文章编号:1000-5404(2013)02-0091-04

专家述评

脓毒症治疗
——挑战与机遇并存



周 红[1],刘 鑫[2],郑 江[2] (400038 重庆,第三军医大学:医学检验系暨药学院药理学教研室[1],西南医院综合实验研究中心[2])

[关键词] 脓毒症;治疗;新药研究
[中图法分类号] R631 [文献标志码] A

Sepsis treatment——Challenge and chance

Zhou Hong[1], Liu Xin[2], Zheng Jiang[2] ([1]Department of Pharmacology, College of Pharmacy, [2]Medical Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Sepsis-related organ dysfunction and shock are primary causes of death in critical illness, which is triggered by pathogen associated molecules patterns (PAMPs) and progresses into life threatening stages as a result of systemic dysfunction in inflammatory reactions, coagulation cascades and immune responses. Advances in our understanding of pathogenesis in sepsis prompt different kinds of anti-sepsis strategies. Unfortunately, there is no specific agent for sepsis except for recombinant human activated protein C, which is withdrawn because of its severe adverse effects. Therefore, it is significant to reevaluate the drugs in clinic and reconsider the strategies in preclinical or clinical studies. Herein, we discuss the therapeutic approaches for sepsis that affect different stages of sepsis progression, their efficacy in treating sepsis, and possible fields for discovering new agents for sepsis treatment.

[**Key words**] sepsis; drugs; pathogen associated molecules patterns

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30973545). Corresponding author: Zhou Hong, Tel: 86-23-68771246, E-mail: zhouh64@163.com

脓毒症(sepsis)是由感染因素导致的全身炎症反应综合征,是严重创(烧、战)伤、休克、感染、内/外科重症患者常见的并发症,进一步发展可导致脓毒症休克(septic shock)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),是临床危重患者的最主要死亡原因之一。虽然现代救治技术有了长足进展,但脓毒症患者的死亡率并未进一步降低。因此,脓毒症治疗已成为现代危重病医学面临的突出难题。为此,全球脓毒症联盟将 2012 年 9 月 13 日定为首个世界脓毒症日,以唤起世界对脓毒症的重视[1]。

目前脓毒症的临床治疗为综合治疗,缺乏特异的治疗药物,国际上唯一一个以脓毒症为适应证的药物——重组人活化蛋白 C(human recombinant activated protein C,hrAPC)也因疗效不确切于 2011 年 10 月撤市[2-3]。因此,人们对脓毒症防治措施的研究信心受到极大打击,重新审视现有的临床治疗措施和新药研究状况对深入研究脓毒症发病的病理生理学机制和重拾对脓毒症治疗的信心具有重要意义。

1 脓毒症发病的病理生理学

脓毒症的发生与感染因素或者严重组织损伤诱导的先天

[基金项目] 国家自然科学基金(30973545)
[通信作者] 周 红,女,教授,博士生导师。任中国药理学会理事、中国药理学会化疗药理学委员会副理事长兼秘书长、中国药理学会麻醉药理专业委员会常务委员、中国药理学会生化与分子药理学专业委员会委员、重庆市药学会常务理事、全国学位与研究生教育评估专家、军队药品审评专家、重庆市公共安全技术专家和多家国内杂志常务编委或编委,是 30 余家国内外 SCI 杂志审稿人;主持并完成国家重大新药创制科技重大专项 1 项、国家自然科学基金面上项目 6 项、国家重点基础研究发展计划(973 计划)分课题和重庆市攻关课题、基金重点项目等 20 余项;获得国家科技进步二等奖 1 项(2009 年,第三完成人)、军队科技进步二等奖 1 项(2002 年,第一完成人),获国家发明专利授权 16 项;被评为总后"科技新星",获得总后育才银奖,入选重庆市第二届学术技术带头人,获得重庆市引进高层次人才奖励;主编(副主编)专著 2 部,主编教材 2 部,发表论文 100 余篇,以第一作者和通讯作者在国外 SCI 收录杂志发表论文 24 篇。主要从事抗感染与抗炎药物药理学、抗肿瘤药理学方面的研究,电话:(023)68771246,E-mail:zhouh64@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121127.1729.001.html(2012-11-27)

