· 综述 ·

脓毒症中介质的最新研究进展

郝昱芳 耿立霞

014010 内蒙古自治区包头,内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院重症医学科

通讯作者:耿立霞, Email: genglixia8285@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021

【摘要】 脓毒症和脓毒性休克是全球重症加强治疗病房(ICU)中导致患者死亡的主要原因。大量关于脓毒症病理生理学的研究发现,炎症网络失衡导致了组织损伤和器官衰竭,最终死亡,其中各种黏附分子、趋化因子、细胞因子、蛋白酶、脂质介质、血管活性肽和细胞应激标志物在脓毒症的病理生理过程中起到重要作用。虽然抗炎介质能抵消促炎介质的作用,但持久的免疫调节可能导致宿主并发感染,因此寻求对抗脓毒症的有效治疗方法具有很大的挑战。充分了解脓毒症中促炎介质和抗炎介质之间复杂的相互作用,以及它们在脓毒症信号转导和免疫调节中的相互协同作用,对防控脓毒症具有重要意义。总结近年来国内外关于脓毒症与固有免疫和适应性免疫系统间相联系的介质的最新发现,阐述其对脓毒症的影响,可能在未来会使许多未知的问题得到解答。

【关键词】 脓毒症; 炎症; 先天免疫; 适应性免疫; 细胞因子

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目(NJZY13248)

The latest research advance in media involved in sepsis Hao Yufang, Geng Lixia

Department of Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Neimenggu, China

Corresponding author: Geng Lixia, Email: genglixia8285@sina.com

[Abstract] Sepsis and septic shock are the major causes of death in intensive care units (ICUs) worldwide. A large amount of studies on their pathophysiology have revealed an imbalance in the inflammatory network leading to tissue damage, organ failure, and ultimately, death. Cytokines, proteases, lipid mediators, vasoactive peptides, and cell stress markers play key roles in pathophysiology of sepsis. Although anti-inflammatory mediators can neutralize the promoting role of pro-inflammatory mediators, but persistent immune regulation may cause host susceptibility to concurrent infections. Therefore, it is a great challenge to seek effective clinical therapy against sepsis. To understand the complicated interplay between pro- and anti-inflammatory agents in sepsis, and their interaction in signal transduction and immune regulation in sepsis constitute vital significance to the prevention and control of sepsis. Summarize the latest findings about mediators associated with sepsis and innate and adaptive immune system at home and abroad in recent years, and illustrate the impact of its effects on sepsis, which may lead to resolution of many unexplored queries in the future.

[Key words] Sepsis; Inflammation; Innate immunity; Adaptive immunity; Cytokines
Fund program: Science and Technology Research Project in the High School of Inner Mongolia Autonomous
Region (NJZY13248)

脓毒症是由于病原体入侵机体导致广泛炎症反应、免疫功能障碍、凝血级联反应失调以及内皮功能障碍,是全球重症加强治疗病房(ICU)中导致患者死亡的最主要原因。目前,美国的脓毒症发病率至少为240例/10万人,严重脓毒症的病死率从25%上升至30%,而脓毒性休克的病死率从25%上升至40%~70%^[1]。随着人口老龄化和抗菌药物耐药性的不断出现,脓毒症仍然是一个严峻的临床问题。大量关于脓毒症病理生理的研究发现,炎性因子失衡是导致疾病发展的重要因素。因此,深入探讨脓毒症中促炎介质和抗炎介质之间复杂的相互作用,将提升我们对脓毒症病理生理过程中介质信号转导、相互作用、协同作用和免疫调节作用

