· 综述 ·

多器官功能障碍综合征与基因多态性

刘瑜 赵玉生

【关键词】 多器官功能障碍综合征； 脓毒症； 基因多态性

多器官功能障碍综合征(MODS)是机体在遭受急性、严重应激因素后，序贯发生 2 个或 2 个以上重要器官系统急性功能障碍的临床综合征。1973 年 Tilney 和 1975 年 Bauce 分别提出“序贯性器官衰竭”和“序贯性进展性多器官衰竭”的概念，1991 年美国胸科医师协会和危重病医学会正式将其命名为 MODS。近 40 年中，人们对 MODS 的病因、发病机制及诊断、治疗的认识不断深化与完善，但 MODS 仍是目前导致危重患者死亡的首要原因。19%的重症监护病房(ICU)患者将会发生 MODS，ICU 死亡病因中 MODS 占 50%～80%[1]。MODS 的发病机制非常复杂，目前对其确切发病机制尚不完全清楚。各种导致 MODS 的病因如严重感染、休克、创伤、烧伤等可通过机体炎症反应和抗炎症反应失衡、器官组织缺血/再灌注(I/R)损伤、肠源性细菌和内毒素移位、细胞凋亡、营养失衡等机制导致机体发生 MODS[2]。在对 MODS 发病机制进行基础研究的同时，临床医师也注意到在遭受相似程度的感染或创伤后，有的患者易发生 MODS，有的则不易发生，有的经治疗后器官功能不全较快逆转，有的则持续恶化最终死亡。除了与感染菌株的毒力等环境因素有关外，随着分子生物学技术的发展和应用，人们发现机体的遗传易感基因等遗传因素也在 MODS 的发生和临床转归中起着重要作用[3]。

基因多态性也称遗传多态性，是指在同一群体中，染色体同一基因位点上有 2 种或 2 种以上的基因型。在临床中，基因多态性是决定人体对疾病易感性、临床表现多样性及药物治疗反应差异性的重要因素。单核苷酸多态性(SNP)即 DNA 序列中单个核苷酸发生的变异，是人类基因多态性最常见的形式，占基因组 DNA 变异的 90%以上。大多数 SNP 分布在基因组非编码区域，少数存在于编码区域，如位于启动子中，可导致基因转录活性上升或下降，从而造成编码蛋白表达量的上升或下降，进一步影响其生物学功能；如位于影响翻译后关键功能基团的编码区，则影响蛋白质功能。由于 SNP 在基因组中数量巨大，分布频密，因而被认为是新一代的遗传标记[4]。现就常见的基因多态性在 MODS 发生及转归中的作用进行综述。

1 炎症因子

炎症反应是机体对损伤的防御反应。全身炎症反应综合征(SIRS)是导致 MODS 的重要机制。当各种因素(感染或非感染)导致机体遭受严重损伤时，原发损伤部位产生的炎症介质进入循环体液，刺激某些细胞释放更多的炎症介质，并在远隔部位引起全身炎症[5]。常见的促炎介质有肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-1β、IL-6、IL-8)等。为了防止过度的炎症反应对机体的损害，机体在发生炎症反应的同时还发生抗炎反应，产生抗炎介质，如 IL-10、转化生长因子-β(TGF-β)等。当炎症介质/抗炎介质比例失衡，则易发生 MODS[1]。

