

体机制还有待深入研究, 以期对胃癌的诊治提供新的思路与靶点。

参考文献

1 操珍, 苏文. 胃癌相关细胞因子研究进展[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(2):125-131

2 赵志龙, 张丽芳, 张佳, 等. Shh 与 MMP2 在人食管鳞癌组织中的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(7):1008-1011

3 冯宁, 伍晓汀, 高海德, 等. 胃癌组织中 E-钙黏蛋白、MMP-2 蛋白和 MMP-9 蛋白的表达及意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 27(12):21-22

4 陈陆霞, 张诗武, 孙保存, 等. MMP-2、MMP-9 的表达与脉络膜黑色素瘤微血管密度及肿瘤转移的关系[J]. 眼科新进展, 2007, 27(8):565-567

5 冯亚光, 魏正强. Shh、Gli1、Foxm1 蛋白在胃癌中的表达及临床意义[J]. 广东医学, 2011, 32(19):2536-2538

6 欧阳小波, 王立. Hedgehog 信号通路在肿瘤侵袭转移作用的研究进展[J]. 肿瘤, 2011, 31(2):173-177

7 李韵秋, 匡志鹏, 吴继宁, 等. Hedgehog 信号通路分子 Shh、Ptch 和 Smo 在化学诱导小鼠肝癌模型过程中的动态表达[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(5):65-69

8 Chen JS, Huang XH, Wang Q, et al. Sonic hedgehog signaling pathway induces cell migration and invasion through focal adhesion kinase/AKT signaling - mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP) - 2 and MMP - 9 in liver cancer[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(1):9-10

9 欧阳小波, 郝亚琴, 王立. Hedgehog 信号通路阻断对人胃癌细胞 SGC-7901 侵袭和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(8):935-938

10 虞玲华, 殷新光, 邬万新, 等. 胆囊癌中 Hedgehog 信号通路效应蛋白的表达及临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(12):968-969

11 欧阳小波, 郝亚琴, 王立. Shh、Gli1 和 MMP-9 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(9):1098-1101

12 Zhang DY, Wang J, Zhang GQ, et al. Correlations of MMP-2 and TIMP-2 gene polymorphisms with the risk and prognosis of gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):20391

13 Che YL, Luo SJ, Li G, et al. The C3G/Rap1 pathway promotes secretion of MMP-2 and MMP-9 and is involved in serous ovarian cancer metastasis[J]. Cancer Letters, 2015, 359(2):241-249

14 Li W, Li S, Deng L, et al. Decreased MT1-MMP in gastric cancer suppressed cell migration and invasion via regulating MMPs and EMT[J]. Tumor Biol, 2015, 36(9):6883-6889

15 Donizy P, Rudno-Rudzinska J, Kaczorowski M, et al. Disrupted balance of MMPs/TIMPs in gastric carcinogenesis - paradoxical low MMP-2 expression in tumor and stromal compartments as a potential marker of unfavorable outcome[J]. Cancer Investigation, 2015, 33(7):286

(收稿日期:2017-11-01)

(修回日期:2017-11-14)

CBP 治疗对重症脓毒症患者外周血单核细胞 mCD14 的影响

李智鑫 应利君 金烈洲 吕铁 严一核

摘要 **目的** 探讨连续性血液滤过技术(CBP)治疗对重症脓毒症患者外周血单核细胞 mCD14 的影响及其治疗脓毒症的机制。**方法** 将笔者医院重症医学科收治的 60 例重症脓症患者分为 CBP 组及非 CBP 组。在两组患者治疗过程的 0、12、24、48、72h 时相点, 留取外周血标本, 检测其 mCD14 及白细胞弹性蛋白酶表达量的变化。将治疗 24h 后的两组患者分离出外周血单核细胞, 并于体外培养, 以 LPS 刺激后, 在 4、8、12、24、48h 时相点检测单核细胞中 mCD14 表达量的变化; 同时用 ELISA 法检测单核细胞培养液中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平。**结果** 随着治疗的进行, CBP 组白细胞弹性蛋白酶水平较非 CBP 组下调更显著, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而 CBP 组 mCD14 水平较非 CBP 组上调亦更显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CBP 组在孵育前及孵育后 4、8h 时相点 mCD14 水平明显高于同时相的脓毒症组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其单核细胞接受 LPS 再刺激后对炎性反应能力也较脓毒症组强。**结论** CBP 治疗可通过高效清除循环中的炎性因子及白细胞弹性蛋白酶, 使 mCD14 水平上调, 使部分免疫细胞免疫功能得到一定的恢复, 从而改善机体内环境, 参与重建机体免疫内稳状态。