的理解。现就近年来关于脓毒症与固有免疫系统和适应性 免疫系统之间相关联的最新介质进行总结,阐述其在脓毒症 病理生理过程中的作用及影响。

1 脓毒症的相关概念

脓毒症是指感染(可疑或确认)及其引起的全身炎症反应^[2]。目前认为"细胞因子风暴"是脓毒症炎症反应的触发因素,且抗细胞因子疗法的益处已经在动物模型中得到了证实^[3]。然而抗细胞因子疗法在临床治疗中的应用仅有个案报道^[4],并未呈现出更加显著的临床疗效。与临床治疗相比,抗细胞因子疗法在脓毒症动物模型中表现出更好的疗效,可能是由于扭转动物脓毒性致死事件的治疗窗口期较短^[5]。

而且,临床应用抗细胞因子疗法无效,可能是由于在脓毒症 发展到晚期机体处于持久的免疫抑制状态。最近,结合多个细胞因子拮抗剂治疗脓毒症的方法已在脓毒症动物模型中获得可喜的结果^[6]。因此,对新介质的识别能够增加对脓毒症复杂的病理生理事件的了解,为有效治疗脓毒症提供新的靶点。

2 脓毒症的病理生理学研究

对脓毒症病理过程的了解是不断发展的,由最初是恰当的宿主应答感染,发展为宿主免疫系统功能紊乱导致促炎和抗炎反应失衡。内毒素脂多糖(LPS)现已被广泛认为是脓毒症的首要触发因素^[7]。LPS 的作用依赖于 Toll 样受体 4(TLR4)级联,其下游信号又依赖于一系列的集中蛋白质,如脂多糖结合蛋白(LBP)、CD14 和髓样分化蛋白的相互作用,引起核转录因子-кB(NF-кB)和丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)上调促炎细胞因子和抗细胞因子,LPS/TLR4 通路的持久活化可能导致脓毒症中无法控制的病理生理学事件发生^[8]。

巨噬细胞被内毒素触发后可增加早期促炎介质的释放,例如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-1β、IL-6、IL-8)、γ-干扰素(IFN-γ)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),组织损伤后继发性介质一氧化氮(NO)也参与其中。在脓毒症早期,活化的中性粒细胞可促进细菌消除,随后通过"呼吸爆发"、细胞毒作用、细胞脱颗粒、血管通透性增加以及释放促炎介质、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶等引起器官损伤^[9]。相反,巨噬细胞和中性粒细胞释放的抗炎细胞因子如 IL-10 和转化生长因子-β(TGF-β)在脓毒症过程中则起着免疫调节功能。然而,这些抗炎介质的过多产生又可能会造成脓毒症晚期机体免疫功能紊乱。

初始辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 与抗原呈递细胞 (APCs) 相互作用,增殖并分化为 Th1 细胞, Th1 细胞产生大量因子,如 TNF- α 、IL-2、IL-12、IFN- γ 和白细胞三烯 (LTs)等。大多数 Th1 细胞因子产生于脓毒症的早期阶段,随后出现 Th2 细胞因子过度产生。从 Th1 细胞因子向 Th2 细胞因子的转变可能导致免疫抑制,在脓毒症晚期最为明显,容易造成宿主的院内感染。

自然杀伤 T 细胞 (NKT 细胞) 能够促进 IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β 的产生,具有产生促炎细胞因子和抗炎细胞因子的潜力。 脓毒症动物模型的研究表明,NKT 细胞在机体损伤后通过诱导 Th2 偏移和 IL-4 极化参与免疫功能障碍 [10]。 Kelly-Scumpia 等 [11] 研究发现,在细菌引起的脓毒症中,B 细胞能够加强早期固有免疫应答。 Rauch 等 [12] 研究发现,效应 B 细胞能可以防止微生物引起的感染。 如效应 B 细胞的活性特定缺失则无法清除细菌,从而引起"细胞因子风暴",使机体陷入脓毒性休克。

中医对脓毒症的发病机制有独到的见解。中医认为,脓毒症属于外邪入侵体内,正邪相争贯穿疾病全程,其病机特点为正虚毒损,本虚以正气虚为主,毒热、瘀血、痰浊壅滞血脉,气机逆乱,脏腑受损而发病^[13]。

