

Niemann-Pick disease types C and D [J]. *Neurologic clinics*, 1989, 7(1): 75-88.

[27] SULLIVAN D, WALTERFANG M, VELAKOULIS D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C [J]. *American journal of psychiatry*, 2005, 162(5): 1021-1022.

[28] SIMONARO C M, PARK J H, ELIYAHU E, et al. Imprinting at the SMPD-1 locus; implication for acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(5): 865-870.

[29] PINEDA M, JURICKOVA K, KARIMZADEH P, et al. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease type C: an international, multicenter, retrospective chart review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 32.

[30] PATTERSON M C, VECCHIO D, JACKLIN E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(3): 300-305.

[31] PATTERSON M C, VECCHIO D, PRADY H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study [J]. *Lancet neurology*, 2007, 6(9): 765-772.

[32] PATTERSON M C, HENDRIKSZ C J, WALTERFANG M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3): 330-344.

[33] 潘静, 耿哲, 江华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗儿童尼曼匹克病 1 例报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 782-784.

[34] QUARELLO P, SPADA M, PORTA F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity [J]. *Pediatr blood cancer*, 2018, 65(2): e26811.

[35] ZHOU Y F, METCALF M C, GARMAN S C, et al. Human acid sphingomyelinase structures provide insight to molecular basis of Niemann-Pick disease [J]. *Nature communications*, 2016, 7: 13082.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-12-21 修回日期:2020-02-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.016

· 综述 ·

## 脓毒症中线粒体 DNA 的研究进展

李燕茹, 谭利平 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号]R459.7

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0060-04

### Progress of Mitochondrial DNA in Sepsis

Li Yanru, Tan Liping (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

脓毒症是重症监护病房常见急危重症, 发病率、病死率均较高, 早期识别困难, 临床医师若不能在早期及时识别及救治脓毒症患者, 可进一步发展为脓毒症休克、多脏器功能衰竭<sup>[1]</sup>, 从而增加病死率。近年来, 有研究<sup>[2]</sup>表明线粒体损伤与脓毒症发生发展密切相关, 而线粒体 DNA (mtDNA) 损伤是线粒体损伤重要机制之一。“危险模型”提出<sup>[3]</sup>, 当细胞受到损害时, 无论刺激的性质和强度, 细胞均会将其组分释放到细胞外空间, 驱动免疫或炎症反应, 这类内源性分子被称为 DAMP。mtDNA 作为一种 DAMP, 在脓毒症中可能通过 Toll 样受体 9 (TLR9) 和炎性小体影响机体炎症反应, 为 mtDNA 作为脓毒症诊断的新生物学标记提供了可能。脓毒症患者体内游离 mtDNA 异常升高可能与患者病死率显著相关, 本文就近年来脓毒症中 mtDNA 研究进展作一综述。

### 1 线粒体损伤与脓毒症

#### 1.1 线粒体损伤机制

线粒体是真核细胞中为细胞活动提供能量的重要细胞器, 线粒体损伤时 ATP 合成障碍, 组织器官能量供应不足导致器官功能异常, 进而导致多种疾病发生发展<sup>[1]</sup>。近年来, 人们认识到脓毒症是一种与线粒体功能损伤密切相关的疾病。线粒体损伤可能涉及的机制如下: (1) 氧化应激损伤。氧化应激是抗氧化和氧化的失衡, 氧化剂的异常产生在脓毒症中的损伤机制包括蛋白质、脂质和导致细胞损伤和内皮功能障碍的核酸变性, 而线粒体是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生的主要部位<sup>[4]</sup>。脓毒症发病机制中重要的 ROS 包括超氧化物、过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 和羟基自由基 (HO·)。自由基作为氧浓度的传感器, 参与宿主防御细菌感

基金项目: 重庆市科委前沿与应用基础研究计划项目, 编号 cstc2014jcyjA10032。

作者简介: 李燕茹 (1994.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童脓毒症研究, E-mail: 1134356098@qq.com。

