胞仪,以荧光微球校准仪器,采用 CELLQuest 软件测量单核细胞表达 HLA-DR 的荧光强度(用道数来表示),用平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)和阳性细胞率表示。

1.5 统计学分析:实验数据以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS 统计软件对数据进行方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLA-DR 表达:健康对照人群单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率为 $(71.45\pm 10.10)\%$,平均荧光强度为 (151.45 ± 14.16) 道数。轻度创伤患者伤后整个观察期间,单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率和平均荧光强度与正常对照相比无明显差异;中、重度创伤患者伤后单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率和平均荧光强度均迅速下降,在整个观察期间均显著低于正常对照和轻度创伤患者;重度创伤患者与中度创伤患者相比,阳性细胞率和平均荧光强度均无显著差异。见表 3 和表 4。

2.2 感染并发症与 HLA-DR 表达的关系:在严重

创伤患者中,无感染并发症发生的患者伤后 2 d 单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率和平均荧光强度降到最低,随后逐渐恢复正常。局部感染患者单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率于伤后前 4 d,平均荧光强度于伤后 1~6 d 均明显低于非感染患者,随后逐渐恢复正常。全身感染的患者伤后整个观察期间单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率均明显低于非感染患者,伤后 1~14 d 阳性细胞率也均显著低于局部感染患者,平均荧光强度于伤后 1~14 d 均明显低于非感染患者,于伤后 2~14 d 均明显低于局部感染患者,见表 5 和表 6。另外,在死亡的 2 例

患者中,单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率于伤后 1 d 就低于 30.00%,平均荧光强度于伤后 2 d 低于 90.00 道数,并一直保持低水平至死亡。

3 讨论

1996 年 Bone 首先提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS)的概念,根据 Bone 的理论,患者的免疫系统在遭受创伤、烧伤等严重打击后发生功能紊乱,促炎介质及抗炎介质大量释放,出现过度炎症反应的同时,也出现过度抗炎反应,过度的抗炎反应可使机体免疫功能处于低下或免疫麻痹状态^[6]。患者的免疫功能改变是感染并发症发生的重要机制之一,

表 3 创伤患者伤后单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes in positive rate of HLA-DR expression in monocytes of trauma patients($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-DR 阳性细胞率(%)					
	伤后 1 d	伤后 2 d	伤后 4 d	伤后 6 d	伤后 8 d	伤后 14 d
轻度创伤组	64.87±8.67	66.78±8.50	69.85±7.13	67.65±8.96	68.35±9.67	70.58±9.51
中度创伤组	48.32±8.16*△	41.54±7.55*△	43.66±7.09*△	47.08±8.98*△	53.65±8.65*△	59.61±7.29*△
重度创伤组	45.53±7.50*△	36.35±7.71*△	38.79±8.17*△	42.45±6.57*△	48.31±8.43*△	54.64±8.11*△

注:与健康对照组(71.45±10.10)%比较;* $P<0.05$;与轻度创伤组比较;△ $P<0.05$

表 4 创伤患者伤后单核细胞表达 HLA-DR 的平均荧光强度变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Changes in mean fluorescence intensity of HLA-DR expression in monocytes of trauma patients($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-DR 平均荧光强度(道数)					
	伤后 1 d	伤后 2 d	伤后 4 d	伤后 6 d	伤后 8 d	伤后 14 d
轻度创伤组	144.46±15.95	141.58±17.05	145.83±16.13	146.61±14.69	148.25±15.75	150.08±16.23
中度创伤组	119.22±16.16*△	114.54±15.32*△	121.67±16.17*△	120.43±16.98*△	119.61±17.56*△	129.35±17.29*△
重度创伤组	113.55±16.58*△	110.09±15.72*△	115.40±16.74*△	113.85±17.75*△	115.61±16.32*△	121.10±16.51*△