1.1 促炎介质

1.1.1 TNF：TNF 有 TNF-α、TNF-β，两者具有 35%的同源性。TNF-α 主要由单核/巨噬细胞分泌，是脓毒性休克中的主要细胞因子，它能够调节其他细胞因子的分泌、导致顽固性低血压、增加肺毛细血管通透性、减少肠道血流等。TNF-α 的基因多态性主要出现在其启动子区域上游的一些位点：如 −238、−244、−308、−376、−49、−419、−163 等，其中 −308 位点发现较早且研究较为深入。人类基因组 TNF-α 的 −308 位点为 G 时称 TNF1，为 A 时称 TNF2，人种不同，TNF2 频率也不同，因此该等位基因有 AA、AG、GG 3 种基因型。有研究表明，当患者基因型含有 A 时，具有较高的 TNF-α 启动子活性和 TNF-α 产量。Reid 等[6]报道，MODS 患者组的 A 等位基因频率明显高于对照组。−308A 等位基因能增加疾病的严重性和急性肾损害透析患者的病死率。在儿童中，−308A 等位基因与新生儿急性肾损害有关，还能增加早产儿机械通气的时间。李芝晃和陈正堂[7]报道了在重庆汉族人中，−308A 等位基因与急性肺损伤(ALI)相关。−238 位点 A 等位基因能够增加疟疾患者的病死率[8]。O'dwyer 等[9]报告显示，−308G 较 −308A 能够产生更多的 TNF-β mRNA。单体型 AG(−863、−308)较 CA(−863、−308)有更多的 TNF-α mRNA，因此更容易并发严重脓毒症。

TNF-β 也称淋巴毒素，由 T 和 B 淋巴细胞产生。TNF-β 基因第 1 个内含子 + 252 位点为 G 时，产生了一个 Nco I 识别位点，称为 TNFB1；当 + 252 位点为 A 时，Nco I 不能切开，称为 TNFB2。Majetschak 等[10]对严重创伤患者研究发现，基因型为 B2/B2 的患者血浆 TNF-α 水平较高，更易发生脓毒症。TNF-β 基因第 1 个内含子 +1069 位点 A 等位基因与高水平的 IL-1β 和 TNF-α 有关，导致脓毒症患者的病死率增加[8]。

1.1.2 IL-1 家族：IL-1 家族有 IL-1α、IL-1β、IL-1 受体(IL-1R)、IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)。IL-1β 由单核/巨噬细胞分泌，是 SIRS 中主要的细胞因子，能够导致脓毒性休克和器官功能衰竭。IL-1β 启动子上游有 −1470G/C、−511T/C、−31C/T 3 个 SNP。Wen 等[11]报道，在重庆汉族人群中，有 −1470G、−31T 的严重创伤患者更易发生脓毒症；GCT(−1470、−511、−31)单体型较 CTC 单体型的 IL-1β 水平更高且更易发生脓毒症和 MODS。IL-1Ra 基因多态性出现在第 2 个内含子内，是一段含 86 个碱基的

DOI：10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.11.020

基金项目：国家科技支撑计划课题(2009BAI86B03)

作者单位：100853 北京，解放军总医院老年心血管病研究所(刘瑜、赵玉生)；南京军区南京总医院干部病房(刘瑜)

通信作者：赵玉生，Email：zys3012002@yahoo.com

DNA 重复序列，根据重复片段的次数来定义，有 IL-1Ra A1、A2、A3、A4、A5，分别含有 2、3、4、5、6 个重复片段。Arnalich 等[12]研究发现，在严重脓毒症患者中，A2/A2 基因型患者经脂多糖(LPS)刺激后外周血单核细胞产生的 IL-1Ra 较其他型少，该型患者具有较高的病死率。

1.1.3　IL-6：IL-6 是一种多功能的细胞因子，既能发挥促炎效应，也能发挥抗炎效应，其作用与组织中的含量有关。有研究表明，IL-6 基因启动子上游－174G→C 能够降低启动子活性，导致血浆 IL-6 水平降低，与低出生体重婴儿的脓毒症和急性肾损害增加有关；－174C 还能够增加非裔美国极低体重出生儿机械通气晚期血液感染的发生率[8]。但临床对这种多态性的研究结果还有争议，Martín-Loeches 等[13]对西班牙 852 例白种人社区获得性肺炎患者进行研究发现，IL-6－174G/C 与社区获得性肺炎的易感性和结局无关。

