LPS动物,血清细胞因子水平远远高于脓毒症患者,因此单一病原分子的刺激并不能较好模拟脓毒症发生[12]。本研究分别采用致死剂量的灭活大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌攻击动物建立脓毒症动物模型。热灭活大肠埃希菌等革兰阴性菌主要含有病原分子LPS及CpG DNA,热灭活金黄色葡萄球菌则主要含有病原分子PGN及CpG DNA,比单一病原分子引起的脓毒症模型更接近于临床上细菌引起的脓毒症。体外实验表明,两者均可刺激细胞炎性活化,导致炎症介质TNF-α和IL-6的释放大量增加。但由于建模所注射菌液浓度较大,小鼠体型小,尾静脉注射易引起动物栓塞死亡,故改用腹腔注射方法。

血必净注射液是从红花、赤芍、当归、川芎、丹参五味中药中提取有效成分制成的注射液,具有清热解毒、活血化瘀、扶正祛邪等功效,乌司他丁是由肝脏分泌的种具有广谱蛋白酶抑制作用的糖蛋白,目前均广泛应用于脓毒症的临床治疗[13-16],在本研究中与KB比较,评价KB的保护作用。结果表明,不论在大肠埃希菌还是金黄色葡萄球菌所致脓毒症小鼠模型中,KB都表现出较强的保护作用,这可能与KB结合中和了内毒素与CpG DNA有关,从源头阻断了脓毒症的发生发展,同时下调TNF-α、IL-6水平,抑制动物失控炎症反应,提高动物生存率。

综上所述,KB能显著中和多个病原分子并抑制其诱导的炎症反应,提高脓毒症模型动物生存率,优于现有主要临床药物血必净与乌司他丁,有很好的开发应用前景。

参考文献:

[1] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.

[2] Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre M C, *et al*. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(2): 165-172.

[3] Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, *et al*. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 699-709.

[4] 龙宇鹏, 郑江. 以lipid A为靶点应用生物传感器技术筛选抗炎中药[J]. 中国药业, 2008, 17(7): 4-6.

[5] Liu X, Zheng X, Long Y, *et al*. Dual targets guided screening and isolation of Kukoamine B as a novel natural anti-sepsis agent from traditional Chinese herb Cortex lycii[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(1): 110-120.

[6] Gottar M, Gobert V, Michel T, *et al*. The Drosophila immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein[J]. Nature, 2002, 416(6881): 640-644.

[7] Opal SM, Gluck T. Endotoxin as a drug target[J]. Crit Care Med, 2003, 31(1): 57-64.

[8] 姚咏明, 盛志勇. 重视金黄色葡萄球菌脓毒症的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2000, 16(2): 75-77.

[9] 刘杜姣, 张新玲, 李菊莲, 等. 脓毒症金黄色葡萄球菌感染监测及治疗体会[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(2): 149-151.

[10] 伏建峰, 何新建. 脓毒症的发病机制及防治药物研发新思路[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 66-68.

[11] Liu X, Zheng X, Wang N, *et al*. Kukoamine B, a novel dual inhibitor of LPS and CpG DNA, is a potential candidate for sepsis treatment[J]. Br J Pharmacol, 2011, 62(6): 1274-1290.

[12] 姚咏明. 脓毒症动物模型的选择与评价[J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 28-31.

[13] 胡晶, 商洪才, 李晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(1): 9-12.

[14] Bingyang J, Jinping L, Mingzheng L, *et al*. Effects of urinary protease inhibitor on inflammatory response during on-pump coronary revascularisation. Effect of ulinastatin on inflammatory response[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2007, 48(4): 497-503.

[15] 谢康, 黄跃生. 乌司他丁对严重烧伤大鼠血清中致炎因子的影响及意义[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(18): 1643-1645.

[16] 安宇, 何敬远, 王义兴, 等. 乌司他丁联合血必净治疗重症脓毒症的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2898-2900.

(**收稿**:2012-02-17;**修回**:2012-03-04)

(编辑 王 红)

2010年医科大学学报类期刊主要指标(按综合评价总分排名)

刊名	总被引频次		影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
第三军医大学学报	3153	1	0.668	3	68.5	1
第二军医大学学报	1733	3	0.478	13	59.7	2
新乡医学院学报	970	12	0.891	1	57.5	3
北京大学学报医学版	1132	5	0.582	7	56.8	4
中国医学科学院学报	1158	4	0.620	6	56.3	5
南方医科大学学报	2126	2	0.451	18	56.2	6
中山大学学报医学版	826	19	0.647	5	55.9	7
中南大学学报医学版	1014	9	0.548	8	53.9	8
复旦学报医学版	881	16	0.481	12	51.4	9
浙江大学学报医学版	466	39	0.498	11	49.0	10

——摘自《2011版中国科技期刊引证报告(核心版)》