

血必净注射液对烫伤大鼠肾组织高迁移率族 蛋白 B1 和急性肾损伤的干预效果

王 强^{1,2}, 姚咏明¹, 王文江¹, 威力明¹, 董 宁¹, 徐 姗¹, 窦科峰²

¹解放军总医院 第一附属医院 全军烧伤研究所基础部, 北京 100037

²第四军医大学 西京医院肝胆外科, 西安 710032

通信作者: 姚咏明 电话: 010-66867394, 电子邮件: c_ff@sina.com

摘要: **目的** 探讨烫伤大鼠肾组织高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 表达的变化规律, 并观察血必净注射液 (简称血必净) 对烫伤大鼠肾脏 HMGB1 及急性肾损伤的可能干预效果。 **方法** 采用大鼠 30% 总体表面积Ⅲ度烫伤模型, 78 只动物随机分为假伤组 ($n=18$)、烫伤组 ($n=30$) 和血必净组 ($n=30$), 分别于伤后 8、24、72 h 活杀取材。采用逆转录聚合酶链反应检测肾组织 HMGB1 mRNA 表达、蛋白免疫印迹及免疫组织化学法检测肾组织 HMGB1 蛋白表达; 同时用全自动生化分析仪测定血清肌酐 (Cr) 水平, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色、光镜下观察肾组织病理改变。 **结果** 与假伤组比较, 烫伤组肾组织 HMGB1 基因和蛋白表达于伤后 8、24、72 h 显著增强 ($P<0.05$, $P<0.01$), 血清 Cr 水平于伤后 24、72 h 显著增高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。给予血必净治疗后 24、72 h 动物肾组织 HMGB1 基因和蛋白表达均显著抑制 ($P<0.05$, $P<0.01$), 血清 Cr 水平亦显著降低 ($P<0.05$)。光镜下观察烫伤组肾组织大量炎细胞浸润, 其中以 24 h 最重, 血必净组 24、72 h 病理形态改变则明显减轻。 **结论** HMGB1 作为晚期炎症因子参与严重烫伤后肾脏炎症反应及组织损害的病理生理过程, 血必净治疗可显著下调肾组织 HMGB1 合成与释放, 并减轻烫伤所致急性肾损伤。

关键词: 烫伤; 血必净注射液; 高迁移率族蛋白 B1; 急性肾损伤

中图分类号: R392.12 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2007)04-0478-06

Effect of Xuebijing Injection on Renal High Mobility Group Box-1 Protein Expression and Acute Kidney Injury in Rats after Scald Injury

WANG Qiang^{1,2}, YAO Yong-ming¹, WANG Wen-jiang¹, XIAN Li-ming¹,
DONG Ning¹, XU Shan¹, DOU Ke-feng²

¹Department of Basic Research, Burns Institute, First Hospital Affiliated to the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China

²Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: YAO Yong-ming Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

ABSTRACT: Objective To investigate the change in renal high mobility group box-1 protein (HMGB1) levels, and the effect of Chinese traditional medicine-Xuebijing injection on HMGB1 expression as well as acute kidney injury in rats after scald injury. **Methods** Wistar rats were subjected to 30% full-thickness scald injury followed with delayed resuscitation. Totally 78 animals were divided into sham scald group ($n=$

18), scald injury group ($n = 30$), and Xuebijing injection treatment group ($n = 30$). All animals were sacrificed at 8, 24, and 72 hours postburn. Renal tissue and blood samples were harvested to determine HMGB1 mRNA as well as protein expression and organ functional parameters. HMGB1 mRNA level was semi-quantitatively measured by the reverse transcription polymerase chain reaction taking GAPDH as an internal standard, and protein expressions of HMGB1 were detected by both Western blot and immunohistochemistry. Serum creatinine (Cr) contents were measured by automatic biochemistry analyzer. In addition, pathological lesions in kidney were observed under light microscope using HE staining. **Results** Compared with sham scald group, both mRNA and protein expressions of HMGB1 were significantly enhanced in the kidney at 8, 24, and 72 hours after scald injury ($P < 0.05$, $P < 0.01$), meanwhile serum Cr contents were markedly increased following acute insults ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Treatment with Xuebijing injection could markedly down-regulated renal HMGB1 mRNA expression and protein release at 24 hours and 72 hours ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and significantly reduced serum Cr content following scald injury ($P < 0.05$). Many inflammatory cells in renal tissues were observed using light microscope following scald. The histological morphology of kidney lesions was ameliorated after treatment with Xuebijing injection. **Conclusions** HMGB1, a late mediator, appears to be involved in the pathogenesis of excessive inflammatory response and acute kidney damage. Treatment with Xuebijing injection can inhibit HMGB1 synthesis and release in renal tissues, and may prevent the development of acute kidney injury induced by serious scald injury.