3 脓毒症的介质

近年来,一些新发现的细胞因子、脂质介质、危险信号分子、血管活性肽等介质得到广泛关注,这些介质在脓毒症中可放大炎症反应,从而引起组织损伤。然而,在脓毒症中不是所有介质都是有害的,部分介质具有免疫调节和保护性作用,这使我们对脓毒症的病理生理学有了进一步的认识。目前,这些新的介质在脓毒症领域中引起了人们的重视,其是参与固有免疫系统和适应性免疫系统的新兴角色。

- 3.1 IL-7: 脓毒症的一个典型特征是T细胞在多个淋巴器 官中大量丢失。有研究表明,IL-7 通过与 IL-7 受体(IL-7R) 结合来转换 T 细胞存活信号[14]。IL-7 具有以下两个作用: ① 抗细胞凋亡作用,是淋巴细胞存活和扩增必不可少的; ② 诱导幼稚 CD4 和 CD8 T细胞的激增,补充在脓毒症中损 伤的幼稚 T细胞。Unsinger等[15]的研究表明,增加循环中 IL-7 水平可保持由多种微生物引起的脓毒症小鼠 T 细胞的 存活能力。持续的脓毒症状态会使机体通过接触条件性致 病微生物发生二次感染,进而演变成更为严重的免疫抑制 状态[16]。Kasten 等[17]进一步提出用重组 IL-7(rhIL-7)治 疗脓毒症小鼠可以增加其局部和系统的 IL-17 产生,从而使 中性粒细胞聚集在感染部位上。应用 rhIL-7 治疗脓毒症小 鼠有以下作用:① 阻止脾脏中 CD4 和 CD8 T 细胞的耗竭; ② 保护淋巴器官中幼稚 T 细胞、中枢记忆 T 细胞和外周记 忆丁细胞;③明显增加白细胞黏附分子的表达,以提高白 细胞功能,并将白细胞运送到疫源地; ④ 加速中性粒细胞 的增殖,提高其对细菌的清除能力。基于 IL-7 对免疫系统 调节的多效性, 尤其是对 T 细胞强大的正向调控作用,其在 治疗脓毒症方面的应用前景值得期待[18]。
- 3.2 IL-22:IL-22 是特异性激活上皮细胞产生的Th17样细胞因子,可以加强宿主免疫防御能力^[19]。IL-22 与其受体相互作用,在靶细胞中具有促进启动和调节免疫应答的双重功能。动物研究表明,IL-22 在脓毒症病理生理过程中可能发挥了至关重要的作用,其在脓毒症疾病过程中产生,在全身感染的情况下有助于宿主防御和黏膜屏障功能的稳定^[11]。然而,细菌性腹膜炎的病例报告显示,IL-22 及其受体在脾脏和肾脏中显著升高^[20]。IL-22 的生物活性通过其天然拮抗剂 IL-22 结合蛋白(IL-22BP)来调节。研究表明,应用IL-22BP治疗脓毒症小鼠,能够增强中性粒细胞和单核/巨噬细胞的聚集,降低感染部位的细菌负荷^[20]。因此,IL-22能够提升组织自我保护能力,亦能够延迟细菌清除及导致持久的炎症。故 IL-22 的双重免疫功能使其在脓毒症的病理生理机制中成为一个复杂的备选因素。
- 3.3 IL-33: IL-33 是 IL-1 家族的第 11 位成员,参与 T 淋巴细胞亚群介导的自身特异性变态反应、心血管稳态、免疫调节等病理过程。研究表明,脓毒症患者血浆 IL-33 水平明显上升,与降钙素原(PCT)水平呈正相关,对感染具有诊断意义;同时 IL-33 与脓毒症严重程度亦有关,其变化趋势对脓毒症患者的预后有提示意义^[21]。IL-33 具有下列作用:①诱导 Th 细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞产生

