

炎症反应及细胞内钙浓度异常升高在脓毒症发展中的作用分析

王小军

(商洛市中心医院急诊科, 陕西 商洛 726000)

摘要: 探讨炎症反应及细胞内钙浓度异常升高(钙超载)在脓毒症发展中的作用。构建血管内皮细胞损伤模型,后使用基质相互作用分子 1(Stim1)抑制表达载体、Tlr4 抑制表达载体转染细胞,再通过脂多糖活化 Toll 样受体 4(Tlr4)抑制表达载体转染 12 h,脂多糖刺激 6 h,使用核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制剂 PDTC 以及 Tlr4 抑制表达载体转染 1 h、12 h。结果显示脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞后 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 相对表达量明显高于刺激前($P<0.05$)。Stim1 抑制表达载体转染可显著逆转脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞外钙离子内流。Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组、Tlr4 及 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组钙离子浓度明显低于脂多糖组($P<0.05$)。实验表明,下调 Tlr4、NF- κ B、Stim1 表达可显著抑制脂多糖诱导的血管内皮细胞炎症反应和钙超载,缓解脓毒症病情进展。

关键词: Tlr4; 髓质分化蛋白 2; NF- κ B; Stim1; 脓毒症; 炎症反应; 钙超载

中图分类号:R631

文献标识码:A

Inflammatory response and abnormal intracellular calcium concentration in the development of sepsis

WANG Xiaojun

(Department of Emergency, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, Shannxi, China)

Abstract: To investigate the role of inflammatory reaction and abnormal increase of intracellular calcium concentration in the development of sepsis. Establish vascular endothelial cell injury model. Stim1 was used to inhibit the expression vector and Tlr4 was used to inhibit the expression vector transfected cells. Tlr4 inhibitory expression vector was transfected for 12 hours and lipopolysaccharide stimulated for 6 hours. On the basis of lipopolysaccharide induction. The results showed that the relative expression of TLR4, MDP2 and NF- κ B mRNA in human umbilical vein endothelial cells stimulated by LPS was significantly higher than that before stimulation ($P<0.05$). STIM1 inhibited the extracellular calcium influx induced by LPS. The calcium concentration of TLR4+LPS group, TLR4 and STIM1+LPS group was significantly lower than that of LPS group ($P<0.05$). The results showed that downregulating the expression of TLR4, NF- κ B and STIM1 could significantly inhibit the inflammatory response and calcium overload of vascular endothelial cells induced by lipopolysaccharide, and alleviate the progress of sepsis.

Key words: Tlr4; MDP2; NF- κ B; stim1; sepsis; inflammatory response; calcium overload

脓毒症及并发休克是目前 ICU 患者的主要死亡原因之一^[1]。感染引发的免疫反应将炎症因子作用于血管内皮细胞,导致血管内皮细胞功能受损是脓毒症的病理基础^[2]。同时病原菌入侵机体释放的内毒素引发血管内皮细胞中钙浓度异常升高(钙超载),导致血管内皮屏障功能受损,通透性增加,炎症因子和病原菌可进入组织间隙,引发全身

性炎症反应^[3]。脂多糖活化 Toll 样受体 4(Toll-like receptor4, Tlr4)激活肿瘤坏死因子相关受体,活化核转录因子- κ B(Nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),诱发炎症介质的分泌与释放是细菌内毒素引发炎症反应的经典信号通路^[4]。目前关于脂多糖诱导的细胞钙超载机制尚未明确;作为体内主要的第二信使,钙离子的产生、流动与 L 型钙通道、ATP 酶等多种分子通路有关^[5],但脂多糖诱导的 Tlr4 活化与细胞内外钙流动相关的信号通路仍未阐明。

