

· 综述 ·

烧伤患儿辅助镇痛镇静治疗的研究进展

姚则名 冷敏 汪虹

昆明医科大学第二附属医院烧伤研究所 650032

通信作者:汪虹, Email: 1953602234@qq.com



【摘要】 烧伤患儿在治疗和康复过程中都会经历疼痛和焦虑,因此,镇痛、镇静治疗需贯穿烧伤的整个治疗过程。由于烧伤患儿独特的生理和心理状态,其镇痛、镇静治疗较成年烧伤患者复杂。因此,为烧伤患儿提供有效、安全的镇痛、镇静治疗是临床上面临的一个挑战。本文综述了近年来烧伤患儿辅助镇痛、镇静治疗的相关进展,以期为其临床治疗提供参考。

【关键词】 烧伤; 儿童; 镇痛; 镇静

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190731-00327

Research advances on assisted analgesic and sedative treatment of burn children

Yao Zeming, Leng Min, Wang Hong

Burns Institute, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Wang Hong, Email: 1953602234@qq.com

【Abstract】 Burn children would experience pain and anxiety during treatment and rehabilitation, thus analgesic and sedative treatment should be applied throughout the whole process of burn treatment. Due to the unique physiological and psychological status of burn children, analgesic and sedative treatment for burn children is a relatively complex process compared with that for adult burn patients. Therefore, how to provide the effective and safe analgesic and sedative treatment for burn children is a clinical challenge. This paper reviewed the related progress of assisted analgesic and sedative treatment of burn children, in order to provide a reference for clinical treatment.

【Key words】 Burns; Child; Analgesia; Sedation

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190731-00327

烧伤患儿在治疗过程中会经历受伤应激、创面疼痛、手术、换药和康复训练等贯穿整个烧伤治疗过程的许多痛苦。目前药物镇痛、镇静仍然是烧伤患儿,尤其是重症烧伤患儿镇痛、镇静治疗的首选。随着科学技术的发展,在倡导人文关怀、多模式镇痛、个体化治疗的今天,一些新的方法和技术的出现,使烧伤患儿在镇痛、镇静治疗方面有更多选择。本文就烧伤患儿常见辅助镇痛、镇静的方法进行综述,以其临床治疗提供参考。

1 烧伤患儿镇痛、镇静现状

烧伤患儿是一类特殊群体。一方面,患儿由于年纪较小,往往不能够理解、配合治疗,导致他们普遍存在明显的焦虑及痛苦,如果不加以治疗,焦虑会转变为恐惧、抑郁,使其

心理上无法应对后续治疗^[1]。另一方面,烧伤治疗过程中引起的疼痛、焦虑会随着治疗过程的反复而加剧^[2],这使得烧伤患儿容易出现创伤后应激障碍、慢性疼痛等^[3]。目前临床上对于烧伤患儿镇痛、镇静的治疗以药物为主,但对于烧伤患儿来说,常用的镇痛、镇静药物或多或少都存在一些不良反应。烧伤患儿长期服用咪达唑仑会产生耐药性,需要越来越大的剂量才能达到同样的治疗效果,这就提高了药物不良反应出现的概率^[1]。阿片类药物除使患者产生耐药性以外,还可能使患者产生恶心、呕吐、皮肤瘙痒等一系列常见不良反应,在儿童中,呼吸抑制虽然不常见,但却是致命的^[4]。

2 烧伤患儿辅助镇痛、镇静治疗

烧伤患儿辅助镇痛、镇静治疗是指通过采用临床常用药物以外的方法,为烧伤患儿提供部分镇痛、镇静治疗,以达到减少烧伤患儿镇痛、镇静药物使用量及减轻药物不良反应的目的。

2.1 一氧化二氮

一氧化二氮是一种快速镇痛剂,吸入后 20~30 s 即可发挥镇痛作用,几分钟后作用消失。一氧化二氮在人体内经肺途径吸收和排出,在血液和组织中溶解度低,被认为是最安全、有效的吸入镇痛剂^[5]。临床上常用的是体积分数 50% 的一氧化二氮和体积分数 50% 氧气的混合物。研究表明,一氧化二氮和氧气混合物可显著减轻烧伤患者换药疼痛以及疼痛引起的焦虑^[6]。而一项针对烧伤患儿的定性研究显示,即便现在没有明确的指南推荐将体积分数 50% 的一氧化二氮用于烧伤患儿,但烧伤专业医务人员还是支持烧伤患儿在换药过程中使用体积分数 50% 的一氧化二氮进行镇痛、镇痛治疗^[5]。

2.2 新型材料及负压治疗

2.2.1 含有银离子的泡沫、水凝胶敷料 与传统的凡士林纱布上涂抹抗生素相比,含有银离子的泡沫、水凝胶敷料可以吸收创面渗出液,并持续释放银离子起到避免创面感染的作用^[7],从而降低换药频率、减少敷料与创面的黏附、减轻烧伤患儿的疼痛及焦虑,缩短创面上皮化的时间^[8]。

2.2.2 生物膜敷料 生物膜敷料是一种以猪来源的 I 型胶原蛋白为主要成分的新型敷料,具有减少创面渗出,呈半透明利于观察创面状态等多种优点。研究表明,患儿浅表烧伤创面应用生物膜敷料,创面愈合时间缩短,疼痛程度降低^[9]。与含银离子的敷料相比,在浅表烧伤创面早期应用生物膜敷料,患儿住院时间缩短,换药次数减少,创面感染率降低^[10],从而起到减轻患儿疼痛与焦虑的作用。

2.2.3 负压治疗 目前,负压被广泛应用于各类创面的治疗,可通过延长换药间隔时间,减少换药带来的痛苦,但是在儿童烧伤创面上,负压大小的设置、泡沫类型的选择都还没有形成共识^[7]。研究表明,对于 <2 岁的儿童,因其肉芽组织生长快,最好使用聚乙烯醇泡沫敷料,以防止肉芽组织进入泡沫孔隙,避免换药时对创面的损伤;而在负压值设置方面,对于 <2 岁的儿童,因其皮肤更加娇嫩,建议将负压值维持在 -10.00 ~ -6.67 kPa,而对于 ≥2 岁的儿童,则建议将负压设置在 -16.67 ~ -10.00 kPa^[11]。有研究者认为,对烧伤患儿来说,持续型的负压治疗较间歇型负压治疗疼痛更轻,更有利于肉芽组织的生长^[12]。

