

参芪扶正注射液对脓毒症患者免疫功能的影响

张志远¹ 尤胜义^{2a} 于乐昌^{2b} 马涛^{2a} 杨宝晶¹

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津医科大学总医院 ①普通外科, ②干部病房, 天津 300052)

【摘要】 **目的** 观察参芪扶正注射液对脓毒症患者外周血 T 细胞亚群、T 细胞凋亡和细胞因子的影响并探讨其意义。**方法** 选择天津医科大学总医院普通外科收治的 40 例脓毒症患者,按随机数字表法分为常规治疗组(20 例,给予常规西医治疗)和参芪扶正治疗组(20 例,在西医常规治疗基础上加用参芪扶正注射液 250 mL 静脉滴注,每日 1 次),两组均以 7 d 为 1 个疗程。两组患者均于治疗 1、3、7 d 进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分;用流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和细胞凋亡情况,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测外周血细胞因子肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)水平。**结果** 两组治疗后 3 d APACHE II 评分均较治疗后 1 d 明显降低,并持续到治疗后 7 d,且参芪扶正治疗组的降低程度较常规治疗组更显著(分:10.05±3.71 比 13.15±4.65, $P<0.05$)。随着治疗时间的延长,两组外周血 TNF-α、IL-6 水平均逐渐下降;IL-10 水平先升高,到 7 d 时又下降;7 d 时参芪扶正治疗组 TNF-α 和 IL-6 明显低于常规治疗组 [TNF-α (ng/L): 204.6±18.1 比 218.9±21.3, IL-6 (ng/L): 3.68±0.30 比 3.95±0.49, 均 $P<0.05$];而参芪扶正组与常规治疗组 IL-10 比较差异无统计学意义 (ng/L: 173.8±23.3 比 174.8±18.9, $P>0.05$)。两组治疗后 1、3、7 d CD4⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 先下降后上升, CD8⁺T 细胞逐渐下降及 CD4⁺、CD8⁺T 细胞凋亡率先升后降,参芪扶正治疗组治疗后 7 d CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 及 CD4⁺T 细胞凋亡率与常规治疗组比较差异均有统计学意义 [CD4⁺T 细胞: (38.3±4.7)% 比 (35.5±5.5)%, CD4⁺/CD8⁺: 1.55±0.29 比 1.36±0.27, CD4⁺T 细胞凋亡率: (11.2±3.8)% 比 (14.1±5.5)%, 均 $P<0.05$];两组各时间点 CD8⁺T 及其细胞凋亡率比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 参芪扶正注射液可有效降低脓毒症患者 CD4⁺T 细胞凋亡率,增加 CD4⁺T 细胞和 CD4⁺/CD8⁺,降低炎症指标,改善脓毒症患者的免疫功能及病情严重程度。

【关键词】 参芪扶正注射液; 免疫功能紊乱; CD4⁺T 细胞; 细胞因子; 脓毒症

Effects of Shenqi Fuzheng injection on immune function in patients with sepsis Zhang Zhiyuan*, You Shengyi, Yu Lechang, Ma Tao, Yang Baojing. *Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Corresponding author: You Shengyi, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China, Email: 13820099058@139.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of Shenqi Fuzheng injection on peripheral blood T lymphocyte subsets, T-cell apoptosis and cytokine in patients with sepsis and approach their significance. **Methods** Forty patients with sepsis admitted into Department of General Surgery of the General Hospital of Tianjin Medical University were randomly divided into two groups: routine group (20 cases, received routine western medicine treatment) and Shenqi Fuzheng treatment group (20 cases, received routine western medicine treatment and intravenous drip of Shenqi Fuzheng injection 250 mL per day), 7 days as a course of treatment in both groups. On the 1st, 3rd and 7th day after treatment, evaluation of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores was carried out in the two groups. The percentages of peripheral blood T-lymphocyte subsets CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and apoptosis were measured by flow cytometry. Meanwhile, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukins (IL-6 and IL-10) levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** APACHE II scores of two groups on the 3rd day were apparently decreased in comparison with those on the 1st day after treatment, and this situation persisted until the 7th day after treatment; meanwhile, the decrease in APACHE II score in Shenqi Fuzheng treated group was more notable than that in routine group (10.05±3.71 vs. 13.15±4.65, $P<0.05$). Along with the prolongation of time, in both groups, the peripheral blood TNF-α and IL-6 levels were gradually decreased; the IL-10 level was gradually increased, until the 7th day it began to decrease. On the 7th day, the TNF-α and IL-6 levels in Shenqi Fuzheng treated group were decreased more significantly than those in routine group [TNF-α (ng/L): 204.6±18.1 vs. 218.9±21.3, IL-6 (ng/L): 3.68±0.30 vs. 3.95±0.49, both $P<0.05$]. There was no significant difference between Shenqi Fuzheng treated group and routine group in the IL-10 level on the 7th day (ng/L: 173.8±23.3 vs. 174.8±18.9, $P>0.05$). On the 1st, 3rd and 7th day after treatment, the percentage of CD4⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio were firstly fallen and then elevated up, the percentage of CD8⁺ T cells was gradually decreased, and the percentages of CD4⁺ and CD8⁺ apoptosis showed a trend of rise up first and then fall in the two groups. On the 7th day after treatment, there were significant differences between Shenqi Fuzheng treated group and routine group in terms of the percentage of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio and the

