

脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化

孙萍 王东强 周春雷 唐志琴 刘伟 穆红

300192 天津市第一中心医院检验科(孙萍、周春雷、唐志琴、穆红),中西医结合科(王东强),输血科(刘伟)

通讯作者:穆红, Email: 2567016204@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015

【摘要】 目的 观察脓毒症大鼠血清补体及细胞因子的变化规律,并探讨其可能的发生机制。方法 按随机数字表法将 120 只雄性 Wistar 大鼠分为正常对照组($n=15$)、假手术组($n=15$)、脓毒症组[盲肠结扎穿孔术(CLP)制模, $n=90$],脓毒症组再分为 24、48、72 h 3 个亚组。采用固相夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清补体 C5、C5a 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平。结果 与正常对照组及假手术组相比,脓毒症组制模后 24 h, C5、C5a、IL-1 β 水平显著升高[C5 (ng/L): 1.60 ± 0.19 比 1.04 ± 0.20 、 1.09 ± 0.09 , C5a (ng/L): 0.20 ± 0.02 比 0.18 ± 0.01 、 0.18 ± 0.02 , IL-1 β (ng/L): 700.20 ± 111.41 比 475.87 ± 108.96 、 592.29 ± 121.57 , 均 $P < 0.05$], 随后有所下降, 48 h 和 72 h 时 C5 仍显著高于正常对照组(1.17 ± 0.24 、 1.27 ± 0.24 比 1.04 ± 0.20 , 均 $P < 0.05$)。制模后 48 h 和 72 h, 脓毒症组 TNF- α (ng/L: 51.33 ± 1.96 、 51.06 ± 1.64) 显著低于正常对照组(59.53 ± 3.06)和假手术组(57.91 ± 2.72 , 均 $P < 0.05$)。脓毒症组 HMGB1 水平逐渐升高, 72 h 已显著高于正常对照组和假手术组(ng/L: 472.21 ± 20.94 比 406.00 ± 43.16 、 404.41 ± 35.39 , 均 $P < 0.05$)。各组间 MIF、IL-6 水平差异均无统计学意义。结论 补体系统通过促进促炎细胞因子及炎性介质释放, 导致炎症反应失控和免疫功能紊乱, 是脓毒症重要发病机制之一。

【关键词】 脓毒症; 免疫功能紊乱; 补体; 细胞因子

基金项目: 天津市卫生计生委中医中西医结合科研课题(2015044); 天津市卫生计生委科技重点项目(2015KR16); 天津市卫生局科技基金面上项目(2014KY15); 国家临床重点专科建设项目(2013-544)

The study of serum complements and proinflammatory cytokines in sepsis rats Sun Ping, Wang Dongqiang, Zhou Chunlei, Tang Zhiqin, Liu Wei, Mu Hong

Department of Clinical Laboratory, First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China (Sun P, Zhou CL, Tang ZQ, Mu H); Department of Combine Traditional Chinese and Western Medicine, First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China (Wang DQ); Department of Blood Transfusion, First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China (Liu W)
Corresponding author: Mu Hong, Email: 2567016204@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum complements and proinflammatory cytokines in rats with sepsis, and to explore the possible mechanism. **Methods** 120 healthy male Wistar rats were randomly divided into three groups: normal control group ($n = 15$), sham operation group ($n = 15$) and sepsis group [cecum ligation and puncture (CLP) operation, $n = 90$]. The sepsis rats were sacrificed on 24, 48 and 72 hours after modeling. The level of serum complements (C5, C5a) and cytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-1, IL-6), high mobility group box 1 (HMGB1), macrophage migration inhibitory factor (MIF) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with normal control group and sham operation group, the levels of serum complements C5, C5a and IL-1 β were significantly increased at 24 hours after CLP in sepsis group [C5 (ng/L): 1.60 ± 0.19 vs. 1.04 ± 0.20 , 1.09 ± 0.09 ; C5a (ng/L): 0.20 ± 0.02 vs. 0.18 ± 0.01 , 0.18 ± 0.02 ; IL-1 β (ng/L): 700.20 ± 111.41 vs. 475.87 ± 108.96 , 592.29 ± 121.57 ; all $P < 0.05$]; then the levels of C5, C5a and IL-1 β declined, the level of serum C5 were also higher than normal control group at 48 hours and 72 hours after CLP (ng/L: 1.17 ± 0.24 , 1.27 ± 0.24 vs. 1.04 ± 0.20 , both $P < 0.05$). In sepsis group the level of serum TNF- α (ng/L: 51.33 ± 1.96 , 51.06 ± 1.64) was lower than that in normal control group (59.53 ± 3.06) and sham operation group (57.91 ± 2.72) at 48 hours and 72 hours (all $P < 0.05$). There was a time dependent rise of serum HMGB1 in sepsis group, which level was much higher than that in normal control group and sham operation group at 72 hours after CLP (ng/L: 472.21 ± 20.94 vs. 406.00 ± 43.16 , 404.41 ± 35.39 , both $P < 0.05$). There were no significant differences of MIF, and IL-6 level between groups at each time points. **Conclusions** Complement system led to uncontrolled inflammatory response and immune dysfunction through the release of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators, which maybe one of the important mechanism of the pathology of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Immune dysfunction; Complement; Cytokine

