

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.040

感染性疾病内皮活化 / 功能障碍的生物标记物的研究进展 *

杜 虹[#] 李 璟[#] 王晓艳 申焕君 姜 泓 白雪帆 王平忠[△]

(空军军医大学唐都医院传染病诊疗中心 陕西 西安 710038)

摘要:内皮功能障碍在脓毒症、重症疟疾及登革出血热等多种感染性疾病发病机制中起着重要作用。由于内皮活化常先于内皮功能障碍,血清或/血浆中相应内皮生物标记物常较传统疾病标记物更早被检测到,故可作为评估全身感染性疾病严重程度或预后的指标。本文主要介绍了内皮细胞功能介质(血管生成素-1和血管生成素-2)和可溶性细胞表面黏附分子(可溶性E-选择素、sICAM-1和sVCAM-1)在脓毒症、疟疾及登革出血热等疾病中的表达及临床意义。

关键词:感染性疾病;内皮细胞;功能障碍;生物标记物

中图分类号:R363.2; R631.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)02-373-04

Research Progress of the Biomarkers for Endothelial Activation/dysfunction in Infectious Diseases*

DU Hong[#], LI Jing[#], WANG Xiao-yan, SHEN Huan-jun, JIANG Hong, BAI Xue-fan, WANG Ping-zhong[△]

(Center of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air-force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT: Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of multiple infectious diseases, such as sepsis, severe malaria and dengue hemorrhagic fever. Because endothelial activation usually precedes overt endothelial dysfunction, the corresponding endothelial biomarkers in serum or plasma can be detected earlier than those of the routine disease markers, and therefore, can be considered as parameters evaluating disease severity or prognosis of infectious diseases. In this review, the expression and clinical significance of endothelial cell functional mediators (angiopoietin-1 and angiopoietin-2) and soluble cell surface adhesion molecules (soluble E-selectin, sICAM-1 and sVCAM-1) is discussed in sepsis, malaria and dengue hemorrhagic fever.

Key words: Infectious disease; Endothelial cell; Dysfunction; Biomarker

Chinese Library Classification(CLC): R363.2; R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-373-04

前言

血管内皮是感应机体外周环境并与其相互作用的一种复杂器官。活化的内皮细胞表型具有可渗透、促血栓形成和促炎作用,其局限于感染或损伤部位,在血管重构和修复、白细胞迁移及致病原或毒素隔绝或清除中发挥重要作用。然而,如果不加控制,上述内皮细胞效应对机体反而有害。一些常见的严重感染性疾病,如脓毒症、重症疟疾和登革出血热,常以血管通透性改变和弥散性内皮细胞失能为主要病理生理特征^[1-3]。其中,内皮活化及后续功能障碍在疾病严重程度及进展中发挥重要作用。

目前研究认为早期诊断、早期干预有助于改善严重感染性疾病患者的临床结局。对患者强化治疗需以基础临床和实验室指标作为依据。然而,患者在病程任何阶段,即使是轻型有潜在危险的感染也表现出亚临床的内皮细胞活化,并最终影响疾病

进展,故内皮细胞活化/失能的外周血生物标记物在监测机体病情及预后中发挥重要作用。例如,菌血症患者进展至脓毒症、疟疾感染进展至重症疟或脑型疟、登革病毒感染进展至登革出血热(dengue hemorrhagic fever, DHF)或登革休克综合征(dengue shock syndrome, DSS),内皮活化/失能程度为重症患者的预后提供了信息,其相应的生物标记物水平也发生了重要变化。

一般而言,有效的生物标记物可特异性反映内皮活化/失能程度,预示疾病的潜在病理生理学特性,在患者和人群中具有可重复性,可应用单一方法检测,为临床判断提供额外信息。本文将详细介绍多种反映内皮活化/失能的潜在标记物及其在一种或多种感染性疾病诊断及预后中的应用价值。

1 内皮细胞功能介质:血管生成素-1和血管生成素-2

血管生成素-1(Angiopoietin-1, Ang-1)和血管生成素-2

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373118);唐都医院科技创新发展基金面上项目(2016JCYJ001);

