

高原多脏器功能障碍综合征蕨麻猪模型 C 反应蛋白及炎症因子的变化

肖攀¹, 牛廷献¹, 罗晓红², 王红义¹, 郭晓宇¹, 陆璐¹, 冯小明¹

(1. 联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室, 兰州 730050; 2 联勤保障部队第九四〇医院内分泌科, 兰州 730050)

[摘要] 目的 研究高原多脏器功能障碍综合征 (high altitude multiple organ dysfunction syndrome, H-MODS) 蕨麻猪模型肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 在炎症反应过程中的变化特点。方法 选用 3 个剂量 (0.25、0.35 和 0.50 mg/kg) 的内毒素脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导高原土生蕨麻猪成功建立 H-MODS 模型 (B、C、D 组), 同时设生理盐水对照组 (A 组)。检测不同时间点的血清 TNF- α 、IL-1 β 及 CRP 表达水平。结果 各组蕨麻猪泵入 LPS 后 TNF- α 、IL-1 β 表达量均急剧升高, 并在 6 h 升至最高, 在 3~12 h 时与同组 0 h 及同时间点 A 组相比均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 12 h 后逐渐下降; B、D 组 TNF- α 表达量在 24 h 后与同组 0 h 及同时间点 A 组相比均明显升高 ($P < 0.05$), 在 72 h 后 B 组明显高于 A 组 ($P < 0.05$)。24 h 的 IL-1 β 表达量 D 组高于 0 h 和 A 组 ($P < 0.05$), 之后其表达量逐渐下降, 在 48 h、72 h 时与 0 h 和 A 组相比均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。静脉泵入 LPS 后, B、C、D 组 CRP 表达量开始升高, 并在 24~48 h 时表达量达到最大; 其各组 CRP 表达量在 6~72 h 时与 0 h 和 A 组相比均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 H-MODS 形成时机体产生严重的炎症反应, 炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 表达量迅速升高, 但在免疫调节作用下其表达量迅速下调, 并在短时间内出现急剧波动而达到平衡状态; 而 CRP 表达量变化相对缓慢, 伴随于体内炎症反应的整个过程。**[关键词]** 高原多脏器功能障碍综合征; 蕨麻猪; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; C 反应蛋白**[中图分类号]** Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)03-0238-06

Changes of C-reactive Protein and Inflammatory Factors in Juema Pig Model with High Altitude Multiple Organ Dysfunction Syndrome

XIAO Pan¹, NIU Tingxian¹, LUO Xiaohong², WANG Hongyi¹, GUO Xiaoyu¹, LU Lu¹, FENG Xiaoming¹

(1. Department of Basic Medical Laboratory, Joint Service Support Unit Army No. 940 Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Endocrine, Joint Service Support Unit Army No. 940 Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China)

Correspondence to: FENG Xiaoming, E-mail: fxm8006@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 α) and C-reactive protein (CRP) in the development of inflammation in the Juma pig model with high altitude multiple organ dysfunction syndrome (H-MODS). **Methods** Three doses (0.25, 0.35, and 0.50 mg/kg) of endotoxin lipopolysaccharide (LPS) were used to induce the H-MODS model (group B, C and D), and normal saline was used as control (group A). The serum levels of TNF- α , IL-1 β and CRP were detected at different time points. **Results** The expression levels of TNF- α and IL-1 β increased sharply after LPS infusion to the

[基金项目] 军队实验动物专项科研课题 (SYDW[2018]12 号)