Fund program: Tianjin Health and Family Planning Commission of Chinese and Western Medicine of Traditional Chinese Medicine Combined with Scientific Research Project (2015044); Tianjin Municipal Key Project of Science and Technology of Health and Family Planning Commission (2015KR16); Tianjin Municipal Project of Science and Technology of Health and Family Planning Commission (2014KY15); National Clinical Key Specialty Construction Projects of China (2013-544)

脓毒症由各种感染因素诱发,是导致全身炎症反应失调而危及生命的器官功能障碍,以多器官功能衰竭、感染性休克和高乳酸血症等为主要临床表现。脓毒症发病机制复杂,涉及全身炎症网络效应、凝血功能异常、免疫功能障碍、基因多态性、组织损伤以及宿主对不同感染病原微生物及其毒素的异常反应等多个方面,与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关^[1]。目前认为脓毒症发生的根本原因在于机体过度释放细胞因子和炎性介质,导致炎症反应失控和免疫功能紊乱,从而诱发脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS)^[2]。

近年来研究发现,补体系统在脓毒症的发病机制中起重要作用^[3]。Gressner等^[4]研究发现,重症加强治疗病房(ICU)脓毒症患者的预后与补体5a、C5a密切相关。C5a是一种强效的具有多种功能的促炎蛋白,通过直接作用于血管内皮细胞可以增加血管通透性、刺激平滑肌痉挛和收缩,还可以对嗜碱粒细胞、中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肥大细胞发挥趋化作用,诱导单核细胞分泌IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)等细胞因子。因此,本研究通过盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症大鼠模型,观察其补体C5、C5a与多种促炎细胞因子的表达,探讨补体介导的促炎细胞因子释放在脓毒症中的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物:清洁级雄性Wistar大鼠120只,8~10周龄,体重(250 \pm 10)g,由解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心提供,许可证号:SCXK(军)2009-003。

1.2 动物分组:按随机数字表法将大鼠分为正常对照组($n=15$)、假手术组($n=15$)、脓毒症组($n=90$)3组,脓毒症组再分为24、48、72 h 3个亚组,每个亚组30只。

1.3 脓毒症模型制备及分组处理:术前12 h禁食、不禁水,腹腔注射5%水合氯醛350~400 mg/kg麻醉大鼠,开腹取出盲肠后距盲、回肠结合部约盲肠全长1/3处用4-0手术缝线结扎,距结扎处远端约0.8~1.0 cm用16G穿刺针穿孔,胶条贯穿盲肠留滞,组织还纳腹腔,逐层缝合关腹;术后颈部皮下补充生理盐水10 mL抗休克。假手术组开腹后翻动盲肠,不进行结扎及穿孔;正常对照组不予任何处理。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 检测指标及方法:于相应时间点处死大鼠后取腹主动脉血,4 $^{\circ}$ C下离心8 min取血清,-80 $^{\circ}$ C储存,采用固相夹

心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清补体C5、C5a及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、HMGB1、MIF等细胞因子的表达,按试剂盒(美国BIOVALUE公司)说明书步骤操作。

