

# 眼镜蛇毒因子抑制补体激活对脓毒症大鼠血清细胞因子的影响\*

魏乔<sup>①</sup> 盛雅倩<sup>①</sup> 茹松伟<sup>②</sup> 康福新<sup>③</sup> 李国平<sup>④</sup> 张民伟<sup>①</sup>

**【摘要】目的:**观察眼镜蛇毒因子(cobra venom factor, CVF)对脓毒症大鼠外周血中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (IL-6)和白介素-10 (IL-10)的影响。**方法:**选取清洁级雄性SD大鼠144只,按照随机数字表法将大鼠分为A组(假手术组)、B组(脓毒症组)、C组(CVF预处理组),各48只;各组按照标本采集点的不同又分为术后2、4、8、12、16、24 h六个时间点亚组,各8只。B、C组采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制作脓毒症大鼠模型;C组大鼠在CLP术前静脉注射CVF,而A、B组静脉注射等量0.9%氯化钠溶液。观察术后大鼠一般情况及腹腔情况,比较各组术后不同时间点的TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-10水平变化。**结果:**C组大鼠脓毒症反应较B组明显减轻;除术后8 h外,C组术后其他时间点TNF- $\alpha$ 水平均低于B组( $P<0.05$ ),其中B组术后2 h时TNF- $\alpha$ 迅速升高达峰然后下降,但是术后12 h再次升高出现第二个峰值,C组术后4 h较2 h迅速下降,术后8 h再次升高出现第二个峰值;除术后16 h外,C组术后其他时间IL-6水平均低于B组( $P<0.01$ );除术后2、24 h外,C组血清IL-10水平均高于B组( $P<0.05$ ),而且术后8、16 h两次达到峰值,呈双峰变化。**结论:**CVF可以有效维持促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)和抗炎细胞因子(IL-10)的平衡并明显抑制脓毒症大鼠的炎症反应,同时TNF- $\alpha$ 及IL-10的“双峰现象”也为免疫平衡理论及PICS提供了理论依据。

**【关键词】**脓毒症; 补体; 眼镜蛇毒因子; 细胞因子

**Effect of Cobra Venom Factor in Inhibiting Complement Activation on Serum Cytokines in Septic Rats/WEI Qiao, SHENG Yaqian, RU Songwei, et al./Medical Innovation of China, 2018, 15 (23): 031-035**

**【Abstract】 Objective:** To observe the effect of cobra venom factor (CVF) on TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in peripheral blood of septic rats. **Method:** A total of 144 male SD rats with clean grade were selected. According to the random number table method, rats were divided into group A (sham operation group), group B (sepsis group) and group C (CVF pretreatment group), 48 cases in each group. According to the different collection points, each group was divided into six subgroups (after operation 2, 4, 8, 12, 16, 24 h), 8 cases in each subgroup. The sepsis rats were induced by cecal ligation and puncture (CLP) in group B and C, and the rats of group C received intravenous injection of CVF before CLP, while those of group A and B received equal amount of normal saline intravenously. The general condition and abdominal cavity condition of rats after operation were observed, and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 at different time points after operation in each group were compared. **Result:** The manifestations of sepsis in group C were less severe than those of group B. Except for 8 h after operation, the levels of TNF- $\alpha$  in group C were lower than those of group B ( $P<0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$  in group B increased rapidly to peak at 2 h, and then decreased, but increased again to the second peak at 12 h, and the levels of TNF- $\alpha$  in group C decreased rapidly at 4 h compared with 2 h and increased again to the second peak at 8 h. Except for 16 h after operation, the levels of IL-6 in group C were lower than those of group B ( $P<0.01$ ). Except for 2 and 24 h after operation, the levels of serum IL-10 in group C were higher than those of group B ( $P<0.05$ ), and peaked at 8 h and 16 h after operation, which showed bimodal changes. **Conclusion:** CVF can

\* 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(0440083)

①厦门大学附属第一医院 福建 厦门 361003

②航天中心医院

③海南医学院第二附属医院

④南昌大学第二附属医院

通信作者:张民伟

effectively maintain the balance of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) and anti-inflammatory cytokine (IL-10), and obviously inhibit the inflammatory response of sepsis rats. The bimodal phenomenon of TNF- $\alpha$  and IL-10 also provides a theoretical basis for the theory of immune balance and PICS.