2.3 虚拟现实技术

虚拟现实技术是一种计算机技术,它可以创建一个人工的三维模拟环境。该项技术最初是为了娱乐目的而开发的,如今在医学领域的潜在应用价值也逐渐被开发出来。虚拟现实设备通常由头盔和耳机组成,通过头盔上的显示器和耳机阻断患者在医院房间里的视野和声音,同时播放音乐,并将电脑生成的图像显示在头盔里的屏幕上,从而达到将患者与真实世界隔离的目的。最近的研究表明,虚拟现实技术能够通过分散患者注意力,降低疼痛程度^[13]。烧伤患者换药镇痛常用的软件是“雪世界”,该软件能给烧伤患者一种凉爽的错觉,从而减轻烧伤换药时的疼痛^[14]。另有研究表明,沉浸式的虚拟现实技术可明显减轻烧伤创面护理过程中的疼痛^[15],应用该技术后,阿片类药物的需求减少了 39%^[16]。另一项针对 54 例 6 ~ 19 岁的烧伤患儿的研究表明,应用虚拟现实技术进行物理治疗时,随着乐趣增加,患儿疼痛程度明显降低^[17]。对于严重烧伤患儿,通常需要应用沉浸式虚拟现实技术,才能达到较好的镇痛效果。随着科技的进步,更好的虚拟现实设备及更具有沉浸性软件的开发,虚拟现实技术对儿童烧伤的镇痛、镇静效果将更佳^[18]。

2.4 互动电子游戏

市面上常见的互动电子游戏包括日本任天堂公司的 SWITCH 游戏机、日本索尼公司的 PlayStation 游戏机、美国微软公司的 Kinect 设备(XBOX 游戏机的一个补充设备)。互动电子游戏在为用户提供愉快的游戏体验的同时,需要用户跟随游戏里的指示,做出各种不同的动作,利于烧伤患儿肢体功能恢复。一项关于儿童烧伤后康复锻炼的试验表明,互动电子游戏与普通康复治疗恢复肢体功能的效果相同,但互动电子游戏可以加快肢体功能的恢复,并减轻康复过程中的痛苦,是一个有效的辅助治疗手段,而且更方便患儿出院后居家使用^[19]。与虚拟现实技术相比,互动电子游戏更加鼓励大量的肢体运动,在全身康复训练中优势更明显。

2.5 局部阻滞技术

局部阻滞技术目前在全世界广泛应用,可减轻患儿疼痛程度、减少与全身麻醉相关的不良反应^[20]。超声技术的广泛应用进一步提高了局部阻滞技术的准确性,降低了并发症的发生率^[21]。辅助使用 α₂ 受体激动剂,如可乐定,可以延长局部阻滞的作用时间,达到更好的镇痛效果^[22]。一项针对 19 例烧伤患儿重建手术中采用局部阻滞技术的研究表明,单次或连续的股外侧皮神经阻滞麻醉,术后镇痛效果都明显优于单纯的局部浸润麻醉^[23]。另一项回顾性研究表

明,局部阻滞技术是一种安全有效的治疗烧伤后急性疼痛的方法,可以将其作为多模式镇痛治疗的补充^[24]。

2.6 催眠

催眠是一种意识状态的改变,被催眠者在这种状态下对周围环境刺激的反应会随着催眠的进行而降低^[25]。越来越多的证据表明,催眠可以减轻患儿的焦虑程度和疼痛程度^[26]。催眠减轻儿童痛苦的主要方法是吸引他们的注意力^[27]。一项荟萃分析显示,在使用相同剂量镇痛药物的基础上,催眠可以降低烧伤患者的疼痛强度和焦虑程度,然而由于实验数据有限,需要进一步研究来确定催眠的有效性^[28]。一项针对 62 例烧伤患儿在换药中使用催眠的随机对照试验表明,当按烧伤深度分组时,浅度烧伤或部分浅度烧伤患儿自我报告的疼痛强度在催眠状态下明显更低;当按治疗方法分组时,在家长报告中催眠组患儿的疼痛强度、焦虑得分明显低于标准护理组,并且催眠组患儿家长的满意度明显更高^[29]。

2.7 人文关怀

2.7.1 音乐疗法

音乐疗法在临床上的应用历史悠久,音乐疗法因为具有非侵入性、易获得性,被作为一种辅助手段广泛应用于多个临床领域^[30]。研究表明,在其他治疗相同的情况下,当烧伤患者每日能听到自己最喜欢的音乐时,其疼痛、焦虑水平都明显下降^[31]。而在一项针对 135 例烧伤患儿(平均年龄 22.6 个月)的研究中,音乐治疗组与对照组患儿创面护理时的疼痛和焦虑评分没有显著差异,但在 18 例 5 岁以上的患儿中,创面护理过程中采用音乐疗法的患儿疼痛和焦虑明显减轻^[32],这一结果提示,年纪稍大的烧伤患儿采用音乐疗法后的镇痛、镇静效果更佳。另一篇荟萃分析结果也显示,烧伤患者接受音乐治疗后,疼痛及焦虑程度明显下降^[30]。

2.7.2 医院小丑

医院小丑可以帮助烧伤患儿更好地适应医院的环境,还可以通过给烧伤患儿带去欢乐,减少他们对治疗的恐惧^[33]。新近研究表明,当有医院小丑陪伴时,7 ~ 15 岁的烧伤患儿进行静脉穿刺时的疼痛评分降低^[34]。而另一项研究表明,有医院小丑陪伴的烧伤患儿在换药时有更好的依从性、哭闹更少、更活跃、心情更好,也更愿意与陪同的家长 and 护士进行沟通和互动;并且与年龄较小的烧伤患儿相比,年龄较大的患儿在有医院小丑陪伴的时候对烧伤换药有更好的依从性^[35]。

3 小结

烧伤患儿的镇痛、镇静治疗到目前为止仍是一个未得到充分解决的问题,国际上也还没有针对烧伤患儿镇痛、镇静治疗的权威指南。目前本文中所提到的辅助治疗手段,在各个方面还是具有一定的局限性,不能适用于所有的烧伤患儿,未来可通过多学科合作,找出更多、更好的方法,让烧伤患儿得到更安全、更舒适的镇痛、镇静治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fagin A, Palmieri TL. Considerations for pediatric burn sedation and analgesia [J/OL]. Burns Trauma, 2017, 5: 28 [2019-07-