免疫系统活化、从而导致炎症介质过度释放有关,补体系统的活化和细胞免疫的过度活化是脓毒症的特征。中性粒细胞和巨噬细胞对细胞因子、趋化因子、补体活化产物以及其他介质的反应,可产生更多的次级炎症介质如氧自由基,进一步放大炎症反应、强化炎症程度,引起毛细血管通透性增加、组织水肿、器官损伤,最终引起脓毒症休克甚至死亡。基于上述认识,人们认为在脓毒症的发生、发展过程中,机体调控机制的失调导致失控炎症的发生,最终引起组织器官的损伤[4]。

近年研究发现,先天免疫系统通过模式识别受体(pattern-recognition receptors,PRRs)识别病原体相关分子模式(pathogen associated molecules patterns,PAMPs)如存在于革兰阴性菌膜上的脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)、革兰阳性菌的肽聚糖(peptidoglycan,PGN)、革兰阴性菌和阳性菌共有的基因组 DNA(CpG DNA),从而导致炎症介质的大量释放,诱导炎症风暴(cytokine storm)的产生,但是机体免疫系统随之出现免疫抑制如中性粒细胞麻痹、Th1 细胞向 Th2 细胞的转化、淋巴细胞和树突状细胞凋亡增加[5]。不仅免疫系统参与脓毒症的发生,机体其他多个系统如凝血系统、自主神经系统等均参与脓毒症的发生。由此可见,脓毒症的发生是一个炎症网络系统(inflammatory network)共同作用的结果。

2 脓毒症的治疗措施与现状

2.1 脓毒症临床治疗药物的焦点问题

针对脓毒症治疗的复杂性和各国、各地区治疗中的不规范性,国际上多个组织先后联合发布 2004 版和 2008 版脓毒症治疗指南(Surviving Sepsis Campaign,SSC)。2012 年 2 月 6 日在美国 Houston 危重症年会上对上述指南再次讨论、更新(Update of The Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Pre Phil Dellinger, SSC2012),更新后的 SSC2012 将于近期发布(本文中涉及的 SSC2012 内容为讨论稿中内容,以最后发布稿为准,http://www.survivingsepsis.org/About_the_Campaign/Pages/Campaign-News.aspx)。SSC 治疗指南推荐的脓毒症临床治疗措施包括从源头控制脓毒症病理生理过程的相应措施和支持治疗:从源头控制脓毒症的措施主要为使用有效的抗菌药物控制感染;支持治疗几乎涉及所有的器官或系统,主要包括液体疗法、血管活性药物、呼吸支持、肾替代治疗、抗凝治疗、营养支持、镇静剂/麻醉剂、免疫调节剂等[6]。在这里我们着重讨论抗凝治疗、糖皮质激素和血管活性药物。

2.1.1 抗凝治疗　rhAPC 是国际上唯一一个以脓毒症为适应症上市的药物。活化蛋白 C(activated protein C,APC)是人体本身存在的蛋白质,在维持体内凝血和纤溶反应的平衡中发挥重要作用。由于 APC 的半衰期短、消除快,造成体内的 APC 浓度显著降低,使凝血酶和凝血作用处于"失控"状态,凝血酶和纤维蛋白沉积到小血管中导致氧气输送减少,最后造成组织器官功能低下甚至衰竭。基于上述研究结论,人们认为额外补充 APC 将有助于脓毒症患者凝血和纤溶反应的平衡。据此,有药厂利用基因工程生产了 rhAPC,并于 2001 年在争议中上市。此后,多项大型、多中心临床前瞻性研究并未证实上市前 PROWESS 研究的结论,rhAPC 的疗效并未显著优于安慰剂对照组,严重不良反应——出血在 28 d 的发生率高达 7.3%。因此,rhAPC 于 2011 年 10 月撤市,当然,SSC2012 治疗指南中将剔出此部分内容。针对 rhAPC 的撤市,我们思考在脓毒症发生、发展的病理生理学过程中,某个重要分子甚至"关键"分子其作用究竟如何?对其干预有效吗?从 rhAPC 的研发和临床应用的结局看,似乎我们并未充分认清每个分子在脓毒症中的作用和地位,当然对其干预也难达到"扭转乾坤"的作用。