相关研究显示,细菌内毒素能够活化血管内皮细胞表面的 Tlr4 和髓质分化蛋白 2 复合物^[6];基质相互作用分子 1 (Recombinant Human Stromal Interaction Molecule 1, Stim1) 是细胞内质网表面的钙离子感受器,活化后的 Stim1 可激活细胞膜上的钙池调控钙离子通道,引发细胞外钙离子内流^[7]。本研究使用脂多糖在体外诱导人脐静脉内皮细胞,构建血管内皮细胞损伤模型,分析细胞损伤过程中 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B、Stim1、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、TNF- α 的表达变化,旨在探讨炎症反应及细胞内钙浓度异常升高在脓毒症发展过程中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人脐静脉内皮细胞购于上海斯信生物科技有限公司;Stim1 抑制表达载体、Tlr4 抑制表达载体由上海权阳生物科技有限公司构建;脂多糖、钙离子荧光探针、NF- κ B 抑制剂 PDTC 购于海德创业(北京)生物科技有限公司;鼠抗人 Stim1、髓质分化蛋白 2、NF- κ B、GAPDH 单克隆抗体,山羊抗鼠 IgG 购于艾美捷科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞中 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 表达水平检测 使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基常规培养人脐静脉内皮细胞,传至 5 代后取对数生长期细胞,使用浓度为 1 mg/L 的脂多糖刺激细胞,使用 RT-PCR 检测脂多糖刺激前和刺激后 1h、2h、6h、12h、24h 的 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 的表达水平,引物序列由上海权阳生物科技有限公司合成;基质相互作用蛋白 1 由上海百力格生物技术有限公司完成,其中 Tlr4 上游:5'-AGGACACA CTTTAACAATAGGCGA-3',下游:5'-GCAATGCGATTGATACTCCC-3';髓质分化蛋白 2 上游:5'-GTGGTTTGACACCGA ACGG TCG GG-3',下游:5'-GGAGACTG TGTACGTCGT TAG GCC-3';NF- κ B 上游:5'-TGTTAAGCGCTCG AAAA TCT-3',下游:5'-CTATGTAAGTACTCAAACCT-3';GAPDH 上游:5'-GTAG AGGTGAG TCGTTCTCCG ACC-3',下游:5'-GAGGTTAGTTCCAACAG CCGAA-3'。反应条件:94 $^{\circ}$ C 5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,56 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环,延伸 72 $^{\circ}$ C 30 s。扩增产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳,计算 Stim1、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 的相对表达量。

1.2.2 Stim1 对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞钙流动的检测 人脐静脉内皮细胞接种于 6 孔板中常规培养 12 h 后分为空白对照组、脂多糖组、Stim1 抑制表达载体转染组、Stim1 抑制表达载体+脂多糖组,转染 2 h,加入钙离子荧光探针室温下反应 30 min,脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞,激光共聚焦显微镜检测细胞中钙离子浓度变化。

1.2.3 Tlr4 对人脐静脉内皮细胞中钙超载的影响

人脐静脉内皮细胞接种于 6 孔板中常规培养 12 h 后,分为空白对照组、脂多糖组、Tlr4 抑制表达载体转染组、Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组、Tlr4 及 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组,转染 2 h,加入钙离子荧光探针室温下反应 30 min,脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞,激光共聚焦显微镜检测细胞中钙离子浓度变化。

1.2.4 免疫共沉淀法分析 Tlr4 对人脐静脉内皮细胞中 Stim1、髓质分化蛋白 2、NF- κ B 蛋白表达的影响 人脐静脉内皮细胞接种于 6 孔板中常规培养 12 h 后,分为空白对照组、脂多糖组、Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组,转染 12 h,脂多糖刺激 6 h。RIPA 提取细胞总蛋白 50 μ g,每组滴加 1 μ g Tlr4 抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,滴加 Protein A/G 琼脂糖 30 μ L 过夜,预冷的细胞裂解液洗涤后,沉淀物行 SDS-PAGE 电泳,湿法转至 PVDF 膜,滴加鼠抗人 Stim1 单克隆抗体(1:500),鼠抗人髓质分化蛋白 2、NF- κ B 单克隆抗体(1:200),鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体(1:1000),4 $^{\circ}$ C 过夜,滴加 HRP 标记的山羊抗鼠 IgG(1:2000),室温静置 2 h,ECL 显色,暗室中显影、采集图像并分析各条带灰度值。