1.1.4　高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)：HMGB1 是一类广泛存在于真核细胞内的非组核蛋白。TNF-α 和 IL-1 通常在病因作用后的几分钟至 2 h 内释放，脓毒症后期虽然患者 TNF-α 和 IL-1 已恢复至正常水平，但病情却持续加重直至死亡。这就提示可能存在晚期炎症介质参与病理反应，HMGB1 可能作为新的晚期炎症因子参与了内毒素炎症反应以及脓毒症的致病过程[14]。研究表明，当炎症刺激引起细胞坏死或受损时，核内的 HMGB1 可释放到胞外，引发单核/巨噬细胞分泌促炎因子，而促炎因子又可促进 HMGB1 的分泌，导致正反馈“瀑布式”扩大的 SIRS，对后期炎症反应的维持起到重要作用[15]。Kornblit 等[16]首次报道了 HMGB1 基因型与 SIRS 和脓毒症的关系。他们在 4 年时间里研究了 239 例 ICU 患者 HMGB1 基因序列与血浆 HMGB1 水平及临床预后的关系，发现－1377delA(缺失型突变)的 SIRS 患者生存期较短。HMGB1 第四外显子 982 位 C→T 与感染后早期病死率增加有关，但有意思的是其血浆 HMGB1 水平却较低。

1.2　抗炎介质：IL-10 是最主要的抗炎细胞因子之一，能够减少促炎因子如 TNF-α、γ-干扰素(IFN-γ)、IL-12、活性一氧化氮(NO)代谢产物等的产生，抑制抗原特异性细胞毒性 T 细胞的功能，通过调节促炎因子与抗炎因子的平衡，对脓毒症和 MODS 的发生具有重要保护意义。IL-10 基因启动子区存在 3 个 SNP，分别为－1082A/G、－819T/C、－592A/C，这 3 个位点是连锁不平衡的，白种人中只有 GCC、ACC 和 ATA 3 种单体型，其中 GCC 与血浆高水平 IL-10 有关，ACC 与中间水平 IL-10 有关，ATA 与低水平 IL-10 有关。Zeng 等[17]报道，中国汉族人群中－1082A、－592A 等位基因和 ATA(－1082、－819、－592)单体型与体外 LPS 诱导的低水平 IL-10 有关。－1082A 的创伤患者有较高的脓毒症和 MODS 发生率，而－819、－592 基因多态性与创伤后脓毒症和 MODS 的发生无明显相关。

2　氧化应激相关基因

I/R 损伤是 MODS 发生的重要机制之一，氧化应激在其中发挥了重要的作用。一些抗氧化酶如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)氧化酶、过氧化氢酶能够减少超氧化物的产生，具有器官保护作用。NADP 氧化酶 P22PHOX 亚基＋242C→T 和过氧化氢酶－262C→T 能够加剧成人器官损伤，与感染、创伤等不良预后有关[8]。

3　Toll 样受体(TLR)

TLR 是一类跨膜的模式识别受体，可识别表达在病原微生物上的病原体相关分子模式，通过后续复杂的信号转导通路，诱导多种细胞因子和黏附分子的表达，与脓毒症的发生发展密切相关。Chen 等[18]报道，在中国汉族人群中，TLR4 启动子上游－2242T/C 多态性是一个有功能的 SNP。－2242C 创伤患者 TLR4 的表达和入院时血浆 TNF-α、IL-6 水平均明显增加，更易发生脓毒症和 MODS。TLR4 11367C→G 创伤患者发生脓毒症和多器官功能衰竭(MOF)的可能性增大[19]。TLR2 3013A/G、19216T/C、19969T/G 基因多态性中，3013A→G、19216T→C 与严重创伤患者革兰阳性(G^+)菌脂蛋白刺激后淋巴细胞高分泌 IL-10、IL-8 和 TNF-α 有关，单体型 ATT 则相反；但只有 19216C 有较高的脓毒症和 MODS 发生率，而单体型 ATT 发生率则较低[20]。

4　髓样分化蛋白 2(MD2)