2.1.2 糖皮质激素　糖皮质激素是临床上广泛用于感染性炎症尤其是脓毒症休克治疗的药物,其作用机制目前认为与抑制机体炎症反应有关。在过去相关教科书中,大剂量糖皮质激素被推荐用于脓毒症休克的治疗。但实际上,关于糖皮质激素的使用剂量自 1992 年以来就存在较大争议,但有价值的文献报道几乎彻底否定大剂量、短疗程的糖皮质激素治疗策略,推荐使用应激剂量。因此,在 SSC2008 治疗指南中,对于成人脓毒症休克,当充分补液和应用血管活性药后血压仍不稳定时,考虑静脉给予氢化可的松(但推荐级别为 2C),而且建议使用氢化可的松而非地塞米松(2B),其剂量应≤300 mg/d(1C)。但最近有文献报告,按照 SSC2008 治疗指南采用小剂量激素进行治疗仍然导致患者死亡率的增加[7]。在 SSC2012 治疗指南讨论稿中,如果通过液体复苏或血管活性药物后血流动力学稳定的患者不需要使用激素,只有当上述措施难以稳定血流动力学指标时才使用激素,可使用氢化可的松的剂量为 200 mg/d(推荐级别仍为 2C)。从上述推荐中,我们不难发现,激素在脓毒症治疗中的地位在逐渐下降,即使要用激素也并非剂量越大、作用越强、作用时间越长的长效地塞米松($t_{1/2}$为 190 min)最好,而是人体内源性的短效氢化可的松($t_{1/2}$为 90 min)更合适,似乎提示我们干预但不是过度地干扰机体内环境对脓毒症的治疗可能更合适。因此,在既往有关糖皮质激素使用剂量的临床试验之后,继续开展糖皮质激素是否需要使用以及使用剂量的临床研究是非常有必要的。

2.1.3 血管活性药物　脓毒症休克患者会出现顽固性低血压,在灌流量正常的情况下需要使用缩血管药物恢复血压。考虑到脓毒症休克的病理生理机制与血管过度收缩有关,因此在过去相关教科书中,首先将扩血管药物而非缩血管药物推荐用于顽固性低血压的治疗。但在 SSC2008 治疗指南中,推荐去甲肾上腺素和多巴胺以维持平均动脉压≥65 mmHg (1C),而不将肾上腺素、去氧肾上腺素或加压素作为首选药物(2C);当去甲肾上腺素和多巴胺不能升高血压时选择肾上腺素(2B),不使用小剂量多巴胺保护肾功能(1A)。在 SSC2012 治疗指南讨论稿中,推荐去甲肾上腺素作为纠正低血压的首选药物(1B);多巴胺不作为首选,而仅当患者心排出量低且心律失常发生风险较低情况下才考虑使用多巴胺(2C)。从上述推荐中,我们不难发现,使用 α 受体激动剂(去甲肾上腺素)作为首选,而非 β 受体激动剂(异丙肾上腺素)或 α、β 受体激动剂(肾上腺素),这是近年来有关血管活性药物在脓毒症休克中应用的一个观念更新。近年研究显示,微循环障碍在脓毒症休克中表现更为严重,虽然有关微循环异常的机制尚不清楚,但血管内皮功能异常和损伤可能是微循环障碍的关键环节。因此,血管活性药物的作用有限,也可理解为何上述推荐级别均未超过 B 级

的理由。鉴于脓毒症休克的复杂性,尤其是微循环障碍发生、发展的复杂性,亟需研制出能够保护或改善血管内皮功能、微循环功能的血管活性药物以提高休克的救治水平。

2.2 脓毒症治疗的新药研究

脓毒症的发生与存在于先天免疫细胞膜上的模式识别受体 Toll 样受体家族(toll-like receptors,TLRs)识别病原分子、激活胞内信号转导途径、诱导单核/吞噬细胞活化、从而导致炎症介质的大量释放有关。基于上述认识,许多学者围绕不同的环节开展脓毒症治疗的新药研究。

