维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)10-1041-04

大鼠 MODS 发病机制探讨

谭 波[1],陈媛媛[2],王兴勇[2],许 峰[2]

(1. 重庆市第九人民医院急诊科,重庆 400700;2. 重庆医科大学附属儿童医院 ICU,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨 MODS 大鼠血清 IL-6、IL-4 和肺泡巨噬细胞表面 Ia 抗原的变化规律及其之间的关系,阐明促炎/抗炎平衡和免疫状态在 MODS 发病过程中所起的作用。方法:采用肠缺血-再灌注损伤后 12h 腹腔注射小剂量酵母多糖的方法,复制 MODS 动物模型。采用酶联免疫吸附法(EILSA)和流式细胞技术对大鼠血清 IL-6、IL-4 水平和肺泡巨噬细胞表面 Ia 抗原的表达进行检测。结果:与假手术对照组比较,模型组大鼠 6h 后各重要脏器均出现明显病理学改变;随伤后时间的延长,模型组大鼠血清 IL-6、IL-4 水平逐渐增高,肺泡巨噬细胞 Ia 抗原表达逐渐降低。结论:MODS 时,血清促炎细胞因子(IL-6)和抗炎细胞因子(IL-4)水平均显著增高,早期以促炎反应为主,晚期则以抗炎反应占优势,二者的失衡导致了 MODS 的发生发展。免疫抑制发生较晚,此时以抗炎反应占优势,IL-6/IL-4 比值与免疫抑制的程度密切相关。

【关键词】MODS;Ia 抗原;IL-6;IL-4

【中国图书分类法分类号】R392.11 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-28

The study of pathogenesis in rat with MODS

TAN Bo,et al

(*Department of Emergency,the Ninth People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*:To approach the variation and relation of serum IL-6、IL-4 with IaAg on lung alveolus macrophage cell face in MODS rats,to illuminate the roles of proinflammatory/antiinflammatory balance and immune stage in MODS pathogenesis. *Methods*:MODS rat modes were established by intraperitoneally injected with low-lose zymosan after rats were subjected to 12 hours of instestine ischemia-reperfusion. Serum levels of IL-6、IL-4 and expressinon of IaAg were determined by Enzyme-Linked immunosorbant assay (ELISA). *Results*:Compared with rats of sham-operated group,those of model group showed manifest pathological change in all important organs after 6 hours. Followed by time after injury,serum levels of IL-6、IL-4 in model group were increased gradually. Expression of IaAg on lung alveolus macrophage cell face decreased gradually. *Conclusion*:During MODS serum levels of proinflammatory cytokine (IL-6) and antiinflammatory cytokine (IL-4) increased significantly. In earlier period, proinflammatory response predominated. In later stage antiinflammatory response prevailed. Disequilibrium of the two resulted in the development of MODS. Immunosupression developed later. At this time antiinflammatory response gained advantage. The ratio of IL-6 to IL-4 was related closedly to the degree of Immunosupression.

【Key words】 MODS;IaAg;IL-6;IL-4

多器官功能障碍综合征 (Multiple organ dysfunction syndrome,MODS)是指机体遭受严重创伤、休克或感染后同时或序贯出现 2 个或 2 个以上的器官功能障碍或衰竭所导致的功能改变不能维持内环境稳定的临床综合征[1],是危重患者死亡的重要原因之一。目前认为,MODS 发病机理的本质在于机体过度释放众多介质引起炎症反应失控和免疫功能紊乱。本实验采用肠缺血-再灌注损伤后 12h 腹腔注射小剂量酵母多糖的方法,制备"二次打击" MODS 大鼠模型[2],分别采用酶联免疫吸附法(EILSA)和流式细胞技术对伤后不同时间大鼠血清 IL-6、IL-4 水平和肺泡巨噬细胞表面 Ia 抗原的表达进行检测,并对重要脏器功能指标和病理学形态进行观察。探讨 MODS 大鼠血清 IL-6、IL-4 及肺泡巨噬细胞表面 Ia 抗原的变化规律,分析 IL-6/IL-4 平衡与 Ia 抗原表达之间的关系,进一步阐明促炎/抗炎平衡和免疫状态在 MODS 发病过程中所起的作用。

