

the cranial nerves in the jugular foramen[J]. *Anat Sci Int*, 2007, 82(1):1-7.

- [13] 付旭东, 马林, 王新军, 等. 骨性颈静脉孔区的应用解剖[J]. *解剖学杂志*, 2009, 32(1):103-106.
- [14] 监悟帅, 刘志明, 王振常. 颈静脉窝解剖及变异的 HRCT 研究进展[J]. *医用放射技术杂志*, 2006(6):2-4.
- [15] Cristobal R, Metts B, Michel MA, et al. Three dimensional computed tomography angiography in imaging jugular foramen lesions[J]. *Otol Neurotol*, 2007, 28(3):429-430.
- [16] 王惠苑, 李刚, 刘松岩, 等. 颈静脉孔区的 CT 与 MR 影像研究[J]. *中国实用医药*, 2009, 4(3):133-134.
- [17] Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain[J]. *J Neurosurg*, 1991, 75(4):512-524.
- [18] 侯文仲, 王向宇, 姜晓丹, 等. 颈静脉孔区的显微外科解剖与手术入路[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(6):853-855.
- [19] 杨振兴, 刘仁忠, 简志宏. 颈静脉孔区神经鞘瘤的诊断及显微外科治疗[J]. *临床神经外科杂志*, 2009, 5(2):71-73.
- [20] Liu JK, Sameshima T, Gottfried ON, et al. The combined transmastoid retro- and infralabyrinthine transjugular transcondylar transtubercular high cervical approach for resection of glomus jugulare tumors[J]. *Neurosurgery*,

2006, 59(1 Suppl 1):S115-125.

- [21] Dowd GC, Zeiller S, Awasthi D. Far lateral transcondylar approach: dimensional anatomy[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(1):95-99.
- [22] 何继军, 高文生, 邵恩得, 等. 远外侧经髁入路到颈静脉孔区的国人显微解剖[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15(6):421-423.
- [23] Carvalho GA, Tatagiba M, Samii M. Cystic schwannomas of the jugular foramen: clinical and surgical remarks[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(3):560-566.
- [24] 吴皓, 黄琦, 汪照炎, 等. 颈静脉孔及其周围区域肿瘤的外科治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(9):665-668.
- [25] 车晓明, 徐启武, 顾士欣, 等. 颈静脉孔区颅内-外沟通瘤的手术治疗[J]. *中国临床神经科学*, 2007, 15(3):277-280.
- [26] Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, et al. Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety[J]. *J Neurosurg*, 2005, 102 Suppl:S241-246.

(收稿日期:2010-11-05 修回日期:2011-04-14)

• 综 述 •

中介素和脂联素受体在非酒精性脂肪性肝病中的作用

李 芳 综述, 李昌平[△] 审校

(泸州医学院附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

关键词: 肝疾病, 非酒精性; 氧化性应激; 降钙素基因相关肽; 中介素; 脂联素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)18-1854-04

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种无过量饮酒史, 病变主体在肝小叶, 以肝细胞弥漫性脂肪变性和脂肪贮积为主的临床病理综合征。事实上, NAFLD 被认为是代谢综合征的肝脏表现, 属胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 相关症候群。NAFLD 与代谢综合征之间的联系已经得到许多横断面及前瞻性研究的证实^[1,2]。研究发现, 脂联素 (adiponectin, apM1) 及其受体影响糖、脂代谢; 而中介素作为降钙素/降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 家族的新成员, 其在内分泌及代谢调控中也发挥重要作用。推测上述二者与 NAFLD 的发病有关, 故本文将上述二者与 NAFLD 的关系作一综述。

1 脂联素及其受体与 NAFLD

脂联素是一种具胰岛素增敏作用的脂肪细胞因子, 能影响机体对糖和脂肪的代谢, 在肥胖相关代谢综合征中发挥多种作用。生理剂量的脂联素可降低细胞内胆固醇酯的含量, 血浆脂联素浓度与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和三酰甘油水平负相关, 与高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平正相关。而 NAFLD 的特征是肝细胞弥漫性脂肪变性和脂肪贮积, 故推测其在 NAFLD 的发病中发挥作用。