rate of CD4⁺ apoptosis [CD4⁺ T cells: (38.3 ± 4.7)% vs. (35.5 ± 5.5)%, CD4⁺/CD8⁺: 1.55 ± 0.29 vs. 1.36 ± 0.27, CD4⁺ T apoptosis: (11.2 ± 3.8)% vs. (14.1 ± 5.5)%, all *P* < 0.05]. There were no statistically significant differences between routine group and Shenqi Fuzheng treated group in the percentages of CD8⁺ T cells and CD8⁺ apoptosis at each time point (all *P* > 0.05). **Conclusion** Shenqi Fuzheng injection can effectively reduce the percentage of CD4⁺ T cell apoptosis, increase the percentage of CD4⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio, lower the inflammatory factors, improve the immune function and disease severity in patients with sepsis.

【Key words】 Shenqi Fuzheng injection; Immune dysfunction; CD4⁺ T cell; Cytokine; Sepsis

脓毒症所导致的多器官功能障碍是临床上危重患者死亡的主要原因。研究发现,免疫功能紊乱严重影响机体有效清除病原微生物的能力,且在脓毒症发病和发展过程中扮演着重要角色^[1-2]。还有研究证实,淋巴细胞过度凋亡所导致的免疫功能紊乱是脓毒症病理生理机制中的重要环节,且严重影响了脓毒症患者的预后^[3]。临床上主要用于肺癌、胃癌等癌症的辅助化疗;参芪扶正注射液在动物实验也证实其有增强细胞免疫的作用^[4],但用于治疗脓毒症临床研究及机制探讨少有报道。本研究通过检测脓症患者外周血 T 细胞亚群和凋亡的比例及细胞因子水平,探讨参芪扶正注射液对脓症患者免疫功能状态影响的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究设计及病例纳入和排除标准:采用前瞻性研究方法,选择天津医科大学总医院普外科 2012 年 12 月至 2014 年 3 月住院的脓症患者为研究对象。

1.1.1 纳入标准:① 年满 18 岁,并由患者或家属签署知情同意书。② 符合 2001 年国际脓毒症定义会议的诊断标准^[5]。

1.1.2 排除标准:① 年龄 < 18 岁。② 基础疾病不可逆转者。③ 晚期恶性肿瘤、重型颅脑损伤、心肺复苏术后等预计 48 h 内死亡者。④ 存在免疫系统相关性疾病,未进行系统治疗者。⑤ 近 3 个月内使用激素或免疫抑制剂者。⑥ 各种原因中途退出,拒绝或不能执行治疗方案者。

本研究符合医学伦理会标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:按随机数字表法将脓症患者分为常规治疗组和参芪扶正治疗组。两组性别、年龄、器官功能衰竭评分(Marshall 评分)比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05; 表 1),有可比性。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	Marshall 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
常规治疗组	20	11	9	63.1 ± 13.6	10.58 ± 3.06
参芪扶正治疗组	20	10	10	62.6 ± 14.0	11.42 ± 3.53

1.3 治疗方法:常规治疗组患者根据国际脓毒症诊治指南^[6]采用经典治疗方案,包括抗感染、静脉营养支持、机械通气、纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡紊乱等。参芪扶正治疗组患者在常规治疗基础上自入院后 1 d 起给予参芪扶正注射液(由丽珠集团利民制药厂生产)250 mL 静脉滴注(静滴),每日 1 次,持续 7 d。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 标本采集:两组患者均于治疗 1、3、7 d 后隔日清晨空腹抽取静脉血 10 mL,注入抗凝无菌离心管,按各试剂盒要求处理标本,同时进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。