Th2 细胞因子;② IL-33 通过与其受体剪接变异体 (ST2) 和 IL-R 辅助蛋白相互作用介导其生物学作用,在 Th2 细胞和肥大细胞表面大量表达,最终导致 NF-κB 和 MAPK 途径激活,且促使极化 Th2 细胞产生 IL-5 和 IL-13;③ 在 Th2 细胞调动中具有趋化因子的作用;④ 在肥大细胞中,IL-33 触发促炎因子的释放和产生,如 TNF-α、IL-1β 和 IL-6,促进其成熟并诱导其脱颗粒;⑤ IL-33 放大选择性活化巨噬细胞,使其极化,并促进巨噬细胞通过 TLR4 介导产生细胞因子。 ST2 存在于两个不同的剪接变异体,即结合在细胞膜的局部形式和可溶性形式。可溶性剪接变异体 (sST2)是通过选择性剪接产生的,不诱导信号表达,可作为 IL-33 的诱饵受体。已证实高水平 sST2 与脓毒症的发病机制有关,可作为预后不良的标志^[22]。

3.4 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1): HMGB1 是脓毒症中强 有力的促炎介质之一,是维持核小体结构和调节基因转录的 必要因素,某些凋亡细胞可被动释放 HMGB1,可能导致晚 期细胞凋亡。临床试验研究表明,脓毒症患者血清 HMGB1 明显增加^[23]。HMGB1 主要有以下作用:① 通过与几种不 同的细胞表面受体如高级糖基化终末产物(RAGE)、TLR2、 TLR4、蛋白多糖相互作用,启动细胞反应;② 在巨噬细胞 和中性粒细胞中, HMGB1 能够通过 MAPK 的磷酸化作用 和 NF-κB 的转运(即 RAGE 依赖途径),以延迟和双相的方 式剂量依赖性地上调细胞因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 和 IL-8; ③ HMGB1 作用于内皮细胞时可以诱导细胞因子和趋化因 子释放,并上调黏附分子在活化的上皮细胞内表达,以提升 白细胞的黏附和迁徙能力,加重炎症反应; ④ HMGB1 可 诱导树突细胞(DCs)成熟和Th1极化,增加上皮细胞单细 胞层的渗透性,表明 HMGB1 可作为上皮屏障失常的介质。 HMGB1 能够激活肺泡巨噬细胞产生炎性因子,并通过依赖 TLR4 机制诱导急性肺损伤(ALI)[24]。在健康动物和健康者 的血浆中, HMGB1 水平低于 5 µg/L; 而在脓毒症患者中, 存 活组和死亡组 HMGB1 水平分别为 25.2 μg/L 和 83.7 μg/L^[25]。

HMGB1 拮抗剂对致命性脓毒症具有保护作用。尼古丁和乙酰胆碱可通过抑制 NF-κB 通路,进而抑制 LPS 或TNF-α 诱导的 HMGB1 释放。研究表明,丙酮酸乙酯可通过抑制 p38MARK 和 NF-κB 的激活,显著降低脓毒症小鼠血清 HMGB1 水平,并明显提高存活率^[26]。绿茶的主要成分没食子儿茶素没食子酸酯也能减少 HMGB1 的释放,降低小鼠致死性脓毒症的发病率^[27]。这些结果表明, HMGB1 拮抗剂可能是改善脓毒症的强大候选治疗之一。

3.5 组蛋白:组蛋白存在于真核细胞的胞核中,作为蛋白轴,DNA 缠绕在其周围,在基因调控中发挥作用。研究表明,循环组蛋白水平升高与脓毒症发病关系密切^[28]。Xu 等^[29]研究发现,在炎症过程中细胞外组蛋白(胞外蛋白)释放可导致内皮细胞功能失常,引起器官衰竭甚至死亡。体内的组蛋白可促进中性粒细胞着边、内皮细胞空泡化、肺泡内出血,以及大血管和微血管血栓形成。有研究表明,在致死性脓毒症小鼠模型中,组蛋白去乙酰化酶 6(HADC6) 抑制剂