**【Key words】** Sepsis; Complement; Cobra venom factor; Cytokines

**First-author's address:** The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2018.23.008

脓毒症以细胞因子及炎症介质的过度释放为特征<sup>[1]</sup>, 现在越来越多的研究表明补体系统失控性的过度激活可能是脓毒症发病机制的关键因素之一<sup>[2]</sup>。补体系统过度激活产生的大量过敏毒素(C3a、C4a和C5a)可激活单核巨噬细胞及中性粒细胞迅速产生大量的炎症介质从而进一步介导并加重机体的伤害<sup>[3-4]</sup>。因此抑制补体激活成为脓毒症救治的一个方向和突破口<sup>[5-6]</sup>。眼镜蛇毒因子(cobra venom factor, CVF)是一款经典的补体抑制剂, 利用其可导致补体耗竭而发挥抑制补体激活的作用。本研究通过盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)制作脓毒症大鼠模型, 通过观察脓毒症大鼠早期外周血促炎细胞因子中的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)和抗炎细胞因子白介素-10(IL-10)等细胞因子的变化, 并结合大鼠一般情况及腹腔情况, 进一步探讨眼镜蛇毒因子对脓毒症大鼠的作用。现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组** 清洁级SD大鼠144只, 雄性, 每只体重250~300g(江西中医药大学实验动物中心提供, 实验动物合格证号: JZDWNO: 2006-108、JZDWNO: 2007-031)。按照随机数字表法将大鼠分为A组(假手术组)、B组(脓毒症组)、C组(CVF预处理组), 各48只; 各组按照标本采集点的不同又分为术后2、4、8、12、16、24h六个时间点亚组, 各8只。A组仅开腹翻动盲肠后关腹; B、C组大鼠开腹后均参照文献[7]行CLP制作脓毒症模型; C组于术前24h按50  $\mu$ g/kg经阴茎背静脉注射CVF, A、B组则给予等剂量的0.9%氯化钠溶液。术后置笼内自由活动, 不禁饮食。

**1.2 细胞因子的测定** TNF- $\alpha$ 和IL-6含量采用放

射免疫分析法测定, 药盒购自北京华英生物技术研究。IL-10含量采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定, 药盒购自美国R&D公司。观察术后不同时间点TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10的变化。

**1.3 统计学处理** 使用SPSS 22.0软件对所得数据进行统计分析, 计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用F检验, 组间两两比较采用LSD-t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠CVF术后一般情况及腹腔观察** B组大鼠随时间延长可见精神逐渐萎靡, 呼吸急促逐渐加重, 反应逐渐迟钝, 活动逐渐减少, 龟缩在一角, 极其容易捕捉, 竖毛现象逐渐明显; 腹腔渗液颜色逐渐由淡红色清亮状逐渐变为褐色浑浊状, 肠粘连现象逐渐明显。而C组大鼠脓毒症反应较B组明显减轻。

**2.2 三组术后血清TNF- $\alpha$ 水平变化比较** 除术后8h外, A、C组术后其他时间TNF- $\alpha$ 水平均低于B组(P<0.05); 术后4h, C组TNF- $\alpha$ 水平低于A组(P<0.05); 另外B组术后2h时TNF- $\alpha$ 迅速升高达峰, 然后下降, 但是术后12h再次升高出现第二个峰值; C组也有相似的双峰变化趋势, 术后4h时较术后2h时迅速下降, 术后8h时再次升高出现第二个峰值。见表1、图1。

**2.3 三组术后血清IL-6水平变化比较** A组术后各时间点IL-6水平均低于B组(P<0.01); 除术后16h外, C组术后其他时间IL-6水平均低于B组(P<0.01); 除术后12h外, C组术后其他时间IL-6水平均高于A组(P<0.05); 另外三组术后4h达峰后均逐渐下降, 其中C组介于A、B组间, 明显高于A组(术后12h除外), 但明显低于B组(术后16h除外)。见图2、表2。