关键词 重症脓毒症 连续性血液滤过 mCD14 白细胞弹性蛋白酶

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015ZDA030)

作者单位:312000 绍兴市人民医院重症医学科

通讯作者:应利君, 主任医师, 电子信箱:ylingj6666@163.com

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.021

Effect of Continuous Hemofiltration on Peripheral Blood Monocyte Surface mCD14 in Patients with Traumatic Sepsis. Li Zhixin, Ying Li-

jun, Jin Liezhou, et al. Intensive Care Unit, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To investigate the effect of continuous hemofiltration (CBP) on peripheral blood mononuclear cells (mCD14) in sepsis patients and the mechanism of treatment of sepsis. **Methods** Sixty patients with severe post-traumatic sepsis were divided into CBP group and non-CBP group. In the two groups of patients during the treatment of 0, 12, 24, 48, 72h, leaving peripheral blood samples, and the changes of mCD14 and leukocyte elastase expression were detected. The peripheral blood mononuclear cells were isolated from the two groups after 24h of treatment and cultured in vitro. The changes of mCD14 expression in mononuclear cells were measured at 4, 8, 12, 24 and 48h after stimulation with LPS. The levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 in mononuclear cells were detected by ELISA. **Results** The level of leukocyte elastase in CBP group was significantly lower than that in non-CBP group ($P < 0.05$), and the level of mCD14 in CBP group was more significant than that in non-CBP group ($P < 0.05$). The level of mCD14 in CBP group before and after incubation was significantly higher than that of sepsis group at 4, 8h after incubation ($P < 0.05$) and the ability of monocyte to respond to inflammation after LPS stimulation was also stronger than that of sepsis group. **Conclusion** CBP treatment can be achieved through efficient removal of circulating inflammatory factors and white blood cell elastase, mCD14 levels up, resulting in part of the immune cell immune function to be a certain recovery, thereby improving the body's environment involved in the reconstruction of the immune state of the state.

Key words Traumatic sepsis; Continuous hemofiltration; mCD14; Leukocyte elastase

重症脓毒症患者机体处于免疫功能紊乱状态中,其促炎/抗炎反应同时存在,二者的强弱处于不断变化之中,无论是过度炎症反应还是过度免疫抑制都会给机体造成严重损害^[1]。如何平衡机体促炎和抗炎作用,使机体免疫功能得到一定的恢复从而改善脓毒症患者的预后是目前研究的焦点。有研究者提出CPB可能参与重建脓毒症患者机体免疫内稳状态,近年来许多相关研究也证实了这一点^[2]。但是CPB参与重建机体免疫内稳状态的机制,却一直未明确。单核细胞mCD14是一种细菌细胞壁碎片识别受体,直接参与了对细菌病原体的免疫反应,其存在标志着单核细胞的成熟^[3,4]。研究表明,所有脓毒症患者mCD14表达都有所减少,并与疾病严重程度相关^[5]。本研究以mCD14作为切入点,一方面探讨其在创伤脓毒症患者免疫功能紊乱状态中发挥的作用,另一方面阐明连续性血液滤过技术(CBP)治疗脓毒症的可能的机制。

资料与方法

1. 一般资料

(1)研究对象:选择2015年6月~2017年6月入住绍兴市人民医院重症医学科符合纳入标准的严重脓毒症患者60例(其中呼吸道感染38例,腹腔感染11例,泌尿道感染6例,消化道感染3例,皮肤软组织感染2例,其中男性39例,女性21例;患者年龄16~73岁,平均年龄45.37岁),其中30例在常规的抗感染、脏器功能保护、维持水电解质酸碱平衡、营养

支持及其他对症支持治疗基础上同意接受连续性血液滤过治疗,分入CBP组(使用美国Baxter BM 25机器,置换量4L/h,置换液为南京军区总医院配方,滤器为AN69膜,24h更换1次,持续72h以上);剩余30例因某些原因未能行CBP治疗而其余治疗措施相同的严重脓毒症患者分入非CBP组。所有患者入科后皆签订知情同意书,经医院伦理委员会伦理学讨论通过。1)纳入标准:符合严重脓毒症诊断标准:①明确的临床感染证据;②体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ 或 $< 35.6^{\circ}\text{C}$;③心率 > 90 次/分;呼吸频率 > 20 次/分或需要机械通气;④顽固性低血压;⑤12h内出现至少以下1个脏器功能不全表现:神志改变;动脉缺氧($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 280$);乳酸高于正常水平或代酸;少尿[尿量 $< 0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$];DIC表现。严重脓毒症指脓毒症患者存在1个或1个以上器官功能障碍。2)排除标准(符合以下之一者):患者年龄 > 80 岁、慢性肝肾衰竭、使用免疫抑制剂、肿瘤晚期患者;治疗不足72h、死亡或出院的患者。