注:与健康对照组(151.45±14.16)道数比较;* $P<0.05$;与轻度创伤组比较;△ $P<0.05$

表 5 严重创伤伤后并发感染患者单核细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Changes in positive rate of HLA-DR expression in monocytes of trauma patients with or without infection complications($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-DR 阳性细胞率(%)					
	伤后 1 d	伤后 2 d	伤后 4 d	伤后 6 d	伤后 8 d	伤后 14 d
非感染组	52.81±7.38	43.35±7.39	45.78±6.78	47.72±6.89	54.79±7.53	59.81±8.07
局部感染组	42.23±9.13*	35.52±8.25*	37.95±8.97*	44.57±9.89	51.35±8.56	58.36±9.92
全身感染组	31.33±5.51*△	26.65±5.17*△	28.29±7.15*△	33.88±6.77*△	36.33±7.34*△	45.46±6.93*△

注:与非感染组比较;* $P<0.05$;与局部感染组比较;△ $P<0.05$

表 6 严重创伤伤后并发感染患者单核细胞表达 HLA-DR 的平均荧光强度变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Changes in mean fluorescence intensity of HLA-DR expression in monocytes of trauma patients with or without infection complications($\bar{x} \pm s$)

组别	HLA-DR 平均荧光强度(道数)					
	伤后 1 d	伤后 2 d	伤后 4 d	伤后 6 d	伤后 8 d	伤后 14 d
非感染组	123.21±16.35	121.53±15.42	128.26±16.55	127.79±16.57	124.23±15.53	131.18±14.99
局部感染组	106.32±17.31*	105.97±15.52*	112.15±16.79*	111.18±18.98*	117.05±17.45	129.63±17.92
全身感染组	103.31±14.51*	86.72±14.71*△	90.89±14.51*△	86.87±15.71*△	94.43±16.43*△	97.88±16.31*△

注:与非感染组比较;* $P<0.05$;与局部感染组比较;△ $P<0.05$

对严重烧伤患者进行准确的免疫功能评价,有效的免疫调理治疗,对减少严重创伤感染并发症、降低患者的病死率至关重要^[7]。免疫紊乱的发生机制十分复杂,可以发生在免疫反应的多个环节,如促炎因子与抑炎因子不平衡、抗原递呈功能受损、T 细胞反应性低下,其中单核细胞功能低下、抗原递呈功能障碍是导致免疫功能低下和感染率增加的较为关键的因素^[8]。研究表明,HLA-DR 分子是参与外来抗原加工、处理和提呈的关键分子,淋巴细胞通常只识别抗原提呈细胞提呈的抗原肽——主要组织相容性复合物(MHC),当病原微生物入侵,机体即呈现免疫应答,单核细胞及其他抗原提呈细胞将有效抗原成分在 HLA-DR 的协助下传递给特异性淋巴细胞。既往研究发现,单核细胞 HLA-DR 在严重创伤后短期即可降低,并与感染率高低有明显的关系^[2,9],提示单核-巨噬细胞表面 HLA-DR 表达率是免疫功能的重要标志。本研究也发现,严重创伤患者单核细胞 HLA-DR 表达的阳性细胞率和平均荧光强度均明显低于健康对照和轻度创伤患者。但本研究发现,轻度创伤患者单核细胞 HLA-DR 的表达变化与健康对照相比无明显差异,中度和重度创伤患者之间单核细胞 HLA-DR 的表达变化也无明显差异。由此提示,单核细胞 HLA-DR 的表达变化与创伤严重程度之间无明显的关系。

目前,关于严重创伤后单核细胞 HLA-DR 表达低下的机制还不清楚。体内外研究发现,单核细胞 HLA-DR 分子的表达水平也受多种因素的调节,包括单核-巨噬细胞的分化与成熟度,前列腺素、糖皮质激素等激素类物质,内啡肽、脑啡肽等神经递质和神经肽类,如 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素类(IL-4、IL-10)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子等^[10,11]。如果这些调节因素失控或异常,就可能导致单核细胞 HLA-DR 的表达发生变化。严重创伤和外科大手术可诱发多种激素、神经递质和细胞因子的异常表达,如 IL-10 的分泌表达增加可抑制单核细胞 HLA-DR 分子的表达。机体受到严重创伤和外科大手术刺激后,一方面促使成熟并激活的单核细胞从外周血中移行到全身各组织器官内,并进一步发育成熟为巨噬细胞;另一方面,严重创伤和外科大手术后患者可能发生大失血,致使大量成熟单核细胞丢失。如此,机体只有动员骨髓内的尚未成熟的新生单核细胞入血,而这些细胞尚未完全将胞内的 HLA-DR 分子转移到细胞膜上,致使外周血中未成熟的单核细胞增多,单核细

胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率和平均表达量均降低。因此,严重创伤后单核细胞的 HLA-DR 分子的低表达,可能反映了大量的成熟单核细胞从循环移行到组织器官内或丢失状况,新生的单核细胞从骨髓进入循环的动态变化。但遗憾的是本研究没有统计患者失血量与 HLA-DR 表达变化间的关系。有趣的是,本研究中发现,单核细胞表达 HLA-DR 平均荧光强度的下降慢于阳性细胞率的改变,这可能是 HLA-DR 表达受 IL-10 等因子抑制的迟滞现象,即阳性细胞率的快速下降是 HLA-DR⁺单核细胞移行或丢失的结果,而平均荧光强度的缓慢降低则与单核细胞 HLA-DR 的表达受抑制有关。

目前公认,如果单核细胞 HLA-DR 表达低于 30%,单核细胞则处于免疫麻痹状态。严重创伤患者如果 HLA-DR 阳性单核细胞比例下降 30%,则被认为无免疫应答能力,患者易继发感染、多器官功能障碍,甚至死亡^[8,12]。本研究中也观察到了该现象,严重创伤并发感染的患者单核细胞 HLA-DR 的表达水平明显降低,且与感染的严重程度相关;发生全身性感染的患者单核细胞 HLA-DR 的表达明显低于非感染患者和局部感染患者,在整个观察期间,HLA-DR 的表达持续保持低水平。2 例患者死亡时单核细胞 HLA-DR 表达的阳性细胞率仍持续低于 30.00%,平均荧光强度持续低于 90.00 道数。局部感染患者和非感染患者,伤后 2 d 以后 HLA-DR 的表达逐步恢复正常。由此提示,严重创伤患者免疫功能低下与单核细胞 HLA-DR 分子表达下降有关,单核细胞 HLA-DR 的表达变化能较好地反映机体免疫状态,动态监测单核细胞 HLA-DR 的表达水平可能有助于预测严重创伤伤后局部感染、全身性感染的发生、发展及预后,并对临床治疗具有指导意义^[7]。

参考文献:

- 1 姚咏明,盛志勇.我国创伤脓毒症基础研究新进展[J].中华创伤杂志,2003,19:9-12.
- 2 Cheadle W G, Hershman M J, Wellhausen S R, et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocyte correlates with surgical infection[J]. Am J Surg, 1991, 161: 639.
- 3 Ditschkowsky M, Kreuzfelder E, Rebmann V, et al. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma[J]. Ann Surg, 1999, 229(2): 246-254.
- 4 Wolk K, Docke W D, Von Baaehr V, et al. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance[J]. Blood, 2000, 96: 218-223.
- 5 Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, et al. CDC definitions for nosocomial infections [J]. Am J Infect Control, 1988, 16: 128-140.

- 6 Bone R C, Grodzin C J, Balk R A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112: 235 - 243.
- 7 林洪远, 郭旭升, 姚咏明, 等. CD₃₄ 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 135 - 138.
- 8 姚咏明. 多器官功能障碍综合征发病机制研究新进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10: 63 - 65.
- 9 刘懿禾, 崔克亮, 曹书华, 等. 单核细胞 HLA-DR 抗原表达在 MODS 早期诊断中的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(9): 539 - 541.
- 10 Klava A, Woodhouse L F, Windsor A, *et al.* Interleukin 10 inhibits endotoxin induced monocyte major histocompatibility complex class II upregulation after surgery[J]. Br J Surg, 1996, 83: 688 - 695.
- 11 Smith B R, Ault K A. Increase of surface Ia-like antigen expression on human monocytes independent of antigenic stimuli[J]. J Immunol, 1981, 127: 2020 - 2027.
- 12 Hans D V, Petra R, Wofl D D. Clinical aspects: from systemic inflammation to immunoparalysis[J]. Chem Immunol, 2000, 74: 162 - 177.