唐都医院科技创新发展基金面上项目(2015LCYJ017)

作者简介:杜虹(1981-),博士,副主任医师,研究方向:肾综合征出血热的发病机制与治疗,

电话:13572866545, E-mail: duhong811118@163.com;

李璟(1983-),硕士,主治医师,研究方向:肾综合征出血热的发病机制,电话:18049237278, E-mail: 149327836@qq.com

△ 通讯作者:王平忠,博士,教授,主要研究方向:肾综合征出血热的发病机制, E-mail: wangpz63@126.com

(收稿日期:2017-08-16 接受日期:2017-09-10)

(Angiopoietin-2, Ang-2)是感染性疾病内皮活化 / 失能研究中常用的两个标记物。Parikh^[4]认为 Ang-1 主要由环绕于内皮细胞单层的周皮细胞和平滑肌细胞产生, Ang-2 由内皮细胞本身产生。Ang-1 和 Ang-2 是 Tie-2 受体的拮抗链, 属于主要表达于内皮细胞的血管酪氨酸激酶受体家族。正常情况下, 血清 Ang-1 浓度高于 Ang-2, 使 Ang-1 优先结合 Tie-2 受体, 抑制促炎途径。炎症时可刺激 Ang-2 释放, 使 Ang-2 优先与 Tie-2 受体结合, 促进促炎和血栓形成途径, 以及微血管渗漏, 表现为 Ang-1 下调, Ang-2 上调, 或同时异常表达, 引起 Ang-1/Ang-2 比值降低^[5]。

脓毒症的多个前瞻性研究已为血管生成素作为诊断及预后标记物提供了大量的证据。研究观察到脓毒症患者较健康对照、非脓毒症的重症患者有更高的血浆 / 血清 Ang-2 水平^[6-8]; Ang-2 失调程度与脓毒症严重程度密切相关, 与序贯脏器衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)或急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II)相关^[6-8]。

Ang-2 水平升高与脓毒症病死率也密切相关。研究显示 Ang-2 水平在住院时及住院 72 小时表达升高, 28 天时病死患者表达高于存活患者^[9]。在另一项脓毒症研究中, 入院 12 小时内血浆 Ang-2 浓度对脓毒症诊断及 28 天病死率有预测作用^[10]。也有研究显示 Ang-2 浓度在临床监测脓毒症时与最终病死率具有相关性^[6,8]; 可疑感染患者入急诊室 1 小时内血浆 Ang-2 水平与疾病严重性相关, 并可作为脓毒症休克进展及 72 小时内全因病死率的预测因子^[11]。然而, 并不是所有研究都显示出 Ang-2 浓度与脓毒症病死率有相关性。Parikh 等^[12]在一项由 22 例重症脓毒症患者组成的研究中观察到, 血清 Ang-2 水平与损伤的肺血气改变($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)密切相关, 但与生存率及 APACHE II 评分无关。Davis 等^[13]在一项由 85 例脓毒症住院患者组成的研究中观察到 Ang-2 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分密切相关, 但与病死率无关。Calfee 等^[14]开展的一项观察性研究表明 931 例急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 患者入院时 Ang-2 与 vWF 的中位血浆水平, 在脓毒症诱导的 ALI 患者中的表达较其他病因引起的 ALI 表达更高, 且病死患者水平高于 90 天存活患者; Ang-2 和 vWF 可作为患者 90 天时存活的独立预测因子。但有趣的是, 与由感染诱导的 ALI 相比, Ang-2 在由非感染因素引起的 ALI 有更强的预测性, 且 Ang-2 在存活和死亡患者中均显著升高; 进一步对感染诱导的 ALI 患者进行多因素分析, 发现基线 Ang-2 水平对预后并无预测效力。