2.2.1 针对单一病原分子的新药研究 LPS、PGN、CpG DNA 等能诱导脓毒症的发生,而且相互之间能够互相协同加快并加强脓毒症的炎症反应及其程度,其中 LPS 具有最强的诱导能力。因此,针对病原分子的新药研究主要围绕 LPS 进行。

最早的措施可追溯到上世纪 90 年代初的抗内毒素类脂 A 的单克隆抗体 E5 和 HA-1A,动物实验有良好的效果;HA-1A 曾在欧洲部分国家和日本临床使用,但在美国未能得到 FDA 的通过,由于并未取得临床预期效果,随即从欧洲市场消失。此后,围绕 LPS 介导的信号转导途径开展了杀菌性/通透性增加蛋白(bactericidal/permeability increasing protein,BPI)、LPS 结合蛋白(LPS-binding protein,LBP)、CD14 和其他阳离子多肽的新药研究,均未获得成功。其中,以 BPI 研究最为深入和持久,迄今为止未完全否定,但也未得到肯定[8]。我们课题组也以 LPS 为靶点开展了中药抗脓毒症物质基础的研究,但以单一 LPS 为靶点获得的中药单体也未取得满意结果。

2.2.2 针对模式识别受体的新药研究 TLRs 是识别 LPS、PGN、CpG DNA 等病原分子的识别受体,如 TLR4 识别 LPS、TLR1 和 TLR2 识别 PGN、TLR9 识别 CpG DNA。理论上而言,阻断受体与病原分子结合将阻断 TLRs 介导的细胞信号转导途径及细胞活化。

LPS 核心结构类脂 A(lipid A)的类似物 DY-9973、E5531 和 E5564 均能通过竞争抑制 LPS 和 TLR4 的结合阻断 LPS 介导的细胞活化发挥治疗脓毒症的作用。Ⅱ期临床试验结果显示 E5564 对高风险患者可能有益,但对低风险患者其结果可能正相反;在对 E5564 的Ⅲ期临床试验[9]结果进行分析后,2011 年在日本终止临床试验,其有效性未得到认可。

2.2.3 针对细胞因子的新药研究 炎症风暴是脓毒症的重要特征,过度的炎症介质释放是导致脓毒症的重要原因。因此,在上世纪 90 年代针对 TNF-α、IL-6 等抗体的研究层出不穷,但临床试验的结果显示这些抗体不仅未取得脓毒症治疗效果,反而导致患者死亡率的增加。反思上述实验结果,学者们认为主要是细胞因子的作用非常复杂,相互作用、制衡形成网络(细胞因子网络),单一抑制某一细胞因子不仅无助于提高脓毒症患者的生存率,反而增加死亡率。

但是,基于 TNF-α 是单核细胞释放的最早炎症的细胞因子,可触发其后大量细胞因子的释放,近年来仍然有公司在进行抗 TNF-α 抗体的研究:AZD9773 是用人 TNF-α 免疫得到的抗 TNF-α Fab 片段的多克隆抗体,可与 TNF-α 多个功能域结合,目前处在Ⅱa 临床试验阶段,有可能进入Ⅱb/Ⅲ临床试验阶段,但有效性尚不明确[10]。

2.2.4 针对凝血系统的新药研究 虽然 rhAPC 已撤市,但是活化蛋白 C 在维持体内凝血和纤溶反应的平衡中的重要作用是毋庸置疑的,因此,有研发机构进行重组人可溶性血栓调节素(thrombomodulin,rhsTM, ART-123)的研究。血栓调节素是内皮细胞产生的抗凝血因子,能够促进凝血酶介导的蛋白 C 的活化,但在脓毒症患者中血栓调节素的表达下调,因此推测补充血栓调节素有助于脓毒症的治疗。目前正在美国进行Ⅲ期临床试验[11-12]。

2.2.5 针对免疫系统的免疫调节剂的研究 补体系统在先天免疫系统中发挥重要作用,许多药物研发机构将补体系统作为治疗脓毒症的新方向[13],其中 C1-酯酶抑制剂(C1-esterase inhibitor,C1Inh)是较为成熟的一个。有报道认为,C1Inh 可能并不适合所有患者,部分患者使用 C1Inh 后出现免疫功能抑制,推测免疫功能抑制的原因可能与其不仅调节 C1r 和 C1s 激活的经典补体活化通路有关,而且与其抑制其他补体活化通路有关[14]。