表1 三组术后血清TNF- $\alpha$ 变化比较[ng/mL, ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	术后2h	术后4h	术后8h	术后12h	术后16h	术后24h
A组(n=8)	1.40 $\pm$ 0.01	1.21 $\pm$ 0.03	1.45 $\pm$ 0.31	1.32 $\pm$ 0.04	1.10 $\pm$ 0.06	1.08 $\pm$ 0.08
B组(n=8)	1.77 $\pm$ 0.03 <sup>###</sup>	1.49 $\pm$ 0.08 <sup>##</sup>	1.38 $\pm$ 0.26	1.63 $\pm$ 0.09 <sup>##</sup>	1.53 $\pm$ 0.01 <sup>###</sup>	1.48 $\pm$ 0.06 <sup>###</sup>
C组(n=8)	1.20 $\pm$ 0.15 <sup>**</sup>	1.08 $\pm$ 0.03 <sup>***</sup>	1.47 $\pm$ 0.14	1.43 $\pm$ 0.09 <sup>*</sup>	1.15 $\pm$ 0.05 <sup>**</sup>	1.14 $\pm$ 0.03 <sup>**</sup>

注: <sup>#</sup>P<0.05, <sup>##</sup>P<0.01, 与同时间点A组比较; <sup>\*</sup>P<0.05, <sup>\*\*</sup>P<0.01, 与同时间点B组比较。

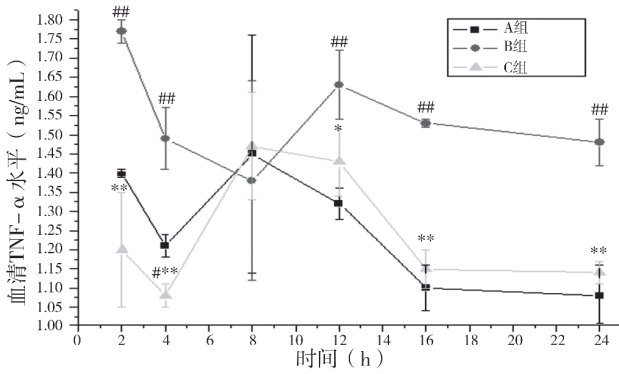


图1 三组术后血清TNF-α变化

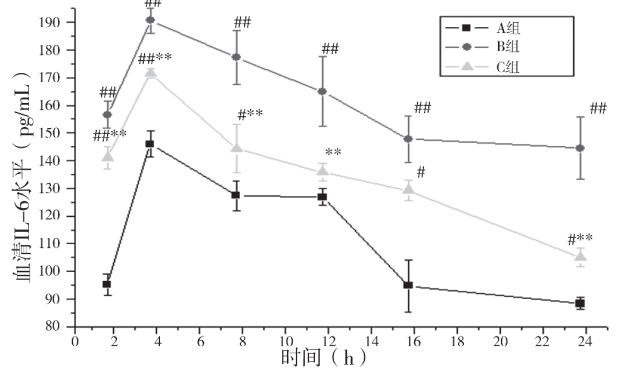


图2 三组术后血清IL-6水平变化

注: # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , 与同时间点A组比较; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , 与同时间点B组比较。

注: # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , 与同时间点A组比较; \*\* $P<0.01$ , 与同时间点B组比较。

表2 三组术后血清IL-6水平变化比较[pg/mL, ( $\bar{x} \pm s$ ) ]

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 16 h	术后 24 h
A组 (n=8)	95.1 ± 3.9	146.0 ± 4.6	127.4 ± 5.3	126.9 ± 2.9	95.0 ± 9.5	88.4 ± 2.2
B组 (n=8)	156.6 ± 4.8 <sup>###</sup>	190.7 ± 4.5 <sup>###</sup>	177.3 ± 9.6 <sup>##</sup>	164.9 ± 12.6 <sup>###</sup>	147.8 ± 8.4 <sup>###</sup>	144.6 ± 11.2 <sup>##</sup>
C组 (n=8)	141.1 ± 4.0 <sup>###</sup>	171.5 ± 1.7 <sup>###</sup>	144.3 ± 8.8 <sup>###</sup>	135.8 ± 3.3 <sup>**</sup>	129.3 ± 3.5 <sup>#</sup>	105.0 ± 3.3 <sup>###</sup>

注: # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , 与同时间点A组比较; \*\* $P<0.01$ , 与同时间点B组比较。