作者介绍:谭 波(1977-),男,住院医师,硕士,主要研究方向:MODS 的发病机制及其防治。

基金项目:重庆市卫生局基金资助项目。

1 材料与方法

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 动物模型

采用"二次打击"的方法制备 MODS 动物模型。SD 大鼠禁食 12h,自由饮水,3.3%的水合氯醛(10ml/kg)腹腔麻醉。首次打击为肠缺血－再灌注损伤:取腹前正中切口,切开腹壁,游离肠系膜上动脉,于其根部用动脉夹阻断肠系膜上动脉血流 lh,然后松夹恢复灌流。二次打击为酵母多糖攻击:于恢复肠道血流后 12h,腹腔注射酵母多糖－液体石蜡混悬液,剂量 40ml/kg(含酵母多糖 125mg)。伤后 1h、3h、6h 分批放血处死动物,留取血、肺泡灌洗液和组织标本。

1.2 动物分组

雄性 SD 大鼠 39 只,体重 200～250g/只,随机分为假手术对照组(15 只)和 MODS 模型组(24 只),每组再根据伤后处死动物的不同时间分为 1h、3h、6h 3 个亚组。MODS 模型组:手术＋肠缺血－再灌注损伤＋腹腔注射酵母多糖－液体石蜡混悬液。假手术对照组:仅给予开腹手术,不进行二次打击,用等量生理盐水代替酵母多糖腹腔注射。

1.3 观察指标

(1) 脏器功能:用美国 Dade Behring 公司的 Dimension RxL 全自动生化分析仪测定血清丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB),取右肺计算肺湿/干重比值(W/D)。(2)病理形态学检查:动物处死后立即取心、肺、肝、肾及小肠组织标本,HE 染色,光镜下观察组织学改变。(3)采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清 IL-6、IL-4 水平;采用流式细胞术测定巨噬细胞表面 Ia 抗原的表达。使用奥地利 Tecan 公司的 A-5082 型酶标仪,美国 BD 公司的 FACScalibur 流式细胞仪,大鼠 IL-6 和 IL-4 ELISA 试剂盒,ANTI I-A (MOUSE/RAT):FITC,Ms IgG1 isotype:FITC 由深圳晶美生物工程有限公司提供。

1.4 统计学方法

所有计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较用 t 检验,$P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 脏器病理改变

与对照组比较,模型组可见:小肠粘膜及粘膜下层充血、水肿及慢性炎症细胞浸润,局部粘膜出血及上皮细胞坏死、脱落。肝细胞胞浆浊肿、嗜酸性变及脂肪变性,可见点状及小片状肝细胞坏死;肝窦充血及炎细胞浸润,枯否氏细胞明显增生。肾小球毛细血管呈充血或缺血改变;肾小管上皮细胞浊肿、透明变性及空泡变性,伴上皮坏死、脱落;肾间质水肿,炎性细胞浸润。心脏间质充血水肿,心肌间出血及心肌变性,炎性细胞浸润。肺间质及肺泡充血、出血、水肿,炎性细胞浸润,部分肺泡塌陷;肺小血管中性粒细胞积聚,微血栓形成。

2.2 脏器功能指标的变化

表 1 结果显示随着伤后时间的延长,模型组大鼠各脏器功能指标呈逐渐升高趋势。与对照组相比,CK-MB、ALT、Cr 伤后 3h 即明显增高($P<0.05$),而肺 W/D 于伤后 6h 也出现显著性差异($P<0.05$)。

2.3 血清 IL-6、IL-4、IL-6/IL-4 及 Ia 抗原的变化

表 2 结果显示随伤后时间延长,模型组大鼠血清 IL-6、IL-4 水平呈上升趋势,肺泡巨噬细胞 Ia 抗原表达逐渐降低;与对照组相比,模型组大鼠早期(1h 和 3h)血清 IL-6 水平已明显增高,IL-6/IL-4 比值增高,但 IL-4 水平和 Ia 抗原表达无显著性差异,而晚期 IL-6、IL-4 水平均明显增高,IL-6/IL-4 比值降低,Ia 抗原表达减少。