- 31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051890/>. DOI: 10.1186/s41038-017-0094-8.
- [2] Myers R, Lozenski J, Wyatt M, et al. Sedation and analgesia for dressing change: a survey of American Burn Association Burn Centers[J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(1): e48-e54. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000423.
- [3] Gamst-Jensen H, Vedel PN, Lindberg-Larsen VO, et al. Acute pain management in burn patients: appraisal and thematic analysis of four clinical guidelines[J]. *Burns*, 2014, 40(8): 1463-1469. DOI: 10.1016/j.burns.2014.08.020.
- [4] Cunningham ME, Vogel AM. Analgesia, sedation, and delirium in pediatric surgical critical care[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2019, 28(1): 33-42. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.01.006.
- [5] Wang HX, Li YX, Zhou RZ, et al. Medical workers' cognition of using 50% nitrous oxide in children with burns: a qualitative study[J]. *Burns*, 2015, 41(6): 1275-1280. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.009.
- [6] Li YX, Han WJ, Tang HT, et al. Nitrous oxide-oxygen mixture during burn wound dressing: a double-blind randomized controlled study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(4): 278-279. DOI: 10.1111/cns.12061.
- [7] Block L, King TW, Gosain A. Debridement techniques in pediatric trauma and burn-related wounds[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4(10): 596-606. DOI: 10.1089/wound.2015.0640.
- [8] Saba SC, Tsai R, Glat P. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel ag hydrofiber dressing versus petrolatum gauze with antibiotic ointment in partial-thickness burns in a pediatric burn center[J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(3): 380-385. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181a2898f.
- [9] Wood F, Martin L, Lewis D, et al. A prospective randomised clinical pilot study to compare the effectiveness of Biobrane® synthetic wound dressing, with or without autologous cell suspension, to the local standard treatment regimen in paediatric scald injuries[J]. *Burns*, 2012, 38(6): 830-839. DOI: 10.1016/j.burns.2011.12.020.
- [10] Fan C, Pek CH, Por YC, et al. Biobrane dressing for paediatric burns in Singapore: a retrospective review[J]. *Singapore Med J*, 2018, 59(7): 360-365. DOI: 10.11622/smedj.2017116.
- [11] Contractor D, Amling J, Brandoli C, et al. Negative pressure wound therapy with reticulated open cell foam in children: an overview[J]. *J Orthop Trauma*, 2008, 22(10 Suppl): S167-176. DOI: 10.1097/BOT.0b013e318188e295.
- [12] de Jesus LE, Martins AB, Oliveira PB, et al. Negative pressure wound therapy in pediatric surgery: how and when to use[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(4): 585-591. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.048.
- [13] Gupta A, Scott K, Dukewich M. Innovative technology using virtual reality in the treatment of pain: does it reduce pain via distraction, or is there more to it? [J]. *Pain Med*, 2018, 19(1): 151-159. DOI: 10.1093/pm/pnx109.
- [14] Faber AW, Patterson DR, Bremer M. Repeated use of immersive virtual reality therapy to control pain during wound dressing changes in pediatric and adult burn patients[J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(5): 563-568. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182777904.
- [15] Malloy KM, Milling LS. The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: a systematic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2010, 30(8): 1011-1018. DOI: 10.1016/j.cpr.2010.07.001.
- [16] Furness PJ, Phelan I, Babiker NT, et al. Reducing pain during wound dressing in burn care using virtual reality: a study of perceived impact and usability with patients and nurses[J]. *J Burn Care Res*, 2019, 40(6): 878-885. DOI: 10.1093/jbcr/irz106.
- [17] Arane K, Behboudi A, Goldman RD. Virtual reality for pain and anxiety management in children[J]. *Can Fam Physician*, 2017, 63(12): 932-934.
- [18] Hoffman HG, Chambers GT, Meyer WJ 3rd, et al. Virtual reality as an adjunctive non-pharmacologic analgesic for acute burn pain during medical procedures[J]. *Ann Behav Med*, 2011, 41(2): 183-191. DOI: 10.1007/s12160-010-9248-7.
- [19] Parry I, Painting L, Bagley A, et al. A pilot prospective randomized control trial comparing exercises using videogame therapy to standard physical therapy[J]. *J Burn Care Res*, 2015, 36(5): 534-544. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000165.
- [20] Stein ALS, Baumgard D, Del Rio I, et al. Updates in pediatric regional anesthesia and its role in the treatment of acute pain in the ambulatory setting[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(2): 11. DOI: 10.1007/s11916-017-0614-z.
- [21] Lam DKM, Corry GN, Tsui BCH. Evidence for the use of ultrasound imaging in pediatric regional anesthesia: a systematic review[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41(2): 229-241. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000208.
- [22] Lönnqvist PA, Ecoffey C, Bosenberg A, et al. The European society of regional anesthesia and pain therapy and the American society of regional anesthesia and pain medicine joint committee practice advisory on controversial topics in pediatric regional anesthesia I and II: what do they tell us? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(5): 613-620. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000508.
- [23] Shank ES, Martyn JA, Donelan MB, et al. Ultrasound-guided regional anesthesia for pediatric burn reconstructive surgery: a prospective study[J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3): e213-217. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000174.
- [24] Town CJ, Johnson J, Van Zundert A, et al. Exploring the role of regional anesthesia in the treatment of the burn-injured patient: a narrative review of current literature[J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(4): 368-374. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000680.
- [25] Jafarizadeh H, Lotfi M, Ajoudani F, et al. Hypnosis for reduction of background pain and pain anxiety in men with burns: a blinded, randomised, placebo-controlled study [J]. *Burns*, 2018, 44(1): 108-117. DOI: 10.1016/j.burns.2017.06.001.
- [26] Delord V, Khirani S, Ramirez A, et al. Medical hypnosis as a tool to acclimatize children to noninvasive positive pressure ventilation: a pilot study[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 87-91. DOI: 10.1378/chest.12-2259.
- [27] Gold JJ, Kant AJ, Belmont KA, et al. Practitioner review: clinical applications of pediatric hypnosis [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007, 48(8): 744-754. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2007.01759.x.
- [28] Provençal SC, Bond S, Rizkallah E, et al. Hypnosis for burn wound care pain and anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *Burns*, 2018, 44(8): 1870-1881. DOI: 10.1016/j.burns.2018.04.017.
- [29] Chester SJ, Tyack Z, De Young A, et al. Efficacy of hypnosis on pain, wound-healing, anxiety, and stress in children with acute burn injuries: a randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2018, 159(9): 1790-1801. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001276.
- [30] Li J, Zhou L, Wang Y. The effects of music intervention on burn patients during treatment procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 158. DOI: 10.1186/s12906-017-1669-4.
- [31] Najafi Ghezjelreh T, Mohades Ardebili F, Rafii F, et al. The effects of music intervention on background pain and anxiety in burn patients: randomized controlled clinical trial[J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(4): 226-234. DOI: 10.1097/BCR.