IL-7 分子在重建 T 细胞功能中发挥重要作用,补充 IL-7 对脓毒症动物模型具有保护作用,此外,在体外实验中 IL-7 可增强脓毒症患者 T 细胞的功能[15]。以色列 1 家药物研发公司的 T 细胞辅助受体 CD28 的超抗原拮抗剂 AB103 目前处在Ⅱ期临床试验阶段。

2.2.6 其他传统老药的研究 最近有报道,小剂量非甾体类抗炎药阿司匹林可降低 ICU 病房脓毒症患者 28 d 死亡率(27.4% *vs* 42.2%),但有增加肾功能损伤的风险(6.2% *vs* 2.9%),有关其机制尚不清楚,是否与抑制 15-表脂氧素 A4(15-epi-lipoxin A4,ATL)或环氧酶-2(COX-2)或其他机制有关,有待进一步研究[16]。此外,作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂广泛使用的他汀类药物,目前尚无认可的证据表明其有效性,其防治脓毒症的临床研究仍在进行中[17]。在临床前研究阶段,我们实验室研究结果显示,青蒿素及其衍生物青蒿琥酯在临床前体内外实验中有很好的抗脓毒症作用[18],但是作用机制也不清楚。

3 有关脓毒症治疗研究的一点思考

我们知道,脓毒症的发展快、变化大,病情越发展涉及的系统和器官越多,这也可能是为什么目前针对某个系统(如血凝)或靶点(TLRs)的药物研究未取得最终成功的原因。从上述临床使用的非特异性药物和既往失败的或正在研发的脓毒症新药的简单介绍中,不难发现真正制约脓毒症的治疗和新药研发的关键仍然是我们缺乏对脓毒症病理生理学机制的深入理解。

正因为脓毒症的发展快、变化大,在某个阶段占主导地位的某种病理生理过程很快改变,因此,药物使用的时间窗就非常重要,否则,不仅达不到治疗的目的,反而会导致患者的死亡率增加。而我们知道,SSC2008 就是根据循证医学的研究成果,对各种治疗措施的使用时间窗和特定患者提出建议。来自 2012 年西班牙巴塞罗那的“第 17 界国际危重感染患者专题研讨会”(17th International Symposium on Infections in the Critically ill Patient)的报告指出,在 SSC2008 指导下,脓毒症患者28 d 死亡率已有降低,说明针对不同疾病阶段的脓毒症,选择不同治

疗措施,策略上是正确的[19]。虽然对SSC2008的正确性仍存在质疑[20],SSC2012也即将发布,但如何在今后的循证医学研究中提高对药物使用时间窗的认识仍应摆在非常重要的位置。

反思脓毒症药物的研发历史,不难发现针对脓毒症病理生理机制中的某个信号转导分子的药物研发均未获得满意效果,推测可能与该信号转导分子在脓毒症发生、发展中的作用与地位并不完全清楚有关。从目前正在进行的脓毒症药物研究看,针对免疫系统的药物仍然占多数,靶点指向先天免疫系统、后天免疫系统,有新结构的化合物如C1Inh、AB103,也有临床使用的老药阿司匹林、他汀类药物等,上述研究是否成功有待临床试验的证实。

考虑到脓毒症发展快、变化大,细胞信号转导途径与调控机制复杂,我们认为从源头阻断病原分子与受体的结合仍然可能为一项有效的策略。由于脓毒症的发生与多种病原分子激活TLRs介导的信号转导途径有关,而过去抗LPS抗体或抗类脂A抗体只能阻断TLR4结合LPS这一单一病原分子,而其他途径未受影响,能够继续发挥作用,这也可能是上述措施失败的原因。为证实我们的设想,鉴于传统中药具有一定的治疗脓毒症效果,我们课题组以多种病原分子为靶向从中药中获得具有与多种病原分子结合能力的苦柯胺B(Kukoamine B,KB),研究结果显示KB能够阻断TLR4结合LPS、TLR1和TLR2结合PGN、TLR9结合CpG DNA,在多种脓毒症动物模型中具有非常好的治疗作用[21],初步显示我们设想的可行性。目前KB已经完成临床前研究,等待进入临床试验阶段。但是,该策略最终是否成功需要临床试验结果来验证。