Key words: scald injury; Xuebijing injection; high mobility group box-1 protein; acute kidney injury

Acta Acad Med Sin, 2007, 29(4): 478-483

脓毒症及其诱发的多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 是重症监护病房患者最常见的死亡原因之一。研究显示, MODS 中出现 3 个脏器功能障碍时, 若不伴肾功能衰竭, 患者仍有可能生存; 如果同时存在急性肾功能衰竭, 患者病死率则高达 88%^[1,2]。由此可见, 及时诊断与处理肾脏功能障碍对防治脓毒症和 MODS 的进一步发展、降低病死率具有重要的临床意义^[2]。本研究采用大鼠严重烫伤延迟复苏模型, 观察动物肾组织中晚期炎症介质高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 的变化规律及其与肾功能指标改变的关系, 同时应用中药血必净注射液 (简称血必净) 进行干预, 旨在为临床应用中药防治严重烧伤后急性肾损伤的发生与发展提供实验依据。

材料和方法

动物及模型制备 雄性清洁级 Wistar 大鼠 (北京维通利华实验动物有限公司提供) 78 只, 体重 230~250 g。大鼠称重、编号, 禁食 12 h。盐酸氯胺酮注射液与速眠新注射液 (846 合剂) 2:1 混合液 0.1 ml 肌肉注射麻醉, 刮除背部及侧胸部毛, 浸于

(99 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 沸水中 12 s, 造成 30% 体表面积 III 度烫伤, 伤后延迟 6 h 开始抗休克治疗。动物背部涂 2% 碘酒抗感染 (2 次/d), 麻醉苏醒后单笼饲养。假烫伤动物刮除背部及侧胸部毛后浸于温水 (37 $^{\circ}\text{C}$) 中 12 s 作为对照。

分组 78 只动物随机分为: 假伤组 ($n = 18$), 在假烫伤后 8、24、72 h 活杀无菌取材, 各时间点均为 6 只动物; 烫伤组 ($n = 30$), 烫伤后 2 h 阴茎背静脉注射生理盐水 4 ml/kg, 6 h 腹腔内注射生理盐水 (40 ml/kg) 抗休克治疗; 血必净组 ($n = 30$), 烫伤后 2 h 阴茎背静脉注射血必净 (4 ml/kg, 天津红日药业股份有限公司产品), 6 h 腹腔内注射生理盐水 (40 ml/kg) 抗休克治疗。后两组于伤后 8、24、72 h 分别活杀 10 只动物, 无菌取材, 其中血必净治疗组 24 h 时间点活杀组伤后 12 h 给予血必净 4 ml/kg, 72 h 时间点活杀组伤后分别在 12、24、36、48、60 h 静脉注射血必净 4 ml/kg; 烫伤组 24 h 时间点活杀组伤后 12 h 给予生理盐水 4 ml/kg, 72 h 时间点活杀组伤后分别在 12、24、36、48、60 h 静脉注射生理盐水 4 ml/kg。

肾组织 HMGB1 mRNA 表达 采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 测定各组肾脏 HMGB1 mRNA 表达水平。称取肾组织约 100 mg, 以异硫氰酸胍一

步法提取细胞总 RNA (美国 Promega 公司试剂盒)。RT-PCR 技术扩增转录产物,以三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 作为内参对照。大鼠 HMGB1 引物序列 (扩增片段为 680 bp): 5' ATGGGCAAAGGAGATCCTA3' (上游); 5' ATTCATCATCATCTTCT3' (下游)^[3]; GAPDH 引物序列 (扩增片段为 309 bp): 5' TCCCTCAAGATTGTCAGCAA3' (上游); 5' AGATCCAAC-GGATACATT3' (下游)。反应采用 50 μ l 体系, 具体为: 模板 DNA 5 μ l, 10 \times PCR 缓冲液 5 μ l, dNTPs (2.5 mmol/L) 4 μ l, 镁离子 3 μ l, 引物 PC03 1 μ l, 引物 PC04 1 μ l, TaqDNA 聚合酶 0.5 μ l, 灭菌去离子水 30.5 μ l; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 变性 10 min; 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s; 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min, 4 $^{\circ}$ C 保存, 31 次循环。扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳后照相, 底片冲洗后采用 LEICA Q-550IW 图像分析处理系统进行分析, 目的基因与内参对照的积分吸光度比值表示 mRNA 相对表达量。