1.4.2 实验材料:人肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒为天津市翔天科技有限公司产品;膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)凋亡检测试剂盒、PerCP-CyTM5.5 荧光直标大鼠抗人 CD8 单克隆抗体(单抗)、别藻蓝蛋白(APC)荧光直标大鼠抗人 CD4 单抗均为美国 BD 公司产品。

1.4.3 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平测定:取血标本离心分离血清,采用 ELISA 检测 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平,操作按试剂盒说明书进行。

1.4.4 T 淋巴细胞亚群检测:取 50 μ L 混匀全血置入流式管,加入 APC 标记的 CD4⁺ 单抗和 PerCP-CyTM5.5 标记的 CD8⁺ 单抗各 10 μ L,振荡混匀后室温避光孵育,加红细胞裂解液、洗涤,加 0.5 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)振荡混匀,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 CD4⁺、CD8⁺ 水平。

1.4.5 T 淋巴细胞凋亡率(CD4⁺T、CD8⁺T)检测:在 1.4.4 操作基础上 PBS 液洗涤 2 次,加结合缓冲液(Binding buffer)100 μ L 振荡混匀,加入 Annexin V 及碘化丙啶(PI)各 5 μ L 振荡混匀,采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,组内均数两两比较用 LSD-*t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者细胞因子水平及 APACHE II 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	APACHE II 评分(分)
常规治疗组	治疗 1 d	20	240.8 \pm 28.4	4.35 \pm 0.49	176.1 \pm 19.7	19.35 \pm 2.68
	治疗 3 d	20	232.7 \pm 29.9	4.15 \pm 0.47	177.1 \pm 20.5	17.20 \pm 4.03 ^a
	治疗 7 d	20	218.9 \pm 21.3 ^a	3.95 \pm 0.49 ^a	174.8 \pm 18.9	13.15 \pm 4.65 ^a
参芪扶正治疗组	治疗 1 d	20	242.1 \pm 31.6	4.43 \pm 0.62	174.4 \pm 19.7	20.45 \pm 3.36
	治疗 3 d	20	227.6 \pm 26.6	3.97 \pm 0.39	177.2 \pm 20.7	17.50 \pm 4.05 ^a
	治疗 7 d	20	204.6 \pm 18.1 ^{ab}	3.68 \pm 0.30 ^{ab}	173.8 \pm 23.3	10.05 \pm 3.71 ^{ab}

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者淋巴细胞亚群比例及凋亡比例的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	CD4 ⁺ T 细胞 (%)	CD8 ⁺ T 细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺ T 细胞凋亡率 (%)	CD8 ⁺ T 细胞凋亡率 (%)
常规治疗组	治疗 1 d	20	33.9 \pm 5.6	27.0 \pm 6.1	1.12 \pm 0.36	17.9 \pm 6.0	8.9 \pm 4.7
	治疗 3 d	20	31.1 \pm 5.9	27.7 \pm 5.6	1.04 \pm 0.32	20.5 \pm 10.0	9.2 \pm 5.7
	治疗 7 d	20	35.5 \pm 5.5	25.5 \pm 4.3	1.36 \pm 0.27 ^a	14.1 \pm 5.5 ^a	8.4 \pm 5.9
参芪扶正治疗组	治疗 1 d	20	33.2 \pm 5.2	27.6 \pm 4.7	1.08 \pm 0.27	16.9 \pm 5.0	8.4 \pm 6.0
	治疗 3 d	20	32.0 \pm 4.2	26.7 \pm 4.7	1.17 \pm 0.24	17.9 \pm 7.9	9.1 \pm 5.3
	治疗 7 d	20	38.3 \pm 4.7 ^{ab}	25.8 \pm 3.5	1.55 \pm 0.29 ^{ab}	11.2 \pm 3.8 ^{ab}	7.7 \pm 4.7

注:与本组治疗 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组比较,^b $P < 0.05$

2 结果

2.1 两组 APACHE II 评分的比较(表 2): 两组患者治疗 1 d APACHE II 评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 3 d 起即显著降低, 7 d 时达到最低水平, 且以参芪扶正治疗组降低更显著($P < 0.05$)。