- 0000000000000266.
- [32] van der Heijden MJE, Jeekel J, Rode H, et al. Can live music therapy reduce distress and pain in children with burns after wound care procedures? A randomized controlled trial [J]. *Burns*, 2018, 44 (4): 823-833. DOI: 10.1016/j.burns.2017.12.013.
- [33] Lopes-Júnior LC, Lima RAG, Olson K, et al. Systematic review protocol examining the effectiveness of hospital clowns for symptom cluster management in paediatrics [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (1): e026524. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026524.
- [34] Kristensen HN, Lundbye-Christensen S, Haslund-Thomsen H, et al. Acute procedural pain in children: intervention with the hospital clown [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34 (11): 1032-1038. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000625.
- [35] Yildirim M, Koroglu E, Yucel C, et al. The effect of hospital clown nurse on children's compliance to burn dressing change [J]. *Burns*, 2019, 45 (1): 190-198. DOI: 10.1016/j.burns.2018.08.033.

(收稿日期:2019-07-31)

本文引用格式

姚则名, 冷敏, 汪虹. 烧伤患儿辅助镇痛镇静治疗的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36 (10): 979-982. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190731-00327.

Yao ZM, Leng M, Wang H. Research advances on assisted analgesic and sedative treatment of burn children [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36 (10): 979-982. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190731-00327.

脓毒症血管通透性分子调控机制研究进展

何兴凤¹ 伍国胜² 罗鹏飞² 孙瑜² 石胜军¹ 夏照帆²

¹南方医科大学附属珠江医院烧伤整形科, 广州 510515; ²海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 中国医学科学院烧伤暨烧创复合伤救治关键技术单元, 上海 200433

通信作者: 夏照帆, Email: xiazhaofan_smmu@163.com



【摘要】 脓毒症是由烧创伤、休克、感染等引发的危重症之一。脓毒症患者在各种病理生理机制下容易出现血管通透性增高, 导致组织液体积聚, 血管内液体不足, 引起脓毒症休克、多器官功能障碍综合征。近年研究表明, 各种因素、介质参与调控脓毒症血管通透性, 有望成为临床治疗脓毒症的靶点。本文就近年研究脓毒症中血管通透性相关的分子中意义较大的一些分子——血管内皮生长因子、血管生成素、1-磷酸鞘氨醇、肝素结合蛋白、Slit2 的研究进展进行综述。

【关键词】 脓毒症; 毛细血管通透性; 分子生物学

基金项目: 国家自然科学基金 (81930057、8177080725); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2019-I2M-5-076)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190724-00308

Research advances on the molecular mechanisms of vascular permeability in sepsis

He Xingfeng¹, Wu Guosheng², Luo Pengfei², Sun Yu², Shi Shengjun¹, Xia Zhaofan²

¹Department of Burns and Plastic Surgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Research Unit of Key Techniques for Treatment of Burns and Combined Burns and Trauma Injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xia Zhaofan, Email: xiazhaofan_smmu@163.com

【Abstract】 Sepsis is one of the critical illnesses caused by burns, trauma, shock, infection, and so on. In patients with

sepsis, vascular permeability is prone to develop through various pathophysiological mechanisms and thus could result in accumulation of tissue fluid, insufficient intravascular fluid, and finally cause septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. Recent studies have shown that various factors and mediators involved in the regulation of vascular permeability in sepsis are expected to become targets for clinical treatment of sepsis. In this paper, we have reviewed the research advances on some molecules which are significantly associated with vascular permeability in sepsis, such as vascular endothelial growth factor, angiopoietin, sphingosine-1-phosphate, heparin-binding protein, and Slit2.

【Key words】 Sepsis; Capillary permeability; Molecular biology

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81930057, 8177080725); Medical and Health Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2019-I2M-5-076)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190724-00308

脓毒症是机体感染后反应失控导致的致命性多器官功能障碍, 是 ICU 最常见的危重症疾病, 病死率极高。在各种异常复杂的病理生理机制下, 脓毒症患者容易出现血管通透性增高, 导致血管内液外渗, 出现组织脏器水肿、低血容量性休克、低蛋白血症以及少尿等临床表现^[1]; 并且引起血管通透性增高的机制与炎症反应、免疫反应、凝血功能、细胞代谢及微循环的改变等相关。而目前临床上尚未研发出有效降低血管通透性的疗法, 因而整合研究脓毒症血管通透性相关的分子机制尤为重要。内皮细胞旁途径和穿细胞途径是控制血管通透性的 2 条主要途径^[2], 各种分子主动或被动作用于内皮细胞和内皮细胞间连接均可引起血管通透性发生变化。复杂而庞大的分子与血管通透性机制密切相关, 笔者选

取对脓毒症血管通透性作用较有意义并且未来有可能应用于临床的 5 个相关分子: VEGF、血管生成素、1-磷酸鞘氨醇(S1P)、肝素结合蛋白(HBP)、Slt2 进行总结分析。

1 VEGF

VEGF 是由内皮细胞、肺上皮细胞、白细胞和血小板等产生并分布于各种机体组织的细胞因子。VEGF 通常指 VEGF-A, 是目前研究所知最强的增加血管通透性的分子之一, 大约是组胺作用强度的 5 万倍。VEGF 通过与 VEGF 受体 1~3 (VEGFR1~3) 结合调节血管通透性; 其中, VEGFR2 是各种器官中内皮血管通透性信号转导的主要受体, 该受体的激活可使血管内皮钙黏蛋白/连环蛋白/肌动蛋白复合体磷酸化而减弱内皮屏障稳定性^[3]。且 VEGF 直接通过促进空泡细胞器(VVO)小孔的开放增加血管通透性, VVO 是一种通过胞吞胞吐运输各种大分子物质到血管外的囊泡。进一步研究结果显示, VEGF-A 可以形成 2 种同型(iso-type)——VEGF-A165a 和 VEGF-A165b。VEGF-A165a 具有促血管生成和促炎作用, 是有效的血管通透性诱导物; 而 VEGF-A165b 具有抗血管生成、抗炎、保护细胞的作用, 并且可通过抑制 VEGF-A165a 引起的血管内皮钙黏蛋白丢失, 阻止细胞间紧密连接的分解以预防微血管渗漏^[4-5]。