肾组织 HMGB1 蛋白质水平检测

蛋白免疫印迹法 (Western blot): 用蛋白裂解液提取肾组织蛋白并测定浓度, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后将蛋白转印至硝酸纤维素膜。硝酸纤维素膜在封闭液中与一抗 (兔抗 HMGB1 多克隆抗体, 美国 BD PharMingen 公司产品) 结合, 然后再与二抗 (辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG, 北京中山试剂公司) 室温孵育。在暗室中用化学发光反应试剂盒进行发光, 暗室曝光, 底片经 LEICA Q-550IW 图像分析系统分析, 测定各条带的光密度值作定量分析。

免疫组织化学方法: 应用免疫组织化学方法检测细胞内 HMGB1 阳性表达强度。肾组织每例蜡块行 4 μ m 厚连续切片, 脱蜡、水化, 3% H₂O₂ 孵育 5 min, pH 6.0 枸橼酸缓冲液微波修复 (95 $^{\circ}$ C, 10 min), 加 1:100 稀释兔抗 HMGB1 多克隆抗体 (美国 BD PharMingen 公司产品) 结合, 4 $^{\circ}$ C 过夜。PBS 冲洗后, 加山羊抗兔 IgG 抗体辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 多聚体 (购自北京中山公司), 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, DAB 显色, 苏木精复染后脱水、透明、封片, 光镜下观察。同时, 用 PBS 代替一抗做阴性对照。显色结果采用 HPLAS2000 型多媒体彩色图像分析系统 (空军总医院病理科) 对染色阳性部位进行光密度值测定。在相同光强度下, 以高倍镜 ($\times 400$) 在每张图片上随机选取 5 个不重叠视野, 分别以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性表达,

测定其平均光密度值 (mean optical density, MOD), 测量中采用固定大小的测量面积。不加一抗的阴性对照无特异性染色。

血清肌酐 (creatinine, Cr) 水平检测 使用 7170 型自动生化分析仪测定血清 Cr 水平。

大鼠肾组织形态学观察 所有标本经 10% 中性福尔马林液固定、常规脱水、石蜡包埋、HE 染色, 光镜下观察病理形态学改变。

统计学处理 各项指标均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 12.0 统计软件包对数据进行 *t* 检验和方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

结 果

大鼠肾组织 HMGB1 mRNA 的表达 假伤组大鼠肾组织中有一定量的 HMGB1 mRNA 表达。与假伤组比较, 烫伤组肾组织 HMGB1 mRNA 表达在 8、24 和 72 h 均显著增强 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。给予血必净治疗后 24、72 h 肾组织 HMGB1 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$) (图 1、表 1)。

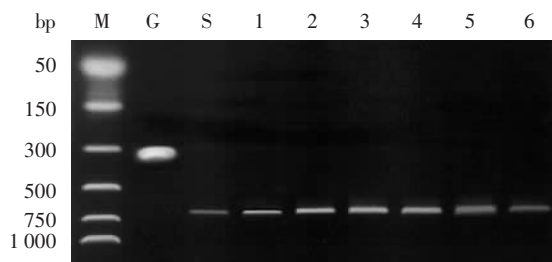


图 1 肾组织 HMGB1 基因表达的 PCR 电泳结果

Fig 1 Electrophoresis of renal HMGB1 mRNA expression after scald injury (PCR gel photography)

M. marker; G. GAPDH; S. 假伤组 8 h; 1. 烫伤组 8 h; 2. 烫伤组 24 h; 3. 烫伤组 72 h; 4. 治疗组 8 h; 5. 治疗组 24 h; 6. 治疗组 72 h

HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1

M. marker; G. GAPDH; S. sham group 8 hours; 1. scald injury group 8 hours; 2. scald injury group 24 hours; 3. scald injury group 72 hours; 4. Xuebijing treatment group 8 hours; 5. Xuebijing treatment group 24 hours; 6. Xuebijing treatment group 72 hours