2.4 Ia 抗原表达减少与 IL-6/IL-4 比值的相关性分析

为进一步了解 Ia 抗原表达减少与 IL-6/IL-4 比值的关系,我们将 MODS 模型组大鼠观察晚期(6h)的数据进行 Pearson 相关分析,结果显示:相关系数 $r=0.95088$,为正值,表示 Ia(y)与 IL-6/IL-4(x)之间存在正相关关系,说明随着 IL-6/IL-4 的减少,Ia 值也在减少;r 值的绝对值接近于 1,表示 2 个指标的相关程度比较好,具有较强的相关关系。$P=0.0003$,$P<0.05$ 的预先设定检验水平,表示 Ia 与 IL-6/IL-4 之间存在直线相关关系。

表 1 二次打击后不同时段各脏器功能指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	伤后时间	例数	CK-MU/L)	ALT(U/L)	肺 W/D	Cr(umol/l)
假手术	1h	5	384.4±114.1	34.7±5.1	4.49±0.29	32.4±4.2
对照组	3h	5	391.6±109.3	32.1±7.2	4.57±0.26	31.6±4.9
	6h	5	408.4±112.0	35.6±5.6	4.65±0.34	32.3±4.4
MODS	1h	8	510.3±121.0	41.4±5.7	4.76±0.36	37.5±5.6
模型组	3h	8	688.6±167.1#	49.7±7.3#	4.89±0.39	42.4±5.4#
	6h	8	928.9±250.8#	59.0±6.9#	5.40±0.49#	50.2±6.7#

注:# 表示与对照组相同时段比较,$P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 二次打击后不同时段血清 IL-6、IL-4、IL-6/IL-4 和 Ia 抗原的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	伤后时间	例数	IL-6(pg/ml)	IL-4(pg/ml)	IL-6/IL-4	Ia 抗原(%)
假手术	1h	5	73.8 ± 8.2	1.68 ± 0.33	44.65 ± 4.77	31.20 ± 5.70
对照组	3h	5	70.1 ± 7.3	1.65 ± 0.32	43.04 ± 4.16	30.60 ± 5.13
	6h	5	73.5 ± 8.0	1.56 ± 0.29	47.55 ± 3.77	32.54 ± 7.68
MODS	1h	8	90.5 ± 14.9#	1.78 ± 0.26	50.87 ± 2.00#	29.11 ± 5.86
模型组	3h	8	101.1 ± 23.5#	1.95 ± 0.27	51.22 ± 5.23#	27.38 ± 4.76
	6h	8	112.9 ± 23.3#	2.57 ± 0.44#	43.71 ± 1.77#	22.15 ± 6.18#

注:# 表示与对照组相同时段比较,$P<0.05$

3 讨 论

大量的动物实验与临床观察提示,机体炎症反应失控所致 MODS 不仅与致炎介质过度表达、分泌有关,也与宿主抗炎介质或内源性抑制因子产生异常有关。机体在致炎因素作用下启动促炎反应的同时,抗炎反应也伴随发生:如果两者处于动态平衡,自稳态得以维持,此时不会导致 MODS 的发生;当促炎反应占优势时,即表现为"免疫亢进"或 SIRS,使机体对外来打击反应过于强烈而损伤自身细胞,导致 MODS;而抗炎反应占优势时,则多表现为"免疫抑制"或 CARS,使宿主对外来刺激反应低下,对感染易感性增强,从而加剧脓毒症和 MODS;若二者均处于亢进,使免疫状态陷入更严重紊乱,则被称作"混合性抗炎反应综合征"(Mixed anti-inflammatory response syndrome,MARS)。可见,MODS 实质上是促炎/抗炎平衡被破坏导致的"免疫失衡",无论是 SIRS、CARS 还是 MARS,均反映了机体炎症反应失控,内环境稳定破坏,这可能是诱发 MODS 的根本原因之一。

参与 MODS 的细胞因子很多,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1、IL-6、IL-8 等促炎因子引发扩大炎症反应的"瀑布效应",而 IL-4、IL-10、IL-13、β 型转化生长因子(TGF-β)等则能对抗炎症反应细胞的过度激活,它们发挥着一种动态平衡作用[3]。