1.2.5 NF- κ B 对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞炎症介质及 Stim1、NF- κ B mRNA 表达的影响 人脐静脉内皮细胞接种于 6 孔板中常规培养 12 h 后,分为空白对照组、脂多糖组、0.1 mg/L、1 mg/L PDTC 组(脂多糖与 PDTC 共同刺激)、Tlr4 抑制表达载体转染 1 h、12 h 组。酶联免疫吸附法检测细胞培养液上清中 IL-6、TNF- α 浓度。RIPA 裂解液提取细胞总 RNA,RT-PCR 法检测 Stim1、NF- κ B mRNA 表达水平。

1.3 统计学分析

数据使用 SPSS23.0 处理,以均数 $\pm$ 标准差表示,进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脂多糖刺激不同时间 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 表达

脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞 2 h、6 h、12 h 时

Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 相对表达量明显高于刺激前 ($P<0.05$)；脂多糖刺激 6 h 时 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 相对表达量达到峰值。表 1,图 1,图 2。

表 1 脂多糖刺激不同时间 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 表达

脂多糖刺激时间	Tlr4	髓质分化蛋白 2	NF- κ B
刺激前	8.13 $\pm$ 1.95	6.20 $\pm$ 1.63	9.17 $\pm$ 2.16
刺激后 1h	11.35 $\pm$ 2.91	9.08 $\pm$ 1.45	12.80 $\pm$ 2.64
刺激后 2h	22.41 $\pm$ 3.74 ^a	15.41 $\pm$ 1.97 ^a	17.75 $\pm$ 2.97 ^a
刺激后 6h	24.63 $\pm$ 3.81 ^a	18.53 $\pm$ 2.61 ^a	19.22 $\pm$ 3.11 ^a
刺激后 12h	17.23 $\pm$ 3.50 ^a	11.37 $\pm$ 1.78 ^a	13.41 $\pm$ 3.69 ^a
刺激后 24h	14.80 $\pm$ 2.25	9.22 $\pm$ 2.30	9.84 $\pm$ 1.40

与刺激前比较,^a $P<0.05$ ($n=6$)