HMGB1: high mobility group box-1 protein

烫伤后肾组织 HMGB1 蛋白的表达

免疫印迹法测定结果: 与假伤组相比, 烫伤组肾组织中出现明显的 HMGB1 蛋白表达阳性信号, 血必净治疗可使 HMGB1 蛋白表达信号减弱。光密度扫

描结果显示, 烫伤组 HMGB1 蛋白水平在 8、24 和 72 h 较假伤组显著增强 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 给予血必净治疗后 HMGB1 蛋白水平在伤后 24、72 h 显著减弱 ($P < 0.05$) (图 2、表 2)。

表 1 烫伤大鼠肾组织 HMGB1 mRNA 表达的改变

Table 1 Changes in renal HMGB1 mRNA expression in rats after scald injury

分组 Group	烫伤后时间 (小时) Postburn time (hour)		
	8	24	72
假伤组 Sham scald group	0.300 ± 0.032	0.304 ± 0.033	0.299 ± 0.037
烫伤组 Scald injury group	0.365 ± 0.052*	0.420 ± 0.059**	0.374 ± 0.066*
治疗组 Treatment group	0.367 ± 0.053	0.348 ± 0.062#	0.313 ± 0.057#

与假伤组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与烫伤组比较, # $P < 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with sham scald group; # $P < 0.05$ compared with scald injury group

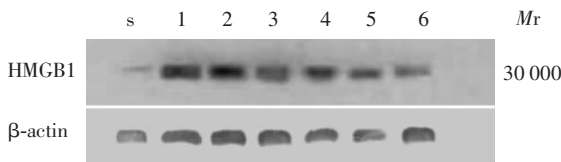


图 2 肾组织 HMGB1 蛋白表达的 Western blot 电泳结果

Fig 2 Electrophoresis of renal HMGB1 protein expression after scald injury (Western blot gel photography)

S. 假伤组 8 h; 1. 烫伤组 8 h; 2. 烫伤组 24 h; 3. 烫伤组 72 h; 4. 治疗组 8 h; 5. 治疗组 24 h; 6. 治疗组 72 h

Mr: 相对分子质量

S. sham group 8 hours; 1. scald injury group 8 hours; 2. scald injury group 24 hours; 3. scald injury group 72 hours; 4. Xuebijing treatment group 8 hours; 5. Xuebijing treatment group 24 hours; 6. Xuebijing treatment group 72 hours

Mr: relative molecular mass

免疫组织化学方法检测细胞内 HMGB1 阳性表达强度: 假伤组大鼠肾脏细胞有一定量 HMGB1 阳性表达, 严重烫伤后 8、24 和 72 h 表达显著增强 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 血必净治疗后 24、72 h 肾脏细胞 HMGB1 蛋白阳性表达强度显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (表 3)。

血清 Cr 水平 严重烫伤大鼠血清 Cr 水平在伤后 24、72 h 显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与烫

伤组相比, 血必净治疗组血清 Cr 水平在伤后 24h 显著降低 ($P < 0.05$), 伤后 72 h 血清 Cr 水平恢复至假伤组对照范围 (表 4)。

表 2 血必净对烫伤大鼠肾组织 HMGB1 蛋白表达水平的影响

Table 2 Effect of Xuebijing injection on renal HMGB1 protein expression levels in rats after scald injury

分组 Group	烫伤后时间 (小时) Postburn time (hour)		
	8	24	72
假伤组 Sham scald group	94.4 ± 5.9	94.0 ± 7.7	93.7 ± 4.6
烫伤组 Scald injury group	109.3 ± 15.7*	118.7 ± 15.5**	108.1 ± 11.2*
治疗组 Treatment group	106.8 ± 10.5	99.3 ± 17.9#	97.2 ± 11.0#

与假伤组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与烫伤组比较, # $P < 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with sham scald group; # $P < 0.05$ compared with scald injury group

表 3 肾组织 HMGB1 蛋白免疫组织化学定量分析结果

Table 3 Immunohistochemical staining analysis of HMGB1 protein in kidneys

分组 Group	烫伤后时间 (小时) Postburn time (hour)		
	8	24	72
假伤组 Sham scald group	3.68 ± 0.62	3.71 ± 0.40	3.67 ± 0.43
烫伤组 Scald injury group	5.90 ± 2.08*	7.80 ± 3.05**	6.55 ± 2.62*
治疗组 Treatment group	5.62 ± 1.90	4.83 ± 2.2#	3.86 ± 1.34##

与假伤组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与烫伤组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with sham scald group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ compared with scald injury group