关于 Ang-1 在脓毒症中的研究较少。研究显示与对照组比较, 脓毒症和非脓毒症的重症患者血清 Ang-1 平均浓度明显降低^[10]。一项关于儿童严重细菌感染的研究表明 Ang-1 水平降低也与病死率相关^[15]。此外, 在一项由重症脓毒症患者组成的研究中, 血浆 Ang-1 浓度在存活和死亡者间差异并不显著^[9]。也有研究显示将 Ang-1 作为预后生物标记物可能受到住院患者 24 小时内不同时间段采血时循环水平的波动影响^[16]。因此, Ang-2/Ang-1 比值可较好地避免 Ang-1 和 Ang-2 波动带来的影响, 被认为在中性粒细胞减少症患者发热初期检测对病程进展至脓毒性休克及预后有很好的预测价值^[17]。除脓毒症外, 血管生成素在其他感染性疾病中也有研究报道。在一组由 A 组 β 溶

血性链球菌感染引起的链球菌脓毒症休克综合征(streptococcal toxic shock syndrome, STSS) 患者中, Ang-2/Ang-1 比值显著高于不伴休克的侵入性感染患者^[18]。单纯 Ang-2 浓度和 Ang-2/Ang-1 比值在两组患者中存在显著差异, 使血管生成素成为该感染中的诊断标记物。

在恶性疟疾患者, 血浆 Ang-2 水平在重症患者表达更高, 较乳酸对预后有更好的预测价值^[19]。其他研究也表明 Ang-1 可作为疟疾的诊断标记物。在泰国和乌干达患儿中, 有助于区别脑型疟和非复杂疟疾, 也有研究认为其有助于区别合并视网膜病的脑型疟和合并发热、存在意识障碍的非疟疾患儿^[20,21]。此外, Ang-1 下降与妊娠恶性疟相关, 而 Ang-2/Ang-1 比值与胎盘疟疾及低出生体重婴儿密切相关^[22]。还有研究表明作为一种预后标记物, 入院时血浆 Ang-2 水平与脑型疟患儿的病死率相关^[23]。在一项由 49 例感染登革病毒的印尼患儿组成的研究中, DHF 和 DSS 患者表现为血管生成素失调 (血浆 Ang-1 下降, Ang-2 上升), 在恢复期时逐渐恢复正常, 提示血管生成素可作为感染诊断的生物标记物^[24]。然而, 迄今尚没有研究尝试将血管紧张素失调与登革病毒感染或登革出血性休克的结局进行相关性的分析。

2 可溶性内皮细胞表面黏附分子:sE- 选择素、sICAM-1 和 sVCAM-1

静息和活化内皮细胞之间不同的细胞表面分子表达不单影响促凝与抗凝活性的相对平衡, 也影响循环血细胞的黏附程度。E- 选择素在活化内皮细胞上表达, 与 P- 选择素结合, 可促进白细胞沿内皮层滚动, 作为白细胞黏附活化内皮细胞的前奏 (促进 ICAM-1 和 VCAM-1 的上调), 迁移通过内皮屏障至损伤或炎症部位^[25]。鉴于活化状态时内皮细胞的特异性, 这些细胞表面分子的可溶性形式 (内皮细胞活化后脱落) 已被广泛研究, 并在多种感染性疾病中作为诊断及预后评估的标记物。