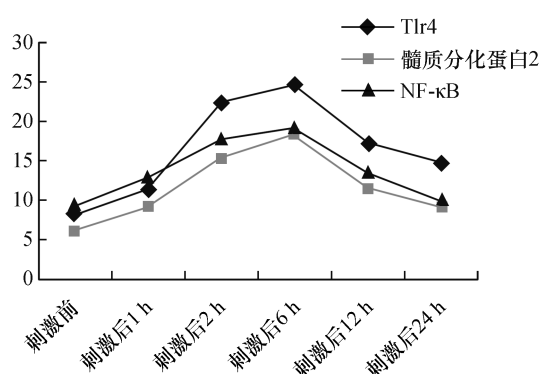


图 1 脂多糖刺激不同时间 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 表达变化

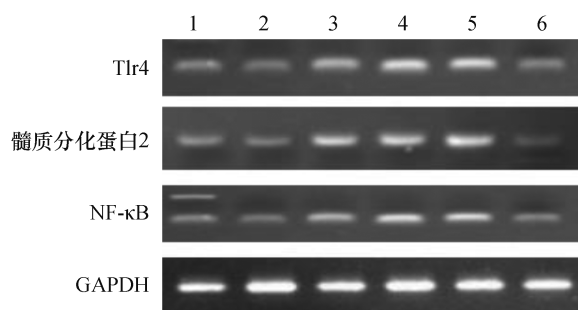


图 2 脂多糖刺激不同时间 Tlr4、髓质分化蛋白 2、NF- κ B mRNA 表达的电泳图

1:刺激前;2:刺激后 1 h;3:刺激后 2 h;4:刺激后 6 h;
5:刺激后 12 h;6:刺激后 24 h

2.2 Stim1 对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞钙流动的影响

空白对照组、脂多糖组、Stim1 抑制表达载体转染组、Stim1 抑制表达载体+脂多糖组人脐静脉内皮

细胞中钙离子浓度分别为 (42.68 $\pm$ 12.31)、(110.24 $\pm$ 19.65)、(31.55 $\pm$ 10.07)、(63.72 $\pm$ 12.90) nmol/L。脂多糖组钙离子浓度明显高于空白对照组, Stim1 抑制表达载体转染组钙离子浓度明显低于空白对照组, Stim1 抑制表达载体+脂多糖组钙离子浓度明显低于脂多糖组 ($P<0.01$)；Stim1 抑制表达载体转染可显著逆转脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞外钙离子内流。见图 3。

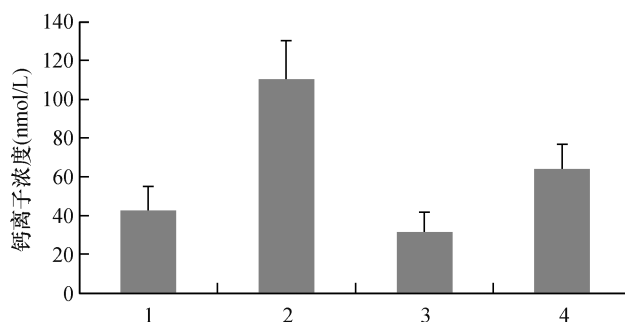


图 3 Stim1 对脂多糖诱导各组人脐静脉内皮细胞中钙离子浓度比较

1:空白对照组;2:脂多糖组;3:Stim1 抑制表达载体转染组;4:Stim1 抑制表达载体+脂多糖组

2.3 Tlr4 对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞钙流动的影响

空白对照组、脂多糖组、Tlr4 抑制表达载体转染组、Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组、Tlr4 及 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组人脐静脉内皮细胞中钙离子浓度分别为 (43.24 $\pm$ 10.51)、(111.50 $\pm$ 19.73)、(42.93 $\pm$ 9.75)、(51.88 $\pm$ 9.16)、(40.29 $\pm$ 7.53) nmol/L。脂多糖组钙离子浓度明显高于空白对照组、Tlr4 抑制表达载体转染组 ($P<0.01$)；钙离子浓度在空白对照组与 Tlr4 抑制表达载体转染组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)；Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组、Tlr4 及 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组钙离子浓度明显低于脂多糖组,其中 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组下降最明显 ($P<0.05$)。见图 4。

2.4 脂多糖诱导 Tlr4 与髓质分化蛋白 2 蛋白结合

免疫共沉淀分析显示,空白对照组、脂多糖组、Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组抗 Tlr4 抗体沉淀物中髓质分化蛋白 2 蛋白相对表达量分别为 (2.68 $\pm$ 0.24)、(4.41 $\pm$ 0.56)、(1.83 $\pm$ 0.18)。脂多糖组髓质分化蛋白 2 蛋白相对表达量明显高于空白对照组, Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组髓质分化蛋白 2 蛋白相对表达量明显低于脂多糖组 ($P<0.05$)。空白对照组、脂多糖组、Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组抗