严重脓毒症患者血清 VEGF 水平研究结果具有矛盾性。在一项纳入 470 例脓毒症患者的研究中, 脓毒症早期患者血清 VEGF 水平升高, 但随着病情加重发展为 MODS 时其表达量逐渐降低, 且低 VEGF 水平与 MODS 和预后相关, 这项研究表明 VEGF 的水平在脓毒症患者疾病不同阶段有不同的参考意义^[6]。一项针对脓毒症患儿的研究亦证实 VEGF 的水平在脓毒症不同阶段有不同意义, 脓毒症患儿早期血清 VEGF 水平升高, 但与入住 ICU 持续时间并不相关^[7]。然而, 在小鼠脓毒症模型中使用同时拮抗血管紧张素 2 和 VEGF 的异二聚体双特异性单克隆交叉抗体, 却可提高小鼠生存率^[8]。且有学者对 LPS 刺激的人脐静脉内皮细胞和小鼠中使用抗 VEGF 抗体——贝伐单抗, 结果显示贝伐单抗具有减轻炎症反应和减少内皮血管渗出的有益作用, 并可明显延长小鼠的生存时间和提高生存率^[9]; 但另有研究者采用相似的研究方案, 结果显示贝伐单抗 + LPS 组与单独 LPS 组小鼠病死率并无明显差异^[10]。上述研究显示, VEGF 在脓毒症研究中的作用目前尚无统一论, 并且在脓毒症不同阶段可能发挥不一样的作用。因此, 笔者认为可以进一步扩大临床研究样本, 以及进一步改进和设计研究方案, 如细化研究 VEGF-A 的 2 个同型 VEGF-A165a 和 VEGF-A165b 在脓毒症中的表达水平和意义。

2 血管生成素

血管生成素是一组分泌型细胞因子, 包含血管生成素 1~4。成体组织中, 血管生成素 1 主要由血小板和周围内皮细胞合成与分泌, 血管生成素 2 可由内皮细胞表达并储存在它们的怀布尔-帕拉德小体内; 酪氨酸激酶受体 Tie 是血管生成素受体, 包括 Tie-1、Tie-2, 它们几乎仅在内皮中表达; 血管生成素 1 和血管生成素 2 主要与 Tie-2 结合产生效应, Tie-2 高度富集于内皮细胞表面^[11]。目前研究显示, 血管生成素 1

和血管生成素 2 之间的平衡介导血管通透性的稳定, 血管生成素 1 通过维持内皮细胞连接而防止血管渗漏并具有抗炎特性。相反, 血管生成素 2 通过与血管生成素 1 竞争性拮抗 Tie-2 而增加血管渗漏。

动物和临床研究显示, 血管生成素 1 对血管通透性有益, 而血管生成素 2 则发挥不利作用。脓毒症小鼠模型和脓毒症患者(包括儿童、成人)循环血清中血管生成素 1 蛋白水平降低, 血管生成素 2 水平与脓毒症的严重程度呈正相关, 且血管生成素 2 可能是 ARDS 发生发展的原因, 但血管生成素 2 和血管生成素 1 比例在预测不良结果(如 MODS、病死率等)比单独的血管生成素具有更好的敏感度和特异度^[12-13]。此外, 研究者进一步运用分子生物学方案干预这 2 种因子的表达, 在小鼠脓毒症模型中使用更稳定的血管生成素 1 可升高血清学水平^[14], 使用拮抗血管生成素 2 的抗体可降低其血清学水平^[8]。研究显示血管生成素 1 和低水平的血管生成素 2 具有协同作用; 提高血管生成素 1 水平可降低炎症因子水平, 保护微循环免受脓毒症诱导的血管功能障碍和血管渗漏, 低血清水平血管生成素 2 可改善内皮屏障功能, 减轻内皮炎症和白细胞浸润, 并提高小鼠的存活率, 进一步证实生物体内 2 种因子具有截然不同的作用。

机制研究显示, 在机体处于平衡状态时, 血管生成素 1 具有增强小 G 蛋白 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 和小 G 蛋白超家族的亚家族成员 RhoA 连接活性的功能, 在 VEGF 或炎症因子刺激内皮细胞及其骨架时, 可增强内皮细胞的黏附连接、稳定肌动蛋白细胞骨架和保护内皮细胞免受有害物质诱导凋亡^[15]。在机体受各种物质损害时, 血管生成素 1 可通过蛋白激酶 B 抑制叉头框蛋白 O1 (FOXO1) 和 FOXO1 靶基因, 减少糖酵解和线粒体呼吸来减缓内皮细胞的代谢活动, 稳定内皮细胞免受氧化还原反应导致的损伤^[16]; 血管生成素 1 亦可激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B 途径阻断补体诱导的细胞毒性而有益于内皮细胞^[17]。血管生成素 2 可导致内皮细胞去稳定化, 抑制血管生成素 1/Tie-2 信号轴。在正常机体内, 内皮细胞分泌血管生成素 2 可起弱激动剂作用, 参与维持血管稳定性; 而在非正常机体内, 血管生成素 2 可起拮抗剂的作用并与炎症因子协同作用促进内皮通透性增高。脓毒症期间炎症因子的大量分泌刺激损伤内皮细胞, 引起内皮细胞 FOXO1 活性增强以及分泌血管生成素 2, 减弱血管生成素 1/Tie-2 信号传递, 并介导 β -整联蛋白激活导致内皮去稳定化, 促进肌动蛋白应力纤维的形成, 使内皮单层不稳定, 导致血管通透性增高^[14, 16]。临床和基础的研究表明血管生成素 1 和血管生成素 2 通过影响细胞骨架、细胞代谢、细胞间连接、细胞信号传递而影响血管通透性, 并且基础研究已证实通过生物学手段影响这 2 种因子表达具有显著意义, 表明这 2 种因子值得在脓毒症患者中更进一步探索。

3 S1P

体内多种类型的细胞, 如红细胞、内皮细胞、血小板、肝细胞、神经元和胶质细胞, 均可由丝氨酸和棕榈酰-辅酶 A 合成或由已经存在的膜脂鞘磷脂合成。神经酰胺和鞘氨醇是合成 S1P 的中间体; 鞘氨醇通过 1 型和 2 型鞘氨醇激酶