1.5 统计学方法:使用SPSS 17.0软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用Dunnett- t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物存活情况:正常对照组和假手术组大鼠72 h内均存活。脓毒症组大鼠术后6 h内无死亡,随时间延长,存活率逐渐降低,24、48、72 h存活率分别为63.33%、53.33%、26.67%。

2.2 各组血清补体变化比较(表1):制模后24 h,血清补体C5和C5a水平显著高于两个对照组(均 $P<0.05$),随后血清补体C5和C5a水平有所下降,但制模后48 h和72 h C5仍显著高于正常对照组(均 $P<0.05$)。

2.3 各组血清细胞因子变化比较(表1):制模后24 h,促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 有不同幅度升高,其中IL-1 β 显著高于正常对照组($P<0.05$);随后TNF- α 和IL-1 β 水平明显降低,48 h和72 h时TNF- α 显著低于两个对照组(均 $P<0.05$)。制模后血清HMGB1水平逐渐升高,72 h时显著高于两个对照组(均 $P<0.05$)。各组间血清IL-6和MIF水平比较差异均无统计学意义。

3 讨 论

CLP模型是目前用于脓毒症及脓毒性休克研究最广泛的一种模型^[5],其病理过程与临床症状贴近,被认为是进行脓毒症研究的“金标准”^[6-8]。本研究采用CLP制备脓毒症动物模型以便更好地研究脓症患者体内炎症反应的发生发展过程及病理生理变化。

近年来研究发现,补体系统在脓毒症的发病机制中起着重要作用^[3-4]。脓毒症早期释放大量的炎症递质、细胞因子,引发炎症“瀑布”效应,同时累及骨髓,激活凝血系统,大量凝血因子相继活化,凝血因子表达增加,其过度活化又可促进炎性介质的释放,凝血和炎症表现出正反馈的相互作用,同时抗凝血功能受到抑制,表现出级联放大的凝血特征,从而形成恶性循环。脓毒症早期,机体释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、 γ -干扰素、IL-6等促炎介质,从而引起炎症反应。当机体遭受强烈应激如严重感染、失血性休克、重度烧伤和脓毒症时会出现全身性补体活化。补体系统过度激活产生

表1 各组大鼠血清补体及细胞因子变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	C5(ng/L)	C5a(ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	MIF(ng/L)	HMGB1(ng/L)
正常对照组	15	1.04 \pm 0.20	0.18 \pm 0.01	59.53 \pm 3.06	475.87 \pm 108.96	247.61 \pm 42.75	110.78 \pm 20.06	406.00 \pm 43.16
假手术组	15	1.09 \pm 0.09	0.18 \pm 0.02	57.91 \pm 2.72	592.29 \pm 121.57	292.13 \pm 85.42	106.05 \pm 16.59	404.41 \pm 35.39
脓毒症24 h组	19	1.60 \pm 0.19 ^{ab}	0.20 \pm 0.02 ^{ab}	66.78 \pm 8.79	700.20 \pm 111.41 ^a	280.68 \pm 81.60	122.48 \pm 20.79	415.96 \pm 29.16
脓毒症48 h组	16	1.17 \pm 0.24 ^a	0.19 \pm 0.04	51.33 \pm 1.96 ^{ab}	397.75 \pm 75.07	295.11 \pm 137.72	100.51 \pm 21.17	441.38 \pm 42.67
脓毒症72 h组	8	1.27 \pm 0.24 ^a	0.18 \pm 0.04	51.06 \pm 1.64 ^{ab}	173.27 \pm 54.80	233.76 \pm 81.25	133.20 \pm 37.00	472.21 \pm 20.94 ^{ab}

注:TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β 、IL-6为白细胞介素-1 β 、-6,MIF为巨噬细胞移动抑制因子,HMGB1为高迁移率族蛋白B1;与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与假手术组比较,^b $P<0.05$

