

脓毒症免疫失衡机制及中医治疗

卢幼然² 狄浩然^{1,2} 丁军颖^{2,3} 郭玉红^{2,3,4} 刘清泉^{2,3,4}

(1 北京中医药大学, 北京, 100029; 2 首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010; 3 北京中医医院顺义医院, 北京, 101300; 4 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室, 北京, 100010)

摘要 脓毒症高致死率使其成为人类健康的重大威胁, 其发病机制尚未完全明确, 已知免疫失衡是其主要发病机制之一。高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Box1 Protein, HMGB1) 是致免疫失衡的关键因子, 有 RAGE, TLRs 和 CD24 等多种受体, 可通过与受体结合, 介导多种信号转导通路, 从而发挥免疫调节功能。中药以单体和复方治疗脓毒症均取得一定进展, 有待进一步结合现代医学共同应对脓毒症挑战。

关键词 脓毒症; 免疫失衡; 高迁移率族蛋白 B1; 受体; 中医药; 免疫调节; 信号转导通路; 治疗进展

Mechanism of Immunologic Dissonance in Sepsis and the Progress of Traditional Chinese Treatment

Lu Youran², Di Haoran^{1,2}, Ding Junying^{2,3}, Guo Yuhong^{2,3,4}, Liu Qingquan^{2,3,4}

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 3 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital, Beijing 101300, China; 4 Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing 100010, China)

Abstract The high fatality rate of sepsis has become a major threat to human health, and its pathogenesis has not been fully defined. Now we know immunologic dissonance is one of the main pathogenesis of sepsis. HMGB1 is a key factor for the immune imbalance. There are many kinds of receptors, such as RAGE, TLRs and CD24, which can mediate various signal transduction pathways by binding to the receptors, thus giving play to the immunomodulation function. The treatment of sepsis by traditional Chinese medicine single and compound has made some progress, and it remains to be further combined with modern medicine to cope with the challenges of sepsis.

Key Words Sepsis; Immunologic dissonance; HMGB1; Receptor; Traditional Chinese medicine; Immunomodulation; Signal transduction pathways; Progress of treatment

中图分类号: R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.063

脓毒症 (Sepsis) 是感染引起的失调的宿主反应而导致危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症是目前导致临床危重患者死亡的最主要原因之一, 因脓毒症而死亡的人数逐年递增^[2], 高致死率使其成为人类健康的严重威胁^[3]。1991 年美国重症医学学会和美国胸科医师学会在国际共识会议上首次确定全身炎症反应综合征的概念。

最初医学界认为感染后宿主反应实质是过度炎症反应, 基于此指导临床治疗, 使用各种抗炎介质及不同抗感染制剂, 均未获理想疗效; 后有学者提出机体首先产生全身炎症反应综合征, 继而发生代偿性抗炎反应综合征; 近年观点则认为是过度炎症反应和抗炎反应同时存在, 免疫失衡是影响其发病且决定病程进展及预后的核心机制^[4]。

1 脓毒症免疫失衡机制

脓毒症的发病机制尚未完全明确, 目前认为脓毒症与炎症反应介质的过度释放, 过度炎症反应, 抗炎反应的激活, 免疫功能失衡有关。尽管近年对脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克的病理生理学上的了解有了一定的发展, 但其仍保持高发病率和致死率。根除感染, 积极选用适当的抗生素和控制来源仍然是脓毒症管理的基石。积极的支持治疗, 如液体复苏, 血管活性药物, 糖皮质激素或机械通气等治疗手段也是临床必需, 但上述治疗仍无法保证脓毒症患者的生存率。

近年来的研究主旨在于拮抗脓毒症过程中炎症反应介质的释放, 早期炎症反应介质如 TNF- α 的释放半衰期短, 脓毒症患者就诊时此类早期炎症反应

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划专项 (ZYLX201611); 国家自然科学基金委员会资助项目 (81673934)

作者简介: 卢幼然 (1991.01—), 女, 硕士研究生, 中西医结合急危重症医学, E-mail: luyouran0126@163.com

通信作者: 郭玉红 (1976.03—), 女, 硕士研究生, 副主任医师/副教授, 急诊科及 ICU 主任, 医务处处长, 研究方向: 中西医结合诊治危重病, E-mail: docgyh@163.com