Tlr4 抗体沉淀物中均未检测出 Stim1、NF- κ B 蛋白表达。见图 5, 图 6。

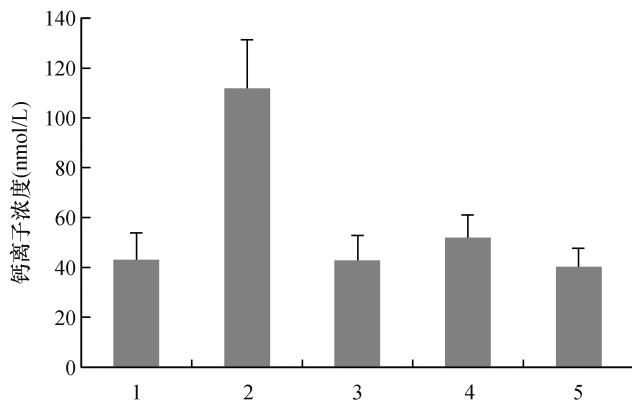


图 4 Tlr4 对脂多糖诱导各组人脐静脉内皮细胞中钙离子浓度

1: 空白对照组; 2: 脂多糖组; 3: Tlr4 抑制表达载体转染组; 4: Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组; 5: Tlr4 及 Stim1 抑制表达载体+脂多糖组

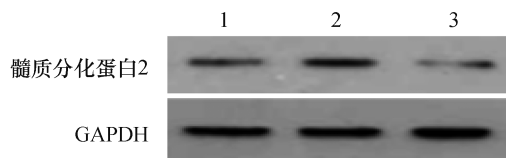


图 5 抗 Tlr4 抗体沉淀物中髓质分化蛋白 2 蛋白表达

1: 空白对照组; 2: 脂多糖组; 3: Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组

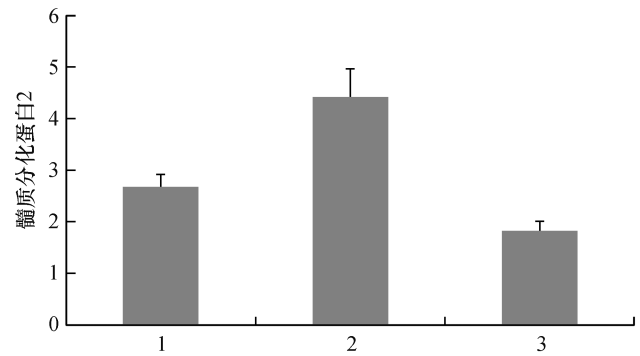


图 6 各组髓质分化蛋白 2 蛋白相对表达量比较

1: 空白对照组; 2: 脂多糖组; 3: Tlr4 抑制表达载体+脂多糖组

2.5 Tlr4、髓质分化蛋白 2 对细胞炎性因子及细胞钙信号的调节作用

脂多糖组 IL-6、TNF- α 浓度及 Stim1、NF- κ B mRNA 表达水平均明显高于空白对照组 ($P < 0.01$); 与脂多糖组相比, 0.1 mg/L PDTC 组、1 mg/L PDTC 组、Tlr4 抑制表达载体转染 12 h 组 IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$), 而 Tlr4 抑制表达载体转染 1 h 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与脂多糖组相比, 1 mg/L PDTC 组 TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.01$), 而 0.1 mg/L PDTC 组、Tlr4 抑制表达载体转染 1 h 及 12 h 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。1 mg/L PDTC 组、Tlr4 抑制表达载体转染 12 h 组 Stim1、NF- κ B mRNA 表达水平明显低于脂多糖组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Tlr4、髓质分化蛋白 2 对细胞炎性因子及细胞钙信号的调节作用