[作者简介] 肖攀(1991—), 男, 本科, 技师, 主要研究方向: 实验动物质量控制及开发。E-mail: 997078955@qq.com

[通信作者] 冯小明(1980—), 男, 硕士, 主管技师, 主要研究方向: 实验动物质量控制及开发。E-mail: fxm8006@163.com

pigs, and reached the highest level at 6 h; the levels at 3-12 h of the pigs treated with LPS were increased compared with the level at 0 h of the pigs with the same treatment and the level of compared group A at the same time point ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and then decreased gradually. The expression levels of TNF- α at 24 h in groups B and D were significantly higher than that in the same group at 0 h and group A at the same time point ($P < 0.05$), and the expression level of TNF- α was significantly higher in group B than that in group A at 72 h ($P < 0.05$). The expression level of IL-1 β at 24 h in group D was higher than that at 0 h and that in group A at the same time point ($P < 0.05$), and then decreased gradually. Compared with 0 h and group A, the expression levels of IL-1 α in group D decreased significantly at 48 h and 72 h ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After intravenous infusion of LPS, the expression levels of CRP in groups B, C and D began to increase, and reached the maximum at 24-48 h; the expression levels of CRP in the other groups at 6-72 h were significantly higher than those in group A and at 0 h ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Severe inflammatory reaction occurs during the development of H-MODS, and the expressions of inflammatory factors TNF- α and IL-1 β increase rapidly first and then decrease sharply under immune regulation, displaying large fluctuations in short time until achieving an equilibrium; the CRP expression changes slowly throughout the inflammatory reaction *in vivo*.

[Key words] High altitude multiple organ dysfunction syndrome; Juema pigs; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β ; C-reactive protein

我国高原地区急性重型高原病并发多脏器功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的发病率较高^[1-2]。高原多脏器功能障碍综合征 (high altitude multiple organ dysfunction syndrome, H-MODS) 在本质上与平原地区发生的 MODS 没有区别, 但是受低氧等高原特殊环境的影响, H-MODS 在病程及临床发病特征方面具有一定的高原特异性, 使其在临床治疗中显得更为复杂和危险^[3]。本课题组前期采用具有高原特性的藏麻猪成功建立了 H-MODS 动物模型^[4-6], 并发现促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮 (corticosterone, CORT)、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 在 H-MODS 模型藏麻猪的病程发展过程中发生明显变化。本研究在此基础上进一步探讨内毒素脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导多脏器损伤后, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症指标的变化特点, 以期了解 H-MODS 藏麻猪模型发病过程中机体炎症反应的变化特征。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

高原藏麻猪 24 只, 雌雄各半, 体质量为 15 kg 左右。所有藏麻猪按雌雄各半随机分为 H-MODS 藏麻猪模型 LPS 高、中、低剂量组和对照组, 每组 6 只。藏麻猪为甘南地区散户饲养 (符合普通级实验动物要求), 检测实验在本实验室 [SYXK (军) 2017-0046] 进行, 严格遵照动物实验福利伦理各项要求进行操作。CRP 检测用 ELISA 试剂盒购自英国 Abcam 公司, IL-1 β 与 TNF- α 检测用 ELISA 试剂盒均购自美国 R & D 公司。氯胺酮 (国药准字: H35020148) 购自福建古田药业有限公司, 地西洋注射液 (国药准字: H12020957) 购自天津金耀氨基酸有限公司, LPS (血清型为 O127: B8, 批号为 64H4010) 购自美国 Sigma 公司。

1.2 H-MODS 模型建立方法

建模方法参考文献^[4-7]。本实验在海拔 3 500 m 的甘南桑科草原进行, 将猪运到实验地点适应性饲养 3 d, 待动物状态稳定后进行实验。采用氯胺酮 (6 mg/kg) 联合安定 (0.5 mg/kg) 肌肉注射法进行动物麻醉, 同时肌肉注射阿托品 (0.05 mg/kg)。动物麻醉后经耳缘静脉泵入

LPS, 每组泵入时间均控制在 30 min 左右, 低、中、高剂量组的泵入剂量分别为 0.25 mg/kg (B 组)、0.35 mg/kg (C 组) 和 0.50 mg/kg (D 组), 对照组 (A 组) 以等量的生理盐水 (即 0.9%NaCl 溶液) 代替。经过前期实验发现, 采用 LPS 高、中、低这 3 个剂量来诱导藏麻猪多脏器损伤建立 H-MODS 模型, 都可以引起藏麻小型猪的生理生化指标发生变化, 同时中、高剂量组猪均出现死亡, 提示 3 个剂量的 LPS 都可以成功建立 H-MODS 模型。

1.3 MODS 的诊断标准

参照胡森等^[7]提出的动物发生 MODS 时各个器官功能障碍分期诊断标准和评分标准, 在注射 LPS 后出现 2 个或 2 个以上器官或系统功能障碍时判定为 MODS。