2.4 三组术后血清IL-10水平变化比较 术后8、12、16 h, C组血清IL-10水平均高于A、B组 ( $P<0.05$ ), 且术后4 h, C组血清IL-10水平均高于B组 ( $P<0.05$ ); B组血清IL-10水平一直处于较低

水平, 各时间点没有明显变化; C组血清IL-10分别于术后8、16 h两次达到峰值, 呈双峰变化。见表3、图3。

表3 三组术后血清IL-10水平变化比较[pg/mL, ( $\bar{x} \pm s$ ) ]

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 16 h	术后 24 h
A组 (n=8)	58.4 ± 12.8	66.3 ± 19.6	54.4 ± 15.4	34.5 ± 4.3	23.4 ± 0.8	35.9 ± 0.4
B组 (n=8)	41.5 ± 6.1	43.4 ± 2.9	34.3 ± 6.2	37.0 ± 4.8	36.5 ± 9.9	44.5 ± 11.5
C组 (n=8)	43.0 ± 13.0	72.6 ± 20.2 <sup>*</sup>	91.3 ± 5.5 <sup>###</sup>	46.7 ± 0.5 <sup>###</sup>	73.0 ± 9.3 <sup>###</sup>	39.8 ± 13.4

注: ## $P<0.01$ , 与同时间点A组比较; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , 与同时间点B组比较。

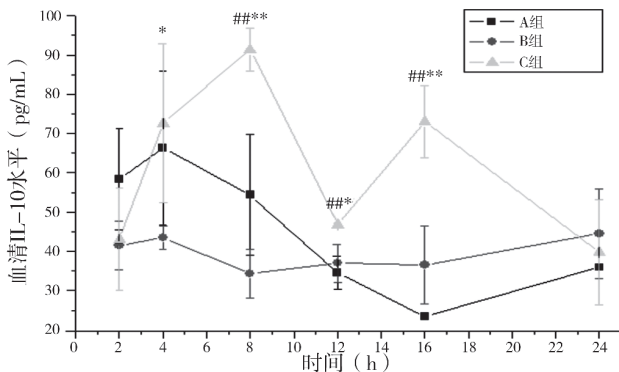


图3 三组术后血清IL-10水平变化

注: ## $P<0.01$ , 与同时间点A组比较; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , 与同时间点B组比较。

### 3 讨论

作为机体免疫系统的一个非常重要的组成部分, 补体系统的适度激活是宿主防御反应的一个重要方面<sup>[8]</sup>, 但当脓毒症时局限性补体激活变为全身

性时, 结果常常就不是有益的了<sup>[9-10]</sup>。由于认识到脓毒症时补体系统过度激活会对机体造成巨大有害影响, 因此许多学者尝试通过特异性抑制物抑制补体激活从而保护机体<sup>[11-12]</sup>。Wang等<sup>[6]</sup>在灵长类脓毒症模型上注射C1抑制物(C1-INH)后可以改善血流动力学、血液学反应和存活率。魏永军等<sup>[13]</sup>研究表明, 在制作创伤失血性休克大鼠模型前提前使用CVF预处理可以有效降低内毒素含量, 并可以明显改善预后。本研究显示, 除术后8 h外, A、C组术后其他时间TNF-α水平均低于B组 ( $P<0.05$ ); 术后4 h, C组TNF-α水平低于A组 ( $P<0.05$ ); 除术后16 h外, C组术后其他时间IL-6水平均低于B组 ( $P<0.01$ ); 术后8、12、16 h, C组血清IL-10水平均高于A、B组 ( $P<0.05$ ), 且术后4 h, C组血清IL-10水平均高于B组 ( $P<0.05$ )。结果提示, CVF预处理不仅可以明显降低脓毒症大鼠

TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,而且可以明显提高IL-10水平。同时,大鼠的一般表现及腹腔情况变化也印证了CVF可以明显减轻大鼠的炎症反应。因此, CVF抑制补体激活后可以维持脓毒症大鼠早期促炎和抗炎细胞因子的平衡,有效地减轻了大鼠的全身炎症反应。

