

Chem Med Chem, 2014, 9 (7) : 1522 – 1533

- 6 Zou G, Basagoiti FP, Zhang B, *et al.* A single – amino acid substitution in West Nile virus 2K peptide between NS4A and NS4B confers resistance to lycorine, a flavivirus inhibitor [J]. *Virology*, 2009, 384 (1) : 242 – 252
- 7 Gabrielsen B, Monath TP, Huggins JW, *et al.* Antiviral (RNA) activity of selected amaryllidaceae isoquinoline constituents and synthesis of related substances [J]. *Journal of Natural Products*, 1992, 55 (11) : 1569 – 1581
- 8 Szlavik L, Gyuris A, Minarovits J, *et al.* Alkaloids from *Leucojum vernum* and antiretroviral activity of amaryllidaceae alkaloids [J]. *Planta Med*, 2004, 70 (9) : 871 – 873
- 9 Nozaki JR, Kim T, Imakura Y, *et al.* Effect of alkaloids isolated from amaryllidaceae on herpes simplex virus [J]. *Res Virol*, 1989, 140 (2) : 115 – 128
- 10 Hwang YC, Chu JH, Yang PL, *et al.* Rapid identification of inhibitors that interfere with poliovirus replication using a cell – based assay

[J]. *Antiviral Res*, 2008, 77 (3) : 232 – 236

- 11 Vrijsen R, Vanden Berghe D, Vlierinck A, *et al.* A lycorine: a eukaryotic termination inhibitor [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261 (2) : 505 – 507
- 12 Liu JG, Yang YJ, Xu YF, *et al.* Lycorine reduced mortality of human enterovirus 71 – infected mice by inhibiting virus replication [J]. *Virology Journal*, 2011, 8 (1) : 483 – 491
- 13 He J, Qi WB, Wang L, *et al.* Amaryllidaceae alkaloids inhibit nuclear – to cytoplasmic export of ribonucleoprotein (RNP) complex of highly pathogenic avian influenza virus H5N1 [J]. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2013, 7 (6) : 922 – 931
- 14 Chen DZ, Jiang JD, Zhang KQ, *et al.* Evaluation of anti – HCV activity and SAR study of (+) – lycoricidine through targeting of host heat – stress cognate 70 (Hsc70) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23 (9) : 2679 – 2682

(收稿日期:2014 – 09 – 30)

(修回日期:2014 – 10 – 15)

人类白细胞抗原基因多态性与重症肌无力相关性研究

王晓蓓 韩登峰 张小宁

摘 要 重症肌无力(MG)是一种神经 – 肌肉接头间传递功能障碍的自身免疫性疾病,其发病的免疫机制仍不清楚,可能是遗传因素及环境因素共同作用引起的。研究发现人类白细胞抗原(HLA)是导致 MG 的重要遗传因素。本文就 HLA – I、II、III 类基因对 MG 可能的易感机制做综述。

关键词 重症肌无力 人类白细胞抗原 乙酰胆碱受体抗体 肌肉特异性酪氨酸激酶抗体

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.046

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是以受累的骨骼肌疲劳为主要临床表现、抗体介导、依赖于细胞及补体参与的获得性自身免疫性疾病。其确切机制尚未完全阐明,可能是一种多种基因调控、多种机制参与的复杂性疾病。其病因在非抗原特异性机制方面与遗传因素有关,尤其是与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相关^[1,2]。1972 年 Piskanen 首次发现 HLA 与 MG 密切相关后, MG 在 HLA 遗传基因方面的研究越来越多。HLA 基因复合体位于 6 号染色体短臂(6p21.3 ~ 21.33)上,大约 4000kb,它由一组紧密连锁的基因构成,从中心粒起至端粒依次为 II 类基因, III 类基因和 I 类基因。II 类

基因称为 HLA – D 区,约 1100kb,分为 DQ、DR、DP 3 个子区,各子区都含有数个编码 A 链和 B 链的基因位点。补体蛋白基因(C4A、C4B、Bf、C2)、热休克蛋白基因(HSP70)和肿瘤坏死因子基因(TNF)插入 I 类基因和 II 类基因之间,它们统称为 III 类基因,跨度约 1Mb。I 类基因最靠近端粒,跨度约 2Mb,从内向外依次为 HLA – B、HLA – C 和 HLA – A。本文就对 HLA – I、II、III 类基因与 MG 关系进行综述。

