

范仕郡,吴丹,夏林,等. 小鼠烧伤创面脓毒症模型的建立与评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 7-13.
Fan SJ, Wu D, Xia L, et al. Establishment and evaluation of a murine burn wound sepsis model [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 7-13.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.002

小鼠烧伤创面脓毒症模型的建立与评价

范仕郡,吴 丹,夏 林,魏 燕,陈 倩,彭 曦*

(陆军军医大学第一附属医院临床医学研究中心,重庆 400038)

【摘要】 目的 建立一种稳定的小鼠烧伤创面脓毒症模型,检测其病理生理指标,为烧伤脓毒症相关研究提供标准化的动物模型。**方法** 将小鼠背部侵入 90℃ 水面接触 8 s 建立小鼠Ⅲ度烫伤模型,烫伤面积约 15%~20%。2 h 后痂下注射 100 μL 浓度为 0.75×10⁵ CFU/mL 的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)造伤后创面脓毒症。连续 12 d 观测记录小鼠的体重、采食量、生存率和一般状态指标。在注射后 1、2、3、5、7 d 取小鼠外周血和肝组织,测定血清生化和炎症因子指标,观察肝组织病理改变。**结果** 模型组建模后 12 d 的死亡率为 30.2%。血清生化指标中 ALT、AST、UREA 和 CREA 均较建模前显著上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),TP 和 TBIL 指标无明显变化。血清炎症指标中 TNF-α、IL-6 在建模后第 1 天升至最高值($P<0.01$),随后逐日递减,分别至第 3、7 天恢复至造模前水平。肝组织病理切片结果显示在各个时相点均出现肝损伤表现。**结论** 建立了操作简便可控、严重程度适宜的烧伤脓毒症模型,符合烧伤脓毒症的病理生理特点,可为相关机制研究和药物研发提供标准化的实验动物模型。

【关键词】 烧伤脓毒症模型;病理生理;生化;炎症因子

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0007-07

Establishment and evaluation of a murine burn wound sepsis model

FAN Shijun, WU Dan, XIA Lin, WEI Yan, CHEN Qian, PENG Xi*

(Clinical Medicine Research Center, First Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Objective To establish a stable mouse burn wound sepsis model, determine its pathophysiological indicators, and provide a standardized animal model for the study of burn sepsis. **Methods** The back of a mouse was exposed for 8 s to water with a temperature of 90℃ to establish a third degree scald model, and the scald area was about 15%~20%. Two hours later, 100 μL of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) with a concentration of 0.75×10⁵ colony-forming units/mL was injected under the eschar to create wound sepsis. The bodyweight, feed intake, survival rate and general status of the mice were observed and recorded for 12 days. Peripheral blood and liver tissues were collected from the mice on post-infection days 1, 2, 3, 5 and 7, the serum biochemical and inflammatory factors were measured, and the pathological changes of liver tissues were observed. **Results** The mortality of the model mice on the twelfth day post-infection was 30.2%. The levels of the serum biochemical indexes ALT, AST, UREA and CREA were significantly increased from baseline ($P<0.05$ or $P<0.01$), whereas the levels of TP and TBIL exhibited no obvious changes. The serum inflammatory indexes TNF-α and IL-6 increased to their highest values on the first day after infection ($P<0.01$) and then decreased daily, recovering to their baseline levels on the third and seventh days post-infection, respectively. The histopathological sections of liver revealed liver injury at all tested timepoints. **Conclusions** A simple burn sepsis model with a manageable protocol and appropriate severity was established; the model characteristics are in line with the pathophysiological characteristics of burn sepsis; and this approach can provide a standardized experimental animal model both for relevant mechanism research and for drug research and development.

【Keywords】 burn sepsis model; pathophysiology; biochemistry; inflammatory factor

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81971838)。
[作者简介] 范仕郡(1983—),男,助理研究员,研究方向:烧伤代谢营养的基础与临床研究。E-mail: 574472439@qq.com
[通信作者] 彭曦(1968—),男,教授,研究方向:烧伤代谢营养的基础与临床研究。E-mail: pxlmm@163.com