1.4 血清采集

3 组猪分别于泵入 LPS 后 0 h、3 h、6 h、12 h、24 h、48 h 和 72 h, 经颈静脉采血, 分离血清, 保存于 -80 °C 备用。

1.5 ELISA 检测指标

IL-1 β 、TNF- α 与 CRP 表达水平的检测由本实验室按照 ELISA 试剂盒说明书操作完成。

1.6 数据处理与统计

采用 SPSS 17.0 统计分析软件对检测结果进

行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间差异比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎性因子 TNF- α 的变化

静脉泵入 LPS 后, B、C、D 组 TNF- α 表达量急剧升高, 在 6 h 时升至最高, 之后逐渐下降; 在 3~12 h 时 B、C、D 组与同组 0 h 和同时间点 A 组相比明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 24 h 时 B、D 组与同组 0 h 和同时间点 A 组相比, 均明显升高 ($P < 0.05$); 72 h 时 B 组明显高于 A 组 ($P < 0.05$)。TNF- α 表达量情况与走势详见表 1 和图 1。

2.2 炎性因子 IL-1 β 的变化

低、中、高剂量组在注入 LPS 后, IL-1 β 表达量均开始上升, 并在 6 h 时达到峰值; 在 3~12 h 时 B、C、D 组与 0 h 和 A 组相比, 其表达量均有明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 24 h 时 D 组高于 0 h 和 A 组 ($P < 0.05$)。之后各组 IL-1 β 表达量逐渐降低, 在 48 h、72 h 时 B、C、D 组与 0 h 和 A 组相比, 均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。从各剂量组的表达量来看, 高剂量组的 IL-1 β 表达水平高于低剂量组。IL-1 β 表达量情况与走势详见表 1 和图 1。

表 1 各组藏麻猪给予 LPS 不同时点的 TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 水平比较

Table 1 Comparison of TNF- α , IL-1 β and CRP levels at different time points in Juema pigs after different LPS infusion treatments