一、HLA – I 类基因与 MG

HLA – I 类基因有多达 31 个相关的基因位点,经典的 HLA – I 类基因是 HLA – A、HLA – B 和 HLA – C,存在于所有的有核细胞上,在移植排斥反应中起重要作用。MG 可因患者临床类型、发病年龄、性别构成、胸腺组织病理学等特点的不同而具有不同的遗传易感性。多个国家不同人种的 MG 患者中均发现 HLA – B * 08 在早发型(EOMG, <40 岁)的 MG 患

基金项目:新疆维吾尔自治区科技计划项目;新疆维吾尔自治区
高技术研究发展项目(201417101)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经内科

通讯作者:张小宁,电子信箱:zxn – 1960@163.com

者中基因频率较高^[3~5]。更为细致的研究发现在瑞典人中 HLA - B * 08 与早发型女性 MG 患者易感性有关^[3]。胸腺是 T 细胞发育的中枢性免疫器官,在 MG 疾病过程中起到的作用引起学者的高度重视。在 MG 伴发胸腺病变的研究中发现 HLA - A * 02、HLA - A * 25 是胸腺瘤患者的易感基因^[6]。Feng 等^[7]研究发现 HLA - A * 0207,HLA - B * 4601 与中国广东籍 MG 患者易感性相关。另有研究表明

HLA - B * 46 可能是眼肌型(OMG)、乙酰胆碱抗体(AchR - Ab)阴性的男性患者并伴发胸腺瘤的易感基因,HLA - B * 35、B * 38 可能与 MG 的保护基因相关联^[8]。MG 的发病与自身抗体的介导密切相关,自身抗体的存在是主要的致病原因及诊断依据。其中 HLA - C * 0701 与抗肌联蛋白抗体(ATA - Ab)阴性的瑞典 MG 患者易感性相关,其余与 MG 发病呈负相关的还有 HLA - B * 50^[5,9]。

表 1 HLA - I 类基因与 MG 关系

MG 特点分类	HLA 位点	HLA 等位基因	人口学特点	n	引用文献
MG	HLA - A	A * 0207	中国广东	104	[7]
	HLA - B	B * 4601	中国广东	104	[7]
MG 合并胸腺瘤	HLA - A	A * 02	法国籍白种人	78	[6]
-	HLA - A	A * 25	法国籍白种人	78	[6]
EOMG	HLA - B	B * 08	挪威	2045	[3]
EOMG 伴胸腺增生	HLA - B	B * 08	北欧	649	[4]
AchR - Ab(-)	HLA - B	B * 08	阿拉伯人	109	[5]
-		B * 50 [#]	阿拉伯人	109	[5]
AchR - Ab(-) and OMG		B * 46	中国广东	91	[8]
-		B * 35 [#]	中国广东	91	[8]
-	HLA - B	B * 38 [#]	中国广东	91	[8]
ATA - Ab(-) MG		C * 0701	瑞典	438	[9]

[#]与 MG 呈负相关,数据来源于 Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>,截止至 2014 年 9 月)

二、HLA - II 类基因与 MG

HLA - II 类基因区存在有近 30 个基因位点,DQ、DR 和 DP 为其经典的 II 类基因,仅存在于吞噬细胞的表面。MG 与 HLA 相关性主要集中在 HLA - II 类基因上,由于基因分型方法、地域、种族、环境等其他因素的不同,报道结果不尽相同。

1. DQ 基因:大部分的 MG 患者血清中可以检测到 AchR 抗体,其余未检测到 AchR 抗体的称为血清阴性的肌无力,而肌肉特异性酪氨酸激酶抗体(MuSK - Ab)大部分存在于其中。MuSK 抗体阳性患者有共同的临床表现:起病较急,单纯眼肌型少见,多迅速累及延髓肌群,呼吸肌受累快且严重,多伴发肌无力危象。在治疗上一般对胆碱酯酶抑制剂的反应较差,此类患者对激素、免疫抑制剂反应亦不如 AchR 抗体阳性患者敏感,血浆置换或免疫球蛋白可明显改善症状^[10]。HLA - DQ5 是 Musk 抗体阳性 MG 患者的易感基因,DQB1 * 0502 等位基因对应的血清型为 DQ5,这些研究结果证实了 DQ5 与 MuSK 抗体阳性 MG 患者易感基因有关^[11,12]。其中 Nikolic 等^[11]最新研究发现欧洲人 MuSK 阳性的 MG 患者与 HLA - DQB1 * 05 有显著相关性,并且这类患者缺乏 HLA -

