

脓毒症早期诊断的预警指标

闫素英(综述)

【关键词】 脓毒症; 诊断; 指标

自从 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 提出的脓毒症相关概念以来,对其争论一直没有停止^[1]。2001 年,国际会议对脓毒症的命名、内涵、诊断标准及对全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS) 的标准进行了重新划定。研究表明, SIRS ≥ 3 d 发生 MODS 的可能性比不发生 MODS 大 6.25 倍^[2],基于此观点,人们已逐渐把研究重点转到机体炎症反应上。然而,由于标准过度敏感和缺乏特异性以及疗效不满意等因素,促使人们进一步研究脓毒症的机制和早期诊断,现就此进行阐述如下。

1 C-反应蛋白(CRP)

CRP 是急性炎症时出现的典型急性相蛋白,健康人血清浓度很低,当细菌感染引起炎症或组织损伤后,CRP 由白介素-1(IL-1)、IL-6、前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子(TNF)等刺激肝细胞和上皮合成,一般感染后 4~6 h 出现,48 h 达高峰,随炎症变化而变化,感染消退 1 周可恢复正常;当组织损伤、缺血、肿瘤时 CRP 可升高,随病情好转而下降;与发热、红细胞沉降率、白细胞(WBC)增加无关,而且不易受贫血、药物等影响^[3]。与非 SIRS 组比较,CRP 适于 SIRS 的早期诊断与感染性疾病的监控和预后的判断。但该指标的非特异性为其缺点,需结合其他指标。CRP 正常参考值 < 8 mg/L,或大于 2 个标准差有诊断价值;如 ≥ 50 mg/L 可区别感染和其他炎症反应;若日变量 > 41 mg/L 和 87 mg/L,其灵敏度为 92.1%,特异性由 71.4%增至 82.1%^[4]。

2 前降钙素(PCT)

PCT 作为脓毒症、严重感染的血清学标志物,在欧洲国家已将其作为常规指标用于临床。与 CRP、IL-6 比较,PCT 是最可靠、更早期(2~3 h)的特异性指

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2009.03.018

作者单位:300211 天津医科大学第二医院 ICU

标。健康人血浓度很低, < 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。脓毒症、严重细菌感染时 PCT 可增高 1 万倍;脓毒症早期其灵敏度为 93%,特异性为 96%,晚期均为 100%。一般大于 2 个标准差有诊断价值,且与脓毒症程度呈正相关,轻度 0.1~0.5 $\mu\text{g/L}$,中度 0.5~1.5 $\mu\text{g/L}$,重度 1.5~40.0 $\mu\text{g/L}$,极重 > 40.0 $\mu\text{g/L}$ ^[5]。PCT 在区分病毒和细菌感染时具有特异性。当局部炎症、病毒感染时 CRP 为 0.3~1.5 $\mu\text{g/L}$;长期血液透析者 < 1.5 $\mu\text{g/L}$ (除非合并了感染);自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(SLE)者,RA < 0.5 $\mu\text{g/L}$,AAV < 0.89 $\mu\text{g/L}$;慢性非特异性感染、癌性发热时 CRP 的血浓度不高或轻度升高^[6]。比较重症监护病房(ICU)中脓毒症患者各种炎症细胞因子曲线下面积(AUC),结果以 PCT 最高,有助于预测急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是否发生了脓毒症;预测急性胰腺炎是否发生感染坏死。总之,PCT 是预测脓毒症有价值的早期标志物,其诊断、鉴别诊断、指导治疗、判断疗效和病情预后特异性好,如联合新喋呤等检测,可提高其预测价值^[7]。

3 新喋呤(neopterin)

新喋呤是反映体内淋巴细胞/巨噬细胞轴所介导的细胞免疫激活程度的标志物,存在于血、尿、体液中,而且持续时间长,在体内不易降解灭活,有助于炎症性疾病的诊断^[8]。在脓毒症、MODS 时,血中新喋呤浓度升高与 MODS 评分呈高度正相关,且比评分可提前 1 d 作出判断,24 h 内有休克倾向者明显升高^[9]。血清新喋呤对 MODS 预警阈值为持续 3 d ≥ 35 nmol/L,诊断 MODS 的符合率达 75%,比 IL-6、IL-8 高得多;如结合 PCT 对脓毒症的早期诊断更有价值。血清新喋呤的诊断阈值 ≥ 40 nmol/L,灵敏度为 96%,特异性为 73%^[10]。