能够显著提高小鼠存活率,降低"细胞因子风暴",减轻 ALI,增强细菌清除和免疫细胞吞噬功能,抑制巨噬细胞凋亡^[30]。这些结果表明,胞外蛋白是脓毒症强有力的炎性介质,可作为抑制炎症性疾病的治疗靶点。

3.6 磷酸鞘氨醇(S1P): S1P 是微血管内皮功能的一个关键 调控因子[31]。S1P 是鞘氨醇的磷酸化形式,是所有鞘脂类 物质的重要组成部分,在化学反应中由鞘氨醇激酶的两种异 构体 Sphk1 和 Sphk2 催化,这两种异构体的功能有截然不同 的部分,也有重叠的部分。Sphk1的激活依赖于多种刺激物, 包括 LPS 和促炎因子,可促进 S1P 的形成。Puneet 等[32]发现, 在中性粒细胞和巨噬细胞中, Sphk1 通过各种炎症信号激活 并参与TLR2和TLR4信号途径,促进脓毒症的发展。现已 证实剔除或抑制 Sphk1 可以阻止盲肠结扎穿孔术(CLP)致 脓毒症小鼠死亡[1]。有研究表明,在凝血的淋巴管中诱导 DCs 活化,可通过 S1P 激活其受体 S1PR3,从而促进严重脓 毒症中的全身炎症反应,并提高脓毒症的致死率[33]。Puneet 等[32] 发现, Sphk1 表达仅在严重脓毒症患者腹膜巨噬细胞 中上调;给予小鼠Sphk1抑制剂可抑制LPS诱导的炎性因 子产生。Sphk1 选择性抑制剂可通过加强对细菌的清除,从 而抑制 Sphk1,对致死性脓毒症小鼠具有保护作用;而且同 时给予脓毒症动物 5C 药物和广谱抗菌药物,可明显提高抗 菌药物抵抗感染的作用^[32]。以上特征表明 S1P 作为脓毒症 的新炎性介质,是对抗脓毒症较为有意义的一个治疗目标。 3.7 肾上腺髓质素(AM)和肾上腺髓质素结合蛋白1 (AMBP-1): AM 是一种由多个器官分泌的多效性血管活性 多肽,最初以前体肽原的形式产生,后裂解为成熟的 AM 和 中间态肾上腺髓质素前体[34]。

研究表明,在脓毒症中 AM 可以降低内皮细胞通透性,调节炎性介质分泌^[35]。据报道,脓毒症患者和大型外科术后患者血浆 AM 水平升高^[36]。还有实验研究发现, CLP 致多种微生物感染脓毒症小鼠的小肠是 AM 的主要来源,这可以解释脓毒症早期门静脉血流量增加^[37]。

最近在哺乳动物血液中发现了 AMBP-1,这对脓毒症中 AM 活性规律的认识有很大帮助。已证实炎性细胞因子 (特別是 IFN- γ)对 AMBP-1 的表达具有正性调节作用,而氧化应激和 NF- κ B 通路依赖的微小 RNA-146a (miR-146a)能下调 AMBP-1 表达 [38-39]。给予患者 AM/AMBP-1 可能为脓毒症提供新疗法。研究表明,单独给予 AM 或 AMBP-1 仅可适当降低 LPS 诱导库普弗细胞中 TNF- α 的产生,而联合给予 AM 和 AMBP-1 可以明显抑制 TNF- α 的产生 [40]。 AM/AMBP-1 的直接抗炎作用是通过环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖性信号途径和富含脯氨酸的酪氨酸激酶诱导细胞外信号调节激酶激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 介导的 [41]。