大量的过敏毒素,如 C3a、C4a、C5a 等^[9]可直接使肥大细胞或嗜碱粒细胞释放组胺等,引起血管扩张、毛细血管通透性增加及平滑肌收缩,严重者可导致组织水肿、毛细血管渗透综合征。补体系统激活最终形成膜攻击复合物可直接嵌入细胞表面,形成亲水的通道,细胞内离子稳态失衡而溶解死亡,介导细胞坏死和凋亡,加剧脓毒症的炎症损伤;C3a、C5a 介导白细胞浸润和活化,包括趋化、聚集、黏附、促进活性氧等,导致物质的释放,从而加重炎症损伤^[10-13]。本研究显示,补体 C5、C5a 于制模后 24 h 出现高峰,随后虽逐渐降低,但至 72 h C5 仍显著高于正常对照组。24 h 后补体逐渐降低的原因可能与病情严重,大鼠相继死亡有关。

TNF- α 、IL-6、IL-1 β 是前炎性细胞因子,为炎症反应的启动物质。TNF- α 主要由单核/巨噬细胞、淋巴细胞等分泌,是炎症的最初启动者,具有广泛的生物学效应^[14]。TNF- α 是炎症反应中激活细胞因子级联反应的主要介质,在血液循环中很早出现并迅速达到峰值^[15]。TNF- α 通过促进细胞合成 IL-1 β 、IL-6 等多种炎性因子,从而增加毛细血管通透性,导致局部缺血和血栓形成,通过活化炎性细胞、分泌黏附因子、一氧化氮(NO)和氧化自由基等损害组织,引起脓毒症^[16]。IL-1 β 可由 TNF- α 诱导产生,也可通过内毒素直接刺激产生,升高后的 IL-1 β 可与 TNF- α 协同作用共同刺激 IL-6 的产生。IL-6 可促进淋巴细胞增殖和细胞毒性淋巴细胞分化,加重炎症反应。血中 IL-6 水平与脓毒症严重程度相关,而 IL-6 的基因表达更为持久,可将 IL-6 作为评价脓毒症严重程度的指标。这些炎性因子之间相互作用形成正反馈环,导致炎症反应持续加重^[17]。吴荣谦等^[18]研究显示,CLP 后大鼠肝、肺组织中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达可明显增高。

HMGB1 是存在于细胞核内的一种重要染色质蛋白,可与 DNA 结合,具有调控 DNA 稳定、复制、转录及翻译等功能^[19]。近年研究发现,HMGB1 一旦分泌到细胞外,即可发挥致炎作用^[20]。谭向龙等^[21]在大鼠肝脏缺血/再灌注(I/R)模型中发现,再灌注后 2 h 肝组织 HMGB1 蛋白表达增加,24 h 达高峰,且呈时间依赖性,表明 HMGB1 可作为早期炎性介质介导炎症反应参与肝损伤过程。邵义明等^[22]研究显示,大鼠 CLP 后 24~48 h HMGB1 表达水平达高峰,与脓毒症严重程度评分和存活率高度相关,说明 HMGB1 还是一种重要的晚期致炎因子,且与脓毒症密切相关,较 TNF- α 、IL-1 等早期速发型炎性因子具有更重要的临床意义。HMGB1 既可刺激单核/巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 等炎性细胞因子及 MIF 等趋化因子,也可刺激中性粒细胞活化,使 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 生成增加;而 TNF- α 和 IL-1 又可以刺激 HMGB1 分泌,形成正反馈,导致炎症信号逐渐放大。有研究发现,HMGB1 作为一种重要的炎性介质和预警信号参与了脓毒症的发病过程,已成为脓毒症治疗的新靶点^[23],本实验也证明了这一点。近年越来越多的证据表明,HMGB1 还可作为一种潜在的免疫调节因子,参与细胞免疫的调控过程,与脓毒症状态下免疫功能紊乱的发生发展密切相关^[24]。