目前认为,TNF-α 是导致炎症反应和 MODS 发病过程中主要的前炎性因子之一,它释放最早,具有广泛的生物学效应,能刺激或促进 IL-1、IL-6 等其他细胞因子的释放,激发细胞因子网络,造成细胞因子级联放大反应,从而介导细胞炎性反应,引起多器官组织损伤[4]。IL-6 为二级炎性反应介质的主要成分,具有多种生物活性,可诱导急性期炎性反应的产生,促进多种免疫细胞的分化和活化,血清或血浆中的 IL-6 浓度可敏感地反映出组织损伤的程度[5];同时它在循环中的清除率远低于其他细胞因子,容易检测,具有较高的灵敏度和特异度。大量动物及临床实验均已证明,机体遭受严重打击后,血清 IL-6 水平早期即出现明显增高,其升高的程度和持续的时间可反映疾病的严重程度和预后。目前,已有部分学者将其作为采取抗炎干预措施的临床指标,并取得了较理想的效果。Panacek 等[6]对 2634 例脓毒症和脓毒性休克病人进行研究,以 IL-6>1000pg/ml 为阈值,使用 TNF-α 单克隆抗体 afelimomab(1mg/kg/8h)治疗 3 天,结果使 28 天相对死亡率下降 10%。有学者动态观察严重创伤后 1 周内患者血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 的变化,并与正常健康人进行比较,发现患者伤后血清 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 的水平较正常人明显升高,TNF-α、IL-1β 释放较早,IL-6、IL-8 释放较晚,且伤后 TNF-α 峰值水平、第 5 天 IL-6 升高幅度与病情严重度呈正相关,说明促炎细胞因子在创伤后病情发生发展中发挥了重要作用,动态观察有利于判断病情进展程度及预后[7,8]。

IL-4 和 IL-10 是最主要的两种抗炎细胞因子。IL-4 主要由 Th2 细胞产生,可抑制单核细胞合成和分泌多种细胞因子,并通过调节 TNF-α、IL-1、IL-6 的产生来减轻炎症反应;作为 Th1 向 Th2 漂移的标记物,其血浆水平升高反映了机体免疫功能降低。在 MODS 的发展过程中,出现了倾向于 Th2 型的免疫反应,Th2 型细胞因子(IL-4 和 IL-10)生成增多而 Th1 型细胞因子(IL-12 和 IFN-γ)产生减少,明显损害了机体的细胞免疫功能。应用 IL-12 进行干预,通过纠正 Th2 型免疫反应,能明显提高动物的生存率[9]。为了更科学的衡量机体的促炎和抗炎反应状况,有的学者提出了促炎/抗炎因子比值这一指标。李文雄等[11]对 32 例脓毒症患者进行研究,采用

维普资讯 http://www.cqvip.com

ELISA 法测定其血清 TNF-α、IL-10 浓度并计算 IL-10/TNF-α 比值，发现血清 IL-10 水平或 IL-10/TNF-α 比值高的脓毒症患者，预后差。Ohmoto 等[10]发现在重症胰腺炎患者中 IL-10/IL-6 比值明显降低，表明促炎反应在这部分患者中占优势；经过治疗，IL-10/IL-6 比值增高，提示患者可能从 SIRS 转变到 CARS 状态。Miyaoka 等[12]对 21 例进行正颌手术的患者进行研究，检测其术前 2 天、术后 1 天和 3 天血清 IL-6 和 IL-10 水平，发现其中 8 人术后 1 天发生了 SIRS，这部分患者的血清 IL-6 浓度和 IL-10/IL-6 比值明显高于其他未发生 SIRS 患者，说明 IL-10/IL-6 比值可能作为 SIRS 的预测指标。

本实验发现，模型组大鼠在观察早期（二次打击后 1h 和 3h），血清 IL-6 水平即出现明显增高，以后逐渐上升并持续到整个观察阶段结束，而 IL-4 水平无明显改变，IL-6/IL-4 比值增高，提示此期以促炎反应占优势；到了观察晚期（二次打击后 6h），血清 IL-4 水平也显著增高，IL-6/IL-4 比值降低，则提示此期以抗炎反应占优，也说明在 MODS 的发生发展过程中，机体促炎反应的产生要早于抗炎反应。