1.1 脂联素及其受体的结构 人脂联素基因由 *apM1* mRNA 编码, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成。脂联素由一个羧基端球形结构域、胶原样纤维结构域以及氨基端信号序列三部分组成。脂联素单体只存在于脂肪细胞中, 单体只有形成多聚体后才能被分泌至细胞外, 发挥生物学活性。脂联素可以组装成不同的低聚异构体, 包括三聚体 (低分子量), 六聚体 (中分子量) 及更大分子量的低聚体 [高分子量 (high molecular weight, HMW)]^[3]。在肝脏, HMW 是主要的活性形式。HMW 被认为是减轻饮食诱导肥胖小鼠脂肪肝的强有力构型, 同时, 其可以抑制肝细胞释放载脂蛋白 B 和载脂蛋白 E^[4]。

脂联素的作用需要与受体结合后才能实现。其受体有两种形式, 即脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) 和 AdipoR2。AdipoR1 表达于骨骼肌中, AdipoR2 主要在肝脏表达^[5-6]。脂联素与受体结合后, 通过激活靶组织的腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)^[7] 及有丝分裂原激活蛋白激酶 p38 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK), 引起下游信号分子的改变, 使乙酰辅酶 A 羧化酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR- α) 磷酸化^[8], 发挥降糖、降脂、改善 IR 及抗炎等效应。APPL1 (adaptor protein, phosphotyrosine

[△] 通讯作者, Tel:13882731666; E-mail:lichangping1965@sina.com。

interaction, PH domain and leucine zipper containing 1) 是磷酸化酪氨酸结合结构域和亮氨酸拉链基序的接头蛋白, 脂联素可以增强 APPL1 与 AdipoRs 间的结合, APPL1 和受体间的相互作用是激活下游 AMPK 途径必不可少的, 同时证实 APPL1 在代谢综合征中也扮演重要角色^[9-10]。

1.2 脂联素与 NAFLD 的关系 研究发现, NAFLD 患者低脂联素常伴随明显炎症^[11-12]。流行病学调查证实, 低脂联素血症是 NAFLD 和肝功能障碍的独立危险因素^[13], 并且是独立于 IR 的非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的特点。Choi 等^[14] 发现脂联素水平和炎症介质呈负相关, 而与抗炎性细胞因子正相关。同时 NASH 的发生与脂联素受体也关系密切。Kotronen 等^[15] 发现 NASH 组 AdipoR2 的表达水平明显高于对照组, 且与肝脏炎症损伤程度相关, 并提出可将其作为评价肝脏损伤严重程度的指标。同时, Kotronen 等^[16] 发现 AdipoR2 基因的遗传变异性是促进肝细胞脂肪变性的另一因素。由此可见脂联素及其受体与 NAFLD 之间存在密切联系。

肝脏脂肪酸氧化有两个关键信号分子: AMPK 和 PPAR- α 。脂联素与表达于肝脏的 AdipoR2 结合后, 一方面激活 AMPK, 使乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化而活性降低, 下调丙酰辅酶 A 含量, 使脂肪酸合成原料下降从而减少肝细胞脂肪沉积。Awazawa 等^[17] 也发现脂联素能迅速通过 AdipoR1/LKB1/AMPK 途径而产生抑制固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 的表达, 这些蛋白质主要影响脂肪酸合成酶, 从而增加脂肪酸氧化, 减少肝脏脂肪含量, 由此可减弱对肝脏的“初次打击”。另一方面, 脂联素与 AdipoR2 结合后提高 PPAR- α 共活化体水平, 促进三酰甘油 (triglycerides, TG) 水解; PPAR- α 活化可抑制核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路, 减少活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 而 ROS 又参与氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, OX-LDL) 的形成, 后者可激活 NF- κ B, 故脂联素可减少额外的 ROS 生成, 从而抑制氧化应激。同时也有研究表明球形脂联素通过 OX-LDL 抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (磷酸) 氧化酶 [nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) oxidase, NAD(P)H oxidase] 活性, 降低 p42/p44 MAPK 磷酸化, 抑制超氧化物释放, 从而减少对肝脏的“二次打击”, 抑制 NAFLD 的发生发展。