(2)研究方法:30例严重脓毒症患者在早期液体复苏、抗感染、维持水电解质酸碱平衡、脏器支持等综合治疗措施基础上,辅以CBP治疗,在CBP治疗不同时相时,留取外周血标本,采用流式细胞术对外周血单核细胞膜表面mCD14进行检测,采用ELISA法检测外周血清中白细胞弹性蛋白酶水平。另30例患者为与CBP组配对的性别相同,年龄和APACHE II评分相近,因经济原因未能行CBP治疗而其余治疗措

施相同的脓毒症患者作为对照组,与CBP组在相同时相抽血予同样操作。并在CBP治疗24h后分离两组患者外周血单核细胞,在体外培养,以革兰阴性菌表面的脂多糖(LPS)刺激,在不同时相检测单核细胞表面mCD14表达的变化,ELISA法检测单核细胞培养液TNF- α 、IL-6和IL-10细胞因子水平。

2. 实验方法:(1)标本采集及mCD14的检测:两组患者在治疗第0、12、24、48、72h时相点,采集2ml外周静脉血枸橼酸钠抗凝;取50 μ l全血与10 μ l CD14单克隆抗体混匀孵育(美国BD公司),室温下避光静置15min,加入溶血素1ml(美国BD公司),室温下避光静置10min,1000r/min离心5min,去上清,加入PBS,1000r/min离心5min,去上清,加入1ml PBS待测。用流式细胞仪(美国Bio-Rad公司)收集样本并分析数据,每个样本收集有核细胞10000个,统计其中有核细胞中CD14表达的百分率、CD14阳性细胞及CD14平均荧光强度(CD14MFI)(用Cellquest软件进行数据分析),并根据公式CD14% \times CD14MFI \times WBC/10000计算出CD14指数(CD14IND);CD14指数:反映的是每单位外周血单核细胞膜表面分子CD14相对总数。(2)白细胞弹性蛋白酶水平的检测:两组患者在治疗第0、12、24、48、72h时相点,采集2ml外周静脉血枸橼酸钠抗凝,4 $^{\circ}$ C、3000r/min,离心

5min收集上清液保存于-80 $^{\circ}$ C备用。待标本采集完全,采用酶联免疫吸附双抗体夹心原理(ELISA)测定白细胞弹性蛋白酶水平,所需试剂盒均购自美国R&D公司,所有实验操作严格按照试剂盒内说明书进行,检测由绍兴市人民医院生化实验室完成。(3)单核细胞的体外培养:治疗24h后的两组患者,各抽静脉血4ml枸橼酸钠抗凝,分离出单核细胞,用含10%胎牛血清RPMI1640作为培养基,将各组细胞调整至相同浓度,以LPS(10 μ g/ml)刺激后于37 $^{\circ}$ C、5%CO $_2$ 孵育箱中培养,在4、8、12、24、48h时相点从相应培养皿中收集单核细胞,并检测其中mCD14水平;同时以ELISA法检测细胞培养液中TNF- α 、IL-6和IL-10水平。

3. 统计学方法:采用SPSS 18.0统计学软件进行统计分析,数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量数据的方差分析及单因素方差分析处理数据,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般情况:两组患者入科时年龄、性别构成、APCTCH II评分之间差异无统计学意义($P > 0.05$),CBP组患者ICU住院天数时间及28天死亡例数明显小于非CBP组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男性/女性)	APCTCH II评分	ICU住院时间(天)	28天死亡例数
CBP组	30	45.42 \pm 8.47	20/11	21.43 \pm 5.61	8.3 \pm 3.9*	2
非CBP组	30	45.26 \pm 8.24	19/10	20.93 \pm 5.22	15.5 \pm 7.4	7