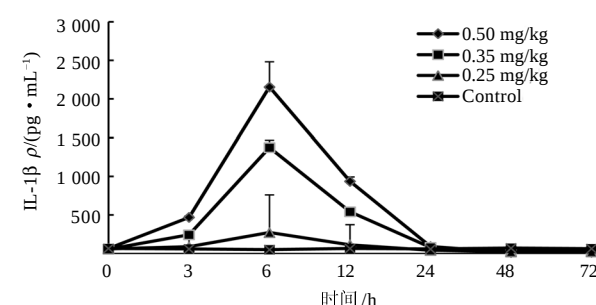
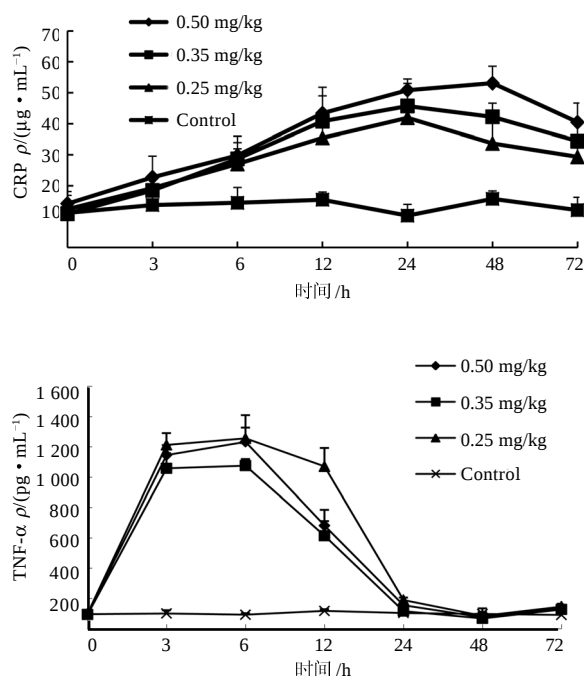
$(\bar{x} \pm s, n=6)$							
组别	0 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
TNF- α ρ /(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)							
A	96.52 $\pm$ 10.21	101.84 $\pm$ 21.10	93.24 $\pm$ 9.65	118.35 $\pm$ 11.36	105.28 $\pm$ 10.89	98.64 $\pm$ 12.25	91.68 $\pm$ 9.32
B	100.87 $\pm$ 9.95	212.54 $\pm$ 78.21** $\Delta\Delta$	1 255.91 $\pm$ 153.41** $\Delta\Delta$	1 071.01 $\pm$ 122.1** $\Delta\Delta$	190.61 $\pm$ 16.04* Δ	86.12 $\pm$ 26.33	147.39 $\pm$ 11.70* Δ
C	94.98 $\pm$ 10.26	1 058.35 $\pm$ 99.68** $\Delta\Delta$	1 076.56 $\pm$ 42.89** $\Delta\Delta$	615.30 $\pm$ 96.11* Δ	117.68 $\pm$ 14.40	69.36 $\pm$ 65.67	128.56 $\pm$ 13.34
D	98.93 $\pm$ 7.20	1 145.73 $\pm$ 65.99** $\Delta\Delta$	1 233.61 $\pm$ 93.60** $\Delta\Delta$	681.92 $\pm$ 103.46* Δ	156.35 $\pm$ 17.20* Δ	76.71 $\pm$ 19.65	133.66 $\pm$ 32.08
IL-1 β ρ /(pg $\cdot$ mL $^{-1}$)							
A	66.25 $\pm$ 21.41	59.14 $\pm$ 16.32	50.28 $\pm$ 22.81	65.34 $\pm$ 19.64	58.23 $\pm$ 28.25	70.17 $\pm$ 11.25	63.58 $\pm$ 31.35
B	60.43 $\pm$ 6.49	187.59 $\pm$ 16.34* Δ	271.43 $\pm$ 94.95** $\Delta\Delta$	113.59 $\pm$ 22.58* Δ	42.14 $\pm$ 17.17	21.58 $\pm$ 5.57* $\Delta\Delta$	22.37 $\pm$ 8.35* Δ
C	57.32 $\pm$ 4.05	243.33 $\pm$ 112.12** $\Delta\Delta$	1 373.57 $\pm$ 489.92** $\Delta\Delta$	542.14 $\pm$ 261.27** $\Delta\Delta$	80.71 $\pm$ 52.22	31.42 $\pm$ 6.62* Δ	28.70 $\pm$ 8.19* Δ
D	65.71 $\pm$ 11.24	469.26 $\pm$ 17.86** $\Delta\Delta$	2 155.14 $\pm$ 328.30** $\Delta\Delta$	936.43 $\pm$ 57.58** $\Delta\Delta$	90.48 $\pm$ 19.20* Δ	14.28 $\pm$ 8.08** $\Delta\Delta$	16.43 $\pm$ 5.91* $\Delta\Delta$
CRP ρ /(μ g $\cdot$ mL $^{-1}$)							
A	11.23 $\pm$ 2.52	13.78 $\pm$ 3.45	14.46 $\pm$ 4.98	15.49 $\pm$ 2.47	10.33 $\pm$ 3.64	15.74 $\pm$ 2.58	12.11 $\pm$ 4.14
B	12.38 $\pm$ 4.51	19.26 $\pm$ 3.84	27.02 $\pm$ 6.96* Δ	35.44 $\pm$ 5.21** Δ	41.93 $\pm$ 8.11* Δ	33.67 $\pm$ 7.65* Δ	29.32 $\pm$ 4.77* Δ
C	10.91 $\pm$ 2.26	18.48 $\pm$ 4.01*	28.69 $\pm$ 3.56** Δ	40.79 $\pm$ 8.21* $\Delta\Delta$	45.72 $\pm$ 7.38** $\Delta\Delta$	42.22 $\pm$ 4.49* $\Delta\Delta$	34.36 $\pm$ 5.85* Δ
D	14.23 $\pm$ 3.96	22.77 $\pm$ 6.86* Δ	29.77 $\pm$ 6.65* Δ	43.38 $\pm$ 8.31** Δ	50.85 $\pm$ 3.81** $\Delta\Delta$	53.08 $\pm$ 5.50** $\Delta\Delta$	40.46 $\pm$ 6.35* Δ

注: TNF- α 即肿瘤坏死因子 - α , IL-1 β 即白细胞介素 -1 β , CRP 即 C 反应蛋白。A 为对照组, 通过耳缘静脉注入等量的生理盐水; B~D 分别为低、中、高剂量组, 即分别经耳缘静脉泵入 0.25 mg/kg (B 组)、0.35 mg/kg (C 组)、0.50 mg/kg (D 组) 的脂多糖 (LPS)。与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 0 h 相比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.3 CRP 的变化