表 4 烫伤大鼠血清肌酐水平

Table 4 Serum creatinine levels in rats after

scald injury (U/L)

分组 Group	烫伤后时间 (小时) Postburn time (hour)		
	8	24	72
假伤组 Sham scald group	44.98 ± 5.37	44.31 ± 5.21	43.27 ± 5.52
烫伤组 Scald injury group	44.45 ± 5.82	54.24 ± 5.75**	51.58 ± 7.10*
治疗组 Treatment group	43.08 ± 6.89	48.20 ± 5.45#	44.41 ± 6.07#

与假伤组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与烫伤组比较, # $P < 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with sham scald group; # $P < 0.05$ compared with scald injury group

肾组织病理形态学改变 大体观察假伤组大鼠肾脏颜色鲜红,表面光滑,质地柔软;烫伤组肾脏肿胀,体积增大,充血,表面散在多数大小不等的脓肿呈黄色,质地较硬;血必净治疗组肾脏颜色呈暗红,表面比较光滑,质地中等。肾组织经 HE 染色切片光镜下观察:假伤组见肾小球、肾小管结构完整,无炎细胞浸润,无细胞变性坏死;烫伤组肾间质大量炎细胞浸润,炎症灶周围肾小管结构破坏明显,空泡变性,上皮细胞脱落,细胞边界模糊,以 24 h 为重;血必净治疗组可见炎细胞浸润、肾小管结构破坏、空泡变性情况明显减轻(图 3)。

讨 论

HMGB1 为细胞核内高度保守的 DNA 结合蛋白,具有稳定核酸结构、调节基因转录、调节类固醇激素受体的活性等多种生物学功能。近年研究表明,在病理情况下组织 HMGB1 可大量表达,被分泌到胞外,是启动和维持炎症瀑布反应的重要细胞因子,与脓毒症、关节炎、急性肺炎、肝炎、自身免疫性疾病等有着密切关系^[4,5]。炎症状态下 HMGB1 可以由坏死的细胞被动释放,受刺激的单核/巨噬细胞等也可以主动分泌 HMGB1 到细胞外,其释放高峰较肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症介质晚,作为晚期炎症介质参与多器官损害的病理生理过程^[3,4],因此人们把 HMGB1 这一产生较晚、治疗“窗口”较宽的下游细胞因子作为抗炎治疗新靶点^[6]。目前关于严重烧伤后肾组织 HMGB1 表达的变化规律、与急性肾损伤的关系及其干预途径了解甚少。本研究通过逆转录聚合酶链反应、蛋白免疫印迹法及免疫组织化学法等实验技术检测肾组织 HMGB1 的基因与蛋白表达,结果显示在烫伤后 8 h 大鼠肾组织 HMGB1 已显著高于假伤组,24 h 呈持续升高趋势,72 h 仍明显高于假伤组对照水平。这一动力学特点与 TNF- α 等早期炎症介质明显不同,与本室既往研究结果是一致的,即烧伤后金黄色葡萄球菌感染所致脓毒症时,肝、肺组织中的 HMGB1 mRNA 表达明显增加,伤后 6~12 h 达峰值,至 24 h 仍维持于较高水平^[7]。与此同时,本所既往采用内毒素休克模型时大鼠肝、肺、肾组织中 HMGB1 mRNA 表达显著增高,提示 HMGB1 可能参与了内毒素休克肝、肺、肾组织损伤的病理过程^[8]。本研究表

明在烫伤后反映肾功能障碍情况的血清 Cr 水平显著升高,形态学观察显示肾组织大量炎细胞浸润,正常结构破坏。这些异常变化均与肾组织 HMGB1 的表达密切相关,初步提示 HMGB1 可能参与了严重烫伤后肾组织炎症反应和急性肾损伤的病理过程。关于烧伤后 HMGB1 表达上调介导肾功能损害的详细机制目前尚不清楚,除其直接组织损伤效应外^[3~5],可能与 HMGB1 诱导其他炎症介质的作用有关。