4 内皮素前体-1(proET-1)

proET-1 通常由未受损的脉管和内皮细胞合成,是最有效的血活性肽。病理状态下内皮损伤致内皮素-1(ET-1)浓度升高,其与血管痉挛、损伤、重塑、炎

症相关^[11];脓毒症时 ET-1 升高,但其检测困难。而 proET-1 是间接评价 ET-1 释放的可靠指标,故用 C-末端 proET-1 (CT-proET-1)代替 ET-1 的测量。健康人 CT-proET-1 平均为 44.3 pmol/L,脓毒症时可达 180 pmol/L^[12]。

5 肾上腺髓质素前体中段(MR-proADM)

MR-proADM 是一种有效的血管扩张因子,有调节免疫和代谢的作用,可增加补体活性,具有杀菌能力。脓毒症时其血浓度增加,由于迅速被清除故不易被检测,但是,检测前体肽(pre-proADM)产生的其他肽类 MR-proADM 可直接反映迅速减弱的肾上腺髓质素(ADM)的活性^[13]。Morgenthaler 等^[14]研究显示,健康人 MR-proADM 呈正态分布,中位数为 0.33 nmol/L;脓毒症时最佳预测值为 3.9 nmol/L;而且从感染—脓毒症—严重脓毒症的扩展 MR-proADM 逐步升高,其灵敏度为 83.3%、特异性为 87.8%,被认为优于 CRP 及 PCT。

6 N-末端前心房利钠肽(NT-proANP)

和 N-末端前脑钠肽(NT-proBNP)

NT-proANP、NT-proBNP 均由心肌细胞产生后裂解为活性肽及 N-末端残留物,共同损伤心肌,半衰期较长,从而有更好的灵敏度与特异性^[15]。健康人 NT-proANP 为 (7.0 ± 0.3) ng/L,脓毒症时的最佳阈值为 530 ng/L,灵敏度为 86.7%,特异性为 88.6%。健康人 NT-proBNP 为 < 600 ng/L。脓毒症时的最佳阈值为 3 360 ng/L,灵敏度为 75.0%,特异性为 90.2%。NT-proANP 和 NT-proBNP 不仅是脓毒症的早期诊断指标,而且 NT-proBNP 也可作预测脓毒症死亡时间的指标^[16]。

7 血小板

目前 ICU 死亡主要病理因素是失控的 SIRS、MODS,骨髓是最易受累的器官之一,表现在外周血中有形成分异常,尤其是血小板对细菌毒素十分敏感,感染早期血小板计数(PLT)下降^[17]。

1976 年文献首次记载了 ARDS 患者血小板减少。Nijsten 等^[18]发现 23%

的患者 PLT 曾 $< 100 \times 10^9/L$, 10% $< 50 \times 10^9/L$, 而且血小板减少者病程长, 病死率更高, 提示脓毒症是血小板减少的独立危险因素。一项 1 440 例前瞻性研究显示, 30% 的 ICU 患者血小板减少, 无论生存、死亡, 最初 4 d 血小板明显减少, 而生存者第 1 周末 PLT 恢复到生理范围, 并有明显增长; 死亡者可有回升但无继续增长。生存者急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分与血小板走势相反。血小板进行性减少可帮助预测脓毒症的存在及预后。一般认为 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 、血小板体积增大有临床价值。

8 人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)、IL-6

从临床免疫调理的角度, HLA-DR 与 IL-6 是最可望常规使用的指标。

8.1 HLA-DR: 1997 年 Bone 提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS)的概念, 下调促炎因子, 对抗促炎反应, 减轻炎症对机体的损害, 恢复体内自稳态; 但如果再发展则免疫受损^[19-20]。而 HLA-DR 的含量与单核细胞吞噬和处理抗原后向淋巴细胞呈递抗原能力有关, 而呈递能力与单核/巨噬细胞(Mf)表面 HLA-DR 密度及免疫防御力呈正相关, 当严重感染、创伤时, 大量炎症介质释放使 Mf 表面 HLA-DR 表达下调, 机体免疫功能下降^[21]。现已证实脓毒症患者 Mf 处于去活化或应变缺失状态, 抗原呈递能力下降, 影响获得性免疫。外周血单核细胞 HLA-DR $< 30\%$ 提示免疫麻痹, 可监测脓毒症治疗^[17]。