通讯作者: 谭利平 (1972.08-), 女, 博士, 主要从事儿童脓毒症与急性肺损伤研究, E-mail: tanlp0825@163.com。

染,调节血管通透性、线粒体呼吸功能和细胞黏附反应,促进脓毒症发生发展<sup>[5]</sup>。(2)线粒体钙超载。脓毒症中的氧自由基干扰  $\text{Ca}^{2+}$  的跨膜转运,胞外  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流导致线粒体肿胀、线粒体膜破裂。同时钙超载还可加重氧化应激损伤、线粒体氧化磷酸化障碍、ATP 合成减少、更多活性分子产生,形成恶性循环,最终导致细胞组织功能障碍<sup>[6]</sup>。(3) mtDNA 损伤。脓毒症中氧化应激产生的自由基、钙超载均可损伤 mtDNA 或引起 mtDNA 突变,影响其转录和表达,降低线粒体氧化磷酸化效应,导致能量生成障碍。(4)细胞凋亡。活性氧增多、线粒体钙超载、mtDNA 损伤均可通过凋亡途径引起细胞凋亡。有研究<sup>[5,7]</sup>显示,脓毒症患者细胞坏死程度与 DNA 损伤的增加有相关性,线粒体损伤引起的细胞凋亡可能与脓毒症中多器官功能衰竭相关。

近年来,线粒体结构、功能损伤的检测手段不断发展,尤其是从亚细胞和分子水平研究线粒体损伤,对阐明疾病的发病机制具有重要意义。其中,通过对 mtDNA 的测定反映线粒体损伤则成为近年来的研究热点。

## 1.2 mtDNA

mtDNA 是细胞内除细胞核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 外唯一的遗传物质。人类 mtDNA 是一条闭环双链 DNA,含 16 569 个核苷酸,编码 37 种基因,包括 2 种核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA)、22 种转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、呼吸链中 13 个多肽(细胞色素 B、细胞色素 C 氧化酶 3 个亚基、NADH 脱氢酶 7 个亚基、ATP 酶 2 个亚基),其中 13 条多肽是电子传递链的重要组成部分,也是线粒体氧化磷酸化过程中的重要蛋白质。与 nDNA 相比,mtDNA 具有其独特的结构和功能特点:(1)缺乏组蛋白和 DNA 结合蛋白保护,直接暴露于氧化磷酸化所产生的 ROS 中,易受 ROS 攻击发生突变;(2)mtDNA 没有内含子,其突变易影响基因组内的一些重要功能区域;(3)具有异质性和多态性;(4)属于半自主复制,复制快,修复机制不完善。此外,mtDNA 含有的未甲基化的双核苷酸(CpG)和甲酰化肽可分别通过 TLR9 或甲酰基肽受体产生强大的免疫反应<sup>[8-10]</sup>。

DAMP 包括热休克蛋白、补体、透明质酸、ATP、硫酸肝素、RNA、DNA 等,机体健康状态下这些蛋白质和非蛋白质被限制在细胞内,当细胞被破坏时则被释放至细胞外导致免疫或炎症反应<sup>[11]</sup>。近年来,mtDNA 因其长度短、易分离、高拷贝数等特点受到更多的关注。尽管 mtDNA 只代表真核细胞中很小的一部分 DNA,但其对参与氧化磷酸化的几个关键蛋白的编码至关重要<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[4,13]</sup>显示,mtDNA 参与细胞的免疫反应是通过 mtDNA 从线粒体释放进入细胞外间隙介导的。

1.2.1 mtDNA 从线粒体中释放的机制 有研究<sup>[13]</sup>发现,线粒体膜通透性转变 (mitochondrial membrane permeability transition, MPT) 是线粒体 DNA 从线粒体向胞质转运的机制,当细胞(如巨噬细胞)暴露于病原体相关的分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 或 DAMP 时,细胞会增加线粒体 ROS 的产生。线粒体 ROS 的异常增多可降低线粒体膜电位,导致膜完整性受损,可能引起 mtDNA 渗漏到胞质溶胶中<sup>[3]</sup>。