DRB1 * 13 基因。DQB1 * 0502 还被证实是意大利、晚发型、AchR 抗体阳性并无胸腺瘤的 MG 患者的易感基因,而伊朗 MG 患者中此基因是 AchR 抗体阴性的易感基因^[12,13]。在中国南方汉族儿童期(≤15 岁)发病的 MG 与 DQA1 * 0302、DQB1 * 03:03:02(DQ9)基因型相关^[14]。北方汉族 MG 患者与 DQA1 * 0401 基因相关,MG 组与健康对照组相比有 DQA1 * 0103 和 DQB1 * 0601 基因频率明显降低。MG 组中胸腺瘤患者与非瘤患者相比有 DQA1 * 0401、DQB1 * 0604 基因频率明显增高^[15]。在研究家族性 MG 中发现,母亲及女儿均为眼肌型患者,血清检测 AchR 抗体阳性,MuSK 抗体阴性,并且药物疗效佳。儿子发病初期为眼肌型,逐渐进展为全身型,抗体检测均阴性,且治疗效果欠佳。他们 3 个有共同的易感基因 HLA - DQA1 * 0301,而 HLA - DQB1 等位基因存在差别,这可能是导致的此家族性 MG 患者临床表现不同的原因^[16]。根据 MG 患者的发病年龄可分为早发型和晚发型(LOMG,≥40 岁),分别具有不同的性别特点。早发型以女性患者居多,Deitiker 等^[2]通过研究 44 例美国 MG 患者发现 HLA - DQB1 基因与早发型特别是女性患者的易感性显著相关,其中 DQB1

* 0503、* 0604、* 0502 和 * 0402 联合作用于早发型 MG 的易感性,而单独的 DQ 等位基因不能作为独立的危险因素。晚发型以男性患者偏多,突尼斯的晚发型 MG 患者的易感基因为 DQB1 * 03^[17]。

2. DR 基因:MG 患者中与抗体相关的基因还有 DR 基因。研究发现 DRB1 * 16 在 MuSK 抗体阳性的患者中基因频率增高,可能为易感基因,而 HLA - DRB1 * 13 可能与保护基因相关联^[11,18,19]。而北欧另一项研究仅发现 DRB1 * 16 是早发型伴有胸腺增生的 MG 患者的易感基因,未证实是否与 MuSK 抗体阳性的有关,DRB1 * 07 为此特点患者的保护基因^[4]。这种不同可能是由于患者入选标准或基因分型方法不同而导致的差异。不同人种晚发型易感基因也不同,例如:DQB1 * 04 为突尼斯晚发型 MG 患者的易感基因;DQB1 * 1501 为挪威晚发型 MG 患者的易感基因;DQB1 * 07 为中国北方汉族晚发型 MG 患者的易感基因^[17,19,20]。这种由于人种不同、地域不同,导致 HLA 的某些等位基因在疾病的发生、发展中起到作用也不同。国内 MG 患者有共同的易感基因 HLA - DRB1 * 09^[7,20]。Xie 等^[20]通过比较 91 例患者及 171 健康者发现 HLA - DRB1 * 09 是早发型、AChR 抗体阴性的眼肌型患者的易感基因而 HLA - DRB1 * 08 可能是保护基因。另外与 MG 相关的易感基因还有 DRB1 * 0403、DRB1 * 14, 保护基因有 DRB1 * 03、DRB1 * 12^[7,18,20]。

3. DP 基因:关于 DP 基因的研究较少。英国的一项研究发现 HLA - DPB1 * 0402 可能与英国人的 MG 易感性相关。这与季碧霞的研究不同,季碧霞等发现 HLA - DPB1 * 0402 与 MG 呈负相关,HLA - DPB1 * 1901 与 MG 呈正相关。此种不同种族的差异,可能与 MG 的发生是由主要组织相容性复合物(MHC)区域的几个连锁基因引起的,不同群体相关基因可能有所不同有关。另一方面 HLA 等位基因在健康群体中的分布也因人种不同或地理位置不同而存在极大的差异。