MD2 通过与 TLR4 结合，可以提高后者对 LPS 的敏感性，并增加 TLR4 受体的稳定性，在 LPS 跨膜信号转导中发挥重要的作用。Gu 等[21]的研究显示，汉族人严重创伤患者 MD2 基因启动子区－1625C→G 突变能够显著提高 MD2 启动子的转录活性及血浆 MD2、TNF-α 水平，其并发脓毒症、MODS 的可能性增大。

5　白细胞分化抗原 14(CD14)

CD14 主要在单核/巨噬细胞表面表达，可通过 LPS 结合蛋白与 LPS 特异性结合，与 TLR4 和 MD2 一起形成 LPS 受体复合物，并通过向下游传递活化信号，从而启动单核/巨噬细胞系统，释放 TNF-α、IL-1 等多种促炎细胞因子，导致炎症反应发生。对 CD14 启动子上游－159C/T 与炎症时细胞因子水平和临床转归关系的研究很多，但结论不相一致。Gibot 等[22]报道 TT 基因型能增加感染性休克发生率和病死率；而 Agnese 等[23]认为 TT 基因型与感染的发生和临床预后无关。冷伟建等[24]的研究发现－159T 与全身性感染患者的易感性和感染后病死率增加有关。

6　血浆蛋白 C(PC)

PC 是体内重要的抗凝因子，占全血抗凝活性的 20%～30%，其变化直接影响了凝血/抗凝血机制的平衡。此外，PC 还具有抗炎、抗凋亡的作用，重组人活化 PC 能够降低严重脓毒症患者的病死率。PC 基因启动子上游－1654C/T 和－1641G/A 是两个有功能的 SNP。Chen 等[25]对 240 例中国汉族严重脓毒症患者进行研究，发现与健康对照者相比，携带单体型 CA(－1654、－1641)的患者 MODS 发生率和病死率增加。Russell 等[26]对 100 例祖先是东亚人的北美严重脓毒症患者进行研究，发现 PC 673C 与 MODS 的发生率和病死率增加有关。

7　纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)

PAI-1 是纤溶系统的主要调节因子，与纤溶酶原激活物结合后，使其迅速失活而发挥抗纤溶作用，故可减少纤维蛋白降解，引起纤维蛋白聚集，保持人体正常血液中纤溶系统与凝血系统的动态平衡。研究表明，脓毒症主要是由炎症反应、凝血活化及纤溶抑制相互作用形成的级联反应过程，其中凝血活化是脓毒症发病的重要环节[27]。Madách 等[28]对患有肺炎的白种人进行研究时发现，PAI-1 基因启动子区－675 位为 4G/4G 或 4G/5G 的患者发生 MODS 和脓毒性休克的风险比 5G/5G 患者分别高 2.74

倍和 2.57 倍。经过多因素回归分析对年龄等校正后，4G 等位基因携带者仍具有较高的 MOF 和脓毒性休克风险。入院时，4G 携带者较 5G/5G 有较高的弥散性血管内凝血(DIC)评分，但病死率无明显差异。

8 人 β-防御素 1(DEFB1)

防御素(defensin)是相对分子质量为 4 000～5 000、含有 6 个半胱氨酸残基和 3 对二硫键的一类阳离子抗菌肽。根据多肽内二硫键排列的不同，防御素分为 α-防御素和 β-防御素两大类。国内外的研究均提示：β-防御素可能在脓毒症的发生发展中起着重要作用。Fang 等[29]以 211 例严重脓毒症患者和 157 例健康对照者作为研究对象，研究其 DEFB1 基因启动子区域的 5 个 SNP 位点(－1816A/G、－390A/T、－52A/G、－44C/G 和 －20A/G)及其外显子的 1654G/A 位点，观察这些位点的等位基因、基因型和单体型在严重脓毒症患者与健康对照者、严重脓毒症存活者与死亡者中的分布情况。结果发现，－44G 等位基因与严重脓毒症的易感性和不良预后(死亡)密切相关；同时，携带单体型 GGG(－20、－44、－52)严重脓毒症患者的预后较差，而携带单体型 ACG 的个体对严重脓毒症不易感。