尽管本研究未检测所有促炎和抗炎细胞因子的表达,但可以发现促炎细胞因子明显高表达,表明促炎细胞因子与抗炎细胞因子的表达处于失衡状态。在脓毒症早期抗炎细胞因子不足以抗衡促炎细胞因子,促炎细胞因子产生失控,并导致全身炎症反应的失控,引起组织器官损伤。补体系统通过促进机体过度释放细胞因子和炎性介质,导致炎症反应失控和免疫功能紊乱,是脓毒症重要的发病机制之一。不同生物标志物在脓毒症不同病理生理过程中的作用不尽相同,脓毒症及其相关并发症的发生机制也十分复杂,可能涉及到炎症反应、凝血功能和免疫功能等一系列环节,任何一个环节异常均可导致并加重脓毒症的发生发展。因此,在脓毒症预警、病情评估、预后判断等多个环节,单一生物标志物临床应用价值有限,多种生物标志物的组合应用可能更有助于对脓毒症的正确诊断与预后评估^[25],为药物靶向治疗脓毒症提供了新的方向。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gao G, Feng Z, Chang ZG, et al. 2012 International guideline of serious 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] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review [J]. Crit Care, 2010, 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872.
- [4] 杨明星,胡森. 脓毒症时抑制补体能降低凝血活性从而保护器官功能[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (6): 350. Silasi-Mansat R, Zhu H, Popescu NI, et al. Reducing the activity of blood coagulation by inhibiting complements could protect organ functions [J]. Yang MX, Hu S, trans. Chin Crit Care Med, 2010, 22 (6): 350.
- [5] Gressner OA, Koch A, Sanson E, et al. High C5a levels are associated with increased mortality in sepsis patients—no enhancing effect by actin-free Gc-globulin [J]. Clin Biochem, 2008, 41 (12): 974-980. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.05.005.
- [6] Annane D, Aegerter P, Guidet B, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168: 165-172.
- [7] 姚咏明. 脓毒症动物模型的选择与评价[J]. 继续医学教育, 2008, 2 (1): 28-31. Yao YM. The selection and evaluation of sepsis animal models [J]. Contin Med Educ, 2008, 2 (1): 28-31.
- [8] Martínez-Florensa M, Consuegra-Fernández M, Aranda F, et al. Protective effects of human and mouse soluble scavenger-like CD6 lymphocyte receptor in a lethal model of polymicrobial sepsis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (1): DOI: 10.1128/AAC.01391-16.
- [9] 黄鑫,张敏州. 盲肠结扎穿孔术——脓毒症模型研究的金标准[J]. 医学综述, 2015, 21 (3): 392-395. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.03.004. Huang X, Zhang MZ. Recent research progress of cecal ligation and puncture [J]. Med Recapitulate, 2015, 21 (3): 392-395. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.03.004.
- [10] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19 (3): 138-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2007.03.004. Yao YM. Host immunosuppression in pathogenesis of sepsis and its clinical implication [J]. Chin Crit Care Med, 2007, 19 (3): 138-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2007.03.004.
- [11] Governa M, Amati M, Fenoglio I, et al. Variability of biological effects of silicas: different degrees of activation of the fifth component of complement by amorphous silicas [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 208 (1): 68-77. DOI: 10.1016/j.taap.2005.01.019.
- [12] Xu GL, Chen J, Yang F, et al. C5a/C5aR pathway is essential for the pathogenesis of murine viral fulminant hepatitis by way of potentiating Fgl2/fibroleukin expression [J]. Hepatology, 2014, 60 (1): 114-124. DOI: 10.1002/hep.27114.