三、HLA - III 类基因与 MG

HLA - III 类基因区已发现 36 个基因位点。其中包括补体蛋白基因 C4A、C4B、Bf、C2,另外还有热休克蛋白基因(HSP70)、肿瘤坏死因子基因(TNF)和 21 羧化酶基因(CYP21A)。近几年国内外研究者大多从 HLA - I 及 HLA - II 类基因方面研究 MG 与 HLA 等位基因的关系,HLA - III 类基因未得到广泛

研究,至今报道较少。

四、HLA 基因与 MG 的相关性

重症肌无力(MG)是经典的 T 细胞依赖并由抗体介导的获得性自身免疫性疾病。大多数患者体内存在着与 AChR 抗体相关的 T 细胞。自身反应性 T 细胞识别 AChR 表位主要受 MHC II 类分子的限制。MHC II 类分子在免疫反应中起着双重作用,外源性抗原多肽要与抗原递呈细胞(APC)上 MHC II 分子结合后才能被 CD4⁺ T 细胞的受体(TCR)识别,启动免疫反应;胸腺中 T 细胞的分化成熟也是依赖 MHC II 类分子对不同 TCR 的选择。因此 MHC II 类分子在自身免疫疾病中的作用一直是研究的热点。HLA 称为人类主要组织相容性复合体(MHC),HLA 复合体与多种自身免疫性疾病相关。但由于 HLA 复合体上分布着众多的 I 类、II 类、III 类及非 MHC 免疫相关的基因,各基因座位之间又存在高度的连锁不平衡。某些基因座位与疾病的相关性很难判断是单个基因的作用还是同一个连锁不平衡区内多个基因之间复杂的相互作用的结果,故与 MG 相关的 HLA 具体是哪个基因在起作用一直存在争议。而基因的低表达、环境因素包括病原体接触、性激素、生活习惯等均对 MG 相关的 HLA 易感基因产生影响,对于 HLA 与 MG 的相关性有两种观点,一种认为相关的 HLA 等位基因或单倍型本身就是具有致病作用的基因;另一种认为 HLA 仅是一种遗传标志,而真正具有致病作用的基因是相关等位基因与单倍型相邻并与其紧密连锁。

许多研究证实,HLA - II 类基因尤其是 DR 和 DQ 基因与多种自身免疫性疾病相关,如 1 型糖尿病、Grave's 病、强直性脊柱炎、银屑病、克罗恩病、多发性硬化等。与疾病相关的各种 HLA 等位基因中,有些为疾病的易感基因,另外一些则起到保护作用,但还有一些等位基因既是某疾病的易感基因同时又是另一种疾病的保护基因。某些 HLA 等位基因在不同人种中也表现出此特点,既是易感基因也是保护基因。尽管具体机制不明,但一系列动物模型研究证实了 HLA 等位基因与 MG 相关,MHC II 类分子的缺乏对 MG 动物模型 - 实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)的发病十分关键。MHC II 类分子缺陷小鼠 EAMG 发生率为 0(对照组 MG 发生率为 53%),AChR 抗体水平较低,在体外淋巴细胞特异性增殖反应也有显著的抑制作用。