在 NAFLD 病程中, 肝纤维化是一重要转折。刘焕兵等^[18] 发现, 血清脂联素水平与透明质酸及 III 型前胶原 (procollagen type III, PCIII) 明显负相关, 认为脂联素有一定的抗肝纤维化作用。炎症细胞因子是肝脏炎症、纤维化的重要介质^[19-20]。肝脏中促炎性细胞因子, 如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 主要由 Kupffer 细胞和肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 分泌^[21]。TNF- α 是受 NF- κ B 调控的主要靶基因, 也是参与“二次打击”的重要炎症因子, 研究发现脂联素可抑制 TNF- α 的表达与活化^[22], 脂联素所致的促炎性细胞因子减少是由于其导致 NF- κ B 向胞核内的转移减少。HSC 的激活是肝纤维化的中心环节, PPAR- γ 是维持 HSC 静息状态的重要因子。PPAR- γ 表达减少可降低机体对胰岛素的敏感性, 破坏 HSC 的静息状态, 抑制活化 HSC 的凋亡。HSC 持续活化及促纤维化转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 表达上调, 可促进肝纤维化形成。HSC 上调 adipoR1 和 adipoR2, 通过抑制 adipoR2 的表达可以诱导 TGF- β 1 的表达,

而 adipoR2 的高表达可减少 TGF- β 1 mRNA 水平, 而 TGF- β 1 是激活 HSC, 促进肝纤维化, 诱导凋亡的重要介质。同时, 脂联素还可抑制血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 刺激的 HSC 的增殖和迁移, 维持 HSC 的静息状态, 通过 AMPK 依赖途径减少单核细胞化学吸引蛋白-1 的分泌^[23-25]。Kamada^[26] 等发现脂联素表达缺乏还可能加速 NASH 模型大鼠肝脏肿瘤的形成。

2 中介素与 NAFLD

肾上腺髓质素 (adrenomedullin, ADM) 是一种具有扩血管和利尿活性的多肽, 该物质分布广泛, 生物学作用多样。中介素 (intermedin, IMD) 可以结合 CGRP、ADM 受体以及受体活性修饰蛋白 (receptor activity modifying protein, RAMP) 复合物, 推测中介素可能对研究体内能量稳态失衡所致的代谢性疾病 (如 NAFLD) 具有重要病理生理学意义。

2.1 中介素的结构及其受体 中介素又称 ADM2, 是降钙素/CGRP/胰淀素家族的新成员。ADM 和 CGRP 都具备分子内二硫键连接 6 个氨基酸残基形成的环状结构, C 末端均有酰胺化结构, 而这两种结构在中介素成熟片段中同样存在, 推测此结构对中介素发挥生物学效应同样重要。并且中介素也通过降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CRLR)/RAMP 系统发挥效应。RAMP 具有 3 种亚型 RAMP1、2、3。不同 RAMP 与 CRLR 结合, 表现为对不同配体具有高亲和力的受体表型。而中介素对 CRLR/RAMP 组成的受体的激活无选择性, 提示在理论上中介素生物学作用更强大。Bell 等^[27] 发现心肌细胞应激时, 中介素比 ADM 更敏感, 但同时, CRLR/RAMP1 的强烈抑制剂并不能改变中介素降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 的能力^[28], 认为中介素可能通过与 CGRP 受体家族不同的受体系统发挥作用^[29]。已有报道称在大鼠脊髓细胞中发现不同的中介素受体^[30]。以上说明中介素还可能存在于除 CGRP 受体家族之外的其他受体系统, 使其比 ADM 有更广泛的作用。

2.2 中介素的作用 中介素参与多个系统的调节, 对维持机体内环境稳态起积极作用。目前中介素对心、肾的保护作用研究较多, 并发现这一作用都与其调节氧化应激相关。研究发现中介素可使肾组织炎症细胞浸润减轻, 过氧化物生成减少, 细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达减少, TGF- β 水平降低。