组别	IL-6 (ng/L)	TNF- α (μ g/L)	Stim1 mRNA	NF- κ B mRNA
空白对照组	83.36 $\pm$ 19.41	0.49 $\pm$ 0.12	11.31 $\pm$ 1.16	13.25 $\pm$ 1.62
脂多糖组	508.41 $\pm$ 90.63 ^a	1.80 $\pm$ 0.55 ^a	26.24 $\pm$ 2.13 ^a	31.27 $\pm$ 1.89 ^a
0.1 mg/L PDTC 组	240.05 $\pm$ 71.49 ^b	1.17 $\pm$ 0.41	20.32 $\pm$ 1.85	27.48 $\pm$ 2.25
1 mg/L PDTC 组	135.63 $\pm$ 42.40 ^b	0.57 $\pm$ 0.16 ^b	13.68 $\pm$ 1.39 ^b	18.33 $\pm$ 1.70 ^b
Tlr4 抑制表达载体转染 1h 组	450.58 $\pm$ 79.25	1.68 $\pm$ 0.49	21.22 $\pm$ 2.18	23.20 $\pm$ 2.43
Tlr4 抑制表达载体转染 12h 组	287.92 $\pm$ 48.25 ^b	1.53 $\pm$ 0.36	13.36 $\pm$ 1.81 ^b	14.35 $\pm$ 1.68 ^b

与空白对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与脂多糖组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨 论

细菌内毒素通过与髓质分化蛋白 2 特异性结合后激活细胞内信号, Tlr4 在此过程中具有重要作用^[8-10]。相关研究显示, 体外肝素预处理后, 可拮抗脂多糖诱导的 IL-6、粒细胞集落刺激因子水平上调, 与激活 Tlr4 通路有关^[11-12]。本研究显示, 脂多糖可上调人脐静脉内皮细胞 Tlr4 表达, 且髓质分化蛋白

2 表达水平也明显提升, 具有明显的时间依赖性, 在脂多糖刺激 6 h 时 Tlr4、髓质分化蛋白 2 水平达到峰值。提示细菌内毒素通过活化细胞膜受体来发挥启动炎性介质的效应。同时脂多糖启动炎性介质分泌的转录因子 NF- κ B 也具有明显的时间依赖性, 且与 Tlr4、髓质分化蛋白 2 变化趋势一致, 提示细菌内毒素激活炎性介质生存的信号通路从活化受体 Tlr4、髓质分化蛋白 2 到 NF- κ B 大量分泌具有同步性特征, 为抑制细菌内毒素炎性介质的产生提

供了参考。

本研究显示,脂多糖刺激人脐静脉内皮细胞可引发钙离子内流增加,细胞内钙浓度异常升高;下调钙离子通道蛋白 Stim1 表达后可有效逆转脂多糖诱导的细胞外钙离子内流。提示 Stim1 可作为内毒素引发细胞内钙超载的作用靶点,特异性阻断细胞外钙离子内流。正常生理状态下 Tlr4 表达下调后对细胞外钙离子内流无明显影响,但能够有效逆转脂多糖诱发的细胞外钙离子内流。提示脂多糖诱发的钙超载与 Tlr4 明显相关,作用机制可能与 Tlr4 激活细胞内信号有关。同时转染 Tlr4 与 Stim1 后脂多糖诱发的细胞外钙离子内流进一步减少,提示 Tlr4 与 Stim1 可能共同介导了细菌内毒素引发的钙超载。免疫共沉淀检测显示,正常生理状态下血管内皮细胞中 Tlr4 与髓质分化蛋白 2 存在相互作用,在脂多糖刺激下该作用更明显,但能够被 Tlr4 表达下调所逆转。提示内毒素活化 Tlr4 的作用与髓质分化蛋白 2 明显相关,可能通过与髓质分化蛋白 2 形成复合物,活化细胞内信号,启动多个信号通路。但沉淀复合物中未检测出 Stim1、NF- κ B 蛋白表达,提示内毒素 Tlr4 的活化未通过与 Stim1、NF- κ B 之间的相互作用来实现,可能通过其他中间分子,仍需进一步深入研究。