近年来, 可溶性 E- 选择素 (sE-selectin)、sICAM-1 和 sVCAM-1 在脓毒症严重程度及预后评估方面的研究多有报道。然而, 受研究人群、患者入组时病程不同带来的检测差异, 其相应研究结果并不一致。有研究显示与非脓毒症对照组比较, 血清 sE- 选择素和 sICAM-1 浓度在脓毒症新生儿表达水平升高, 其诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积依次为 0.72 和 0.79, 血清 sICAM-1 最佳截距值 = 228 ng/mL 时, 诊断新生儿脓毒症的敏感性为 76.7%, 特异性为 75.6%^[26]。在儿童中, 血浆 sE- 选择素、sICAM-1 和 sVCAM-1 浓度在脓毒症诊断第 1 天时的表达高于健康对照和急性非脓毒症儿童^[27]。在成人中, 即将发生脓毒症的患者 sE- 选择素和 sVCAM-1 基线水平显著高于因严重感染住院而未发生脓毒症的患者。在校正风险因素后, 只有 sE- 选择素和 sICAM-1 最终与脓毒症相关^[28]。有研究报道成人患者诊断脓毒症时 sE- 选择素、sICAM-1 和 sVCAM-1 水平显著高于非脓毒症重症患者或健康对照^[29]。此外, sE- 选择素、sICAM-1 和 sVCAM-1 与脓毒症疾病严重程度、SOFA 或 APACHE II 评分相关^[30]。上述三种标记物与脓毒症预后的相关研究也有报道。在一项 25 例重症患者的研究中, 逻辑回归分析显示血清 sICAM-1 水平在脓毒症诊断时可作为预后的独立预测因子, 当 sICAM 最佳截距值 = 715 ng/mL 时, 其预测预后的敏感性为

90%,特异性为 80%^[31];另一项由 64 例合并脑膜炎或非脑膜炎重症患者的研究表明 sICAM-1 可作为病死的独立预测因子,而 sE- 选择素和 sVCAM-1 与预后无关^[32]。一项 92 例 SIRS 患者纳入的研究中,多因素分析显示 sE- 选择素和 sVCAM-1 与 28 天病死率密切相关^[33]。

可溶性细胞表面黏附分子在疟疾患者中的表达研究也有报道。有研究显示恶性疟患者血浆 sE- 选择素、sICAM-1 和 sVCAM-1 水平高于轻型疟疾或非疟疾患者^[34]。但也有研究报道血浆 sE- 选择素、sICAM-1 和血管生成素-2 水平在非复杂的间日疟患者反而高于非复杂恶性疟患者^[23]。这提示外周血可溶性细胞表面黏附分子在重症疟疾表达升高,但尚不能作为有效特异性的疟疾诊断标记物。目前的研究认为只有 sE- 选择素和 sICAM-1 与疟疾预后相关。一项 212 例喀麦隆患儿纳入的研究中,血浆 sE- 整合素、sICAM-1 浓度,而非 sVCAM-1,在病死者表达高于存活者^[35]。在乌干达患者中,sICAM-1 在严重疟疾病死者水平表达高于存活者,其可作为较好的预后预测因子(AUC=0.84,P<0.01);血浆 sICAM-1 的最佳截距值=645.3 ng/mL 时,其预测患儿预后的敏感性和特异性依次为 87%和 75%^[36]。在登革病毒感染中,有研究显示与急性登革热相比,sVCAM-1,而非 sE- 选择素、sICAM-1,在 DSS 中表达升高^[37,38]。然而,sVCAM-1 升高的程度尚不能有效区别 DSS 和 DHF。

3 结论

内皮活化/失能的多种生物标记物可为感染性疾病机体内皮功能状态提供信息,并在一定程度上反映疾病的病理生理状态。然而,受特定患者人群、标本采集时间的影响,目前发现的内皮活化/失能指标均不能始终提供一致、可重复性的诊断预测效力。此外,考虑到研究中标本采集时间及重复检测存在不一致,尚不能确定标记物的任何一个绝对值,或一种趋势,或理想的最佳截距值,并作为临床诊疗的标准。在上述内皮活化/失能生物标记物中,Ang-1/2 可能是最接近理想的检测指标。血浆/血清 Ang-2 水平升高与脓毒症严重程度和预后相关,而外周血 Ang-1 水平下降与恶性疟严重程度和预后密切相关。

虽然目前的研究尚未证实将标记物联合检测对感染性疾病的诊疗或预后改善有指导意义,其全自动检测系统在临床的推广应用也是未来需要克服的障碍。即便如此,涉及内皮活化/失能的生物标记物为多种感染性疾病引起的内皮功能异常及新诊疗策略的提出指明了方向。基于内皮的早期系统干预可能与明确致病原的特异性治疗同样重要,也将为尚未明确致病原的感染性疾病提供新的诊疗思路,最终改善患者的预后。