介质已发挥炎症反应作用,故拮抗早期炎症反应介质的治疗方法临床意义不大。因此,拮抗脓毒症过程中晚期释放的炎症反应介质的治疗得到重视。

高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Box1 Protein, HMGB1) 是脓毒症晚期释放的主要炎症反应介质,在实验研究中已被证实是脓毒症发挥致死效应的关键促炎性细胞因子^[5]。HMGB1 释放的延迟动力学是一个新的治疗靶点,借此为脓毒症争取更多治疗机会。HMGB1 是高迁移率蛋白家庭的成员(家族包括 HMGB1, HMGB2, HMGB3, HMGB4),分子量为 25 ~ 30 kDa^[6]。HMGB1 在细胞核内是作为 DNA 的伴侣,当感染、损伤等刺激机体的免疫细胞后,如单核细胞,可主动分泌 HMGB1,也可由坏死细胞被动分泌。释放到胞外的 HMGB1,主要识别并结合的受体为晚期糖基化终末产物受体(Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) 和 TLRs 等受体^[7],启动相应的信号转导通路。

1.1 HMGB1 受体

1.1.1 RAGE RAGE 是一种多配体的膜受体,由 Neeper 在 1992 年从牛肺组织中分离出,其与相应配体结合后可启动多条信号通路,从而引起炎症反应。RAGE 的结构包括胞质内尾段结构域、胞外段结构域和跨膜结构域,其中胞外段结构域包括一个 V 型免疫球蛋白结构域,是配体参与的主要部位,其次是 2 个 C 型免疫球蛋白结构域^[8]。RAGE 大多分布在单核-巨噬细胞,上皮细胞,淋巴细胞等细胞表面,可与 β -淀粉样蛋白,钙粒蛋白 S100, HMGB1 结合^[8-9]。RAGE 与相应配体结合后可激活如炎症反应,增殖,细胞凋亡等多个细胞过程。在脓毒症的炎症反应过程中,RAGE 可在中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等细胞中表达,因此 RAGE 的过表达与炎症反应密切相关。RAGE 与配体结合后可转导不同的信号通路,其中 HMGB1 与 RAGE 结合后, $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 是第一个被激活的信号转导分子。RAGE 的刺激能够激活丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路,释放和激活 $\text{NF} - \kappa\text{B}$,同时 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 也是 RAGE 基因的核转录因子,可上调 RAGE 基因的表达,进而促进炎症反应的级联反应^[7]。

1.1.2 Toll 样受体 Toll 样受体(Toll-like Receptors, TLRs)的功能研究被认为是检测病原微生物入侵,引起固有免疫反应的重要角色。机体通过 TLRs 对微生物成分的识别信号转导通路,从而引发基因表达。TLR 信号转导通路含 TIR 结构域的适配器如 MyD88, TIRAP/MAL, TRIF 和 TRAM 等利用差异提

供了个体特异性的 TLR 介导的信号转导通路^[10]。目前,科学家在人类中已经发现的 Toll 家族的受体至少有 13 个,其中 TLR2、TLR4 被认为是 HMGB1 主要的结合受体,可对 MyD88、TIRAP、IRAK21 等进行活化,最终激活 $\text{NF} - \kappa\text{B}$ 的,促使细胞因子的基因转录。目前研究,TLR2 可能是针对革兰阳性菌的胞壁成分肽聚糖(PGN)、脂磷壁酸(LTA)进行模式识别,还可识别完整的革兰阳性菌;TLR4 主要识别革兰阴性杆菌的脂多糖(LPS)、真菌的甘露聚糖等,从而激活细胞内信号传导机制^[11]。由于临床脓毒症的主要病原体即为革兰阴性菌,因此 TLR4 被认为是 LPS 信号传递的主要受体。研究还发现,TLR4 还可直接参与炎症反应过程中中性粒细胞的粘附、募集,促进血小板分泌、聚集,进而引发微血管血小板血栓的形成,是造成脓毒症病情加重的危险因素。因此,TLR 介导的固有免疫反应虽然是机体对入侵病原体的防御反应,但也因其介导的信号通路的过度异常活化,导致大量的炎症反应介质释放,诱发过度炎症反应,据此有学者研究将经过预处理的抗 TLR2 或者抗 TLR4 的单克隆抗体,旨在阻断一部分 TLR 通路,通过靶向给药给予小鼠盲肠结扎穿刺引起的严重脓毒症模型中,结果显示对发生脓毒症相关死亡有明显的保护作用^[12]。然而,与 TLR4 拮抗剂最近的临床试验(Eritoran)涉及 1 800 例脓毒症患者由于缺乏疗效的药物而停止。很显然,我们目前没有足够的知识在人类的 SIRS 和脓毒症发生发展的分子机制。