细胞内 mtDNA 易位的另一种机制是不稳定的 mtDNA 组装状态。mtDNA 通过与线粒体内膜内的转录因子 A

(transcription factor A in mitochondrial inner membrane, TFAM) 结合进行包装和稳化。TFAM 的缺失导致异常的 mtDNA 包装,促使 mtDNA 向胞质逃逸<sup>[14]</sup>。

细胞坏死也被认为是 mtDNA 转移到细胞外间隙的机制之一。有研究<sup>[15-16]</sup>表明,输血通过诱导内皮细胞坏死性凋亡增加细胞外线粒体 DNA 水平,与输血相关肺损伤之间存在关联。然而,目前尚不清楚其他类型的细胞死亡是否也能促进 mtDNA 的释放。

此外,血小板也是细胞外 mtDNA 的另一个来源。血小板在炎症条件下被激活,如脓毒症中血小板会分泌颗粒和被称为微粒的血栓性及促炎性膜小泡,同时释放其线粒体,一旦线粒体膜进入细胞外间隙,线粒体膜磷脂就会被血清分泌的磷脂酶 A2-IIa 水解,从而释放出 mtDNA<sup>[17-19]</sup>。

1.2.2 mtDNA 的消除与降解 由于 mtDNA 在炎症反应中的潜在作用,机体中过量 mtDNA 的清除也是参与炎症反应调节的重要机制。细胞自噬是将细胞质成分传递给溶酶体的一种细胞内降解系统,可在线粒体释放 mtDNA 之前降解受损的线粒体,一旦 mtDNA 转移到胞质中,mtDNA 便可被细胞内脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonuclease, DNase) 降解<sup>[20-21]</sup>。在已报道的 DNase 亚型中, DNase II 已经被证实集中在溶酶体中,可消化从自噬降解系统中逃逸出的胞质 mtDNA<sup>[10]</sup>。在心衰衰竭临床前模型中,当 DNase II 缺乏时可发现炎症细胞的浸润及 mtDNA 在自溶酶体中的积聚<sup>[22-23]</sup>。

目前尚不清楚循环中的游离 mtDNA 是如何被消除的,但已有研究发现肝内皮细胞可吸收循环中的 dsDNA<sup>[22]</sup>。此外,在尿液中也可检测到 mtDNA,表明肾脏也参与了循环中游离 mtDNA 的消除<sup>[10,24]</sup>。

## 2 mtDNA 作为 DAMP 在脓毒症中的作用

### 2.1 动物实验研究

在脓毒症状态下,mtDNA 不仅被释放,还可能通过与免疫系统的相互作用介导炎症反应<sup>[25-26]</sup>。mtDNA 含有的未甲基化 CpG 基序可通过 TLR9 产生强大的炎症反应<sup>[8-10]</sup>。TLR9 作为一种先天免疫受体,通过结合 DNA 中非甲基化的 CpG 识别细菌或病毒,mtDNA 在脓毒症发病过程中具有重要意义<sup>[12,27]</sup>。在盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 脓毒症小鼠模型中,TLR9 基因敲除小鼠其肺脏和肝脏中检测出 p38 减弱和 Akt 增强,提示抑制 TLR9 可正调节 p38 活性,而 p38 是促炎细胞因子释放的关键介质。对 Akt 转基因小鼠的进一步研究表明,CLP 脓毒症小鼠的存活率显著提高<sup>[28-29]</sup>,表明 Akt 通路在脓毒症炎症反应的负调控中发挥着关键作用,可能是 TLR9 抑制在脓毒症炎症反应中起保护作用的关键机制之一。在小鼠体内给予 mtDNA 可激活 TLR9 识别<sup>[20]</sup>,进一步诱导急性肺损伤、心肌损伤和肾损伤<sup>[22,30-31]</sup>。上述研究均提示 mtDNA 可能通过 TLR9 介导的炎症反应参与脓毒症的发病机制。

mtDNA 触发炎症反应的另一个重要机制是通过与炎性小体 (lysosome) 相互作用。炎性小体是一种通过活化细胞凋亡蛋白酶 caspase-1 和分泌促炎细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-18) 调节炎症反应的多蛋白复合物<sup>[32]</sup>。胞质 mtDNA 通过与炎性小体的协同作用增强 caspase-1 的活化,同时促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌<sup>[8-9]</sup>。有研究<sup>[8]</sup>发现巨噬细胞中 mtDNA 缺失会削弱