在阻塞性黄疸脓毒症大鼠模型中发现, AM/AMBP-1 可以改善脓毒症引起的器官损伤和死亡率^[37]。而且, AM 具有通过抑制中性粒细胞活化和迁徙至炎症部位的潜能^[42]。因此, AM/AMBP-1 可能成为脓毒症的一种有效治疗方案。

4 小 结

目前,脓毒症仍然是临床医生和研究人员面临的巨大挑战,尽管经过多年大量深入的基础研究和临床研究仍未能完全解释其病理生理机制,且病死率也并没有显著降低。脓毒症是一个复杂的、动态的综合征,伴随促炎和抗炎介质的极大异质性。各种细胞因子的促炎和抗炎作用并不是绝对的,这些介质在脓毒症早期和晚期中起到抑制或促进作用,从而进一步调节免疫应答。基于这些观点,我们建议补充在脓毒症中表达下调的保护性介质,去除表达上调的有害因子,可能有助于发现提高脓毒症患者存活率的新疗法。今后的临床试验应针对这些新的介质和抗炎药理进行深入研究,为脓毒症寻找新的治疗靶点,并指导临床治疗,进一步降低脓毒症的发病率和病死率。

参考文献

- [1] Aziz M, Jacob A, Yang WL, et al. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2013, 93 (3): 329–342. DOI: 10.1189/jlb.0912437.
- [2] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克 诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501–505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2013.08.016. Gao G, Feng Z, Chang ZG, et al. The international guidelines of 2012 for diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (8): 501–505. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 2095–4352.2013.08.016.
- [3] Dinarello CA. Anti-cytokine therapies in response to systemic infection [J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2001, 6 (3): 244–250. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.00046.x.
- [4] Minnich DJ, Moldawer LL. Anti-cytokine and anti-inflammatory therapies for the treatment of severe sepsis: progress and pitfalls [J]. Proc Nutr Soc, 2004, 63 (3): 437-441. DOI: 10.1079/PNS2004378.
- [5] Dinarello CA, Abraham E. Does blocking cytokines in sepsis work? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (9): 1156–1157. DOI: 10.1164/rccm.2208006.
- [6] Opal SM. New perspectives on immunomodulatory therapy for bacteraemia and sepsis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36 Suppl 2: S70-73. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.008.
- [7] Opal SM, Huber CE. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock [J]. Crit Care, 2002, 6 (2): 125-136. DOI: 10.1186/cc1471.
- [8] Lakhani SA, Bogue CW. Toll-like receptor signaling in sepsis [J]. Curr Opin Pediatr, 2003, 15 (3): 278–282.
- [9] Hoesel LM, Neff TA, Neff SB, et al. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis [J]. Shock, 2005, 24 (1): 40–47. DOI: 10.1097/01.shk.0000170353.80318.d5.
- [10] Venet F, Chung CS, Monneret G, et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83 (3): 523-535. DOI: 10.1189/jlb.0607371.
- [11] Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. B cells enhance early innate immune responses during bacterial sepsis [J]. J Exp Med, 2011, 208 (8): 1673–1682. DOI: 10.1084/jem.20101715.
- [12] Rauch PJ, Chudnovskiy A, Robbins CS, et al. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis [J]. Science, 2012, 335 (6068): 597-601. DOI: 10.1126/science.1215173.
- [13] 李俊,曾瑞峰,奚小土,等. 急性虚证与脓毒症[J]. 中国中西 医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 225-226. DOI: 10.3969/j.issn. 1008-9691.2015.03.001. Li J, Zeng RF, Xi XT, et al. Acute deficiency syndrome and sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 225-226. DOI: 10.3969/ j.issn.1008-9691.2015.03.001.