8.2 IL-6: IL-6 是细胞因子的核心组成部分, 是激活 T 淋巴细胞分泌免疫球蛋白的免疫活性细胞, 对脓毒症的早期诊断与预后具有预测价值, 比其他急性期蛋白升高出现更早。Caini 等^[7] 研究显示, IL-6 为 25 ng/L 对脓毒症有诊断价值, 灵敏度为 81.1%, 特异性为 78.9%, 脓毒性休克时血清阈值为 $> 1 000$ ng/L。

9 CD14

CD14 为脂多糖(LPS)受体, 在单核细胞、中性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞上均可表达, LPS 与之结合后, 增强细胞反应, 释放促炎细胞因子^[22]。健康人血中只有可溶性 CD14(sCD14), 在创伤性 SIRS、脓毒症、MODS 中 sCD14 明显升高, 而且与内毒素、TNF- α 水平呈显著正相关^[23]。临床研究证实 CD14 可预测 SIRS、MODS 的发生发展及脓毒症、脓

毒性休克的预后^[24]。

10 脂多糖结合蛋白(LBP)

LBP 为糖蛋白, 由肝合成释放入血, LBP 可迅速与 LPS 结合并将其转运到 CD14, 增敏内毒素的生物效应, 扩大炎症反应。脓毒症患者血浆、支气管灌洗液、腹水中均可测到 LBP, LBP 的血浓度对预测 AP 诱发的 SIRS 及严重脓毒症的发生与发病过程有一定价值^[25]; 监测腹水 LBP 值对早期腹腔感染有价值^[26]。正常血清 LBP 为 5~10 mg/L; 急性相反应可达 50~200 mg/L^[27]。

11 蛋白 C(PC)

PC 是维生素 K 依赖性丝氨酸蛋白酶原, 由凝血酶-凝血酶调节蛋白(T-TM)复合物激活为活性蛋白 C(APC), 灭活 Va₈IIa, 起抗凝作用, 可调节微循环凝血平衡和抗炎功能^[28]。脓毒症时不仅启动了“炎症级联”反应, 同时启动了“凝血级联”反应, 而且相互协同、相互促进。脓毒症时凝血/纤溶失衡, 凝血激活, 抗凝抑制, 纤溶损伤, 微栓形成, DIC、MODS 发生, 表现 D-二聚体升高, APC 下降; 凝血酶是强效凝血因子, 也是强效促炎因子。脓毒症时 PC 具有独特的抗凝、抗炎特性^[29]。新近研究发现, 病理学没有证实微栓存在, 认为 DIC 存在于组织水平, 微栓系统的组织学结果实际通过检测 APC 实现, 因为 APC 的量与凝血酶和 PC 浓度呈正相关, PC 或 APC 水平可以直接测定, 不必做组织活检^[30]。

总之, 脓毒症时常伴 SIRS、凝血/抗凝失衡、APC 降低、微血管内皮损伤、MODS、MOF, 甚至死亡, APC 是脓毒症“炎症瀑布”效应中炎症和凝血恶性循环中的重要调节子。PC 水平下降可作为脓毒症预测标志, 而且在脓毒症和脓毒性休克出现前^[31]。

12 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)

HMGB1 作为细胞核和细胞质中存在的一种 DNA 结合蛋白, 参与稳定核小体易化基因转录, 其生物学作用十分广泛, 具有免疫调节功能^[32]。新近体内外研究表明, 脓毒症发生中, HMGB1 以潜在“晚期炎症介质”参与其发病过程^[33]。HMGB1 有直接组织损伤毒性, 与 LPS 具有协同作用, 其局部组织诱导与器官功能损害关系密切, 检测血清 HMGB1 可预测与判断脓毒症^[34-35]。