巨噬细胞中炎性小体的激活,间接提示 mtDNA 在免疫应答中发挥了关键作用。

## 2.2 临床相关研究

动物研究的发现是 mtDNA 作为评估脓毒症病情和预后的生物学标志物的重要实验基础。mtDNA 参与细胞的免疫反应是通过 mtDNA 从线粒体释放进入细胞外间隙介导的,这让研究者在临床上定量 mtDNA 成为可能。多项关于脓毒症与 mtDNA 的临床相关研究相继开展,在入住 ICU 脓毒症患者中发现,游离 mtDNA 水平可间接反映疾病的严重程度,且与患者的病死率呈正相关。

Bhagirath V C 等<sup>[21]</sup>研究了 nDNA、mtDNA 和 bacDNA 在脓毒症中的功能,通过连续测量 12 例 ICU 重症脓毒症患者的血浆 nDNA 和 mtDNA,发现血浆 nDNA 和 mtDNA 水平分别较健康对照组高出 200 倍和 50 倍,提示刺激程度和机体反应程度不一定相关。既往研究<sup>[33]</sup>表明,脓毒症中性粒细胞的延迟凋亡及其局部积聚现象与不良的预后相关。基于这一发现,Bhagirath V C 等<sup>[21]</sup>测量了不同浓度的 nDNA、mtDNA 和 bacDNA 对中性粒细胞生存能力的影响,在含有不同浓度的核酸培养液中培养中性粒细胞,结果发现高浓度 mtDNA 和高浓度 bacDNA 均提高了中性粒细胞的生存能力。

2016 年,Schäfer S T 等<sup>[34]</sup>收集了入院 24 h 内被诊断为严重脓毒症的 165 例患者血液,与对照组比较,脓毒症患者血清 mtDNA 水平不仅显著升高,且 ICU 住院 30 d 内死亡患者和存活患者的 mtDNA 水平比较差异有统计学意义。进一步研究使用 1 mg/mL mtDNA 孵育人单核细胞白血病细胞株 (THP)-1 细胞系的人单核细胞,发现肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的 mRNA 表达在潜伏期后增加,间接提示 mtDNA 水平与炎症反应程度呈正相关。

Timmermans K 等<sup>[35]</sup>为探讨血浆 nDNA、mtDNA 和各种炎症标志物 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-1) 之间的关系,测量了脓毒症休克患者在入住 ICU 不同时间点上述标志物的表达水平,结果显示与健康对照组比较,脓毒症患者 nDNA、mtDNA 和炎症细胞因子水平在随机时间点均同步升高。此外,癌症患者或自身免疫性疾病患者的 nDNA 和 mtDNA 水平与那些无基础疾病的患者比较差异无统计学意义,提示在细胞高度转化条件下 mtDNA 水平不会有显著改变。若能得到进一步证实,mtDNA 作为生物标志物的前景将不会在癌症、自身免疫性疾病等疾病中受到限制。

关于 mtDNA 参与脓毒症的发生发展在实验室及临床上均得以证实,但目前研究几乎都限于成人脓毒症患者,儿童并非成人的缩小版,其生理处于发育状态,其脓毒症发生率及病死率、疾病严重程度、临床表现与成人患者不尽相同,目前仍缺乏 mtDNA 与儿童脓毒症发病机制的相关研究。开展不同人群的临床和实验研究,将极大丰富脓毒症理论,进一步加深对脓毒症的认识。

## 3 小结

脓毒中 mtDNA 被释放,可能通过与 TLR9 和炎性小体产生强大的炎症反应参与疾病的发生发展。脓毒症患者血液中游离 mtDNA 升高,且与疾病严重程度及患者病死率呈正相关。但 mtDNA 进一步引起脓毒症患者呼吸道、循环、消化等多器官功能障碍的机制尚未阐明,mtDNA 作为检测