烧伤是由高温、化学物质或电引起的组织损伤。其严重程度主要与烧伤深度、面积、伤前疾病、合并伤有关。患者还可能伴随系列严重并发症如休克、吸入性损伤、感染、多器官功能障碍、应激性溃疡等^[1]。感染是烧伤患者的常见并发症,一旦进展为全身性感染,极易引发全身性炎症反应和脏器功能障碍,导致烧伤脓毒症的发生,致死率居高不下^[2]。烧伤患者可经多种途径引发全身感染,其中又以经皮肤创面感染为最主要的途径。烧伤直接破坏皮肤的完整性,打破了局部组织炎症和免疫平衡,因而极易发生皮肤创面感染,并导致创面脓毒症的发生^[3-6]。自 1962 年 Teplitz 等^[7]首次提出该概念以来,烧伤创面脓毒症作为烧伤特有的脓毒症,一直是烧伤研究领域的核心和热点问题。

建立稳定、可靠且贴近临床病情的动物模型,是研究疾病发生发展和评价治疗手段的重要依托。常规的烧伤模型或脓毒症模型仅能部分模拟烧伤脓毒症的病理生理特点。烧伤创面脓毒症模型则是在上述基本模型的基础上,通过制作深度烧伤模型造成创面局部组织损伤,并在伤后一定时间内通过涂布或注射等方式接种细菌,造成重度的创面感染,在模型动物中诱导创面脓毒症的发生^[8-9]。该模型既保留了烧伤本身的致伤作用,又通过引入创面感染并造成脓毒症发病,较好的模拟了烧伤创面脓毒症的病理生理过程^[10]。

尽管烧伤创面脓毒症模型已得到广泛应用,但已有研究往往关注特点的病理生理改变或疗效指标,而缺乏对模型本身的规范化和标准化操作的研究,对于反映烧伤脓毒症的动态变化特点和发生发展规律等指标的关注也较少。为此,本研究旨在建立一种操作简便可控、严重程度适宜的创面脓毒症模型,符合烧伤脓毒症的病理生理特点,为脓毒症发病机制和防治研究提供了有意义的基础数据。同时为开展不同程度的创面脓毒症的机制研究、临床药物研发、临床治疗等提供一种标准化动物模型的有效探索路径。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

健康 SPF 级 BALB/c 雄性小鼠 135 只(体重 22 ~ 24 g),购自北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK(京)2019-0008]。饲养于陆军军医大学第

一附属医院实验动物中心[SYXK(渝)2017-0011],饲养于万级屏障环境(温度:22℃~24℃;湿度:50%~60%;饲料为钴 60 辐照实验鼠维持饲料;饮水为纯净水)。本课题经第三军医大学实验动物福利伦理委员会审核批准(AMUWEC20191840),符合 3R 原则。

1.1.2 菌株

铜绿假单胞菌(ATCC 27853)。

1.2 主要试剂与仪器

异氟烷(瑞沃德生命科技有限公司,批号:217181101);生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号:M18082105-2);TNA- α 试剂盒(Invitrogen, LOT227846-005);IL-6 试剂盒(Invitrogen, LOT218546-001)。保温箱(LyonTechno,EWIDE);水浴锅(上海瑞稳仪器设备厂,DK-8AD);电子天平(sartorius,QUINTIX2102-1CN);小动物麻醉机(MATRX,VMR);动物全自动生化仪(Beckman Coulter,AU480)。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制备方法

(1)假烫伤组 10 只(以下简称 S 组)

小鼠吸入麻醉后,小鼠背部备皮脱毛后放入自制烫伤模具。将背部侵入 37℃ 水面接触 8 s(接触面积约 15%)。后转入 IVC 笼具继续饲养观察。

(2)烧伤+铜绿假单胞菌 125 只(以下简称 Sepsis 组)

小鼠吸入麻醉后,小鼠背部备皮脱毛后放入自制烫伤模具。将背部侵入 90℃ 水面接触 8 s(烫伤深度:Ⅲ度,烫伤面积约 15%)。按 50 mL/kg 体积腹腔补液后放入 30℃ 保温箱保温。2 h 后痂下注射 100 μ L 铜绿假单胞菌(PA)0.75 $\times$ 10⁵ CFU/mL,造成烧伤脓毒症模型。48 h 后转入 IVC 笼具继续饲养观察。

1.3.2 存活率观察、体重称量、动物状态评分、采食量记录

实验中每 12 h 记录一次各组动物存活情况;每日定时称量小鼠的体重及每组剩余饲料重量,同时为动物状态评分,评价指标共 6 项(1~5 分/项)。分别是外观及被毛(竖毛、脱毛、耳壳曲折、口腔有无流涎、肛门处有无腹泻/血便/脱肛)、活动状况(自主活动频率、步态)、神经反应(震颤、痉挛)、呼吸状态(呼吸频率、深浅的异常)、精神反应(精神是否活泼,外界反应是否正常)、姿势和步态(立、卧、