(SphK1/2)磷酸化为 S1P 后,在细胞外与 5 种不同的 S1P 受体(S1PR 1~5)结合发生效应^[18]。

在脓毒症患者中,血浆 S1P 水平随着脓毒症的恶化而显著降低,与器官功能衰竭评分情况呈强烈的负相关性,而且血浆 S1P 和神经酰胺的综合分析可准确预测脓毒症的病死率^[19-20]。一般来说,S1P 是强大的屏障增强因子,可以作为内皮屏障功能障碍治疗的新型和特异性标志物。人脐静脉内皮细胞研究显示,S1P 可通过激活 PI3K/蛋白激酶 B 途径,降低炎症因子 IL-6 和 IL-10 水平,黏附分子 E 选择素、细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的表达,减轻 TNF- α 诱导的细胞损伤和细胞炎症反应^[21]。有学者用乙醇处理人脑微血管内皮细胞损害细胞的跨内皮电阻和造成细胞高渗透率,再用 S1P 孵育细胞,免疫荧光共聚焦显微镜测定细胞屏障和细胞连接的相关蛋白——血管内皮钙黏蛋白、紧密连接蛋白 5 和 β 连环蛋白,结果显示 S1P 可显著加强细胞屏障功能和细胞连接结构完整性^[22]。S1P-S1PR1 轴可减弱组织对免疫复合物沉积的反应,减轻终末器官损伤;而 S1P-S1PR2 信号轴显示出与 S1P-S1PR1 相反的作用,其可诱导血管屏障的破坏,并且 S1PR2 靶向缺失或沉默可维持血管低通透性。研究显示 S1PR2 缺陷可减少巨噬细胞的细胞焦亡(pyroptosis)、促炎性细胞因子(尤其是 IL-1 家族细胞因子)的释放,导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 11 活化减少,从而提高脓毒症患者生存率^[23]。S1P-S1PR3 信号与免疫反应和炎症反应有关,单核细胞表达较高水平 S1PR3 可增强细胞杀菌活性,减少炎症因子表达^[24-25];S1P-S1PR3 还可通过 Ras/磷酸化胞外信号调节激酶介导周细胞的增殖以维持血脑屏障的完整性^[26];因此,通过上调 S1P 和/或选择性激活 S1PR1、S1PR3,抑制 S1PR2 的表达对脓毒症的预后具有协同作用,可降低炎症因子表达、稳定内皮细胞代谢、加强内皮间连接蛋白稳定性,发挥有益作用。综上所述,S1P 在脓毒症中具有重要作用,其不仅可以稳定内皮屏障、下调炎症反应,还可以用于预测脓毒症患者预后,为临床治疗决策提供导向作用。

4 HBP

HBP 是多形核白细胞分泌的颗粒蛋白,是脓毒症潜在的诊断和预测标志物,与患者的序贯器官衰竭评分密切相关,是 MODS 的最佳预测因子^[27]。脓毒症感染早期,在各种趋化因子和炎症因子作用下,中性粒细胞表面的 β_2 -整联蛋白分子之间发生交联并激活中性粒细胞分泌囊泡中的 HBP^[28]。进入血浆中的 HBP 可通过诱导某些因子的表达,加强内皮细胞和中性粒细胞、白细胞、单核细胞的相互作用,以及内皮细胞本身的代谢和骨架重排,破坏内皮屏障完整性,增加血管通透性^[29]。研究显示,HBP 可诱导内皮细胞上细胞间黏附分子 1、血小板内皮细胞黏附分子 1、整合素 α_3 和整合素 β_1 的表达,加强中性粒细胞与内皮细胞表面的黏附。并且,HBP 可引起黏着斑激酶/PI3K/蛋白激酶 B 和 p38MAPK/核因子 κ B 信号传导的快速磷酸化,诱导单核细胞趋化蛋白 1 表达增加,激活单核细胞上的趋化因子受体,进而加强白细胞-内皮细胞相互作用^[30]。另外有研究显示,HBP 亦可与内皮细胞表面葡糖胺聚糖相互作用,增加细胞

的钙内流,活化蛋白激酶 C 和小 G 蛋白超家族的亚家族成员 Rho 激酶途径,引起内皮细胞骨架重排,导致细胞收缩和细胞间隙形成,内皮屏障完整性丧失^[31]。除此以外,HBP 可靶向调控内皮细胞中的线粒体,降低细胞色素 c 氧化酶亚基 II 表达和线粒体膜电位,引起线粒体功能障碍,进而引起脓毒症患者心肌功能下降、呼吸受损、氧化还原反应失调,生存率降低^[32]。综上,HBP 是炎症失调、内皮细胞代谢功能障碍、内皮骨架损坏的标志,对脓毒症患者预后发挥有害作用。尽管如此,通过减少中性粒细胞数量来降低 HBP 水平并不可行,缘于中性粒细胞是机体不可或缺的重要炎症、免疫细胞。因此,如果能够特异性降低 HBP 水平,同时不影响机体正常的炎症、免疫功能,这不仅仅为研究解决和治疗脓毒症血管通透性问题提供了思路,在其他炎症性疾病中也将意义非凡。

5 Slit2

Slit2 是一种 ECM 蛋白,主要由胶质细胞、内皮细胞、肾组织、肺组织表达。Robo4 是 Slit2 的受体之一,由血管内皮细胞特异性表达,与血管生成、发育和血管内皮细胞的稳定性有关,而且 Robo4 是 Slit2 促进血管稳定性的关键介质。研究显示,LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中动脉内皮细胞和肝脏中的 Slit2 和 Robo4 表达明显降低^[33];在小鼠中过表达 Slit2 可抑制核因子 κ B p65 的核转运以及减少炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 表达^[34]。在人脐静脉内皮细胞应用重组 Slit2,可抑制 LPS-Toll 样受体 4 下游富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2-核因子 κ B 途径的表达,从而减少单核细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞移动抑制因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的表达^[33]。以上研究显示,Slit2 的表达受 LPS 的调控,同时 Slit2 又可以反过来调控 LPS-Toll 样受体 4 下游的相关分子表达。另外,在由多形核中性粒细胞介导肺微血管内皮细胞构建的体外急性肺损伤模型中,Slit2/Robo4 和血管内皮钙黏蛋白的表达随时间延长而降低,而肺微血管内皮细胞的渗透性则随时间延长而逐渐增加;使用重组 Slit2 治疗后,Slit2/Robo4 和血管内皮钙黏蛋白的表达增加,肺血管内皮细胞通透性降低^[35]。提高 Slit2 水平可减轻机体炎症反应和维持内皮屏障完整性功能。基于以上研究,笔者认为 Slit2 可能在脓毒症炎症和血管通透性方面具有有益作用,相关进一步的实验方案值得期待。