9 C-反应蛋白(CRP)

CRP 因能与肺炎链球菌细胞壁的 C 多糖结合而得名。CRP 是一种急性期反应蛋白，产生于肝脏，在炎症或组织破坏时其血清含量明显增高。除了作为炎症标志物外，CRP 还能够激活补体介导的调理作用，调节炎症细胞因子的产生。Marsik 等[30]对 91 例健康志愿者研究发现，1444 位点 TT 型具有较高的基础 CRP 水平，给这些志愿者注射 2 ng/kg LPS 后，CC 型患者有较高的体温和较高的血浆 TNF-α、IL-6、D-二聚体浓度。Eklund 等[31]对不同类型的菌血症患者进行研究时发现，CRP 启动子上游的 －717A/G 多态性与肺炎链球菌菌血症患者病死率有关，GG 型 30 d 死亡风险较 AA 和 AG 型增加 8.6 倍。

10 线粒体 DNA(mtDNA)

细胞氧利用障碍在脓毒症、MODS 的发生中具有重要作用。机体 90% 的氧是由线粒体利用的，并产生最主要的能量供应物质 ATP 以维持细胞正常的生理需要和代谢平衡。因此，线粒体的功能状态与严重脓毒症、特别是 MODS 的发生发展及预后密切相关。人类 mtDNA 是严格母系遗传的，并可根据其编码区和控制区的一些特异性变异，将其分为不同单倍群。大量研究表明，mtDNA 单倍群是与线粒体功能相关的，不仅影响线粒体呼吸链的活性，而且与许多疾病相关[32]。Baudouin 等[33]报道了欧洲主要 mtDNA 单倍群 H 是严重脓毒症的独立预后因素，属于此种单倍群的患者，较非 H 型的个体具有较高的 180 d 生存率(2.12 倍)。Yang 等[34]报道，在汉族人群中，mtDNA 单倍群 R 为严重脓毒症预后的一个独立预测因素，具有 mtDNA 单倍群 R 的个体比非 R 型个体有较高的 180 d 生存率(4.68 倍)。Gomez 等[35]在创伤患者的研究中发现，携带 mtDNA 的还原型 NADH 脱氢酶基因 4216C 的脓毒症患者具有较高的休克、MODS 发生率和病死率。

11 多个细胞因子的联合检测

由于 MODS 是多种因素相互作用的结果，单独对一个候选基因的 SNP 进行研究，并不能充分显示出其功能意义，一组细胞因子的 SNP 可能共同影响 MODS 的易感性和临床转归。Gu 等[36]对 308 例严重创伤的中国汉族人群的 9 个细胞因子(IL-1α、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、TNF-β、IFN-γ)的 13 个 SNP 进行研究，其中有 8 个 SNP(IL-1β/－1470、IL-1β/－511、IL-1β/－31、IL-4/－589、IL-6/－572、IL-8/－251、IL-10/－819，TNF-α/－308)与体外 LPS 刺激的细胞因子水平和脓毒症及器官功能衰竭的发生有关，携带有≥4 个风险 SNP 的患者发生脓毒症和严重器官功能不全的危险超过 50%。Surbatovic 等[37]对 106 例白种人危重病患者的 4 个基因(TNF-α/308、IL-10/1082、CD14/159、和 IL-1Ra 第 2 个内含子)的基因型进行分析，发现 TNF-α/308 与临床预后有关，IL-10/1082、CD14/159 与微生物感染的类型有关，而 IL-1Ra 第 2 个内含子的基因型与临床预后等无关。