2.3 中介素与 NAFLD 的关系 脂肪肝的发病机制复杂, 但主要涉及肝细胞内游离脂肪酸增多, 氧化应激、脂质过氧化损伤和炎症介质相关性肝损伤。氧化应激可通过形成活性氧, 引起肝细胞内蛋白质、DNA 和脂质变性, 促进 HSC 活化, 诱发肝纤维化。范小芳等^[31] 研究发现高脂组大鼠肝脏脂肪浸润及肝功能受损, 肝组织匀浆的中介素浓度显著高于正常组; 而循环血的中介素浓度较正常组无显著变化, 提示脂质代谢紊乱时产生的氧化应激、炎症细胞因子 (如 IL、TNF 等) 对靶器官的损害起重要作用, 故推测大鼠高脂血症、脂肪肝病理过程中, 中介素在肝组织浓度的增加可能与上述氧化应激、炎症细胞因子等因素有关。Morimoto 等^[32] 提出肾上腺髓质素 2 (adrenomedullin, AM2)/中介素和 AM 可能以自分泌或旁分泌的方式在肾上腺皮质肿瘤中发挥作用, 并与肿瘤生长有关。局部组织中介素浓度升高的可能机制为应激特异性调节多种转录因子表达, 如 NF- κ B 的表达^[33]。推测中介素启动子可能存在这些因子的结合基序^[34], 在氧化应激中上述转录因子与中介素启动子相应基序结合导致中介素表达增高。Li 等^[35] 认为肥胖患者脂肪

组织 ADM 的增加是机体对抗代谢综合征的一种保护性措施。陈斌等^[36]采用中介素预处理大鼠肾缺血再灌注模型后,肾组织总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性显著增加,丙二醛(malondialdehyde, MDA)生成显著减少,推测中介素可能通过清除自由基、减轻脂质过氧化而改善肾缺血再灌注损伤。p38MAPK 为 NF- κ B 相关炎症应答所必须,而 NF- κ B 的一个靶基因 CAM-1 可招募炎症细胞因子聚集导致组织损伤。Hagiwara 等^[37]认为中介素可抑制 p38MAPK 磷酸化、降低 ICAM-1 表达和炎症细胞浸润而防止肾组织受损。同时, Pearson^[29]等认为中介素能减少天冬氨酸特异性 caspase 活性。人动脉上皮细胞中介素的表达显著依赖于代谢条件,对氧化应激相当敏感,且中介素本身具有抗凋亡活性。推测中介素在肝细胞脂肪变性过程中通过上述机制发挥保护作用。

综上所述,脂联素及其受体与中介素通过多种不同的机制在 NAFLD 的发展中发挥作用,这些作用机制共同之处在于抑制氧化应激。NAFLD 存在细胞内游离脂肪酸、肝细胞细胞色素 P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)及肝内游离铁增多,这些因素使 ROS 大量产生,过多 ROS 可引发脂质过氧化反应导致脂肪肝发生炎症、坏死和纤维化。总之,脂联素与中介素可能从多种途径调控 NAFLD 发病过程中的氧化应激和脂质过氧化,对该病的发生发展起重要作用。但其具体机制并未明晰,尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, et al. Liver diseases and metabolic syndrome[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(7): 509-518.
- [2] Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, 9(5): 637-642.
- [3] Wang Y, Lam KS, Yau MH, et al. Post-translational modifications of adiponectin; mechanisms and functional implications[J]. *Biochem J*, 2008(409): 623-633.
- [4] Neumeier M, Sigrüener A, Eggenhofer E, et al. High molecular weight adiponectin reduces apolipoprotein B and E release in human hepatocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(2): 543-548.
- [5] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1784-1792.
- [6] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 74-80.
- [7] Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1): 55-68.
- [8] Bouskila M, Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin; a relevant player in PPAR gamma-agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29 Suppl 1: S17-23.
- [9] Chandrasekar B, Boylston WH, Venkatachalam K, et al. Adiponectin blocks interleukin-18-mediated endothelial cell death via APPL1-dependent AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and IKK/NF-kappaB/PTEN suppression[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(36): 24889-24898.
- [10] Saito T, Jones CC, Huang S, et al. The interaction of Akt with APPL1 is required for insulin-stimulated Glut4 translocation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(44): 32280-32287.
- [11] Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 1931-1938.
- [12] Aygun C, Senturk O, Hulagu S, et al. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(2): 175-180.
- [13] Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(11): 811-822.
- [14] Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75(2): 235-240.
- [15] Lemoine M, Ratzu V, Kim M, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2009, 29(9): 1431-1438.
- [16] Kotronen A, Yki-Järvinen H, Aminoff A et al. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent cohorts[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(4): 593-602.
- [17] Awazawa M, Ueki K, Inabe K, et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(1): 51-56.
- [18] 刘焕兵, 方继伟, 尹林, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清肝纤维化指标与脂联素的关系[J]. *实用临床医学*, 2008, 9(11): 12-13.
- [19] Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(3): 934-945.
- [20] Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis; implications for treatment[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 1036-1042.
- [21] Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(5): 412-421.
- [22] Zhou M, Xu A, Tam PK, et al. Mitochondrial dysfunction contributes to the increased vulnerabilities of adiponectin knockout mice to liver injury[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1087-1096.