2.2 两组患者外周血细胞因子水平比较(表 2): 两组治疗 1 d 和 3 d 外周血 TNF- α 、IL-6、IL-10 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 治疗 7 d TNF- α 、IL-6 均较治疗 1 d 明显下降, 且以参芪扶正液治疗组下降更显著(均 $P < 0.05$); 两组治疗各时间点 IL-10 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者外周血 T 细胞亚群及细胞凋亡率比较(表 3): 两组治疗 1 d 和 3 d 辅助性 T 细胞(CD4⁺)、抑制性 T 细胞(CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞凋亡率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 两组治疗 7 d CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗 1 d 升高, 且均明显高于常规治疗组(均 $P < 0.05$), 而 CD4⁺T 细胞凋亡率较治疗 1 d 降低, 且明显低于常规治疗组(均 $P < 0.05$); 两组 CD8⁺T 细胞及细胞凋亡率有所降低(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症是临床危重症患者的严重并发症, 也是诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)、多器官衰竭(MOF)的重要原因, 脓毒症患者的免疫

特征表现为亢进与抑制并存且动态失衡的免疫紊乱。随着治疗技术的不断进步, 大多数脓毒症患者能度过早期的炎症“瀑布”反应, 而后期免疫抑制所引起的机会性感染是导致死亡的主要原因^[7], 因此, 调节免疫失衡状态对治疗脓毒症有重要意义。

目前, 国内外一致认为淋巴细胞凋亡是导致脓毒症免疫功能紊乱的主要原因, 而 T 淋巴细胞过度凋亡导致的免疫抑制尤为突出^[8]。T 淋巴细胞中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个亚群共同维持免疫系统的平衡, CD4⁺/CD8⁺ 可以反映患者的免疫抑制程度, 免疫功能下降其比值也下降^[9]; 还有研究显示, 淋巴细胞水平与脓毒症的严重程度相关, 监测其水平变化可作为脓毒症患者病情评估及治疗效果的辅助指标之一^[10]。脓毒症状态下, 淋巴细胞凋亡除了能清除大量活化的 T 淋巴细胞, 同时对诱导 T 淋巴细胞免疫无反应性也有至关重要的作用^[11]。业已证明, 在动物和人类脓毒症中大量的 CD4⁺T 细胞发生了凋亡^[12-13]。脓毒症时淋巴细胞凋亡一方面可以促使细胞免疫功能低下, 另一方面可以使机体处于免疫抑制状态, 无法调控特性免疫功能反应来抵抗病原体入侵, 导致全身器官功能衰竭而死亡^[14-15]。在动物实验中, 细胞凋亡在脓毒症中的重要作用已被充分证实, 且抑制淋巴细胞凋亡可以改善其预后。

参芪扶正注射液主要由黄芪、党参组成, 其药理学作用有加强巨噬细胞吞噬功能, 提高淋巴细胞转化能力和免疫球蛋白水平, 是一种理想的免疫调节剂^[16]。中医学认为, 益气扶正可以补气通阳, 使阳气畅达, 通过整体调节, 发挥机体本身的抗病能力, 促进内环境稳定^[17]。黄芪有益气升阳、排毒、排脓等功能, 其中含有较强生物活性的黄芪多糖、皂苷、黄酮等化合物, 可作用于多种免疫活性细胞, 调节细胞因子分泌, 从多方面发挥免疫调节作用^[18-19]。本研究结果显示, 参芪扶正注射液可以降低 CD4⁺T 细胞凋亡率, 增加 CD4⁺T 细胞, 使 CD4⁺/CD8⁺ 增加, 使

特征表现为亢进与抑制并存且动态失衡的免疫紊乱。随着治疗技术的不断进步, 大多数脓毒症患者能度过早期的炎症“瀑布”反应, 而后期免疫抑制所引起的机会性感染是导致死亡的主要原因^[7], 因此, 调节免疫失衡状态对治疗脓毒症有重要意义。

机体内活化的 T 细胞相对增多,增强细胞免疫功能,从而改善免疫抑制状态,降低脓毒症患者感染性并发症的发生率,这很有可能与参芪扶正注射液中的黄芪具有调节淋巴细胞亚群、促进淋巴细胞增殖以及增强 T 细胞活性的能力有关^[18,20]。