- [14] Mazzucchelli R, Durum SK. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7 (2): 144-154. DOI: 10.1038/nri2023.
- [15] Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [J]. J Immunol, 2010, 184 (7): 3768-3779. DOI: 10.4049/ jimmunol.0903151.
- [16] Shindo Y, Unsinger J, Burnham CA, et al. Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. Shock, 2015, 43 (4): 334-343. DOI: 10.1097/SHK.00000000000317.
- [17] Kasten KR, Prakash PS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis [J]. Infect Immun, 2010, 78 (11): 4714-4722. DOI: 10.1128/IAI.00456-10.
- [18] 白冰心,吴言为,张路瑶,等.脓毒症的免疫治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34 (3): 161-166. DOI:10.14109/ j.cnki.xyylc.2015.03.001. Bai BX, Wu YW, Zhang LY, et al. Progress in immunotherapy of sepsis [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2015, 34 (3): 161-166. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2015.03.001.
- [19] Bingold TM, Ziesché E, Scheller B, et al. Interleukin–22 detected in patients with abdominal sepsis [J]. Shock, 2010, 34 (4): 337–340. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181dc07b1.
- [20] Weber GF, Schlautkötter S, Kaiser-Moore S, et al. Inhibition of interleukin-22 attenuates bacterial load and organ failure during acute polymicrobial sepsis [J]. Infect Immun, 2007, 75 (4): 1690– 1697. DOI: 10.1128/IAI.01564-06.
- [21] 常玓, 贾佳, 臧彬. 白细胞介素 -33 在脓毒症中的变化及其与疾病严重程度的相关性分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 138-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.012. Chang D, Jia J, Zang B. Changes in plasma interleukin-33 concentration in sepsis and its correlation with seriousness of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 138-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.012.
- [22] Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (4): 630-637. DOI: 10.1007/s00134-010-1773-0.
- [23] 方莹莹,李春盛. C5a-C5L2 与高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体在脓毒症中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学,2015,27 (2): 155-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.017. Fang YY, Li CS. C5a-C5L2 with high mobility group B1 and Toll-like receptors in sepsis research in progress [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 155-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352. 2015.02.017.
- [24] Deng Y, Yang Z, Gao Y, et al. Toll-like receptor 4 mediates acute lung injury induced by high mobility group box-1 [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e64375. DOI: 10.1371/journal.pone.0064375.
- [25] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. Science, 1999, 285 (5425): 248-251. DOI: 10.1126/science.285.5425.248.
- [26] Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (19): 12351–12356. DOI: 10.1073/pnas.192222999.
- [27] Li W, Ashok M, Li J, et al. A major ingredient of green tea rescues mice from lethal sepsis partly by inhibiting HMGB1 [J]. PLoS One, 2007, 2 (11): e1153. DOI: 10.1371/journal.pone.0001153.
- [28] 莫冰,刘占国,常平.细胞外组蛋白对脓毒症的影响[J]. 中华危重病急救医学,2014,26 (3): 204–205. DOI: 10.3760/cma. j.issn.2095–4352.2014.03.019. Mo B, Liu ZG, Chang P. Influence of extracellular histones on sepsis [J].

Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 204-205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.

- 2095-4352.2014.03.019.
- [29] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. Nat Med, 2009, 15 (11): 1318–1321. DOI: 10.1038/nm.2053.
- [30] Li Y, Zhao T, Liu B, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 improves long-term survival in a lethal septic model [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78 (2): 378-385. DOI: 10.1097/ TA.0000000000000510.
- [31] Wang Z, Sims CR, Patil NK, et al. Pharmacologic targeting of sphingosine-1-phosphate receptor 1 improves the renal microcirculation during sepsis in the mouse [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352 (1): 61-66. DOI: 10.1124/jpet.114.219394.
- [32] Puneet P, Yap CT, Wong L, et al. SphK1 regulates proinflammatory responses associated with endotoxin and polymicrobial sepsis [J]. Science, 2010, 328 (5983): 1290–1294. DOI: 10.1126/science. 1188635.
- [33] Niessen F, Schaffner F, Furlan-Freguia C, et al. Dendritic cell PAR1-S1P3 signalling couples coagulation and inflammation [J]. Nature, 2008, 452 (7187): 654-658. DOI: 10.1038/nature06663.
- [34] Pugin J. Adrenomedullin: a vasodilator to treat sepsis? [J]. Crit Care, 2014, 18 (3): 152. DOI: 10.1186/cc13924.
- [35] 姜丽萍, 张丹. 肾上腺髓质素在脓毒症中的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21 (10): 1756–1759. DOI: 10.3969/j.issn.1006–2084. 2015.10.011.