静脉泵入 LPS 后, B、C、D 组 CRP 表达量开始升高, B、C 组在 24 h 时表达量达到最大, D 组在 48 h 时表达量达到最大, 之后各组表达量开始逐渐下降; B 组 6~72 h 时 CRP 表达量与 0 h 和 A 组相比, 均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); C 组 6~72 h 时 CRP 表达量与 0 h 和 A 组相比均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其

中 3 h 时 CRP 表达量与 A 组相比明显升高 ($P < 0.05$); D 组 6~72 h 时 CRP 表达量与 0 h 和 A 组相比明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中 3 h 时 CRP 表达量与 0 h 相比明显升高 ($P < 0.05$)。从各剂量组的表达量来看, 高剂量组的 CRP 表达水平略高于低剂量组。CRP 表达情况与走势详见表 1 和图 1。



注: TNF- α 即肿瘤坏死因子- α , IL-1 β 即白细胞介素-1 β , CRP 即 C 反应蛋白。Control 为生理盐水对照组; 0.25 mg/kg、0.35 mg/kg 和 0.50 mg/kg 分别为 LPS 低、中、高剂量组。Control 组的各时间点藏麻猪均为 6 只; 0.25 mg/kg 和 0.35 mg/kg 组的 0 h 和 3 h 时 $n=6$, 12~72 h 时 $n=5$; 0.5 mg/kg 组的 0 h 时 $n=6$, 3 h 时 $n=5$, 12~72 h 时 $n=4$ 。

图 1 各组藏麻猪给予 LPS 后不同时间 TNF- α 、IL-1 β 和 CRP 表达的变化曲线

Figure 1 Change of TNF- α , IL-1 β and CRP expressions in Juema pigs after different LPS infusion treatments

3 讨论

本研究通过 LPS 致藏麻猪多脏器损伤而建立 H-MODS 模型, 并在建立模型时选用高、中、低 3 个剂量。前期实验结果显示, 高、中、低剂量的 LPS 均可引起藏麻猪生理生化指标的变化, 且中、高剂量 LPS 可诱导藏麻猪发生多脏器损伤^[5]。目前, IL-1 β 、TNF- α 与 CRP 已广泛用来反映临床疾病发生时的炎症反应及病程变化程度^[8-9], 并且这些指标在全身炎症反应及多脏器损伤疾病的诊疗中具有临床指导意义^[10-11]。因此, 本研究进一步利用藏麻猪 H-MODS 模型, 对藏麻猪发生 MODS 时的炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 与 CRP 进行检测, 以期探讨 H-MODS 发生、发展中炎症反应的变化特点。

TNF- α 由淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌, 是典型的促炎性因子, 通过对细菌内毒素反应而参与炎症反应^[12], 导致组织细胞破坏。TNF- α 可引起内皮损伤, 造成炎症反应发生, 同时可激活巨噬细胞和中性粒细胞, 增强其吞噬和杀伤性, 对相关炎症因子有介导作用, 从而引起器官组织的损伤^[13]。IL-1 是一种前炎性细胞因子, 主要通过修饰基因达到对免疫炎症反应的调节作用。IL-1 的基因结构与其调节功能密切相关, 并且内皮损伤可刺激内皮细胞释放 IL-1^[14]。研究发现, 大鼠 MODS 模型也会引起 TNF- α 与 IL-1 β 表达量出现上调^[15-16]。本研究中 TNF- α 与 IL-1 β 在 LPS 诱导 MODS 形成后表达量急剧升高, 在 6 h 时升至最高, 之后逐渐下降。本研究发现, 高剂量组藏麻猪出现死亡; 在藏麻猪形成 H-MODS 时,

其体内出现严重的应激感染状态；随着炎症反应逐渐增强，炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 与 $\text{IL-1}\beta$ 的表达也出现不同程度的上调；随后机体进入动态免疫调节阶段，抑制过度炎症反应，维持机体的平衡；在 6 h 后 $\text{TNF-}\alpha$ 与 $\text{IL-1}\beta$ 表达水平开始慢慢降低，在 72 h 时 $\text{IL-1}\beta$ 表达水平甚至低于对照组和 0 h。以上结果提示，机体发生炎症反应后出现免疫应激反应，通过迅速的免疫调节快速下调炎症因子表达。