Stim1 可通过感受内质网中钙离子浓度变化,激活细胞膜上的钙池调控钙离子通道,引发细胞外钙离子内流^[13-15]。本研究在 NF- κ B 抑制剂 PDTC 的干预下,能够有效逆转脂多糖上调 Stim1、NF- κ B 表达的作用,提示 Stim1 表达与 NF- κ B 明显相关。Tlr4 抑制表达载体转染 12 h 可有效下调脂多糖诱导的 Stim1、NF- κ B 表达,提示 Stim1、NF- κ B 可能参与调控细菌内毒素上调 Stim1 表达发挥的生物学作用。NF- κ B 抑制剂 PDTC 还能够逆转脂多糖对细胞 IL-6、TNF- α 表达的影响,且具有明显的时间依赖性,提示细菌内毒素诱发炎症介质生成的过程中需转录活化因子 NF- κ B 的参与,脂多糖可能通过作用于 Tlr4、髓质分化蛋白 2 信号通路来活化 NF- κ B,进而启动钙池调控钙离子通道蛋白信号和炎症介质信号。

参考文献:

- [1] 刘丹,刘伟,王晓红,等.脓毒症患者肠屏障功能损伤的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2018,27(7):785-9.
- [2] 李爱林,袁鼎山.脓毒症患者血清 CRP、sTREM-1 和 PCT 水平变化及其临床意义研究[J].东南大学学报(医学版),2018,37(4):729-33.
- [3] 辛海亮,吴倩,张园园,等.血流感染致脓毒症患者血清降钙素原、前列腺素-2、C 反应蛋白水平变化及意义[J].实用预防医学,2018,25(11):1394-6.
- [4] 王华柱,陈建丽,徐艳霞,等.脓毒症及脓毒性休克大鼠脑细胞 TLR4 和 TNF- α 的表达及细胞凋亡研究[J].贵州医药,2018,42(1):3-5.
- [5] VICENT J, RIBAS RIPOLL, ALFREDO VELLIDO, et al. Sepsis mortality prediction with the Quotient Basis Kernel[J]. Artificial Intelligence Med, 2014, 61(1):45-52.
- [6] 庄明峰,孙炳伟,刘大东,等. SNARE/Munc18b 复合体介导脓毒症血小板 α 颗粒释放及 CORM-2 的干预机制[J].中华危重病急救医学,2017,29(2):156-61.
- [7] MANUEL KEMMLER, URSULA SAUER, ERWIN SCHLEICHER, et al. Biochip point-of-care device for sepsis diagnostics [J]. Sensors and Actuators B Chemical, 2014, B192:205-15.
- [8] 陈婵,李锁北,徐军美,等. microRNAs 在脓毒症引起的炎症反应中的调控机制[J].东南大学学报(医学版),2016,35(5):773-8.
- [9] 马帅,郭树彬.脓毒症免疫麻痹与细胞免疫调理治疗研究进展[J].中华急诊医学杂志,2016,25(7):969-73.
- [10] 付鹤鹏,张玉想.脓毒症患者血小板功能障碍的机制研究进展[J].中国急救医学,2017,37(10):873-7.
- [11] 姚咏明,栾樱译.外科脓毒症免疫调控障碍机制[J].医学研究生学报,2019,32(1):26-30.
- [12] DANIELA RASCHER, ARIE GEERLOF, ELISABETH KREMER, et al. Total internal reflection (TIRF)-based quantification of procalcitonin for sepsis diagnosis-a point-of-care testing application[J]. Biosensors & Bioelectronics: The International Journal for the Professional Involved with Research, Technology and Applications of Biosensors and Related Devices, 2014, 59: 251-258.
- [13] 张媛媛,董艾莉,王妍妍,等.脓毒症心肌损伤的线粒体机制[J].国际麻醉学与复苏杂志,2017,38(8):755-7.
- [14] 许华,王兵,王勇强,等.脓毒症相关性血小板减少发病机制的研究现状[J].天津医药,2018,46(6):606-9.
- [15] 贾建超,张文平,杨金坡,等. MicroRNA 与脓毒症作用机制研究进展[J].国际呼吸杂志,2017,37(20):1571-4.

(本文编辑:蒋湘莲)