坐的姿势有无异常)。

1.3.3 检测指标

模型建立完成后分别在 1、2、3、5、7 d 五个时相点取外周血及肝,每个时相点取 5 只。

(1) 血液取材

血液标本取材:小鼠吸入麻醉后仰卧位。用碘伏消毒胸部区域后眼科剪剪开表皮,使用 1 mL 一次性注射器行心尖无菌采血。

(2) 病理取材

病理标本取材:碘伏消腹部区域。眼科剪剪开腹部后,取肝放入组织固定液中。经组织脱水、石蜡包埋处理制作石蜡标本切片,HE 染色后在光学显微镜下观察组织病变情况。

1.3.4 检测方法

血清炎症因子采用 ELISA 法检测,具体操作按照 TNA-α 和 IL-6 试剂盒检测说明书。血清生化采用动物全自动生化仪检测。

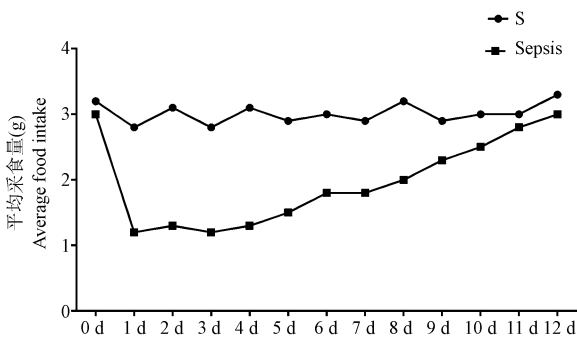
1.4 统计学方法

实验数据平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,采用 GraphPad Prism 6 作图。多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较方差齐时采用 Bonferroni 检验,方差不齐时用 Dunnett's T3 检验, $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡率

建模 12 d 内死亡率为 30.2%,其中第 2~6 天死亡率为 27.9%,第 7~12 天死亡率为 2.3%,说明该模型死亡情况符合脓毒症模型的发病规律。



注:与 S 组相比,Sepsis 组采食量呈先下降后缓慢上升趋势。

图 1 两组平均采食量情况

Note. Compared with the S group, the food consumption in the sepsis group decreased rapidly and then restored slowly.

Figure 1 Average food intake in two groups

2.2 平均采食量

S 组与 Sepsis 组的平均采食量见图 1,可见 Sepsis 组在实验后的采食量呈先下降后上升的趋势,至第 4 天开始逐渐上升,至第 12 天达到 S 组平均采食量。

2.3 动物状态评分

S 组与 Sepsis 组的状态评分见图 2,Sepsis 组在实验后的状态逐步变差,主要表现为眼睛分泌物增多、竖毛、弓背、活动度降低等。至第 5 天开始逐步恢复,至第 12 天接近对照组。

2.4 体重变化

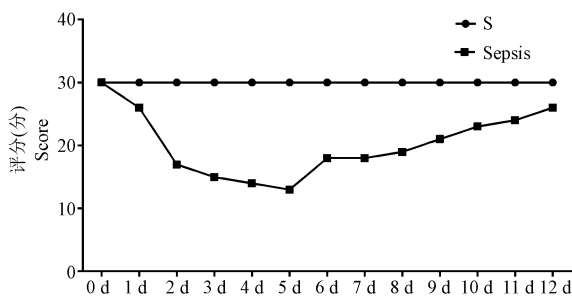
S 组与 Sepsis 组的体重变化见图 3,可见 Sepsis 组在实验后的体重逐步下降,至第 5 天下降至最低日趋稳定,一周后体重开始缓慢上升,至第 12 天仍低于对照组。说明该模型的高代谢、高消耗特征。

2.5 建模前后小鼠创面变化情况

建模前后小鼠创面情况如图 4 所示,假烫伤组小鼠创面均无明显变化;烫伤后 24 h 小鼠创面呈痂状,创面干燥,表层组织变厚,创周略红肿无渗液,皮温稍低。痂下给菌后 24 h 创面整体呈黄绿色,中心及周边出现部分溃疡呈红褐色,出现出血点或坏死斑。创周有少量分泌物,皮温偏高。创面周围略肿胀。小鼠活动明显减少,对外界刺激反应迟钝,走路呈蜷缩弓背状。

2.6 炎症因子(TNF-α、IL-6)

炎症因子如图 5,TNF-α 在第 1 天升至最高值后呈递减趋势,至第 3 天恢复至正常。与 S 组相比,Sepsis 组第 1、2 天表达明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$);IL-6 第 1 天升至最高值后



注:与 S 组相比,Sepsis 组动物状态逐步下降后缓慢回升接近正常。

图 2 两组动物状态情况

Note. Compared with the S group, the status of animals in the sepsis group became deteriorated quickly and then recovered gradually approaching to the normal status.