表 2 HLA - II 类基因与 MG 关系

MG 特点分类	HLA 位点	HLA 等位基因	人口学特点	n	引用文献
MuSK - Ab(+)	HLA - DRB1	DRB1 * 14	土耳其	48	[18]
-		DRB1 * 16	土耳其	48	[18]
-		DRB1 * 03 [#]	土耳其	48	[18]
-	HLA - DQB1	DQB1 * 05	北欧	31	[11]
-	HLA - DRB1	DRB1 * 13 [#]	北欧	31	[11]
AchR - Ab(+)	HLA - DRB1	DRB1 * 08 [#]	中国北方汉人	44	[20]
AchR - Ab(+) and LOMG	HLA - DQB1	DQB1 * 0502	意大利	37	[12]
-	HLA - DRB1	DRB1 * 16	意大利	37	[12]
AchR - Ab(-)	HLA - DRB1	DRB1 * 09	中国北方汉人	30	[20]
-	HLA - DQA1	DQA1 * 0101/2	伊朗	104	[13]
-	HLA - DQB1	DQB1 * 0502	伊朗	104	[13]
-	HLA - DRB1	DRB1 * 0403	中国广东	104	[7]
-	HLA - DRB1	DRB1 * 0901	中国广东	104	[7]
OMG	HLA - DRB1	DRB1 * 09	中国北方汉人	34	[20]
-		DRB1 * 12 [#]	中国北方汉人	34	[20]
家族性 OMG	HLA - DQA1	DQA1 * 0301	中国北方汉人	4	[16]
EOMG	HLA - DRB1	DRB1 * 09	中国北方汉人	52	[15]
-		DRB1 * 08 [#]	中国北方汉人	52	[15]
-		DRB1 * 03	突尼斯人	104	[17]
-	HLA - DQB1	DQB1 * 02	突尼斯人	104	[17]
41 ~ 59 岁之间 MG	HLA - DRB1	DRB1 * 1301 [#]	挪威	339	[19]
LOMG	HLA - DRB1	DRB1 * 04	突尼斯人	18	[17]
-	HLA - DQB1	DQB1 * 0302	突尼斯人	18	[17]
-	HLA - DRB1	DRB1 * 07	中国北方汉人	39	[15]
-		DRB1 * 1501	挪威	99	[19]
EOMG 女性	HLA - DQB1	DQB1 * 0503	美国	44	[2]
-		DQB1 * 0604	美国	44	[2]
-		DQB1 * 0402	美国	44	[2]
EOMG + 胸腺增生	HLA - DRB1	DRB1 * 07 [#]	北欧	649	[4]
-		DRB1 * 16	北欧	649	[4]
MG	HLA - DQB1	DQB1 * 0601 [#]	中国北方汉人	84	[15]
-	HLA - DQA1	DQA1 * 0302	中国南方汉人	205	[14]
-	HLA - DQB1	DQB1 * 030302	中国南方汉人	205	[14]
-	HLA - DPB1	DPB1 * 0402	英国	48	[21]
-	HLA - DPB1	DPB1 * 0402 [#]	中国	59	[22]
-		DPB1 * 1901	中国	59	[22]

[#]与 MG 呈负相关,数据来源于 Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>,截止至 2014 年 7 月)

既往许多研究者对 HLA 分子与 MG 的相关临床研究显示,中国汉人的 MG 患者的临床特点有别于其他人种,但是 HLA 基因多态性与中国汉人 MG 的相关性尚不清楚,这种关联性可由临床类型、种族、发病年龄、性别、胸腺组织病理等的不同而异。在不同人群研究中通过病例对照方法对比某些特定的基因及其产物的频率,找出遗传因素差异来识别致病基因、明确发病机制尤为重要。这也是目前和将来 HLA 的研究方向。虽然大量的研究已证实 MG 与 HLA 相关,但仍需进一步研究,从遗传学和分子免疫方面解释 MG 的发病机制尚不完善,但可以为临床治疗提供理论依据,为探讨 MG 个体化的药物治疗提供新靶

点。

参考文献

1

Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, *et al.* HLA class II allele analysis in MuSK - positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5 [J]. Neurology,2009,72(2) : 195 - 197

2

Deitiker PR, Oshima M, Smith RG, *et al.* Association with HLA DQ of early onset myasthenia gravis in Southeast Texas region of the United States[J]. Int J Immunogenet, 2011, 38(1) : 55 - 62

3

Fang F, Sveinsson O, Thormar G, *et al.* The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population - based study[J]. J Intern Med, 2014,Epub ahead of print

4

Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, *et al.* Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro - - > Ala change in TNIP1 and to human leu-