6 总结与展望

脓毒症是临床 ICU 最常见的重症疾病,内皮屏障的修复和维持对脓毒症患者的生存率至关重要。除上述几种分子外,尚有大量可能在脓毒症中发挥重要作用的分子,如组胺与细胞膜上特异性受体结合引发钙离子内流,引起细胞骨架中肌动蛋白和肌球蛋白收缩而导致细胞间隙增加引起水肿^[36];中性粒细胞分泌炎症因子损伤内皮细胞以及衍生的微泡引起内皮细胞紧密连接蛋白水解和运输功能相关的囊泡基因失调,从而导致内皮细胞完整性失衡^[37]。此外还有各种蛋白质分子,如凝血酶诱导内皮细胞分泌巨噬细胞移动抑制因子,进而诱导自噬增加,且可通过蛋白酶激活受体 1 破坏内皮屏障的完整性^[38];水通道蛋白可影响中性粒细胞

的迁移和炎症因子的释放,进而介导脓毒症的免疫反应以及细胞骨架的稳定性发生变化^[39]等。因为这些复杂庞大的发病机制,一直未见有效治疗方案解决脓毒症的高病死率等问题。本文从内皮细胞出发,综合分析几种引起脓症患者血管通透性增加的分子机制,希望可为脓毒症研究提供一些帮助和参考。目前,科学家们正在研发直接保护内皮屏障的药物,包括抗 VEGF 抗体、血管生成素 1 和 Tie2 激动剂、S1P1 激动剂、HBP 分子靶标等。在脓毒症中重建内皮屏障功能的新型干预措施是一个值得让人期待的研究领域。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 感谢夏帆院士、石胜军主任及伍国胜、罗鹏飞、孙瑜、肖永强、周浩、钟陈建、杨小兰、卫裴等师兄师姐给予的写作指导

参考文献

- [1] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019,17(2):283-294. DOI:10.1111/jth.14371.
- [2] 赵克森,黄巧冰. 血管通透性增高的基本机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2003,19(4):549-553. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2003.04.033.
- [3] Zhong WL, Yang WD, Qin Y, et al. 6-gingerol stabilized the p-VEGFR2/VE-cadherin/beta-catenin/actin complex promotes microvessel normalization and suppresses tumor progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):285. DOI:10.1186/s13046-019-1291-z.
- [4] Ved N, Hulse RP, Bestall SM, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b ameliorates outer-retinal barrier and vascular dysfunction in the diabetic retina[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017,131(12):1225-1243. DOI:10.1042/CS20170102.
- [5] Stevens M, Neal CR, Salmon AHJ, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b restores normal glomerular water permeability in a diphtheria-toxin mouse model of glomerular injury[J]. *Nephron*, 2018,139(1):51-62. DOI:10.1159/000485664.
- [6] Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, et al. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock[J]. *Anesth Analg*, 2008,106(6):1820-1826. DOI:10.1213/ane.0b013e3-1816a643f.
- [7] Whitney JE, Silverman M, Norton JS, et al. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor as novel biomarkers for poor outcomes in children with severe sepsis and septic shock[J/OL]. *Pediatr Emerg Care*, 2018 [2019-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335688/>. [published online ahead of print October 17, 2018]. DOI:10.1097/PEC.0000000000001638.
- [8] Hauschildt J, Schrimpf C, Thamm K, et al. Dual pharmacological inhibition of angiopoietin-2 and VEGF-A in murine experimental sepsis[J]. *J Vasc Res*, 2020,57(1):34-45. DOI:10.1159/000503787.
- [9] Jeong SJ, Han SH, Kim CO, et al. Anti-vascular endothelial growth factor antibody attenuates inflammation and decreases mortality in an experimental model of severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2013,17(3):R97. DOI:10.1186/cc12742.
- [10] Besnier E, Brakenhielm E, Richard V, et al. Does anti-VEGF bevacizumab improve survival in experimental sepsis? [J]. *Crit Care*, 2017,21(1):163. DOI:10.1186/s13054-017-1734-x.
- [11] Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017,16(9):635-661. DOI:10.1038/nrd.2016.278.
- [12] Reilly JP, Wang F, Jones TK, et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development; evidence from Mendelian randomization and mediation analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018,44(11):1849-1858. DOI:10.1007/s00134-018-5328-0.
- [13] Seol CH, Yong SH, Shin JH, et al. The ratio of plasma angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a prognostic biomarker in patients with sepsis [J/OL]. *Cytokine*, 2020,129:155029 [2020-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059166/>. [published online ahead of print February 12, 2020]. DOI:10.1016/j.cyt.2020.155029.
- [14] Alfieri A, Watson JJ, Kammerer RA, et al. Angiopoietin-1 variant reduces LPS-induced microvascular dysfunction in a murine model of sepsis[J]. *Crit Care*, 2012,16(5):R182. DOI:10.1186/cc11666.
- [15] Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018,222(1). DOI:10.1111/apha.12860.
- [16] Puddu A, Sanguineti R, Maggi D, et al. Advanced glycation end-products and hyperglycemia increase angiopoietin-2 production by impairing angiopoietin-1-Tie-2 system [J]. *J Diabetes Res*, 2019,2019:6198495. DOI:10.1155/2019/6198495.
- [17] Ye K, Li JD, Li XY, et al. Ang1/Tie2 induces cell proliferation and migration in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018,15(1):1313-1318. DOI:10.3892/ol.2017.7367.
- [18] Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation [J]. *Int Immunol*, 2019,31(9):617-625. DOI:10.1093/intimm/dxz037.
- [19] Winkler MS, März KB, Nierhaus A, et al. Loss of sphingosine 1-phosphate (S1P) in septic shock is predominantly caused by decreased levels of high-density lipoproteins (HDL) [J]. *J Intensive Care*, 2019,7:23. DOI:10.1186/s40560-019-0376-2.
- [20] Wu XL, Hou JC, Li H, et al. Inverse correlation between plasma sphingosine-1-phosphate and ceramide concentrations in septic patients and their utility in predicting mortality[J]. *Shock*, 2019,51(6):718-724. DOI:10.1097/SHK.0000000000001229.
- [21] Liu Y, Tie L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019,19(1):279. DOI:10.1186/s12872-019-1263-4.
- [22] Alves NG, Yuan SY, Breslin JW. Sphingosine-1-phosphate protects against brain microvascular endothelial junctional protein disorganization and barrier dysfunction caused by alcohol [J]. *Microcirculation*, 2019,26(1):e12506. DOI:10.1111/micc.12506.
- [23] Song F, Hou JC, Chen ZC, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 signaling promotes caspase-11-dependent macrophage pyroptosis and worsens Escherichia coli sepsis outcome [J]. *Anesthesiology*, 2018,129(2):311-320. DOI:10.1097/ALN.0000000000002196.
- [24] Shea BS, Opal SM. The role of S1PR3 in protection from bacterial sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,196(12):1500-1502. DOI:10.1164/rccm.201708-1726ED.
- [25] Hu YC, Yang CFQ, Shen GFQ, et al. Hyperglycemia-triggered sphingosine-1-phosphate and sphingosine-1-phosphate receptor 3 signaling worsens liver ischemia/reperfusion injury by regulating M1/M2 polarization [J]. *Liver Transpl*, 2019,25(7):1074-1090. DOI:10.1002/lt.25470.
- [26] Tang HB, Jiang XJ, Wang C, et al. S1P/S1PR3 signaling mediated proliferation of pericytes via Ras/pERK pathway and CAY10444 had beneficial effects on spinal cord injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,498(4):830-836. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.03.065.