1.1.3 其他受体 表现与 HMGB1 结合的受体,除上述的晚期糖基化终产物受体(RAGE), TLRs, 还有巨噬细胞抗原-1, 巨噬细胞抗原-3, CD24-siglec-10, CXCR4, 某些整合素和 TIM。

CD24 是一种在多种细胞表面锚定的小糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,在造血系统中广泛表达^[13]。CD24 缺陷的小鼠表现出对乙酰氨基酚引起的肝坏死的反应性增加,抗 HMGB1 抗体逆转这些小鼠致死率,这表明 CD24 与 HMGB1 相互作用后可以发挥负性调节 HMGB1 的作用,从而抑制炎症反应^[14]。在两者相互作用的过程中需要信号转导蛋白 Siglec-G 和 Siglec-10。进一步的实验确定的 CD24-Siglec-10 与 HMGB1 相互作用的信号转导,并得到类似的结果为内源性危险信号 HSP70 和 HSP90。因此,CD24 和 Siglec-10 受体复合物似乎提供一定的阻尼信号。Chen 等^[15]采用盲肠结扎穿孔(CLP)模型,模拟脓毒症的病理生理变化,发现从细菌中获得的唾

液酸酶可去除 CD24 中的唾液酸残基,并废除 CD24 和 siglec-10(G)的相互作用,从而提高炎性反应。

HMGB1 具有促炎作用,其刺激前脑突起延伸能力是众所周知的,后来发现 HMGB1 刺激多种细胞的迁移。虽然这些行动似乎是通过 RAGE 介导,但最近的发现表明, HMGB1 的趋化性往往涉及 HMGB1 与稳态 CXCL12 协调互动(正式称为 SDF1)和其规范化受体 CXCR4 之间的作用^[16]。所有的硫醇 HMGB1 可以绑定到 CXCL12 的 A 盒和 B 盒。HMGB1-CXCL12 复合物相互作用更能与 CXCR4 促进单核细胞和成纤维细胞的迁移。它可能更普遍的影响多种细胞类型表达 CXCR4 的迁移。因为所有的硫醇 HMGB1 是原生的形式在细胞核内, HMGB1-CXCL12-CXCR4 信号通路可能是对细胞坏死主动释放 HMGB1 起了主导作用,促进白细胞的趋化作用,触发炎症反应^[17]。

TIM3 是一种 I 型跨膜蛋白分子,是一种选择性的 TH1 表达分子,负调节免疫应答^[18]。肿瘤细胞以及肿瘤免疫调节因子(如 IL-10、VEGF)可以促进 TIM3 在未成熟骨髓中衍生 des2,这表明肿瘤微环境中的免疫抑制因子,诱导 DCs 表达 TIM3^[19]。HMGB1 由与 DNA 结合 A 和 B 盒,以及一个酸性羧基末端组成。TIM3 主要结合的是 HMGB1 中与 DNA 结合的 A 盒, TIM3 作为 HMGB1 的受体,抑制核酸进入细胞内,从而抑制固有免疫信号传导,进而阻止了核酸介导的抗肿瘤免疫效应^[20]。

1.2 HMGB1 相关信号通路 HMGB1 与受体结合,包括 RAGE, Toll 样受体(TLR,如 TLR-2,4 和 9),整合素, α -突触核蛋白丝,蛋白多糖(例如,硫酸肝素), CD24, T 细胞免疫球蛋白和髓系细胞触发受体-1 (TREM-1)等,从而激活相应的信号转导通路,进而引起促炎或者抑炎效应,发挥炎症反应调节作用。

1.2.1 正调节信号转导通路 来自于免疫细胞主动分泌的 HMGB1 或者坏死细胞被动分泌的 HMGB1,均可与 RAGE 结合,通过激活 NF- κ B, MAPK, p38 MAPK 等信号通路,发挥诱导炎症反应的效应。其中, HMGB1 与 RAGE 结合后激活 NF- κ B 信号转导途径的意义重大,两者结合后一方面通过激活 Ras、Rho 和 PI3K 等下游信号分子,从而激活 NF- κ B,促使 T 细胞的增殖和分化,并且使其他表面受体如 TLR4 和 RAGE 上调,发挥一种正反馈的级联反应。另一方面可通过细胞外信号调节激酶 1、2 和 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶,通过增加 NF- κ B 的核转位,从而提高炎症反应介质的表达^[21-22]。