- [23] Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 677-685.
- [24] Caligiuri A, Bertolani C, Guerra CT, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulates the activated phenotype of hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 668-676.
- [25] Tomita K, Oike Y, Teratani T, et al. Hepatic AdipoR2 signaling plays a protective role against progression of nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 458-473.
- [26] Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, et al. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(4): 556-564.
- [27] Bell D, McDermott BJ. Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153 Suppl 1: S247-262.
- [28] Tesfamariam B, DeFelice AF. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders [J]. *Vasc Pharmacol*, 2007, 46(4): 229-237.
- [29] Pearson LJ, Yandle TG, Nicholls MG, et al. Intermedin (adrenomedullin-2): a potential protective role in human aortic endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(1/3): 97-108.
- [30] Owji AA, Chabot JG, Dumont Y, et al. Adrenomedullin-2/intermedin induces cAMP accumulation in dissociated rat spinal cord cells: evidence for the existence of a distinct class of sites of action [J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 35(3): 355-361.
- [31] 范小芳, 田丽鲜, 毛孙忠, 等. 高脂血症性脂肪性肝病大鼠肝脏 Intermedin 的表达 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2008, 17(6): 489-491.
- [32] Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Expression of adrenomedullin 2/intermedin in human adrenal tumors and attached non-neoplastic adrenal tissues [J]. *J Endocrinol*, 2008, 198(1): 175-183.
- [33] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44-84.
- [34] Bell D, Zhao YY, Devine AB, et al. Influence of atenolol and nifedipine on nitric-oxide deficient cardiomyocyte hypertrophy and expression of the cardio-endocrine peptide intermedin and its receptor components [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 21(1/3): 203-214.
- [35] Li Y, Jiang C, Wang X, et al. Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues [J]. *Peptides*, 2007, 28(5): 1129-1143.
- [36] 陈斌, 石洪波, 张雪军, 等. Intermedin 预处理对大鼠肾缺血离体再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2008, 23(5): 385-388.
- [37] Hagiwara M, Bledsoe G, Yang ZR, et al. Intermedin ameliorates vascular and renal injury by inhibition of oxidative stress [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(6): 1735-1743.

(收稿日期: 2010-11-31 修回日期: 2011-03-06)

(上接第 1844 页)

治疗的意识^[11], 并同时提高患者机体免疫力, 只有这样才能有效控制真菌感染。

ICU 是院内感染的高发科室, 致病菌常多重耐药, 对 ICU 患者尽快完善各项病原学检查, 合理用药, 严格实施隔离措施, 切实遵守无菌技术操作规程以及加强医院环境卫生管理, 对减少院内感染具有重要意义。

参考文献:

- [1] Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(21): 2553-2560.
- [2] Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay [J]. *Am J Infect Control*, 2003, 31(5): 291-295.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [4] 杨菊菁, 张建中. 重症监护病房院内感染致病菌调查与防治对策 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(1): 157-158.
- [5] 尚少梅, 王宜芝, 郑修霞, 等. 促进护理人员洗手行为依从性的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2003, 13(6): 507-510.
- [6] 杜斌. 外科 ICU 病人医院获得性感染流行病学调查及变化趋势 [J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(12): 954-957.
- [7] 胡家安, 高蓓莉, 邓伟吾, 等. 80 例革兰氏阳性球菌院内支气管-肺感染临床分析 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2000, 20(2): 172-173.
- [8] Sellami A, Sellami H, Makni F, et al. Candiduria in intensive care unit: significance and value of yeast numeration in urine [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006, 25(6): 584-588.
- [9] 张之烽, 刘宁, 陈俊根, 等. 重症监护病房感染流行菌及其耐药性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2003, 13(16): 581-582.
- [10] 吴春风, 吴冬玲, 姜焕好, 等. 重症监护病房感染致病菌分布及耐药性分析 [J]. *医学临床研究*, 2007, 24(4): 571-573.
- [11] 骆雪萍, 梅铭惠. 重症监护病房侵袭性真菌感染特点及诊断 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(17): 2389-2391.

(收稿日期: 2010-12-27 修回日期: 2011-02-27)