参考文献(References)

- [1] Eichhorn T, Fischer MB, Weber V. Mechanisms of endothelial activation in sepsis and cell culture models to study the heterogeneous host response[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(1): 9-14
- [2] Hempel C, Pasini EM, Kurtzhals JA. Endothelial glycocalyx: shedding light on malaria pathogenesis [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(6): 453-457
- [3] Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever[J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1): 16-22
- [4] Parikh SM. The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 80
- [5] Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(3): 277-293
- [6] Mikacenic C, Price BL, Harju-Baker S, et al. A two biomarker model predicts mortality in the critically ill with sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017 [Epub ahead of print]
- [7] Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases[J]. *Virulence*, 2013, 4(6): 507-516
- [8] Lymperopoulou K, Velissaris D, Kotsaki A, et al. Angiopoietin-2 associations with the underlying infection and sepsis severity [J]. *Cytokine*, 2015, 73(1): 163-168
- [9] Fisher J Douglas JJ, Linder A, et al. Elevated plasma angiopoietin-2 levels are associated with fluid overload, organ dysfunction and mortality in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11): 2018-2027
- [10] Fang Y, Li C, Shao R, et al. Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 367
- [11] Mikacenic C, Hahn WO, Price BL, et al. Biomarkers of endothelial activation are associated with poor outcome in critical illness [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141251
- [12] Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(3): e46
- [13] Davis JS, Yeo TW, Piera KA, et al. Angiopoietin-2 is increased in sepsis and inversely associated with nitric oxide-dependent microvascular reactivity[J]. *Crit Care*, 2010, 14(3): R89
- [14] Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1731-1737
- [15] Wang K, Bhandari V, Giuliano JS Jr, et al. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and bicarbonate as diagnostic biomarkers in children with severe sepsis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108461
- [16] Mussap M, Cibecchini F, Noto A, et al. In search of biomarkers for diagnosing and managing neonatal sepsis: the role of angiopoietins[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, Suppl 2: 24-26
- [17] Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, et al. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics: a cohort study of severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 222
- [18] Page AV, Kotb M, McGeer A, et al. Systemic dysregulation of angiopoietin-1/2 in streptococcal toxic shock syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(8): e157-161
- [19] Hanson J, Lee SJ, Hossain MA, et al. Microvascular obstruction and endothelial activation are independently associated with the clinical manifestations of severe falciparum malaria in adults: an observational study[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 122
- [20] Lovegrove FE, Tangpukdee N, Opoka RO, et al. Serum angiopoietin-1 and -2 levels discriminate cerebral malaria from uncomplicated malaria and predict clinical outcome in African children[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4912
- [21] Conroy AL, Phiri H, Hawkes M, et al. Endothelium-based biomarkers are associated with cerebral malaria in Malawian children: a