另外本研究发现B组大鼠CLP术后TNF- $\alpha$ 立即呈爆发性升高,随后下降后再次升高达峰,呈现“双峰现象”,C组也有相似的变化趋势。本研究中发现的TNF- $\alpha$ 的“双峰现象”与以往其他学者的报道不尽相同,究其原因可能是:(1)血循环与局部组织的TNF- $\alpha$ 水平不一致。翟红霞等<sup>[14]</sup>研究发现脓毒症时局部组织与血循环的TNF- $\alpha$ 水平不一致,局部组织远远高于血循环,局部组织的细胞因子有可能后期释放入了血循环进而导致双峰。(2)各脏器组织TNF- $\alpha$ 表达先后不一致。隰建成等<sup>[15]</sup>研究发现大鼠CLP后受损组织和外周血的中性粒细胞的TNF- $\alpha$  mRNA的表达量明显增高,另外各脏器组织表达增高的先后顺序也不相同,首先是受损局部的创伤组织,比如本实验中穿孔的盲肠,接着是血循环,最后是肺和肝组织。(3)另外也有学者研究表明,有可能第一峰源于应激,随着进展大量细菌或毒素进入了循环,而第二峰源于感染,体内的单核巨噬细胞可能对致炎物质产生反应导致形成了第二峰<sup>[16-19]</sup>。另外C组IL-10也能够紧随TNF- $\alpha$ 的变化而变化,同样呈现“双峰现象”,显示出良好的反应性和随动性。虽然TNF- $\alpha$ 及IL-10“双峰现象”的具体的机制及意义有待进一步研究,不过却提示脓毒症时机体的免疫状态是在不断地发生变化的,不是一成不变地处于过度炎症反应或者免疫抑制状态,这有力地支持了PICS<sup>[20]</sup>。这也为部分脓毒症临床实验采取抑制炎症反应却疗效不佳提供了较为合理的解释<sup>[21-22]</sup>,从而为免疫治疗介入的时机以及免疫平衡理论提供了理论依据<sup>[23-24]</sup>。

综上所述, CVF可以有效维持促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)和抗炎细胞因子(IL-10)的平衡并明显抑制脓毒症大鼠的炎症反应,同时TNF- $\alpha$ 及IL-10的“双峰现象”也为免疫平衡理论及PICS提供了理论依据。

### 参考文献

[1] Popbegan V, Păunescu V, Grigorean V, et al. Molecular mechanisms in the pathogenesis of sepsis[J]. *J Med Life*, 2014, 7

(Spec Iss 2): 38-41.

[2] Ward P A. In Sepsis, Complement Is Alive and Well[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(5): 1026-1027.

[3] Haas P J, Strijp J V. Anaphylatoxins Their role in bacterial infection and inflammation[J]. *Immunol Res*, 2007, 37(3): 161-175.

[4] Guo R F, Ward P A. Role of C5a in inflammatory responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23(1): 821-852.

[5] Liu D, Cai S, Gu X, et al. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via a direct interaction with lipopolysaccharide[J]. *J Immunol*, 2003, 171(5): 2594-2601.

[6] Wang W, Okamoto K, Jacobs D O. Complement activation alters myocellular sodium homeostasis during polymicrobial sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(3): 684-691.

[7] 朱雪琦, 刘清泉, 姚咏明. 脓毒症动物模型制备方法的研究进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 114-116.

[8] Wiersinga W J, Leopold S J, Cranendonk D R, et al. Host innate immune responses to sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 36-44.

[9] Kemper C, Atkinson J P. T-cell regulation: with complements from innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 9-18.

[10] Robertson N, Rappas M, Doré A S, et al. Structure of the complement C5a receptor bound to the extra-helical antagonist NDT9513727[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 111-114.

[11] Hwang D E, Choi J M, Yang C S, et al. Effective suppression of C5a-induced proinflammatory response using anti-human C5a rebody[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 1072-1077.

[12] Fattahi F, Kalbitz M, Malan E A, et al. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction[J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 4129-4139.

[13] 魏永军, 王瑞兰, 李国平. 眼镜蛇毒因子抑制补体激活对创伤失血性休克大鼠血浆内毒素含量的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(3): 180-183.

[14] 翟红霞, 姚咏明, 陆连荣, 等. 烫伤大鼠组织肿瘤坏死因子mRNA表达与内毒素血症的关系[J]. *中华整形烧伤外科杂志*, 1999, 15(6): 424-427.