血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础、从 32 组中药处方中筛选出来的国家二类新药,由赤芍、川芎、丹参、红花、当归等 5 味中药组成。据报道,血必净注射液能够改善微循环,降低感染所致病理损害,清除血肿、坏死组织和细菌产生的内毒素,对内毒素诱发机体损伤具有保护作用^[9]。其既有强效广谱抗内毒素作用,也有拮抗内源性炎性介质效应^[10],能对抗 TNF- α 、内毒素及 IL-6 的释放^[11],增强单核细胞人类白细胞抗原 DR 表达,进而促进机体免疫功能恢复^[12]。同时,血必净对内毒素诱导的内皮细胞损伤具有明显保护作用,高剂量的效果更强,可以起到早期保护组织、防治 MODS 的作用^[13]。有研究显示,血必净治疗显著降低严重烧伤大鼠的死亡率^[14],提示其在多种急性损伤疾病的防治中具有潜在应用价值。

本研究显示,严重烫伤后应用血必净干预可有效抑制肾组织 HMGB1 的合成与释放,血必净治疗组在 24 及 72 h 其 HMGB1 的基因和蛋白水平均明显下降,与烫伤组比较差异显著,表明血必净对烫伤后肾脏晚期炎性细胞因子的异常表达具有调节作用,从而可能有助于防止失控性炎症反应的进一步发展。关于血必净处理对肾组织 HMGB1 表达影响的确切机制尚有待澄清,推测可能与血必净能降低循环内毒素水平、拮抗 TNF- α 、IL-1 等炎症介质的释放^[10,11],从而减轻刺激炎性细胞产生 HMGB1 有关。进一步分析可见,应用血必净治疗后反映肾功能损伤程度的血清 Cr 水平亦显著降低;治疗组 24、72 h 光镜下观察肾组织炎细胞浸润、肾小管结构破坏、空泡变性情况明显减轻。表明血必净可通过下调严重烫伤后肾组织 HMGB1 的合成与释放,有效地防止肾组织广泛炎症反应的发生、发展,进而减轻急性肾损伤,达到改善动物预后的目的^[14]。

虽然血必净对 HMGB1 抑制的确切分子机制仍不甚清楚,具体作用环节尚有待深入探讨,但在严重烫伤大鼠模型中它有效地抑制了 HMGB1 的过度产生

与分泌,对肾脏结构与功能具有良好保护效应,为预防和治疗大面积烧伤后脓毒症及 MODS 开辟了新途径。

(本文图3见插图第1页)

参 考 文 献

- [1] Padkin A , Goldfrad C , Brady AR , *et al.* Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England , Wales , Northern Ireland [J] . Crit Care Med , 2003 , 31(9) 2332-2338.
- [2] Schrier RW , Wang W. Mechanisms of disease : acute renal failure and sepsis [J] . New Engl J Med , 2004 , 351(2) : 159-169.
- [3] Wang H , Bloom O , Zhang M , *et al.* HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J] . Science , 1999 , 285 (5425) 248-251.
- [4] Yang H , Wang H , Czura CJ , *et al.* The cytokine activity of HMGB1 [J] . J Leukoc Biol , 2005 , 78(1) :1-8.
- [5] 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(1)9-12.
- [6] Mantell LL , Parrish WR , Ulloa L. HMGB-1 as a therapeutic target for infectious and inflammatory disorders [J] . Shock , 2006 , 25(1) 4-11.
- [7] 李红云,姚咏明,施志国,等.高迁移率族蛋白 B1 在烫伤后金葡菌脓毒症中的改变与意义 [J] .中华实验外科杂志,2001,18(6)336-338.
- [8] 胥彩林,姚咏明,于燕,等. NF- κ B 抑制剂对内毒素休克大鼠高迁移率族蛋白 B1 表达的影响 [J] .解放军医学杂志,2004,29(1):45-47.
- [9] 姚咏明,柴家科,林洪远.现代脓毒症理论与实践 [M] .北京:科学出版社,2005:1112-1152.
- [10] 王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治—治疗重症脓毒症的新对策 [J] .中国危重病急救医学,1998,10(6)323-325.
- [11] 曹书华,高红梅,王永强,等.“血必净”对多器官功能障碍综合征大鼠细胞因子的影响 [J] .中华急诊医学杂志,2003,12(2)94-96.
- [12] 张畔,曹书华,崔克亮,等.血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究 [J] .中国中西医结合急救杂志,2002,9(1)21-23.
- [13] 曹书华,王今达.血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究 [J] .中国危重病急救医学,2002,14(8)489-491.
- [14] 王文江,姚咏明,咸力明,等.血必净注射液对烧伤延迟复苏大鼠器官功能及死亡率的影响 [J] .中国危重病急救医学,2006,18(1):16-18.

(2007-01-18 收稿)