指标,其特异度和敏感度尚不稳定。未来仍需大量研究探讨 mtDNA 在脓毒中的作用机制以及 mtDNA 作为脓毒症病情严重程度或病死率生物标志物的可能性。

## 参考文献:

- [1] VERDONK F, BLET A, MEBAZAA A, et al. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis [J]. *Current opinion in anaesthesiology*, 2017, 30(2): 200-204.
- [2] ARULKUMARAN N, DEUTSCHMAN C S, PINSKY M R, et al. Mitochondrial function in sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45(3): 271-281.
- [3] NAKAHIRA K, HISATA S, CHOI A M. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases [J]. *Antioxid redox signal*, 2015, 23(17): 1329-1350.
- [4] MALIK A N, CZAJKA A. Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(5): 481-492.
- [5] MANTZARLIS K, TSOLAKI V, ZAKYNTHINOS E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies [J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017: 5985209. doi: 10.1155/2017/5985209.
- [6] KANT M, KL M, QALAN M, et al. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes [J]. *DNA Repair*, 2016, 48: 1-7. doi:10.1016/j.dnarep.2016.09.004.
- [7] 李宁, 张琪. 脓毒症线粒体损伤研究进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(19): 3525-3530.
- [8] DI CARO V, WALKO T D, BOLA R A, et al. Plasma mitochondrial DNA--a novel DAMP in pediatric sepsis [J]. *Shock: injury*, 2016, 45(5): 506-511.
- [9] NAKAHIRA K, KYUNG S Y, ROGERS A J, et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation [J]. *PLoS Medicine*, 2013, 10(12): e1001577.
- [10] JANSEN M P B, PULSKENS W P, BUTTER L M, et al. Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS patients with acute kidney injury and correlates with severity of renal dysfunction [J]. *Shock*, 2018, 49(3): 301-310.
- [11] 丁焯, 任静宜, 于洪强, 等. 病原相关分子模式和损伤相关分子模式在免疫炎症反应中的作用 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2016, 43(2): 172-176.
- [12] NUNNARI J, SUOMALAINEN A. Mitochondria: in sickness and in health [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-1159.
- [13] WEST A P, SHADEL G S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology [J]. *Nature reviews immunology*, 2017, 17(6): 363-375.
- [14] BOYAPATI R K, ROSSI A G, SATSANGI J, et al. Gut mucosal DAMPs in IBD: from mechanisms to therapeutic implications [J]. *Mucosal immunology*, 2016, 9(3): 567-582.
- [15] LE Y, MURPHY P M, WANG J M. Formyl-peptide receptors revisited [J]. *Trends in immunology*, 2002, 23(11): 541-548.
- [16] SIMMONS J D, LEE Y L L, PASTUKH V M, et al. Potential contribution of mitochondrial (mt) DNA damage associated molecular patterns (DAMPs) in transfusion products to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) after multiple transfusions [J]. *Journal of trauma and acute care*