- retrospective case-control study[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15291
- [22] Ataide R, Murillo O, Dombrowski JG, et al. Malaria in pregnancy interacts with and alters the angiogenic profiles of the placenta[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(6): e0003824
- [23] Conroy AL, Glover SJ, Hawkes M, et al. Angiopoietin-2 levels are associated with retinopathy and predict mortality in Malawian children with cerebral malaria: a retrospective case-control study[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 952-959
- [24] Michels M, van der Ven AJ, Djamiatun K, et al. Imbalance of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in severe dengue and relationship with thrombocytopenia, endothelial activation, and vascular stability[J]. Am J Trop Med Hyg, 2012, 87(5): 943-946
- [25] Jones RT, Toledo-Pereyra LH, Quesnelle KM. Selectins in liver ischemia and reperfusion injury [J]. J Invest Surg, 2015, 28 (5): 292-300
- [26] Edgar JDM, Gabriel V, Gallimore JR, et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection[J]. BMC Pediatr, 2010, 10: 22
- [27] Paize F, Sarginson R, Makwana N, et al. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the paediatric intensive care unit[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(5): 863-871
- [28] Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, et al. Inflammatory and endothelial activation biomarkers and risk of sepsis: A nested case-control study [J]. J Crit Care, 2013, 28(5): 549-555
- [29] Kjaergaard AG, Dige A, Nielsen JS, et al. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients[J]. APMIS, 2016, 124(10): 846-855
- [30] Su CM, Cheng HH, Tsai TC, et al. Elevated serum vascular cell adhesion molecule-1 is associated with septic encephalopathy in adult community-onset severe sepsis patients [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 598762
- [31] Kayal S, Jais JP, Aguin N, et al. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(3 Pt 1): 776-784
- [32] Megarbane B, Marchal P, Marfaing-Koka A, et al. Increased diffusion of soluble adhesion molecules in meningitis, severe sepsis and systemic inflammatory response without neurological infection is associated with intrathecal shedding in cases of meningitis [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(5): 867-874
- [33] de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, et al. Circulating sICAM-1 and sE-Selectin as biomarker of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(2): 132-138
- [34] Conroy AL, Hawkes M, McDonald CR, et al. Host biomarkers are associated with response to therapy and long-term mortality in pediatric severe malaria [J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3 (3): ofw134
- [35] Tchinda VHM, Tadem AD, Tako EA, et al. Severe malaria in Cameroonian children: correlation between plasma levels of three soluble inducible adhesion molecules and TNF- α [J]. Acta Trop, 2007, 102(1): 20-28
- [36] Erdman LK, Dhabangi A, Musoke C, et al. Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: a retrospective case-control study [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17440
- [37] Liao B, Tang Y, Hu F, et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecules may correlate with the severity of dengue virus-1 infection in adults[J]. Emerg Microbes Infect, 2015, 4(4): e24
- [38] Lee YH, Leong WY, Wilder-Smith A. Markers of dengue severity: a systematic review of cytokines and chemokines[J]. J Gen Virol, 2016, 97(12): 3103-3119

(上接第 355 页)

- [18] 沈继龙,朱克军,顾红军,等.大鼠心肌缺血再灌注损伤不同时相氧化应激相关指标的变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(03): 177-178
- Shen Ji-long, Zhu Ke-jun, Gu Hong-jun, et al. Changes of related indexes of oxidative stress during myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. Journal of clinical and experimental medicine, 2013, 12 (03): 177-178
- [19] 刘凯. 创伤失血性休克早期不同液体复苏效果及对血气指标和凝血功能的影响[J].临床和实验医学杂志, 2016, 15(15): 1534-1537
- Liu Kai. Effect of different fluid resuscitation, blood gas index and coagulation function in the early stage of traumatic hemorrhagic shock [J]. Journal of clinical and experimental medicine, 2016, 15 (15): 1534-1537
- [20] 张宇琳,高淑蓉.熊果酸通过抑制 TLR-4/NF- κ B 发挥对心脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].中国临床药理学与治疗学, 2015, 20 (11): 1256-1260
- Zhang Yu-lin, Gao Shu-rong. Study on the protective effect of ursolic acid on inhibiting myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting TLR-4/NF-kappa [J]. Chinese Journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2015, 20(11): 1256-1260
- [21] 崔瑶,陈建丽,方艺,等.脓毒症大鼠肝脏细胞 TLR4 和 TNF- α 表达及细胞凋亡研究[J].贵州医药, 2017, 41(04): 339-341
- Cui Yao, Chen Jian-li, Fang Yi, et al. Study on the expression and apoptosis of hepatocytes TLR4 and TNF- in sepsis rats [J]. Guizhou Medical Journal, 2017, 41 (04): 339-341
- [22] 刘磊,李磊,王振杰,等.注射用内给氧行限制性液体复苏对活动性出血休克兔动脉血 SOD 和 MDA 含量的影响[J].广东医学, 2012, 33(13): 1879-1881
- Liu Lei, Li Lei, Wang Zhen-jie, et al. The influence of limited oxygen resuscitation by injection on the SOD and MDA levels in arterial blood of rabbits with active hemorrhagic shock [J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(13): 1879-1881