CD4⁺T 细胞活化后分泌两类相互拮抗的细胞因子,其中分泌促炎细胞因子(如 TNF- α 、 γ -干扰素、IL-2)的为辅助性 T 细胞(Th1 细胞),分泌抗炎细胞因子(如 IL-10、IL-4)的为 Th2 细胞。在免疫应答过程中,TNF- α 和 IL-6 则是导致急性期炎症反应最重要的促炎细胞因子,外周血中 TNF- α 和 IL-6 浓度可以反映脓毒症患者的炎症反应程度^[21-22]。IL-10 可作用于炎症级联反应的多个环节,具有抑制单核/巨噬细胞的抗原呈递功能、抑制 Th1 细胞应答、促进 B 细胞分化增生及抗体产生等生物活性;也能抑制单核细胞合成及释放致炎介质(如 TNF- α 、IL-6 等),且呈明显的量效关系;还有直接抑制炎症细胞的增殖作用,被认为是体内最重要的抗炎细胞因子^[23-25]。脓毒症状态下 Th1/Th2 的平衡是以促炎反应为主的 Th1 向以抗炎反应为主的 Th2 漂移。近年来研究发现,脓毒症早期发挥促炎效应的细胞因子如 TNF- α 、IL-6 通过促进中性粒细胞与内皮细胞黏附导致炎症“瀑布”反应的同时,IL-10 等抗炎因子水平也代偿性升高^[26-27]。

本研究发现,两组患者经过 7 d 的治疗,IL-6、TNF- α 均呈下降趋势,但参芪扶正治疗组下降更为明显;而两组患者 IL-10 无明显变化,这表明两种治疗方法都使 IL-10 保持在相对稳定水平,从而减轻脓毒症后期因抗炎因子水平较高而导致的免疫抑制程度,但参芪扶正治疗组较常规治疗组无明显改变,提示参芪扶正注射液可能是通过抑制促炎因子的过度释放,阻断炎症介质之间的“瀑布”效应,从一定程度上使促炎与抗炎达到相对平衡状态,减轻全身炎症反应,及早使机体免疫功能得以恢复。本研究中两组患者 APACHE II 评分都呈降低趋势,这表明两组患者病情都在好转,但参芪扶正治疗组 APACHE II 评分下降更快,提示参芪扶正注射液可以减轻患者的病情严重程度,缩短恢复时间。

综上所述,参芪扶正注射液通过减少 T 淋巴细胞凋亡、纠正淋巴细胞亚群比例失调、调节促炎与抗炎的平衡,减轻炎症反应,从而改善脓毒症患者的细胞免疫功能及病情严重程度,在治疗脓毒症方面具有良好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(3): 108-116
- [2] Muenzer JT, Davis CG, Chang K, et al. Characterization and modulation of the immunosuppressive phase of sepsis [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(4): 1582-1592.
- [3] Remick DG. Pathophysiology of sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1435-1444.
- [4] 朱小玉,陈运贤,钟雪云,等.参芪扶正注射液对化疗后小鼠免疫功能的保护作用研究[J].*中国免疫学杂志*, 2006, 22(10): 925-928.
- [5] 姚咏明,黄立锋,林洪远.《2008 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》概要[J].*中华危重病急救医学*, 2008, 20(3): 135-138.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [7] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
- [8] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 260-268.
- [9] Cao Y, Xu Y, Lu T, et al. Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Ann Nutr Metab*, 2008, 53(3-4): 268-275.
- [10] 刘慧琳,刘桂花,田兆兴.脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J].*中华危重病急救医学*, 2014, 26(3): 148-152.
- [11] Atmatzidis S, Koutelidakis IM, Chatzimavroudis G, et al. Detrimental effect of apoptosis of lymphocytes at an early time point of experimental abdominal sepsis [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 321.
- [12] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6952-6963.
- [13] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis [J]. *J Immunol*, 2002, 168(5): 2493-2500.
- [14] Carrol ED. Comment on "IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis" and comment on "IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis" [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 789-790.
- [15] Feng H, Guo L, Song Z, et al. Caveolin-1 protects against sepsis by modulating inflammatory response, alleviating bacterial burden, and suppressing thymocyte apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25154-25160.
- [16] Werdan K, Pilz G, Muller-Werdan U, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome: the ESSICS study [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 716-723.
- [17] 肖艳,朱舜莹,郭力恒.运用《内经》理论试论益气扶正在脓毒症中的作用[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(3): 175-176.
- [18] 任毅,吴胜喜,尹鑫,等.黄芪注射液改善老年脓毒症患者免疫功能的临床研究[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(5): 323-327.
- [19] 杨小敏,徐晓武,卢荷莲,等.黄芪皂苷对小鼠腹腔巨噬细胞的免疫增强作用[J].*中国免疫学杂志*, 2008, 24(9): 804-807.
- [20] 陈扬波,张庚,胡马洪,等.黄芪注射液对脓毒症患者免疫功能的影响[J].*中国中医急症*, 2008, 17(12): 1699-1701, 1716.