(收稿日期: 2004-01-04 修回日期: 2004-02-15)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

肠缺血-再灌注损伤和多器官衰竭

肠缺血-再灌注损伤是婴幼儿及成人所患多种疾病中一个共同的病理生理过程, 并且最终可导致多器官衰竭和死亡。心、脑、肝疾病中的再灌注损伤研究已经取得了不少进展, 而有关肠缺血-再灌注损伤及其对多器官衰竭影响方面的研究工作开展得还不很多。最近国外研究人员对肠缺血-再灌注损伤大鼠模型进行了进一步研究并发现, 肠再灌注引起常温下肝功能衰竭, 且再灌注后 4 h 内出现 100% 死亡率。而对于广泛缺血和再灌注损伤, 中低温 (32~33 °C) 可以防止肝衰竭、肠损伤和肺部中性粒细胞浸润及降低死亡率。进一步的研究则需要深入探讨低温疗法对缺血-再灌注引起的婴幼儿肠道损伤是否作为一种有效的治疗措施。

夏 斌, 孙晓茜编译自《Semin Pediatr Surg》, 2004, 13(1): 11-17; 胡 森审校

肝素结合表皮生长因子和肠缺血-再灌注损伤

不同年龄段患者均可出现肠缺血-再灌注损伤这一共同的病理生理过程, 尤其是早产儿和老年人。肠缺血-再灌注损伤后的结局往往不佳并可造成肠道免疫和屏障功能受损, 同时引起远隔器官损伤。肠缺血的有效治疗手段是进行广泛肠切除, 但会造成婴儿发育迟缓和老年人营养不良。过去 10 年中, 我们已经对肝素结合表皮生长因子 (HB-EGF) 在肠缺血-再灌注损伤中的潜在治疗作用进行了研究。其基本理论依据是 HB-EGF 的促有丝分裂和化学引物作用。此外, HB-EGF 是一种有效的抗凋亡蛋白, 可使细胞和组织在遭受组织缺氧、氧化应激和营养不良等不同凋亡刺激下继续存活。业已证实, HB-EGF 在创伤治愈和不同器官缺血后再生过程中都具有至关重要的作用。目前, 我们所发现的肠缺血-再灌注损伤时 HB-EGF 的潜在作用及其可能的不同作用机制已经被有关文献所证实。总之, 资料显示应用 HB-EGF 治疗肠缺血性疾病如缺血-再灌注损伤和坏死性小肠结肠炎都具有潜在的应用价值。

夏 斌, 孙晓茜编译自《Semin Pediatr Surg》, 2004, 13(1): 2-10; 胡 森审校

应用一氧化氮合酶抑制剂 NG-甲基-L-盐酸精氨酸可促进严重脓毒性休克患者康复

本研究旨在评估一氧化氮合酶抑制剂 546C88 对脓毒性休克患者应用的安全性和有效性。采用多中心、随机、双盲对照法选取欧洲、南北美洲和大洋洲 48 个 ICU 病房中确诊脓毒性休克 (确诊时间 < 24 h) 的 312 例患者进行研究。实验预期目标是 72 h 治疗期结束后, 观察患者血液动力效应, 即达到休克缓解、平均动脉压 ≥ 70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。患者分为两组, 常规血管治疗药物限用去甲肾上腺素和多巴胺, 并维持平均动脉压 > 70 mm Hg, 于 72 h 内分别静脉注射 546C88 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 和对照剂质量分数为 5% 的葡萄糖 $0.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。测定全身和肺的血流动力学指标、器官功能指数和 28 d 内的存活情况。实验结果显示, 应用 546C88 治疗和对照剂 5% 葡萄糖的两组患者休克缓解率分别为 40% 和 24% ($P = 0.004$), 当休克指数维持不变时, 应用 546C88 治疗可降低心排指数, 且未发现肺、肝、肾功能有较大不良影响, 两组患者 28 d 内的存活率基本一致。此项研究表明, 应用一氧化氮合酶抑制剂 546C88 可促进严重脓毒性休克患者的康复, 并对全身安全不会造成负面影响。

夏 斌, 孙晓茜编译自《Crit Care Med》, 2004, 32(1): 1-12; 胡 森审校