- [27] Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department [J]. *Shock*, 2019, 52(6): e135-e145. DOI:10.1097/SHK.0000000000001332.
- [28] Liu Y, Ma SL, Wang XB, et al. The role of $\beta 2$ integrin associated heparin-binding protein release in ARDS [J]. *Life Sci*, 2018, 203:92-98. DOI:10.1016/j.lfs.2018.04.029.
- [29] Pesonen E, Passov A, Salminen US, et al. Heparin binding protein in adult heart surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(4):1154-1159. DOI:10.1016/j.athoracsur.2018.10.007.
- [30] Chang ML, Guo F, Zhou ZD, et al. HBP induces the expression of monocyte chemoattractant protein-1 via the FAK/PI3K/AKT and p38 MAPK/NF- κ B pathways in vascular endothelial cells [J]. *Cell Signal*, 2018, 43:85-94. DOI:10.1016/j.cellsig.2017.12.008.
- [31] Honore PM, De Bels D, Barreto Gutierrez L, et al. Heparin-binding protein in sepsis: player! predictor! positioning? [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):71. DOI:10.1186/s13613-019-0546-3.
- [32] Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:5985209. DOI:10.1155/2017/5985209.
- [33] Zhao HL, Anand AR, Ganju RK. Slit2-Robo4 pathway modulates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammation and its expression is dysregulated during endotoxemia [J]. *J Immunol*, 2014, 192(1):385-393. DOI:10.4049/jimmunol.1302021.
- [34] Li X, Zheng S, Tan WJ, et al. Slit2 protects hearts against ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory responses and maintaining myofilament contractile properties [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:228. DOI:10.3389/fphys.2020.00228.
- [35] Weng J, Zhou XM, Xie H, et al. Slit2/Robo4 signaling pathway modulates endothelial hyper-permeability in a two-event in vitro model of transfusion-related acute lung injury [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2019, 76:7-12. DOI:10.1016/j.bcmd.2018.11.003.
- [36] Kugelmann D, Rotkopf LT, Radeva MY, et al. Histamine causes endothelial barrier disruption via Ca^{2+} -mediated RhoA activation and tension at adherens junctions [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):13229. DOI:10.1038/s41598-018-31408-3.
- [37] Ajikumar A, Long MB, Heath PR, et al. Neutrophil-derived microvesicle induced dysfunction of brain microvascular endothelial cells in vitro [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5227. DOI:10.3390/ijms20205227.
- [38] Chao CH, Chen HR, Chuang YC, et al. Macrophage migration inhibitory factor-induced autophagy contributes to thrombin-triggered endothelial hyperpermeability in sepsis [J]. *Shock*, 2018, 50(1):103-111. DOI:10.1097/SHK.0000000000000976.
- [39] Rump K, Adamzik M. Function of aquaporins in sepsis: a systematic review [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8:10. DOI:10.1186/s13578-018-0211-9.

(收稿日期:2019-07-24)

本文引用格式

何兴凤, 伍国胜, 罗鹏飞, 等. 脓毒症血管通透性分子调控机制研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(10):982-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190724-00308.

He XF, Wu GS, Luo PF, et al. Research advances on the molecular mechanisms of vascular permeability in sepsis [J]. *Chin J Burns*, 2020, 36(10):982-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20190724-00308.

·《Burns & Trauma》好文推荐· 多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)

糖尿病足是糖尿病患者致残致死的主要原因之一,同时也给社会、家庭带来严重的经济负担。自2005年世界糖尿病日关注糖尿病足部管理开始,各国更加注重糖尿病足的诊疗并制定了一系列诊疗指南。目前我国也有几部糖尿病足指南发布,对规范医疗起到了极大的作用。为了将国内外这些指南落实和贯彻到实践工作中,2019年,在中华医学会糖尿病学分会主任委员的指导下,由江苏省医学会主持,组织内分泌科、烧伤科、血管外科、骨科、足踝外科和心脏科等专业学者参与的《多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)》编写组成立。该编写组近期在《Burns & Trauma》发文《Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition)》(中文版同步发表于《中华烧伤杂志》)。该共识以患者-干预-比较-结果模式系统搜索糖尿病足相关临床问题,并遵循评价、制订和评估系统分别给出推荐意见和相应理论依据,结合中国糖尿病足患者的病情及特点,从临床实践的角度,为中国糖尿病足病诊疗提供科学依据和方法。与《IWGDF 2019年糖尿病足病防治指南》和《中国糖尿病足防治指南(2019版)》相比,该共识有以下几个方面的特点。

创新性。首先整篇共识的探讨以“患者和疾病的诊治流程”为顺序,而不是以“专科诊治”为中心展开;其次,各部分内容,除理论外,重点在于提出解决问题的具体方案。例如,参照其他血管疾病指南提出的第29条推荐,对糖尿病足中心下肢血管重建手术例数进行了规定(建议>20例/年)。

全面性。该共识力图囊括糖尿病足诊断、治疗和预防各个方面,其中内科疾病(例如心衰、脓毒血症等)、骨科疾病(例如夏科足等)具体的治疗方法是其亮点;在预防部分,除常见的非手术预防方法外,重点介绍了外科手术预防的具体方法及临床证据。

实用性和可操作性。本文从临床实际出发,提出了围手术期出血、深静脉血栓和麻醉等风险防范,血糖、血压和血脂的控制目标,前足、中足和后足溃疡选择不同的手术方式等,非常实用,临床医师借鉴后实践操作性强。

该共识将为我国从事糖尿病足诊治工作的临床医护人员提供又一重大的理论和实践依据,但鉴于作者知识的局限性,文中不足之处,请多批评与指正。

本文引用格式

Wang A, Lv G, Cheng X, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition) [J/OL]. *Burns Trauma*, 2020, 8:tkaa017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685563/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa017.