HMGB1 与多种 TLRs 结合,也可通过免疫细胞如巨噬细胞释放依赖性的 MyD88,从而激活 NF- κ B 的信号转导通路,诱导炎症反应。HMGB1 与 RAGE、TLR4 结合后的信号转导通路虽最终都发挥促炎反应,但激活途径有差别: HMGB1 与 TLR4 结合后这个信号通路激活 I κ B 激酶的 IKK- β 和 IKK- α ,而 HMGB1 与 RAGE 结合后的信号通路仅激活 IKK- β ^[23]。

1.2.2 负调节信号转导通路 HMGB1 与 CD24、TIM3 等受体结合,激活的信号通路可以抑制炎症反应。研究显示, CD24 基因缺失的小鼠表现易感性增加的危险,容易发生乙酰氨基酚诱导的肝坏死,因此进一步研究发现小鼠的 Siglec-G 或人类的 Siglec-10 是 HMGB1 与 CD24 结合过程中信号转导蛋白,可以负向调节 HMGB1 的活性,抑制 NF- κ B 的活化,致使该信号转导通路发挥抑制炎症反应^[24]。

目前针对脓毒症的其他信号通路的研究还较缺乏,有待进一步证明。

2 脓毒症的中医治疗进展

2.1 脓毒症的中医病因病机 脓毒症可以归为中医学伤寒、温病的范畴,但中医学中并没有脓毒症的具体病名记载,中医学家对其发生发展机理有不同的认识和阐述。王今达等^[25]将脓毒症中医病因病机概括为邪毒入侵、正邪交争、正气耗伤、邪毒阻滞、正虚邪实,定义 3 种证型为毒热证、瘀血证、急性虚证。刘清泉教授^[26]认为脓毒症的基本病机是正虚毒损、络脉瘀滞,由于正气不足,毒邪内蕴,内陷营血,络脉气血,营卫运行不畅,导致毒热、瘀血、痰浊内阻,瘀滞络脉,进而令各脏器受邪而损伤,引发本病。岳瑞珍等^[27]认为脓毒症的病因不外乎外因为外感六淫,戾气,虫兽,金刃,毒物等侵袭机体,正邪交争,耗伤正气,邪毒阻滞,脏腑功能失调,内因为正气虚弱,抗邪无力,正虚邪恋,邪毒阻滞,气机逆乱,脏腑功能失调。

从诸位医家对脓毒症病因病机认识中不难发现,脓毒症内因与外因并存,正气亏虚是发病的内因,又复因毒、热、瘀等外因,最终导致气血阻滞,脏腑功能失调。

2.2 脓毒症的中医治疗进展

2.2.1 中药单体成分治疗脓毒症 目前中药单体成分治疗脓毒症,主要选取具有清热解毒、凉血活血功效的中药,进行主要成分的研究。黄芩苷可使肾组织内肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平下降,血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 及肌酐水平

明显降低,对脓毒症大鼠早期肾功能损伤有保护作用^[28]。豆蔻明分离自姜科植物草豆蔻的干燥近成熟种子。杨健等^[29]采用盲肠结扎穿孔和内毒素注射造成小鼠脓毒症模型,发现豆蔻明的抗脓毒症作用强,可以抑制 LPS 诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生 NO、前列腺素 E₂。曹红卫等^[30]发现青蒿素可减轻盲肠结扎穿孔术大鼠血浆 LPS 水平和肠黏膜损伤,机制可能与青蒿素抑制炎症反应细胞的活化,减轻炎症反应介质对肠黏膜等组织器官的损伤,阻断炎症反应级联反应,使循环中 LPS 的水平降低,从而对脓毒症大鼠起到保护作用。高戎等^[31]通过建立大鼠盲肠结扎穿孔法(CLP)脓毒症模型研究,发现人参皂苷 Rg5 可以下调炎症反应介质,减少 ALI 时的肺水肿,减轻脓毒症致使肺损伤的程度。脓毒症时,氧自由基生成增多,自由基可引发脂质过氧化反应,从而生成 MDA 等大量代谢产物,造成膜完整性受损,进而发生细胞水肿、线粒体肿胀、溶酶体破裂等,并最终导致肝损伤的发生。黄芪药效主要成分黄芪多糖(APS)对脓毒症诱发的急性肝损伤有保护作用,其可以通过免疫调节、炎症反应抑制等环节,有效减轻急性肝损伤,表现为 MDA、ICAM-1 的降低和 caspase-3 表达抑制^[32]。