综上所述，基因多态性与脓毒症、MODS 的发生密切相关，可以部分解释危重患者发生 MODS 的易感性和临床转归的不同。上面介绍的是一些常见的基因多态性，还有一些如热休克蛋白 70、E 选择素、甘露糖结合凝集素等的多态性也被证实与脓毒症、MODS 有关，并且该成员数目在不断增加[38]。目前的研究都是采用候选基因的方法，即根据对 MODS 发生机制的认识，确定可能与其发生有关的基因，采用病例对照的方法，研究这些基因在正常群体和患病群体之间的等位基因和基因型频率的差异。候选基因方法的优点是针对性强、方法简单。缺点有①可重复性差：各学者的研究结论不尽相同，有的甚至相反，其原因有样本量较小、人种不同、多基因共同影响、环境因素不同等；②遗漏某些易感基因：假若某一 MODS 相关基因的功能尚未被认识，它就不可能被选为 MODS 候选基因。人类基因组计划(HGP)和人类单体型(HapMap)计划的完成及高通量基因分型技术的发展，使得在全基因组范围内筛选与疾病关联的 SNPs 成为可能。全基因组关联研究(GWAS)是一种在全基因组范围内对常见的 SNPs 或拷贝数变异进行全面扫描，筛选出那些与疾病发生相关的易感区域和易感基因。自从 2005 年 *Science* 报道了第一项与年龄相关的视网膜黄斑变性的 GWAS 以来，一系列有关肥胖、2 型糖尿病、冠心病、精神分裂症以及相关表型如体质指数、三酰甘油等的 GWAS 被陆续报道，但至今尚未见与脓毒症、MODS 有关的 GWAS 文献[39]。未来，可以利用 GWAS 方法筛选出新的、相关性更好的 SNPs，从而更好地理解 MODS 的发生机制；还可以根据患者的基因型，对患者发生 MODS 的风险进行分层，对高危患者进行早期干预，设计疗效更好、副作用更小的个体化治疗方案，以提高危重患者的生存率。

参考文献

[1] Barie PS, Hydo LJ, Pieracci FM, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in critical surgical illness. Surg Infect (Larchmt), 2009, 10: 369-377.

[2] 孔金丹. 多器官功能障碍综合征发病机制的研究进展. 实用老年医学, 2010, 24: 245-248.

[3] 方宇, 周钢桥, 王志富, 等. 髓样分化因子 88 基因多态性与脓毒症易感性及严重程度的关联研究. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4: 1566-1573.

[4] 葛金梅, 张忠英, 彭宜宪, 等. SNP 的研究现状及在 MMPs 研究中的应用. 世界华人消化杂志, 2005, 13: 2128-2137.

[5] 张柳, 安友仲. 脓毒症的阶段性生物标志物. 中国危重病急救医学, 2011, 23:

509-512.

[6] Reid CL, Perrey C, Pravica V, et al. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med, 2002, 30: 2216-2221.

[7] 李芝晃,陈正堂.重庆地区汉族人肿瘤坏死因子-α基因多态性与急性肺损伤.中国危重病急救医学,2001,13:536-538.

[8] Liangos O, Jaber BL. Multiple organ dysfunction syndrome in children with sepsis: role of genetic factors. Semin Nephrol, 2008, 28: 499-509.

[9] O'dwyer M, White M, McManus R, et al. TNF-α promoter single nucleotide polymorphisms may influence gene expression in patients with severe sepsis. Crit Care, 2007, 11: p448.

[10] Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. Ann Surg, 1999, 230: 207-214.

[11] Wen AQ, Gu W, Wang J, et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (−1470, −511, and −31) in patients with major trauma. Shock, 2010, 33: 576-582.

[12] Arnalich F, López - Maderuelo D, Codoceo R, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. Clin Exp Immunol, 2002, 127: 331-336.

[13] Martín-Loeches I, Violan JS, Blanquer J. Effect of the IL-6 promoter polymorphism −174 G/C on risk and outcome of pneumonia. Crit Care, 2008, 12: p465.

[14] 欧阳军,彭心宇,李锋.晚期炎症介质——高迁移率族蛋白 B-1. 现代生物医学进展,2010,10:968-971.

[15] 朱虹,蔡佩佩,尹小燕,等.高迁移率族蛋白 B1 在脓毒症大鼠急性肺损伤中的作用.中国危重病急救医学,2011,23:253-254.

[16] Kornblit B, Munthe-Fog L, Madsen HO, et al. Association of HMGB1 polymorphisms with outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit Care, 2008, 12: R83.