- surgery, 2017, 82(6): 1023-1029.
- [17] BOILARD E, BLANCO P, NIGROVIC P A. Platelets: active players in the pathogenesis of arthritis and SLE [J]. Nature reviews rheumatology, 2012, 8(9): 534-542.
- [18] SEMPLE J W, ITALIANO J E, FREEDMAN J. Platelets and the immune continuum [J]. Nature reviews immunology, 2011, 11(4): 264-274.
- [19] BOUDREAU L H, DUCHEZ A C, CLOUTIER N. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group II A-secreted phospholipase A(2) to promote inflammation [J]. Blood, 2014, 124(14): 2173-2183.
- [20] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A K, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. Nature immunology, 2011, 12(3): 222-230.
- [21] BHAGIRATH V C, DWIVEDI D J, LIAW P C. Comparison of procoagulant and proinflammatory effects of nuclear, mitochondrial, and bacterial DNA [J]. Shock, 2015, 44(3): 265-271.
- [22] OKA T, HIKOSO S, YAMAGUCHI O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure [J]. Nature, 2012, 485(7397): 251-255.
- [23] WU B, NI H, LI J, et al. The impact of circulating mitochondrial DNA on cardiomyocyte apoptosis and myocardial injury after TLR4 activation in experimental autoimmune myocarditis [J]. Cellular physiology and biochemistry, 2017, 42(2): 713-728.
- [24] HU Q, REN J, WU J, et al. Urinary mitochondrial DNA levels identify acute kidney injury in surgical critical illness patients [J]. Shock, 2017, 48(1): 11-17.
- [25] KRYCHTIUK K A, RUHITTEL S, HOHENSINNER P J, et al. Mitochondrial DNA and toll-like receptor-9 are associated with mortality in critically ill patients [J]. Critical care medicine, 2015, 43(12): 2633-2641.
- [26] JUNG S S, MOON J S, XU J F, et al. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology, 2015, 308(10): L1058-L1067.
- [27] GAN L, CHEN X, SUN T, et al. Significance of serum mtDNA concentration in lung injury induced by hip fracture [J]. Shock, 2015, 44(1): 52-57.
- [28] GARCIA-MARTINEZ I, SANTORO N, CHEN Y, et al. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9 [J]. Journal of clinical investigation, 2016, 126(3): 859-864.
- [29] BOMMARDT U, CHANG K C, SWANSON P E, et al. Hotchkiss, Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis [J]. J Immunol, 2004, 172(12): 7583-7591.
- [30] COLLINS L V, HAJZADEH S, HOLME E, et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses [J]. Journal of leukocyte biology, 2004, 75(6): 995-1000.
- [31] TSUJI N, TSUJI T, OHASHI N, et al. Role of mitochondrial DNA in septic AKI via toll-like receptor 9 [J]. Journal of the American Society of Nephrology:JASN, 2016, 27(7): 2009-2020.
- [32] NAKAHIRA K, PABON PORRAS M A, CHOI A M K. Autophagy in pulmonary diseases [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016, 194(10): 1196-1207.
- [33] GUO H, CALLAWAY J B, TING P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. Nature medicine, 2015, 21(7): 677-687.
- [34] SCHÄFER S T, FRANKEN L, ADAMZIK M, et al. Mitochondrial DNA: an endogenous trigger for immune paralysis [J]. Anesthesiology, 2016, 124(4): 923-933.
- [35] TIMMERMANS K, KOX M, SCHEFFER G J, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels, and markers of inflammation, shock, and organ damage in patients with septic shock [J]. Shock, 2016, 45(6): 607-612.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-12-31 修回日期:2020-03-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.017

• 经验交流与病例报道 •

## 1 例解脲脲原体脑膜炎新生儿的病例分析

刘晓丽,曹译丹,马洁(吉林大学第一医院,吉林长春 130021)

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]B

[文章编号]1672-108X(2022)07-0063-03

解脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)是一种原核细胞微生物,属于脲原体属,无细胞壁,革兰染色阴性,主要在泌尿生殖道和呼吸道黏膜表面定植和复制<sup>[1]</sup>,引起泌尿生殖系统疾病。UU 是从感染的羊水和胎盘中分离出的最常见微生物,可导致母婴感染,包括早产和新生儿发病在内的不良妊娠结局<sup>[2]</sup>,以呼吸、消化和中枢神经系统感染最为常见,也可导致脑、肺等其他器官损伤<sup>[3]</sup>。本研究通过 1 例解

脲原体脑膜炎新生儿的病例分析,探讨临床药师深入临床协助医师优化调整治疗方案,提高了临床药物治疗的有效性和安全性。

### 1 病例资料

患儿,女,1 d,2019 年 3 月 13 日因“皮肤青紫 3 h”入院。患儿系 1 胎 1 产,母孕 39<sup>+5</sup> 周,产程发动自然分娩,出

作者简介:刘晓丽(1984.10-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:liuxljdy@jlu.edu.

通讯作者:马洁(1987.10-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:majie123456@jlu.edu.cn.