与非CBP组比较,* $P < 0.05$

2. 两组患者治疗过程中外周血单核细胞mCD14水平的变化:两组患者治疗前,mCD14的水平都较低,随着治疗的进行,CBP组患者mCD14水平较治疗前都有明显上调($F = 7.683, P < 0.05$),特别是治疗的48h时相点,CBP组较治疗前有较大幅度的上调,而非CBP组患者随着治疗的进行,mCD14水平较治疗前只有小幅度上调;且CBP组在治疗后的各个时相点mCD14水平均小于非CBP组($F = 11.572, P < 0.01$,图1)。

3. 两组患者治疗过程中外周血弹性蛋白酶水平的变化:两组患者治疗前,弹性蛋白酶水平都较高,随着治疗的进行,CBP组患者弹性蛋白酶水平较治疗前都有明显下调($F = 14.620, P < 0.01$),特别是在最初的12h及24h时相点,随着CBP的治疗,CBP组弹性蛋白酶水平较治疗前有较大幅度的下调,而非CBP

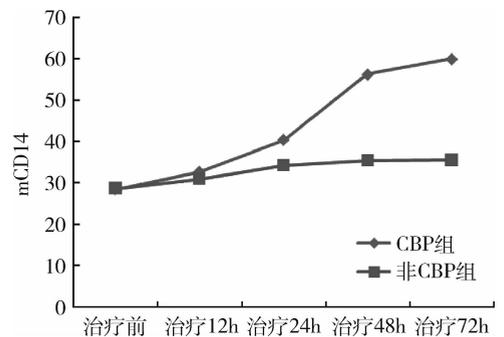


图1 两组患者治疗过程中外周血单核细胞mCD14水平的比较

组患者随着治疗的进行,在12、24h时相点弹性蛋白酶水平较治疗前无明显变化,48h始较治疗前有小幅度下调;且CBP组在治疗后的各个时相点弹性蛋白酶水平均小于非CBP组($F = 18.761, P < 0.01$,图2)。

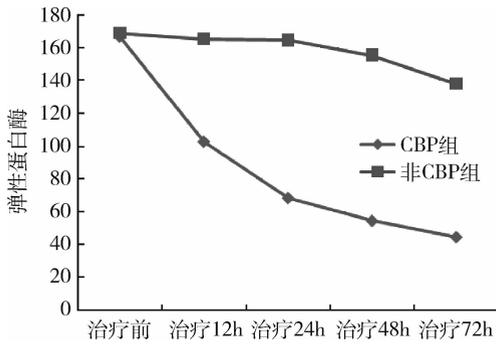


图 2 两组患者治疗过程中外周血弹性蛋白酶水平的比较

表 2 两组患者体外培养的单核细胞分泌功能的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	项目	4h	8h	12h	24h	48h
CBP 组	TNF- α	44.57 \pm 16.84*	68.71 \pm 26.86*	91.86 \pm 32.38*	84.37 \pm 30.68*	80.64 \pm 29.90*
	IL-6	32.66 \pm 18.36#	60.97 \pm 24.80#	77.30 \pm 28.22#	67.83 \pm 22.50#	64.40 \pm 18.73#
	IL-10	41.17 \pm 20.16	78.55 \pm 29.62	89.75 \pm 36.76	95.98 \pm 37.65	99.40 \pm 37.88
非 CBP 组	TNF- α	25.45 \pm 14.72*	46.70 \pm 21.85*	42.86 \pm 23.27*	42.75 \pm 23.60*	41.76 \pm 23.04*
	IL-6	11.84 \pm 6.22#	38.46 \pm 13.07#	35.45 \pm 11.41#	25.63 \pm 9.55#	21.48 \pm 8.49#
	IL-10	42.51 \pm 20.28	81.94 \pm 30.75	92.80 \pm 35.52	94.62 \pm 36.56	98.58 \pm 37.20

两组各时相点组间比较, * $P < 0.05$; 两组各时相点组内比较, * $P < 0.05$; 两组各时相点组间比较, # $P < 0.05$; 两组各时相点组内比较, # $P < 0.05$

5. 两组患者体外培养的外周血单核细胞 mCD14 水平的变化: CBP 组体外培养的单核细胞在 LPS 刺激下, mCD14 水平较孵育前明显下降, 24h 出现衰减, 考虑为单核细胞凋亡所致, 48h 后检测不出 mCD14 的表达; 而非 CBP 组体外培养的单核细胞