2.2.2 中药复方治疗脓毒症 中药复方治疗脓毒症常用 4 类:清热解毒方、通腑攻下方、活血化瘀方、益气扶正方。

清热解毒方如凉膈散、清瘟败毒散、黄连解毒汤等。清热解毒方具有清热解毒和通里攻下的双重作用机制,抵抗内毒素的致炎作用,降低脂多糖结合蛋白和单核细胞趋化因子-1 水平,减轻脓毒症时主要脏器损害,从而降低脓毒症大鼠的死亡率^[33]。王今达教授最先根据清上泻下的治法应用凉膈散明显地改善了重症感染患者的预后。清瘟败毒散可有效降低脂多糖诱导的脓毒症大鼠血清 PCT、CRP 水平^[34]。黄连解毒汤组能够显著延长脓毒症大鼠的 72 h 生存时间,降低脓毒症大鼠血清中 CK、CK-MB 及 TNF- α 水平,减轻心肌组织的损伤^[35]。

通腑攻下方具有促进肠蠕动的作用,因而可促使内毒素尽快从肠道排出,从而在一定程度上减轻脓毒症。常用的代表方剂为大承气汤,余丹凤等^[36]通过设立对照组,观察大承气汤对行机械通气严重脓症患者炎症反应及免疫调节功能的影响,发现大承气汤用于脓毒症的治疗可减少炎症反应介质的产生,抑制炎症反应,调节免疫功能。

活血化瘀方能改善微循环,阻断异常的凝血功

能,可明显改善脓毒症的预后。活血化瘀方常用的有血必净、血府逐瘀汤等。王今达教授在“菌、毒、炎”并治理论指导下研制血必净注射液是活血化瘀重要代表药,是赤芍、川芎、丹参、红花、当归等活血化瘀药提取物。李银平等为探讨血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C(APC)及其凝血功能的影响,采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备脓毒症大鼠模型,进行随机对照试验,发现血必净注射液能提高脓毒症大鼠血浆 APC、血管性假血友病裂解酶(ADAMTS-13)水平,降低血管性假血友病因子(vWF)含量,明显改善脓毒症大鼠的凝血功能,从而有效缓解了脓毒症大鼠的高凝状态,防止脓毒症病程的进一步发展^[37]。

益气扶正方可通过推动血液运行,改善脓毒症的血瘀状态,研究显示选用生脉注射液和血必净注射液联用,以益气扶正、活血解毒双管齐下,可明显改善脓毒症患者的凝血功能,减轻各脏器功能损害,纠正机体内环境紊乱^[38]。

现代医学治疗脓毒症主要着眼鉴别病原体,以抗生素施治,取得一定进展;随着抗生素的不规范使用,耐药病原体频现。中医药治疗脓毒症遵从天人合一的理念,对人施治,已证实颇具疗效。所以,未来治疗脓毒症宜中西医充分结合,既发挥现代医学针对病原体的特异性治疗的优势,也在耐药病原体使抗生素无效时,使中医药因人施治的潜能得以合理挖掘。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 [J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 754-761.
- [3] 于洋, 袁光雄. 脓毒症流行病学的研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(6): 416-418, 420.
- [4] 张庆红, 姚咏明. 严重脓毒症与免疫功能障碍 [J]. 医学与哲学, 2014, 35(2): 18-22, 27.
- [5] 饶小龙, 孙航, 吴传新. HMGB1 在脓毒症中的致病机制及靶向治疗前景 [J]. 生理科学进展, 2014, 45(6): 458-461.
- [6] Lee SA, Kwak MS, Kim S, et al. The role of high mobility group box 1 in innate immunity [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(5): 1165-1176.
- [7] Chen Y, Huang XJ, Yu N, et al. HMGB1 Contributes to the Expression of P-Glycoprotein in Mouse Epileptic Brain through Toll-Like Receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140918.
- [8] Nogueira-Machado JA, Volpe CM, Veloso CA, et al. HMGB1, TLR and RAGE: a functional tripod that leads to diabetic inflammation [J]. Ex-