- [12] Kambas K, Markiewski MM, Pneumatikos IA, et al. C5a and TNF- α up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (11): 7368-7375.
- [13] Konrad S, Ali SR, Wiege K, et al. Phosphoinositide 3-kinases gamma and delta, linkers of coordinate C5a receptor-Fc gamma receptor activation and immune complex-induced inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (48): 33296-33303. DOI: 10.1074/jbc.M804617200.
- [14] 肖莉, 王志强. 细胞因子对感染性休克作用的新进展 [J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 2003, 23 (1): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2588.2003.01.034.
Xiao L, Wang ZQ. The development of the function of cytokines in septic shock [J]. *Foreign Med Sci Sect Pathophysiol Clin Med*, 2003, 23 (1): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2588.2003.01.034.
- [15] López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis [J]. *Thromb Res*, 1999, 94 (2): 95-101.
- [16] Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, et al. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 31397. DOI: 10.1155/2007/31397.
- [17] 申传安, 柴家科, 姚咏明, 等. 肿瘤坏死因子在烧伤脓毒症大鼠骨骼肌蛋白高代谢中的作用及其机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14 (6): 340-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2002.06.005.
Shen CA, Chai JK, Yao YM, et al. Effect of tumor necrosis factor on hypermetabolism of skeletal muscle protein in burned rats with sepsis and its underlying mechanism [J]. *Chin Crit Care Med*, 2002, 14 (6): 340-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2002.06.005.
- [18] 吴荣谦, 徐迎新, 宋旭华, 等. 脓毒症小鼠肝肺组织细胞因子 mRNA 表达的比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12 (10): 588-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2000.10.004.
Wu RQ, Xu YX, Song XH, et al. Comparative study on the cytokine gene expression in the liver and lungs during sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2000, 12 (10): 588-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2000.10.004.
- [19] 朱海云, 李银平. 高迁移率族蛋白 B1 的研究进展及其免疫作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (2): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.031.
Zhu HY, Li YP. The research progress and immune function of highmobility group protein B1 [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2009, 16 (2): 124-126. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.031.
- [20] Lee W, Yoon EK, Kim KM, et al. Antiseptic effect of vicenin-2 and scolyoside from *Cyclopia subternata* (honeybush) in response to HMGB1 as a late sepsis mediator in vitro and in vivo [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93 (8): 709-720. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0021.
- [21] 谭向龙, 王世斌, 姚咏明, 等. 高迁移率族蛋白 B1 在大鼠肝脏热缺血/再灌注损伤中的作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (3): 168-170. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.03.015.
Tan XL, Wang SB, Yao YM, et al. The potential role of high mobility group box-1 protein in rats with liver warm ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2009, 16 (3): 168-170. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.03.015.
- [22] 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (11): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.11.011.
Shao YM, Yao HG, Liang XZ, et al. Relation between level of expression of high mobility group protein B1 in hepatic tissue with the severity and prognosis of sepsis in rat [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (11): 668-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.11.011.
- [23] 魏佳鑫, 张莹, 马晓媛, 等. 警报素高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症中的作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.021.
Wei JX, Zhang Y, Ma XY, et al. Role of alarmins high mobility group protein B1 in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (8): 761-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.021.
- [24] Matsuda UH. The role of HMGB1 in lipopolysaccharide induced lung injury in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 164: A666.
- [25] 姚咏明, 栾樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (9): 517-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.003.
Yao YM, Luan YY. Objective evaluation of the clinical significance of sepsis biomarker [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (9): 517-519. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.003.

(收稿日期: 2016-11-10)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

- | | |
|--|--|
| 被动抬腿试验 (passive leg raising, PLR) | 绒毛微血管血流指数 (microvascular flow index of villi, MFI) |
| 苏木素 - 伊红 (hematoxylin eosin, HE) | 中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) |
| 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) | 人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) |
| 气相色谱 - 质谱联用技术
(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) | 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC) |
| 侧流暗场成像 (sidestream dark-field, SDF) | 低氧诱导因子 -1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) |
| 绒毛边界评分 (borders of villus score, BVS) | 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) |
| 绒毛微血管评分 (vessels villus score, VVS) | α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR) |
| 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) | 谷氨酰胺 γ -氨基丁酸 (gamma amino acid butyric acid, GABA) |
| 盲肠结扎穿孔术 (cecum ligation and puncture, CLP) | 线粒体柠檬酸转运体 (mitochondrial citrate carrier, CIC) |
| 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) | 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) |
| 佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA) | 肉碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1) |
| 三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) | 过氧化物酶增殖相关受体 γ 共激活因子 1 β (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 β , PGC-1 β) |
| M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase M2, PKM2) | 美国感染性休克早期规范化治疗研究 (protocolized care for early septic shock, ProCESS) |
| 血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) | 澳大利亚脓毒症评估的复苏研究 (Australian resuscitation in sepsis evaluation, ARISE) |
| 葡萄糖转运体 1 (glucose transporter1, Glut1) | 英国脓毒症程序化治疗研究 (protocolised management in sepsis, ProMiSe) |
| 磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) | |
| 景天庚酮糖激酶 (sedoheptulose kinase, SHPK) | |