当前检测免疫功能的指标很多，但能够定量地被作为诊断免疫抑制，而且据此进行干预并能确切地改善预后的指标，目前大多数学者认为 $CD14^+$单核细胞的 HLA-DR 抗原较可靠（在大鼠，对应于人类 HLA-DR 的抗原称为 Ia 抗原）。HLA-DR 是单核吞噬细胞表面的抗原表达，其功能是把经单核吞噬细胞吞噬并处理后的抗原提呈给 T 辅助细胞，继而激活包括 T 细胞、B 细胞和吞噬细胞在内的所有免疫细胞，所以足够的 HLA-DR 表达对于特异性免疫和非特异性免疫系统功能都是十分重要的。有学者指出[13]，严重创伤后单核-巨噬细胞功能发生了明显的改变，其中单核-巨噬细胞产生细胞因子谱的改变、表达主要组织相容性复合体Ⅱ类抗原（MHC-Ⅱ）及共刺激分子能力下降对机体细胞免疫功能产生了广泛的影响，并且单核-巨噬细胞功能的改变与死亡率相关。在器官移植合并脓毒症的患者，HLA-DR 表达>30%的生存率为 100%；而<30%但能够被免疫刺激治疗并迅速逆转的生存率为 90%；<30%且不能被免疫刺激治疗逆转的生存率仅为 8%。在腹部外科患者，没有或仅短期 HLA-DR 表达<30%的生存率为 88%，然而<30%持续超过 5 天的生存率则降至 12%[14]。因此，以 HLA-DR<30%作为阈值诊断免疫抑制并指导进行免疫刺激治疗和预测预后被认为是可靠和有价值的。本研究结果显示，模型组大鼠在观察早期（二次打击后 1h 和 3h），IL-6/IL-4 比值增高，促炎反应占优势，而 Ia 抗原表达无明显改变；在观察晚期（二次打击后 6h），IL-6/IL-4 比值降低，抗炎反应占优势的情况下，Ia 抗原表达明显降低，并且与 IL-6/IL-4 比值成正相关，说明免疫抑制的发生主要由抗炎反应占优所致，IL-6/IL-4 比值能够较好的反应免疫抑制的程度。

总之，本实验采用“二次打击”MODS 模型，通过对不同时段细胞因子的测定，发现 MODS 时促炎因子、抗炎因子均显著增高，但抗炎因子的释放迟于促炎因子；两类炎症因子释放的早晚以及多少可能是导致促炎/抗炎反应失衡的原因。早期以促炎反应为主，晚期以抗炎反应占优，二者的失衡导致了 MODS 的发生发展。免疫抑制的发生较晚，此时以抗炎反应占优势，IL-6/IL-4 比值与免疫抑制的程度密切相关。以上结论为治疗 MODS 的研究提供了新的理论基础。

参 考 文 献

[1] Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995; 151: 1799-1806.

[2] 胡 森，盛志勇，黎君友，等. 小剂量酵母多糖诱发肠缺血-再灌注后全身炎症反应和多器官功能障碍综合征[J]. 中国危重病急救医学，2003; 15(1): 11-14.

[3] Keelan JA, Sato TA, Hansen WR, et al. Interleukin-4 differentially regulates prostaglandin production in amnion-derived WISH cells stimulated with pro-inflammatory cytokines and epidermal growth factor[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1999; 60(4): 255-262.

[4] Arand M, Melzner H, Kinzl L, et al. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans[J]. Langenbecks Arch Surg, 2001; 386(4): 241.

[5] Pape HC, Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers[J]. J Trauma, 2001; 50(6): 989-1000.

[6] Panacek E, Marshall JC, Fischkoff S, et al. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: results of the MONARCS trial[J]. Chest, 2000; 118: 88S.

[7] 郎中兵，文 亮. 严重创伤后血清内毒素、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 的变化[J]. 重庆医学，2003; 32(12): 1679-1681.