CRP 是由肝细胞分泌的一种非特异性生化标志物的炎症因子，其表达量的增加与机体受到刺激引起的炎症反应关系紧密。同时，CRP 作为一种急性反应蛋白能够快速反映出机体的慢性或急性炎症状态^[17]。CRP 会激活单核细胞，诱导血管内皮细胞功能紊乱，促进其他炎症因子的释放，最终诱导多脏器损伤。当机体受到外界 LPS 的作用时，多脏器出现不同程度的损伤，炎症反应开始加剧，CRP 表达量就会迅速升高。此外，CRP 能够诱导氧自由基产生，因此在炎症反应出现时 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 等炎症因子开始大量释放；并且伴随着炎症反应的加剧，CRP 还能够诱导血小板激活，加重心肌组织、肾脏组织微循环障碍^[18]，使得炎症反应持续加剧。本研究发现，蕨麻猪泵入 LPS 诱导多脏器出现损伤时，低、高、中剂量组的 CRP 表达量开始升高，并在 6 h 时与 0 h 和对照组相比明显升高；各组均在 24~48 h 表达量达到最大，在 72 h 后才缓慢降低。

目前，临床上广泛采用 CRP、 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-1 等炎症因子来评价患者疾病感染情况以及临床治疗效果，这些炎症因子已经成为临床评价病情及治疗效果的标志之一^[19-22]。本研究中蕨麻猪经 LPS 诱导发生多脏器炎症反应后，其 $\text{TNF-}\alpha$ 及 $\text{IL-1}\beta$ 表达量在 6 h 达到最大，之后开始快速降低，到 48 h 已经接近恢复正常；而 CRP 在 6 h 时处于上升期，到 48 h 才达到顶峰，之后缓慢回落。由此可以看出，在 LPS 诱导蕨麻猪形成 H-MODS 时，炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 及 $\text{IL-1}\beta$ 在体内表达量迅速上升再下降，相对而言，CRP 的表达持续时间长且变化比较缓慢，这可能是因为各个因子的分泌器官及场所不同。因此，在评价 H-MODS 炎症反应的发展变化时，应该对病程随时

监测，根据各检测指标的变化来评估炎症反应的程度，以便及时调整治疗方案。临床研究显示，脓毒症患者与 H-MODS 患者的 $\text{TNF-}\alpha$ 及 CRP 具有相近的变化特点^[23-24]。在 H-MODS 发生发展过程中，炎症反应及免疫反应贯穿整个疾病的发展始末，促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间伴随着免疫反应调节，最终取得平衡以达到内环境的稳定，所以 $\text{TNF-}\alpha$ 及 $\text{IL-1}\beta$ 炎症指标的变化呈现迅速的抛物线形趋势，这种变化趋势使得机体的炎症反应及时得到调整，不会出现过度抗炎反应及免疫功能抑制。本研究发现，蕨麻猪模型 H-MODS 形成时机体产生严重的炎症反应，炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 表达迅速升高，这时免疫调节作用也迅速对炎症因子高表达进行反向调节，迅速下调 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 的表达水平，所以机体出现炎症反应时炎症因子的变化特点是短时间内出现急剧波动，且会经免疫调节快速达到平衡状态；相对而言，CRP 表达的变化比较缓慢，其表达量表征着机体炎症反应的整个过程。

综上所述，研究 H-MODS 发生、发展过程中炎症因子及 CRP 的变化特点，将有助于人们准确预判 H-MODS 的病程发展，为进一步深入探讨 H-MODS 的致病机制提供理论参考，并且对 H-MODS 的临床精准诊断及治疗具有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] 周其全, 刘福玉, 郑必海, 等. 白细胞与白细胞介素增高在急性高原病并发多器官功能障碍中的作用及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(10):588-592. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603.2007.10.004.
- [2] 周其全, 刘福玉, 郑必海, 等. 3184例重型急性高原病患者并发多器官功能障碍综合征的结果分析[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(1):36-40. DOI:10.3760/j.issn: 1003-0603.2007.01.011.
- [3] 张世范, 刘毅, 高炜, 等. 高海拔地区多脏器功能障碍评分系统诊断的标准[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(4): 366-369.
- [4] 牛廷献, 郭晓宇, 申健, 等. 蕨麻小型猪与巴马小型猪高原多脏器功能障碍综合征模型的比较研究[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4):33-37. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2015.004.007.
- [5] 冯小明, 罗晓红, 王红义, 等. 高原多脏器功能障碍综合