4. 两组患者体外培养的单核细胞分泌功能的变化: CBP 组外周血单核细胞在 LPS 刺激下, TNF- α 、IL-6 分泌持续升高, 在 12h 时相点分泌达高峰, 此后呈现下降趋势; 非 CBP 组 TNF- α 、IL-6 分泌水平在 8h 时相点即达高峰, 此后也呈现下降趋势; 且在细胞孵育的各个时相点, CBP 组 TNF- α 、IL-6 的分泌水平皆明显高于非 CBP 组 ($P < 0.05$)。两组细胞在 LPS 刺激下 IL-10 分泌水平在各时相点都处于高水平状态, 在各个时相点两组细胞间 IL-10 分泌水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

mCD14 水平较孵育前也有所下降, 但下降幅度明显小于 CBP 组, 且在孵育 12h 即出现衰减, 24h 后检测不出 mCD14 的表达; CBP 组在孵育前及孵育后 4、8h 时相点 mCD14 水平明显高于同时相的非 CBP 组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 两组患者体外培养的外周血单核细胞 mCD14 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	项目	孵育前	孵育 4h	孵育 8h	孵育 12h	孵育 24h	孵育 48h
CBP 组	mCD14	56.20 \pm 11.85	52.84 \pm 10.27	41.32 \pm 8.62	32.20 \pm 6.85	9.95 \pm 3.51	0
非 CBP 组	mCD14	35.40 \pm 7.63*	34.57 \pm 7.44*	30.27 \pm 6.58*	5.40 \pm 2.63	0	0

与 CBP 组比较, * $P < 0.05$

讨 论

在脓毒症的发病过程中, 单核-吞噬细胞是宿主防御各种微生物入侵的核心因素^[5]。它们在免疫反应中将入侵的病原微生物抗原递呈给 T 淋巴细胞, 通过产生的各种细胞因子启动和调节细胞和体液免疫反应。单核细胞 CD14 是一种细菌细胞壁碎片识别受体, 以两种形式存在, 一种以单核细胞膜表面分子形式存在 (mCD14); 另一种以可溶形式游离在血清中 (sCD14), 其不仅是成熟单核细胞的标志, 在对细菌病原体的免疫反应中也起到重要作用^[3,4]。LPS 首先与血清的 LPS 结合蛋白结合, 然后再结合于细胞表面的 mCD14 分子, LPS-LBP-mCD14 三体复合物

形式活化 TIR4 信号转导。其信号转导可以通过激活 TRAF-6 和 IRAK-1 两种蛋白激酶诱导 NF- κ B 激活而起动炎症因子的瀑布反应。而 sCD14 则可以通过中和循环脂多糖来清除内毒素^[6-8]。研究表明, CD14 表达水平在所有脓毒症患者中都有所减少, 且疾病越重, 表达水平越低^[5]。Kitchens 等^[8]报道, mCD14 水平越低, 脓毒症患者的死亡风险越大; 这是由于白细胞弹性蛋白酶可将 mCD14 从单核细胞表面分离开来, 成为 sCD14, 因而 mCD14 数量减少, 使单核细胞免疫反应能力大大削弱^[9,10]。

人白细胞弹性蛋白酶 (human leukocyte elastase, HLE), 是多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte,

PMNL)因受炎性刺激而释放出的一种破坏性丝氨酸蛋白酶,细胞因子、内毒素、血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)等可激活 HLE 的释放^[11,12]。其可导致严重的组织损伤,与多种疾病的发生和发展有密切的联系,如肺气肿、慢性阻塞性肺病、急性肺损伤、癌症、脓毒症、胰腺炎和类风湿关节炎等^[13,14]。本研究中,入选患者皆为严重脓毒症患者,外周血循环中含有大量细胞因子、内毒素、血小板活化因子等,所以无论是 CBP 组还是非 CBP 组,其白细胞弹性蛋白酶都处于较高水平,但是随着治疗的进行,CBP 组因为其超滤和吸附作用,使循环中炎性因子(如 TNF- α 、IL-6 等)、促炎介质(如 LPS、病原微生物等)迅速减少,使白细胞弹性蛋白酶释放减少,且 CBP 治疗对白细胞弹性蛋白酶也有直接清除作用,从而使单核细胞表面分离的 mCD14 减少,因而随着 CBP 治疗的进行,其单核细胞表面 mCD14 水平也逐渐上升;而非 CBP 组炎性因子及促炎介质清除率明显低于 CBP 组,白细胞弹性蛋白酶较治疗前只有小幅度下降,明显低于同时相的 CBP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其 mCD14 水平也只有小幅度上升,上升幅度明显小于同时相的 CBP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