- pert Opin Ther Targets, 2011, 15(8):1023-1035.
- [9] Chirico V, Lacquaniti A, Salpietro V, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) in childhood: from bench to bedside [J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(9):1123-1136.
- [10] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity [J]. Int Immunol, 2005, 17(1):1-14.
- [11] 刘雪燕, 徐勇. Toll 样受体 4 与脓毒症相关性的研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(12):1723-1728.
- [12] Lima CX, Souza DG, Amaral FA, et al. Therapeutic Effects of Treatment with Anti-TLR2 and Anti-TLR4 Monoclonal Antibodies in Polymicrobial Sepsis [J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132336.
- [13] Chen GY, Brown NK, Zheng P, et al. Siglec-G/10 in self-nonspecific discrimination of innate and adaptive immunity [J]. Glycobiology, 2014, 24(9):800-806.
- [14] Chen GY, Tang J, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses [J]. Science, 2009, 323(5922):1722-1725.
- [15] Chen GY, Chen X, King S, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-Siglec G interaction [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(5):428-435.
- [16] Rauvala H, Rouhiainen A. RAGE as a receptor of HMGB1 (Amphoterin): roles in health and disease [J]. Curr Mol Med, 2007, 7(8):725-734.
- [17] Tsung A, Tohme S, Billiar TR. High-mobility group box-1 in sterile inflammation [J]. J Intern Med, 2014, 276(5):425-443.
- [18] Tieu R, Amancha PK, Villinger F, et al. TIM-3, a Possible Target for Immunotherapy in Cancer and Chronic Viral Infections [J]. Austin Virol Retro Virol, 2014, 1(2):pii:6. Epub 2014 Dec 5.
- [19] Chiba S, Baghadi M, Akiba H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1 [J]. Nat Immunol, 2012, 13(9):832-842.
- [20] Tang D, Lotze MT. Tumor immunity times out: TIM-3 and HMGB1 [J]. Nat Immunol, 2012, 13(9):808-810.
- [21] Lee SA, Kwak MS, Kim S, et al. The role of high mobility group box 1 in innate immunity [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(5):1165-1176.
- [22] Jhun J, Lee S, Kim H, et al. HMGB1/RAGE induces IL-17 expression to exaggerate inflammation in peripheral blood cells of hepatitis B patients [J]. J Transl Med, 2015, 13:310.
- [23] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29:139-162.
- [24] Chen GY, Tang J, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses [J]. Science, 2009, 323(5922):1722-1725.
- [25] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11):643-644.
- [26] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识 [J]. 北京中医, 2007, 26(4):198-200.
- [27] 岳瑞珍, 周大勇, 徐清华, 等. 脓毒症发病机制及中西医治疗研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 29(4):460-463.
- [28] 奚百顺, 黄培志, 童朝阳, 等. 黄芩苷对脓毒症大鼠早期肾功能损伤的保护作用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(5):714-717.
- [29] 杨健, 戴岳, 黄文哲, 等. 草豆蔻抗脓毒症有效成分研究 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3):54-57.
- [30] 曹红卫, 郭毅斌, 王宁, 等. 青蒿素对脓毒症大鼠的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(17):1769-1772.
- [31] 高戎, 徐建如, 李仁奇, 等. 人参皂苷 Rg5 对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(11):2062-2064.
- [32] 罗成, 沈娜. 黄芪多糖对 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肝损伤 MDA, caspase-3 和 ICAM-1 的影响研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(11):1641-1646.
- [33] 刘洪斌, 吴成中, 李东华, 等. 清热解毒方对脓毒症大鼠的治疗作用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(6):580-584.
- [34] 胡云霞. 清热解毒法对脓毒症大鼠血清降钙素原及 C 反应蛋白水平的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [35] 黄鑫, 郭力恒, 马世玉, 等. 黄连解毒汤对脓毒症大鼠的心脏保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(6):710-712.
- [36] 余丹凤, 翁银燕, 徐建, 等. 大承气汤对行机械通气严重脓毒症患者炎症反应和免疫调节功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3):181-182.
- [37] 李银平, 郑贵军, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6):361-364.
- [38] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 血必净与生脉注射液对脓毒症凝血功能障碍影响的临床研究 [J]. 北京中医药, 2009, 28(3):182-185.

(2017-07-20 收稿 责任编辑: 杨觉雄)