[8] Spielmann S, Kerner T, Ahlers O, et al. Early detection of in-

（下转第 1048 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

el,SMM)，即每一次突变均增加一个或数个重复单位,从而导致一个新的等位基因的出现。STR 多态性的功能目前尚不甚明了,但已发现其可能参与遗传物质的结构改变，基因调控及细胞分化等过程,有自身特异性结合蛋白，还能直接编码蛋白质,是一种非常活跃的碱基序列。C 反应蛋白作用位点的内含子二核苷酸重复序列与基因的表达水平有关。其还可以调节局部染色质结构和细胞核基质的粘附，参与某些基因的重组,或者与维系着丝点强度保证染色体三维结构有关,进而影响其表达[12]。定位于非翻译区 CA 重复序列可以影响其基因表达,并且依据一些实验证实短 CA 重复序列与 ERβ 基因活性下降有关[10]。因此我们猜想 SS 型等位基因也可能通过上述几种机制综合作用下调 ERβ 基因表达,使其对月经调节作用下降,进而引起月经过少。

我们结果显示中国西南地区原因不明月经过少病人 ERβ 基因 SS 型等位基因可能是其危险因素,因此拟在下一步对两组 SS 型、LL 型等位基因表达进行研究,从而在基因水平更确切地阐明 ERβ 基因与原因不明月经过少发病的关系。

参 考 文 献

[1] 郑筱萸,主编.中药新药治疗月经不调的临床研究指导原则[M].第 1 版,北京:中国医药科技出版社,2002.239.

[2] 袁 瑞,乐爱文,姚珍薇,等.雌激素受体 α 基因 TA 重复序列多态性与原因不明月经过少的关系[J]. 重庆医科大学学报,2006;31(5):697-700.

[3] Westberg L,Ho HP,Baghaei F,et al.Polymorphisms in oestrogen and progesterone receptor genes:possible influence on prolactin levels in women[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2004;61(2):216-223.

[4] 冯力民,夏思兰,丛 捷,等.应用月经失血图评估月经血量[J].中华妇产科杂志,2001;36(1):51.

[5] Jabbour HN,Kelly RW,Fraser HM,et al.Endocrine regulation of menstruation[J]. Endocr Rew,2006;27(1):17-46.

[6] Matsuzaki S,Fukaya T,Suzuki t,et al.Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle[J]. Mol HumReprod,1999;5:559-564.

[7] Slattery ML,Sweeney C,Murtaugh M,et al.Associations between ERalpha,ERbeta,and AR genotypes and colon and rectal cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2005;14(12):2936-2942.

[8] Beleza-Meireles A,Omrani D,Kockum I,et al.Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias[J]. J Endocrinol Invest,2006;29(1):5-10.

[9] Anghel A,Raica M,Marian C,et al. Combined profile of the tandem repeats CAG,TA and CA of the androgen and estrogen receptor genes in breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2006;132(11):727-733.

[10] Takeo C,Negishi E,Nakajima A,et al. Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with menopausal symptoms[J]. Gend Med,2005;2(2):96-105.

[11] Valdes AM,Slatkin M,Freimer NB.Allele frequencies at microsatellite loci:the stepwise utation model revisited[J]. Genetics,1993;133(3):737-749.

[12] Scariano JK,Simplicio SG,Montoya GD,et al. Estrogen receptor beta dinucleotide(CA) repeat polymorphism is significantly associated with bone mineral density in postmenopausal women[J]. Calcif Tissue Int,2004;74(6):501-508.

(上接第 1044 页)

creased tumour necrosis factor alpha (TNF-α) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course[J]. Acta Anaesthesiol Scandinavica,2001;45(3):364-370.

[9] Ono S,Ueno C,Aosasa S,et al. Severe sepsis induces deficient interferon-gamma and interleukin-12 production,but interleukin-12 therapy improves survival in6 eritonitis[J]. Am J Surg,2001;182(5):491-497.

[10] 李文雄,陈惠德,王小文,等.脓毒症患者血清 TNFα、IL-10 水平、IL-10/TNFα 比值的变化及其临床意义[J]. 中华普通外科杂志,2003;18(4):229-231.

[11] Ohmoto K,Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis:clinical implications[J]. Hepatogastroenterology,2005;52(64):990-994.

[12] Miyaoka K,Iwase M,Suzuki R,et al. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation[J]. J Surg Res,2005;125(2):144-150.

[13] Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction[J]. Burns,2003;29(1):1-14.

[14] Volk HD,Reinke P,Krausch D,et al. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis[J]. Intensive Care Med,1996;22:S474-S481.