- 征藏麻小型猪模型的建立及促肾上腺皮质激素与皮质酮的变化[J]. 实验动物与比较医学, 2016, 36(2):107-112. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2016.02.005.
- [6] 牛廷献, 王红义, 郭晓宇, 等. 藏麻猪与巴马小型猪脏器指数及低氧相关基因的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(4):9-13. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2017.04.002.
- [7] 胡森, 盛志勇, 周宝桐, 等. 双相迟发多器官功能不全综合征(MODS)动物模型的研究[J]. 中华创伤杂志, 1996, 12(2):102-106.
- [8] 罗南萍, 王显刚, 王瑞山, 等. 老年急性冠状动脉综合征患者CRP与TNF- α 、IL-1 β 相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10):1420-1421. DOI:10.3321/j.issn:1000-4718.2003.10.032.
- [9] 曹姣妃, 刘宁, 梁德胜, 等. 急性脑血管病患者血清hs-CRP、TNF- α 和IL-6的动态变化及临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2004(2):173-175. DOI:10.3321/j.issn.1000-2790.2004.02.024.
- [10] 邵义明, 张良清, 邓烈华, 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005(4):228-230. DOI:10.3760/j.issn.1003-0603.2005.04.010.
- [11] 宋亚琪, 曾杉, 王晓春, 等. 乌司他丁对多发伤患者CRP、TNF、IL-1、2、6、8、10释放的早期干预[J]. 全科医学临床与教育, 2010, 8(3):324-326. DOI:10.13558/j.cnki.issn.1672-3686.2010.03.060.
- [12] 林梅, 张冬雪, 刘志强, 等. 慢性牙周炎患者血清IL-33、TNF- α 、IL-6的检测及意义[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(3):255-259. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2016.03.001.
- [13] 侯湘德, 白剑, 谢开汉, 等. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性结石性胆囊炎合并糖尿病59例[J]. 2016, 16(4):377-379. DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2016.04.023.
- [14] YANG Q P, LIU X G, LIU M, et al. Ulinastatin-mediated protection against zymosan-induced multiple organ dysfunction in rats[J]. *Biologicals*, 2010, 38(5):552-556. DOI:10.1016/j.biologicals.2010.05.001.
- [15] 陆璐, 冯小明, 王红义, 等. 血必净对大鼠多脏器功能障碍综合征炎症因子的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(3):26-30. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2013.03.007.
- [16] 冯小明, 王红义, 牛廷献, 等. 乌司他丁对大鼠多脏器功能障碍综合征炎症因子的影响及意义[J]. 实验动物与比较医学, 2014, 4(34):278-282. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2014.04.004.
- [17] 常春荣, 韩东, 孙尚敏, 等. 牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 及血清高敏C反应蛋白的影响[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(2):135-137. DOI:10.3969/j.issn.0258-4646.2013.02.010.
- [18] NURKIC J, LJUCA F, NURKIC M, et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients[J]. *Med Arh*, 2010, 64(2):103-106.
- [19] 秦胜利. 腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎患者术后TNF- α 、IL-8及CRP的影响[J]. 河南外科学杂志, 2017, 23(5):31-32. DOI:10.16193/j.cnki.hnwk.2017.05.017.
- [20] 许国梁. 腹腔镜辅助远端胃大部切除术与传统开胃胃癌切除术对老年胃癌患者血清TNF- α 、IL-6、CRP的影响及短期疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18):4581-4582. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.069.
- [21] 崔东锋. 前列地尔治疗慢性肾功能衰竭的疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(9):1038-1039. DOI:10.3969/j.issn.1004-7115.2017.09.027.
- [22] 叶小彬. 瑞舒伐他汀钙对急性冠脉综合征患者血清炎症因子及内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17):4245-4247. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.17.036.
- [23] 康福新, 王小智, 刘润, 等. 血必净注射液对脓毒症的临床疗效以及对血清炎症因子水平和血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9):2456-2458. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.09.072.
- [24] 宋云峰, 胡英芳, 罗文娟, 等. 血必净治疗重症脓毒症和脓毒症休克的临床疗效分析[J]. 临床医学工程, 2014, 21(6):739-740. DOI:10.3969/j.issn.1674-4659.2014.06.0739.

(收稿日期: 2020-08-14 修回日期: 2021-01-14)