13 脓毒症的基因多态性

研究脓毒症基因多态性可提供早期

识别脓毒症 MODS 易感人群, 测定其基因标志物可评估脓毒症时器官衰竭危险度, 预测预后有利于早期基因治疗^[36]。

①TNF: TNF- α 对人体防御反应起重要作用, 病理情况下是内毒素损伤的关键介质, TNF- α 有 10 个基因多态。携带 TNF- β 2 纯合子的外科脓毒症患者死于严重脓毒症的危险性比相关基因型者高 2.9 倍。TNF- β 内含子 1 中的双等位基因多态性与腹腔感染脓毒症患者血中 TNF 无关, 而 TNF- β 2 纯合子与高 TNF 释放有关^[37]。②IL-1、IL-1ra; IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 或 IL-1ra 等抗炎因子能强力下调细胞和体液的炎症活性, 导致抗原呈递细胞内 I 类分子表达下调, 炎症反应下降, 免疫麻痹。由于抗炎介质释放方面个体间存在基因差异, 表现了抗炎反应的基因多态性。严重脓毒症患者如携带等位基因 RN2 纯合子的死亡危险增加 6.47 倍^[38]。③IL-10: IL-10 能下调致炎因子, 减少 HLA I 型抗原分子在抗原呈递细胞上表达干扰 T 淋巴细胞活性。脓毒症时循环 IL-10 浓度与病情程度相关, 提示机体抗炎占优势。炎症反应产生 IL-10 的量与遗传因素有关, 家族成员中有高 IL-10 的患者比一般人群出现严重后果者高 20 倍。已发现 IL-10 多基因型有 IL-10-592、IL-10-10819、IL-10-1082, 后者使淋巴细胞合成分泌 IL-10 减少, 而且与脓毒症易感性密切相关^[39]。④HLA-DR: HLA-DA 是存在于单核/巨噬细胞、B 细胞、树突细胞、活化 T 细胞表面的 I 类抗原分子, 参与免疫调节, 与多种疾病有关, 大多自体免疫性疾病与之有关^[40]。创伤后的 MODS 患者 HLA-DR2 基因频率较健康人显著升高, 且病死率升高。⑤基因多态性与脓毒症预后相关, 但不影响发病率。⑥ γ -干扰素(IFN- γ): IFN- γ 参与细胞内清除多种病原体的免疫过程, 发生感染者可能与基因突变有关。⑦热休克蛋白(HSP): HSP 是细胞应激反应的代名词, 有利于蛋白合成折叠, 部分重构变性蛋白。抑制 HSP 加重脓毒性休克, 如内毒素攻击前通过 HSP 诱导可改善休克动物的预后^[41]。

14 脓毒症信号转导

14.1 Toll 样受体(TLR): TLR 属跨膜转导途径。1997 年 Medzhitov 等^[42] 发现了 TLR4, 并证实能诱导 NF- κ B 激活, 启动上调炎症因子 IL-6、IL-18 等共同转

录,激活 T 细胞刺激因子表达;并证明了 TLR4 就是 LPS 基因^[43]。至今有 10 种 Toll 同源物,对调控细胞免疫炎症因子有重要作用,而且因其基因多态性与人类感染易感性相关,并且已通过其抑制物靶标实验取得控制炎症效果^[44]。

14.2 NF- κ B;NF- κ B 存在于所有细胞中,广泛参与了机体免疫炎症应激及细胞增殖、分化、凋亡的病理生理过程^[45]。NF- κ B 通过转位到细胞核内,并结合在 NF- κ B DNA 位点上,调节前炎症基因转录、翻译,产生大量 TNF、IL-1、IL-6、黏附因子、选择素、生长因子等,从而转导了急性炎症反应^[46-47]。健康人 NF- κ B mRNA 表达量为 0.74 ± 0.25 ,其抑制蛋白(I κ B α)mRNA 表达量为 1.97 ± 0.71 。I κ B α mRNA 截点为 1.34 时,灵敏度为 60.5%,特异性为 90.7%。I κ B α mRNA 与 APACHE I 评分呈显著负相关,其表达水平可用来判断预后^[48-49]。

14.3 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STATS)途径:JAK/STATS 信号通路具有广泛的生物学效应,多数刺激因子可活化此信号转导途径,因此 JAK/STATS 是细胞因子信号转导的重要通路^[50]。LPS 激活 JAK2、STAT3、JAK3 的 mRNA 上调,诱生型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 上调,促炎反应增强,给予 JAK2 抑制剂显著下调脓毒症鼠 TNF- α mRNA 及迟发介质 HMGB1 基因表达,明显改善肝损伤。LPS 诱导 TNF- α 增高时 IL-10 通过 JAK1 抑制致炎因子^[51]。揭示脓毒症时 JAK/STAT 参与发病过程的信号转导。