[15] 隰建成, 马远征, 周宝桐, 等. 创伤性脓毒症外周血中性粒细胞及组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  mRNA表达的变化[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(1): 28-31.

[16] Eks L, Gillrie M R, Li L, et al. Leukotriene B4-Mediated Neutrophil Recruitment Causes Pulmonary Capillaritis during Lethal Fungal Sepsis[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 121-133.

[17] Denk S, Taylor R P, Wiegner R, et al. Complement C5a-induced changes in neutrophil morphology during inflammation[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 86(3): 143-155.

[18] Bosmann M, Ward P A. The inflammatory response in sepsis[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(3): 129-136.

[19] Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, et al. Recent advances in the

# CNPY2在胃癌中的表达及其与侵袭转移、微血管密度的关系

冯芳<sup>①②</sup> 肖虹<sup>①</sup>

**【摘要】目的:** 研究新型的分泌型促血管生成因子 CNPY2 在胃癌组织中的表达情况, 分析其表达与侵袭、转移及微血管密度之间的关系。**方法:** 收集山西医科大学第一医院手术切除的胃癌组织及癌旁组织标本 50 例, 采用 western-blot 检测 CNPY2 的表达情况, 免疫组织化学 CD34 染色计数微血管密度, 分析 CNPY2 的表达与患者临床病理特征及微血管密度之间的关系。**结果:** 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 CNPY2 的表达显著增高 ( $P<0.05$ ); CNPY2 在有淋巴结转移肿瘤组织中的表达高于无淋巴结转移 ( $P<0.05$ ), CNPY2 在Ⅲ期+Ⅳ期肿瘤组织中的表达高于Ⅰ期+Ⅱ期 ( $P<0.05$ ); CNPY2 高表达的胃癌组织中肿瘤微血管密度显著增高 ( $P<0.05$ ); 与肿瘤原发灶相比, CNPY2 在转移性淋巴结组织中的表达显著增高, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论:** CNPY2 在胃癌组织中表达上调, 可能在胃癌血管生成、侵袭转移中发挥重要作用。

**【关键词】** 胃癌; CNPY2; 微血管密度

**Expression of CNPY2 in Gastric Cancer and Its Relationship with Invasion, Metastasis and Microvessel Density/FENG Fang, XIAO Hong//Medical Innovation of China, 2018, 15 (23): 035-038**

**【Abstract】Objective:** To study the expression of a novel secreted pro-angiogenic factor CNPY2 in gastric cancer and to analyze its relationship with invasion, metastasis and microvessel density.**Method:** Fifty cases of gastric cancer tissues and adjacent tissues were collected from the First Hospital of Shanxi Medical University. The expression of CNPY2 was detected by western-blot and microvessel density using immunohistochemistry CD34 staining. The relationship between CNPY2 expression and clinicopathological features and microvessel density was analyzed.**Result:** The expression of CNPY2 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent non-cancerous tissues ( $P<0.05$ ). The expression of CNPY2 in lymph node metastasis was higher than that in non-lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The expression of CNPY2 in stage III+IV tumor was higher than that in stage I+II ( $P<0.05$ ). The density of tumor microvessel was significantly higher in CNPY2-overexpressing gastric cancer ( $P<0.05$ ). Compared with the primary tumor, the expression of CNPY2 in metastatic lymph node tissue

①山西医科大学第一医院 山西 太原 030001

②山西省大同市第三人民医院

通信作者: 肖虹

pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction; Novel therapeutic implications and challenges[J]. Pharmacol Ther, 2017, 177 (2): 56-66.

[20] Rosenthal M D, Moore F A. Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism; Evolution of Multiple Organ Dysfunction[J]. Surg Infect (Larchmt), 2016, 17 (2): 167-172.

[21] van der Poll T. Immunotherapy of sepsis[J]. Lancet Infect Dis, 2001, 1 (3): 165-174.

[22] Hotchkiss R S, 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.

[23] Boomer J S, Green J M, Hotchkiss R S. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer?[J]. Virulence, 2014, 5 (1): 45-56.

[24] Patil N K, Bohannon J K, Sherwood E R. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression[J]. Pharmacol Res, 2016, 111 (2): 688-702.

(收稿日期: 2018-02-07) (本文编辑: 董悦)