内毒素耐受作用是指机体免疫细胞如单核细胞等,初次接受内毒素刺激后,再次接受内毒素刺激,其炎性反应能力较前次明显降低。研究证实,CPB 可能参与重建机体免疫内稳状态^[15,16]。但是其参与重建机体免疫内稳状态的机制,却一直未得到证实。本研究通过观察两组患者治疗 24h 后体外孵育的单核细胞在 LPS 刺激下炎性介质的变化及 mCD14 水平的变化发现,两组患者抗炎因子 IL-10 水平很快达到并维持在较高水平,这可能跟患者都为严重脓毒症,都处于免疫抑制状态相关。CBP 组患者于各个时相点释放的炎性因子 TNF- α 、IL-6 均明显高于非 CBP 组($P < 0.05$),且 CBP 组释放炎性因子在 12h 时相点达高峰,而非 CBP 组在释放的高峰出现在 8h 时相点;提示 CBP 组孵育的单核细胞再次受到 LPS 刺激时,其抗炎反应能力明显强于非 CBP 组;进一步检测单核细胞 mCD14 水平,笔者发现,在孵育前及孵育后 4、8h 时相点,CBP 组 mCD14 水平明显高于同时相的非 CBP 组($P < 0.05$),提示 CBP 治疗可以通过清除严重脓毒症患者外周血炎性因子、促炎介质及直接或间接降低白细胞弹性蛋白酶水平,使其单核细胞 mCD14 水平上升,当机体再次受到外界刺激时,其抗

炎反应能力明显强于未接受 CBP 治疗患者,这也许是 CBP 参与重建机体免疫内稳状态的机制之一。

参考文献

- 1 李成荣. 脓毒症免疫功能紊乱机制研究概况[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(12): 885-887
- 2 Danielson D, West MA. Recent developments in clinical management of surgical sepsis[J]. *Curt Opin Crit Care*, 2001, 7(4): 367-370
- 3 邱莲女, 余勤华, 于君德, 等. CD14⁺ HLA-DR^{low} - 预测急性胰腺炎严重程度的作用研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 8(34): 620-623
- 4 黄乐乐, 陶晓根, 王锦权, 等. 精氨酸对脓毒症患者 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 表达的影响[J]. 中国急救医学, 2014, 34(5): 388-391
- 5 齐曼, 夏成青, 李文雄, 等. 外周血单核细胞膜 CD14 表达预测脓毒症患者预后的研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(8): 1993-1997
- 6 姜琴, 付玉梅, 侯林义, 等. 抗 CD14 单克隆抗体对脓毒症大鼠肺组织趋化因子和可溶性细胞间黏附因子-1 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(21): 3203-3209
- 7 侯林义, 张紫琦, 张继峰, 等. 抗 CD14 单克隆抗体对脓毒症急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞内 NF- κ B(p65) 影响的研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(11): 2159-2163
- 8 Kitchens RL, Thompson PA, Viriyakosol S, et al. Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(2): 485-493
- 9 Aalto H, Takala A, Kautiainen H, et al. Monocyte CD14 and soluble-CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection[J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39(9): 596-603
- 10 王雯, 王东, 方明明, 等. 脂多糖作用巨噬细胞表面 TLR4/CD14/MD-2 受体复合物表达的变化[J]. 空军医学杂志, 2015, 31(1): 29-31
- 11 魏亚闪. 微生物来源的人白细胞弹性蛋白酶抑制剂 NO1WA-735E[J]. 河北师范大学学报, 2007, 31(6): 659-700
- 12 Karin S. Optimisation of a human neutrophil elastase assay and investigation of the effect of sesquiterpene lactones[J]. *Biologicals*, 2005, 33(11): 175-184
- 13 Vijay A. Human leukocyte elastase counteracts matrix metalloproteinase-7 induced apoptosis resistance of tumor cells[J]. *Cancer Lett*, 2008, 268(22): 331-339
- 14 Peter AH. Human neutrophil elastase: mediator and therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Int J Biochem Cell B*, 2008, 40(5): 1095-1100
- 15 茅尧生, 李智鑫, 吕铁. 血液净化治疗对严重脓毒症患者 miRNA-146a 及炎症介质的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 17(9): 68-73
- 16 李智鑫, 茅尧生, 孟东亮. 高通量连续性血液滤过技术对脓毒症患者外周血单个核细胞 miRNA-146a 表达的影响[J]. 中国急救医学, 2012, 32(6): 497-501

(收稿日期: 2017-10-22)

(修回日期: 2017-11-10)