14.4 丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)信号转导途径:MAPKs 包括细胞外信号调节激酶(ERK)、应激活化蛋白激酶(JNK)、蛋白激酶(p38)^[52]。LPS 与受体结合,通过体内酪氨酸激酶或 G 蛋白耦联的信号途径激活细胞内重要蛋白激酶 MAPKs,导致 NF- κ B、活化蛋白-1(AP-1)等 NF 活化,在严重感染后致多种炎症介质产生中十分重要^[53]。

LPS 直接作用于内皮细胞,信号通过 ERK 跨膜转导,介导 TNF- α 产生;刺激巨噬细胞 JNK 激酶迅速激活、参与了 TNF- α 促炎因子表达;LPS、TNF- α 、IL-6 激活细胞内 p38 MAPK,诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、CRP 显著表达,启动了炎症反应,IL-6、IL-10 等基因的启动子上存在多种转导因子结合

位点,又是 p38 磷酸化底物,故 p38 促进了多种炎症介质基因转录^[54]。MAPKs 在 iNOS 表达中起重要作用,MAPKs 是参与脓毒症病理过程重要转导途径。

临床烧伤脓毒症时与 p38 激活密切相关,用其抑制剂显著下调 p38,生物喋呤与组织 iNOS 表达,尤其是肺^[55]。

多条诱导途径可通过细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)发挥负反馈作用,也是负反馈交汇点。SOCS-1 表达起保护组织免受免疫损伤,其表达下调表示预后不良;SOCS-3 表达可起损伤组织或增加组织对损伤的易感性作用,其表达上调表示预后不良^[56]。

参考文献

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, 2003, 29(4):530-538.
- [3] Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. Crit Care, 2006, 10(2):R63.
- [4] Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. Crit Care Med, 2002, 30(4):757-762.
- [5] Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med, 2000, 28(2):458-461.
- [6] Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5):473-480.
- [7] Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. Crit Care, 2006, 10(2):R53.
- [8] Gross SS, Levi R. Tetrahydrobiopterin synthesis, an absolute requirement for

cytokine-induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. J Biol Chem, 1992, 267(36):25722-25729.

- [9] 姚咏明,陈劲松,于燕,等.新喋呤测定在烧伤后多器官功能障碍综合征早期诊断中的意义.中华医学杂志,2000,80(3):199-200.
- [10] 姚咏明,盛志勇.生物喋呤/新喋呤在脓毒性休克中的意义.中国危重病急救医学,2001,13(5):263-264.
- [11] Tanowitz HB, Huang H, Jalicks LA, et al. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. Infect Immun, 2005, 73(4):2496-2503.
- [12] Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. Clin Chem, 2006, 52(6):1144-1151.
- [13] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. Crit Care, 2005, 9(6):R816-824.
- [14] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. Clin Chem, 2005, 51(10):1823-1829.
- [15] Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation, 2005, 112(4):527-534.
- [16] 秦俭,邢秀荣,陈彪.老年危重病者内分泌激素变化的意义及临床对策.中国中西医结合急救杂志,2007,14(1):62-64.
- [17] 姚咏明.免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义.中国危重病急救医学,2007,19(3):138-141.
- [18] Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, et al. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. Crit Care Med, 2000, 28(12):3843-3846.
- [19] Kox WJ, Volk T, Kox SN, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 1):S124-128.
- [20] 王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒病的新对策.中国危重病急救医学,1998,10(6):323-325.
- [21] 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.中国中西医结合