[17] Zeng L, Gu W, Chen K, et al. Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies. Crit Care, 2009, 13: R188.

[18] Chen K, Wang YT, Gu W, et al. Functional significance of the Toll-like receptor 4 promoter gene polymorphisms in the Chinese Han population. Crit Care Med, 2010, 38: 1292-1299.

[19] Duan ZX, Gu W, Zhang LY, et al. Clinical relevance of the TLR4 11367 polymorphism in patients with major trauma. Arch Surg, 2009, 144: 1144-1148.

[20] Chen KH, Gu W, Zeng L, et al. Identification of haplotype tag SNPs within the entire TLR2 gene and their clinical relevance in patients with major trauma. Shock, 2011, 35: 35-41.

[21] Gu W, Shan YA, Zhou J, et al. Functional significance of gene polymorphisms in the promoter of myeloid differentiation-2. Ann Surg, 2007, 246: 151-158.

[22] Gibot S, Cariou A, Drouet L, et al. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. Crit Care Med, 2002, 30: 969-973.

[23] Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. J Infect Dis, 2002, 186: 1522-1525.

[24] 冷伟建,宋勇,于宝军,等.分化抗原簇 14 基因多态性与感染易感性的相关研究.中国危重病急救医学,2007,19:17-20.

[25] Chen QX, Wu SJ, Wang HH, et al. Protein C −1641A/−1654C haplotype is associated with organ dysfunction and the fatal outcome of severe sepsis in Chinese Han population. Hum Genet, 2008, 123: 281-287.

[26] Russell JA, Wellman H, Walley KR. Protein C rs2069912 C allele is associated with increased mortality from severe sepsis in North Americans of East Asian ancestry. Hum Genet, 2008, 123: 661-663.

[27] 殷冬梅,李银平.微粒与脓毒症凝血功能紊乱.中国中西医结合急救杂志,2009,16:190-192.

[28] Madách K, Aladzsity I, Szilágyi A, et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. Crit Care, 2010, 14: R79.

[29] Fang X, Lv C, Chen Q, et al. Contribution of genomic variations within human b-defensin 1 to incidence and outcome of severe sepsis. Crit Care, 2007, 11: p447.

[30] Marsik C, Sunder-Plassmann R, Jilma B, et al. The C-reactive protein (+) 1444C/T alteration modulates the inflammation and coagulation response in human endotoxemia. Clin Chem, 2006, 52: 1952-1957.

[31] Eklund C, Huttunen R, Syrjänen J, et al. Polymorphism of the C-reactive protein gene is associated with mortality in bacteraemia. Scand J Infect Dis, 2006, 38: 1069-1073.

[32] Tawata M, Hayashi JI, Isobe K, et al. A new mitochondrial DNA mutation at 14577 T/C is probably a major pathogenic mutation for maternally inherited type 2 diabetes. Diabetes, 2000, 49: 1269-1272.

[33] Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W, et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. Lancet, 2005, 366: 2118-2121.

[34] Yang Y, Shou Z, Zhang P, et al. Mitochondrial DNA haplogroup R predicts survival advantage in severe sepsis in the Han population. Genet Med, 2008, 10: 187-192.

[35] Gomez R, O'Keeffe T, Chang LY, et al. Association of mitochondrial allele 4216C with increased risk for complicated sepsis and death after traumatic injury. J Trauma, 2009, 66: 850-857.

[36] Gu W, Zeng L, Zhou J, et al. Clinical relevance of 13 cytokine gene polymorphisms in Chinese major trauma patients. Int Care Med, 2010, 36: 1261-1265.

[37] Surbatovic M, Grujic K, Cikota B, et al. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. J Crit Care, 2010, 25: 542.

[38] Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. Crit Care Nurs Clin North Am, 2011, 23: 181-202.

[39] 黄文涛,戴甲堵,陈润生.复杂疾病全基因组关联研究:进展,问题和未来.中南民族大学学报(自然科学版),2009,28:47-57.

(收稿日期:2011-07-18)

(本文编辑:李银平)