既然制约脓毒症的治疗和新药研发的关键仍然是我们缺乏对病理生理学机制的深入理解,因此,深入研究脓毒症的病理生理学机制对脓毒症的防治具有重要意义。只有全面而深刻地理解脓毒症的病理生理学机制,脓毒症的治疗和新药研发才会出现真正的飞跃,而这种飞跃需要基础医学、临床医学和新药研究等多方面的专家共同努力,达到通过病理生理学机制的研究发现新的药物靶点或干预环节、通过新药研究促进脓毒症病理生理学机制研究的目的。因此,目前有关脓毒症治疗的研究是挑战与机遇并存!

参考文献:

[1] The Lancet. New hope for sepsis[J]. Lancet, 2012, 379(9825): 1462.

[2] Ranieri V M, Thompson B T, Barie P S, *et al*. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2055-2064.

[3] Wenzel R P, Edmond M B. Septic shock: evaluating another failed treatment[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2122-2124.

[4] Rittirsch D, Flierl M A, Ward P A. Harmful molecular mechanisms in sepsis[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(10): 776-787.

[5] Hotchkiss R S, Coopersmith C M, McDunn J E, *et al*. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression[J]. Nat Med, 2009, 15(5): 496-497.

[6] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.

[7] Casserly B, Gerlach H, Phillips G S, *et al*. Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(12): 1946-1954

[8] Rachoin J S, Schorr C A, Dellinger R P. Targeting endotoxin in the treatment of sepsis[J]. Subcell Biochem, 2010(53): 323-338.

[9] Barochia A, Solomon S, Cui X, *et al*. Eritoran tetrasodium (E5564) treatment for sepsis: review of preclinical and clinical studies[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(4): 479-494.

[10] Morris P E, Zeno B, Bernard A C, *et al*. A placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of single and multiple intravenous infusions of AZD9773 in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care, 2012, 16(1): R31.

[11] Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(Suppl 1): 168-173.

[12] Williams S C. After Xigris, researchers look to new targets to combat sepsis[J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1001.

[13] Lesur O, Hermans C. The complement system as another target for inhibition in septic patients: should we implement this treatment or wait for the evidence? [J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 988-990.

[14] Schlapbach L J, Schibler A, Jensenius J C. C1-esterase inhibitor treatment in sepsis-can we target the right patients? [J]. Crit Care Med, 2012, 40(9): 2735-2736.

[15] Venet F, Foray A P, Villars-Mechin A, *et al*. IL-7 Restores Lymphocyte Functions in Septic Patients[J]. J Immunol, 2012, 189(10): 5073-5081.

[16] Eisen D P, Reid D, McBryde E S. Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis[J]. Crit Care Med, 2012, 40(6): 1761-1767.

[17] Mermis J D, Simpson S Q. HMG-CoA Reductase Inhibitors for Prevention and Treatment of Severe Sepsis[J]. Curr Infect Dis Rep, 2012, 14(5): 484-492.

[18] Li B, Li J, Pan X, *et al*. Artesunate protects sepsis model mice challenged with Staphylococcus aureus by decreasing TNF-alpha release *via* inhibition TLR2 and Nod2 mRNA expressions and transcription factor NF-kappaB activation[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(3): 344-350.

[19] Liu X, Zheng X, Wang N, *et al*. Kukoamine B, a novel dual inhibitor of LPS and CpG DNA, is a potential candidate for sepsis treatment [J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(6): 1274-1290.

[20] Artigas A, Niederman M S, Torres A, *et al*. What is next in sepsis: current trials in sepsis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(8): 859-862.

[21] Levy M M, Artigas A, Phillips G S, *et al*. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(12): 919-924.

(收稿:2012-11-05;修回:2012-11-15)

(编辑 王 红)