[21] 吴铁军,张丽娜,亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 219-223.

[22] 景炳文. 乌司他丁在急危重症临床应用的进展[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(2): 117-120.

[23] Yoshida A, Elnor SG, Bian ZM, et al. Differential chemokine regulation by Th2 cytokines during human RPE-monocyte coculture [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(7): 1631-1638.

[24] Osna N, Elliott K, Khan MM. Regulation of interleukin-10 secretion by histamine in TH2 cells and splenocytes [J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(1): 85-96.

[25] Tan L, Howell WM, Smith JL, et al. Sequential monitoring of peripheral T-lymphocyte cytokine gene expression in the early post renal allograft period [J]. Transplantation, 2001, 71(6): 751-759.

[26] 梅慧奇. 参麦注射液对脓毒症患者血清炎症介质释放的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2601-2603.

[27] 宋菲,张蓓,马莉,等. 槲皮素和姜黄素对脓毒症大鼠炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 216-219.

(收稿日期: 2015-02-13)
(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊在各种数据库中文献的查询方法

《中国中西医结合急救杂志》2009 年开始加入万方数据。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载, 万方医学网网址: www.med.wangfangdata.com.cn; 万方数据网址: www.wangfangdata.com.cn。也可到本刊网站查阅电子版杂志。

万方医学网查询方法: ① 进入万方医学网首页 www.med.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“期刊导航”字段; ② 在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择“中国期刊”字段并点击期刊搜索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法: ① 进入万方数据网首页 www.wangfangdata.com.cn, 在网页最上端选择“学术期刊”字段; ② 在新网页中输入刊名并点击刊名检索; ③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页; ④ 在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

本刊电子版杂志网址: http://www.cccm-em120.com

本刊对文后参考文献著录格式的要求

《中国中西医结合急救杂志》参考文献的著录格式, 基本参照 GB/T 7714-2005 《文后参考文献著录规则》执行。采用顺序编码制著录, 依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写, 勿与汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录; 超过 3 人可以只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字(如西文加“et al”, 日文加“他”)。作者姓名一律姓氏在前, 名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,” 隔开, 不用“和”、“and”等连词。引用日期、获取和访问途径为联机文献必须著录的项目。书籍出版项中的出版地(者)有多个时, 只著录第一出版地(者)。出版项中的期刊名称, 中文期刊用全称; 外文期刊名称用缩写, 以 Index Medicus 中的格式为准。每条参考文献均须著录起止页码。著录格式示例如下。

- 1 期刊著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 年, 卷(期): 起页 - 止页.
- 2 图书著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 版本项(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页 - 止页.
- 3 会议论文汇编(集)著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页 - 止页.
- 4 析出文献著录格式: 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]// 专著、会议文献主要责任者. 专著、会议题名. 版本(第 1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页 - 止页.
- 5 学位论文著录格式: 论文作者. 题名[文献类型标志]. 学位授予单位所在城市: 学位授予或论文出版单位, 年份.
- 6 专利文献著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期. 获取和访问路径.
- 7 标准(包括国际标准、国家标准、行业标准等)著录格式: 主要责任者. 标准编号 标准名称[文献类型标志]. 出版地: 出版者, 出版年. 注: 标准编号与标准名称之间留 1 个汉字的空隙.
- 8 报纸文章著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 报纸名, 出版日期(版次). 获取和访问路径.
- 9 电子文献著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志, 是必选著录项目]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问途径.
- 10 待发表材料: 对于已明确被杂志接受的待发表文献, 可以标明期刊及年代, 其后标注: 待发表, 或 In press.
- 11 以电子版优先发表的文献著录格式: Kurth T, Gaziano JM, Cook NR. Unreported financial disclosures in a study of migraine and cardiovascular disease [J/OL]. JAMA, 2006, 296: E1 [2006-09-08]. http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/3/283/DC1/1 [published online ahead of print July 18, 2006].