- kocyte antigen - B * 08[J]. Ann Neurol, 2012, 72(6): 927 - 935
- 5 Hajeer AH, Sawidan FA, Bohlega S, *et al.* HLA class I and class II polymorphisms in Saudi patients with myasthenia gravis[J]. Int J Immunogenet, 2009, 36(3): 169 - 172
 - 6 Vandiedonck C, Raffoux C, Eymard B, *et al.* Association of HLA - A in autoimmune myasthenia gravis with thymoma[J]. J Neuroimmunol, 2009, 210(1 - 2): 120 - 123
 - 7 Feng HY, Luo M, Liu WB, *et al.* Correlation study between Chinese myasthenia gravis patients from Guangdong province and the polymorphism of HLA immunogene[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91(17): 1153 - 1156
 - 8 曲媛, 谢琰臣, 孙亮, 等. 重症肌无力患者 HLA - B 易感基因研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(6): 415 - 419
 - 9 Rioux JD, Goyette P, Vyse TJ, *et al.* Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune - mediated diseases[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(44): 18680 - 18685
 - 10 Evoli A, Bianchi MR, Riso R, *et al.* Response to therapy in myasthenia gravis with anti - MuSK antibodies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132: 76 - 83
 - 11 Nikolic AV, Andric ZP, Simonovic RB, *et al.* High frequency of DQB1 * 05 and absolute absence of DRB1 * 13 in muscle - specific tyrosine kinase positive myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(1): 59 - 63
 - 12 Testi M, Terracciano C, Guagnano A, *et al.* Association of HLA - DQB1 * 05:02 and DRB1 * 16 alleles with late - onset, nonthymomatous, AChR - Ab - positive myasthenia Gravis[J]. Autoimmune Dis, 2012, 2012: 541760
 - 13 Yousefipour GA, Salami Z, Farjadian S. Association of HLA - DQA1 * 0101/2 and DQB1 * 0502 with myasthenia gravis in southern Iranian patients[J]. Iran J Immunol, 2009, 6(2): 99 - 102
 - 14 Zhu WH, Lu JH, Lin J, *et al.* HLA - DQA1 * 03:02/DQB1 * 03:03:02 is strongly associated with susceptibility to childhood - onset ocular myasthenia gravis in Southern Han Chinese[J]. J Neuroimmunol, 2012, 247(1 - 2): 81 - 85
 - 15 Yang H, Hao J, Peng X, *et al.* The association of HLA - DQA1 * 0401 and DQB1 * 0604 with thymomatous myasthenia gravis in northern Chinese patients[J]. J Neurol Sci, 2012, 312(1 - 2): 57 - 61
 - 16 Chen Y, Wang W, Wei D, *et al.* Three cases of myasthenia gravis from one family with variations in clinical features and serum antibodies[J]. Neuromuscul Disord, 2012, 22(3): 286 - 288
 - 17 Fekih - Mrissa N, Klai S, Zaouali J, *et al.* Association of HLA - DR/DQ polymorphism with myasthenia gravis in Tunisian patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(1): 32 - 36
 - 18 Alahgholi - Hajibehzad M, Yilmaz V, Gulsen - Parman Y, *et al.* Association of HLA - DRB1 * 14, - DRB1 * 16 and - DQB1 * 05 with MuSK - myasthenia gravis in patients from Turkey[J]. Hum Immunol, 2013, 74(12): 1633 - 1635
 - 19 Maniaol AH, Elsaïs A, Lorentzen AR, *et al.* Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1 * 15:01 in the Norwegian population[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36603
 - 20 Xie YC, Qu Y, Sun L, *et al.* Association between HLA - DRB1 and myasthenia gravis in a northern Han Chinese population[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(11): 1524 - 1527

(收稿日期:2014 - 09 - 25)

(修回日期:2014 - 10 - 20)

(上接第 96 页)

- 4 中华医学会重症医学分会. 低血容量休克复苏指南(2007)[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(8): 581 - 587
- 5 Harr JN, Moore EE, Johnson J, *et al.* Antiplatelet therapy is associated with decreased transfusion - associated risk of lung dysfunction, multiple organ failure, and mortality in trauma patients[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 399 - 404
- 6 Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, *et al.* Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 589 - 597
- 7 Backer DD, Biston P, Devriendt J, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock[J]. N Engl J Med, 2010, 362(43): 779 - 789
- 8 Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, *et al.* Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life - threatening hypotension[J]. Crit Care, 2010, 14(4): R142
- 9 Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, *et al.* Portuguese Community - Acquired Sepsis Study Group. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community - Acquired Sepsis Study (SACiUCI study)[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 410 - 416

(收稿日期:2014 - 07 - 28)

(修回日期:2014 - 09 - 28)