 Jiang LP, Zhang D. Research progress on adrenomedullin in sepsis [J]. Medical Recapitulate, 2015, 21 (10): 1756–1759. DOI:
- [36] Fujioka S. Increased plasma concentration of adrenomedullin

10.3969/j.issn.1006-2084.2015.10.011.

- during and after major surgery [J]. Surg Today, 2001, 31 (7): 575–579. DOI: 10.1007/s005950170089.
- [37] Yang J, Wu R, Zhou M, et al. Human adrenomedullin and its binding protein ameliorate sepsis-induced organ injury and mortality in jaundiced rats [J]. Peptides, 2010, 31 (5): 872–877. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.01.010.
- [38] Wu Z, Lauer TW, Sick A, et al. Oxidative stress modulates complement factor H expression in retinal pigmented epithelial cells by acetylation of FOXO3 [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (31): 22414–22425. DOI: 10.1074/jbc.M702321200.
- [39] Lukiw WJ, Zhao Y, Cui JG. An NF-kappaB-sensitive micro RNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (46): 31315-31322. DOI: 10.1074/jbc.M805371200.
- [40] Wu R, Zhou M, Wang P. Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells [J]. Regul Pept, 2003, 112 (1-3): 19-26. DOI: 10.1016/S0167-0115(03)00018-1.
- [41] Miksa M, Wu R, Cui X, et al. Vasoactive hormone adrenomedullin and its binding protein: anti-inflammatory effects by up-regulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma [J]. J Immunol, 2007, 179 (9): 6263–6272. DOI: 10.4049/jimmunol.179.9.6263.
- [42] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, et al. Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response [J]. Am J Pathol, 2006, 168 (6): 1921–1930. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051104.

(收稿日期:2015-12-19)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)

消息・

中国科技信息研究所 2015 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

一临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	2.412	1	中华危重病急救医学	67.3	1
中国中西医结合急救杂志	1.670	2	实用医学杂志	61.6	2
中国临床医生杂志	1.252	3	中国全科医学	61.1	3
中华全科医学	1.076	4	中国中西医结合急救杂志	48.6	4
中国全科医学	1.057	5	中华全科医学	47.1	5
中华急诊医学杂志	1.036	6	临床与病理杂志	41.2	6
中华危重症医学杂志电子版	0.855	7 (中华急诊医学杂志	40.9	7
中国输血杂志	0.838	8	中国急救医学	40.8	8
中国血液净化	0.820	9	临床和实验医学杂志	40.3	9
中国医刊	0.810	10	中国临床医学	39.1	10

──中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.670	1	中国中西医结合杂志	72.1	1
中国中西医结合杂志	1.115	2	现代中西医结合杂志	57.1	2
中西医结合心脑血管病杂志	0.849	3	中西医结合心脑血管病杂志	48.8	3
中国中西医结合肾病杂志	0.763	4	中国中西医结合急救杂志	47.7	4
现代中西医结合杂志	0.653	5	Journal of Integrative Medicine	46.5	5
Journal of Integrative Medicine	0.638	6	世界中西医结合杂志	34.1	6
中国中西医结合外科杂志	0.571	7	中国中西医结合外科杂志	33.7	7
中西医结合肝病杂志	0.534	8	中国中西医结合肾病杂志	33.1	8
世界中西医结合杂志	0.454	9	中西医结合肝病杂志	31.9	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.426	10	中国中西医结合皮肤性病学杂志	28.2	10