- 急救杂志, 2002, 9(1): 21-23.
- [22] Burgmann H, Winkler S, Lcoker GJ, et al. Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 81 (3 Pt 1): 307-310.
- [23] Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis*, 1995, 171(3): 639-644.
- [24] 林洪远, 郭旭生, 姚咏明, 等. CD14⁺ 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(3): 135-138.
- [25] Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest*, 1998, 101(10): 2065-2071.
- [26] Erwin PJ, Lewis H, Dolan S, et al. Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 2000, 28(1): 104-109.
- [27] Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis*, 1999, 180(5): 1584-1589.
- [28] Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med*, 2000, 28 (7): 2209-2216.
- [29] 冯丽洁, Amy L. Szyszko. 关于脓毒症及脓毒性休克治疗的几个观点 (Internet 网上专题讨论). *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1): 62-64.
- [30] Nan B, Lin P, Lumsden AB, et al. Effects of TNF- α and curcumin on the expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells. *Thromb Res*, 2005, 115(5): 417-426.
- [31] Norstrom EA, Tran S, Steen M, et al. Effects of factor Xa and protein S on the individual activated protein C-mediated cleavages of coagulation factor V a. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 31486-31494.
- [32] Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, et al. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation. *J Immunol*, 2000, 165(6): 2950-2954.
- [33] 姚咏明, 盛志勇. 高迁移率族蛋白-1 在脓毒症发病中的作用与意义. *解放军医学杂志*, 2002, 27(9): 753-756.
- [34] 邵义明, 姚华国, 梁小仲, 等. 高迁移率族蛋白 B1 表达水平与大鼠脓毒症严重程度及预后关系的实验研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11): 668-672.
- [35] Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1-2): 36-42.
- [36] 鄢小建, 柴伟, 姚咏明. 脓毒症基因多态性的研究进展. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1): 49-52.
- [37] Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, et al. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- α concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 1996, 24(3): 381-384.
- [38] Stüber F, Book M, Wetegrove S, et al. The role of genomic polymorphisms in sepsis. *Adv Sepsis*, 2001, 1(2): 58-64.
- [39] Hajeer AH, Lazarus M, Turner D, et al. IL-10 gene promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1998, 27(2): 142-145.
- [40] 苏荣, 王连福, 李宏芬, 等. 创伤后多器官功能不全综合征与 HLA-DRB1 基因的相关性研究. *中华创伤杂志*, 2000, 16(11): 663-665.
- [41] Schroeder S, Reck M, Hoefl A, et al. Analysis of two human leukocyte antigen-linked polymorphic heat shock protein 70 genes in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 1999, 27 (7): 1265-1270.
- [42] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, 388(6640): 394-397.
- [43] Lien E, Means TK, Heine H, et al. Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest*, 2000, 105 (4): 497-504.
- [44] Bozinovski S, Jones J, Beavitt SJ, et al. Innate immune responses to LPS in mouse lung are suppressed and reversed by neutralization of GM-CSF via repression of TLR-4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(4): L877-885.
- [45] Lentsch AB, Ward PA. Activation and regulation of NF- κ B during acute inflammation. *Clin Chem Lab Med*, 1999, 37(3): 205-208.
- [46] Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*, 2001, 107(1): 7-11.
- [47] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症信号转导机制的现代认识. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(1): 3-6.
- [48] Nakamori Y, Koh T, Ogura H, et al. Enhanced expression of intranuclear NF- κ B in primed polymorphonuclear leukocytes in systemic inflammatory response syndrome patients. *J Trauma*, 2003, 54(2): 253-260.
- [49] 高红梅, 常文秀, 李娜, 等. 核转录因子- κ B 及其抑制因子 mRNA 表达对多器官功能障碍综合征预后判断的作用. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 37-40.
- [50] Benkhart EM, Siedlar M, Wedel A, et al. Role of Stat3 in lipopolysaccharide-induced IL-10 gene expression. *J Immunol*, 2000, 165(3): 1612-1617.
- [51] Tanuma N, Shima H, Nakamura K, et al. Protein tyrosine phosphatase epsilon C selectively inhibits interleukin-6 and interleukin-10-induced JAK-STAT signaling. *Blood*, 2001, 98(10): 3030-3034.
- [52] Obata T, Brown GE, Yaffe MB. MAP kinase pathways activated by stress: the p38 MAPK pathway. *Crit Care Med*, 2000, 28(4 Suppl): N67-77.
- [53] Cain AE, Tanner DM, Khalil RA. Endothelin-1—induced enhancement of coronary smooth muscle contraction via MAPK-dependent and MAPK-independent [Ca²⁺]_i sensitization pathways. *Hypertension*, 2002, 39(2 Pt 2): 543-549.
- [54] Smith WE, Kane AV, Campbell ST, et al. Shiga toxin 1 triggers a ribotoxic stress response leading to p38 and JNK activation and induction of apoptosis in intestinal epithelial cells. *Infect Immun*, 2003, 71(3): 1497-1504.
- [55] Waetzig GH, Seeger D, Rosenstiel P, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF- α signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol*, 2002, 168 (10): 5342-5351.
- [56] Brakensiek K, Länger F, Schlegelberger B, et al. Hypermethylation of the suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, 2005, 130(2): 209-217.

(收稿日期: 2008-10-23
 修回日期: 2009-02-10
 (本文编辑: 李银平))