Figure 2 Animal status in two groups

呈递减趋势,至第 7 天恢复至正常。与 S 组相比,Sepsis 组第 1、2 天表达明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.7 肝功

如图 6 所示 Sepsis 组 TBIL、TP 在第 1、2、3、5、7 天与 S 组比较均无显著差异;Sepsis 组 AST 在第 5 天升至最高值后呈递减趋势,与 S 组相比,AST 在第 1、2、3、5、7 天均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);ALT 在第 3 天升至最高值后呈递减趋势,且与 S 组相比差异具有统计学意义($P<0.01$)。

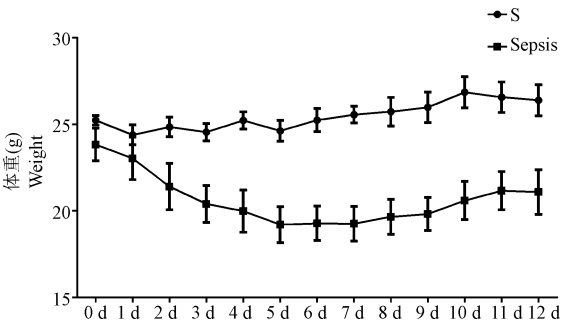
2.8 肾功

如图 7 所示 Sepsis 组 CREA 在第 3 天升至最高值后呈递减趋势,与 S 组相比,CREA 在第 1、2、3、5、7 天均明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);同时 UREA 在第 3 天升至最高值后呈递减趋势,与 S 组相比,第 1、2、3、5、7 天均明显升高,

差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

2.9 肝病理

肝 HE 染色结果如图 8 所示,S 组小鼠肝细胞未

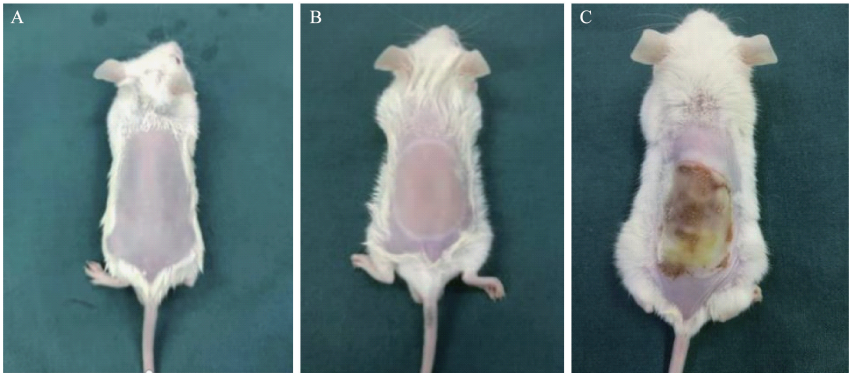


注:与 S 组相比,Sepsis 组体重逐步下降后缓慢回升。

图 3 两组动物体重情况

Note. Compared with the S group, the weight of mice in the sepsis group was quickly reduced and then recovered slowly.

Figure 3 Animal weight in two groups

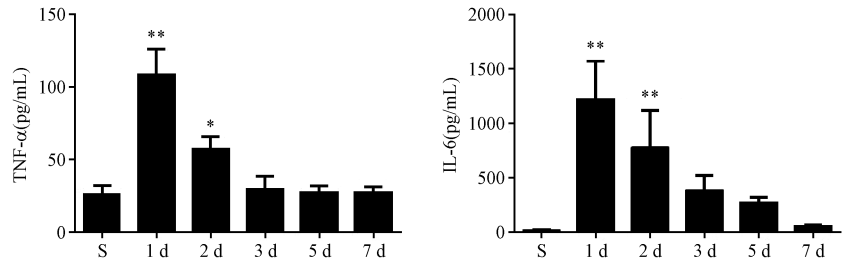


注:A:假烫伤组;B:烫伤后;C:给菌后。

图 4 建模前后小鼠创面变化情况

Note. A, Sham burn group. B, Post burn. C, After PA inoculation.

Figure 4 Changes of wound surface conditions in mice before and after model establishment

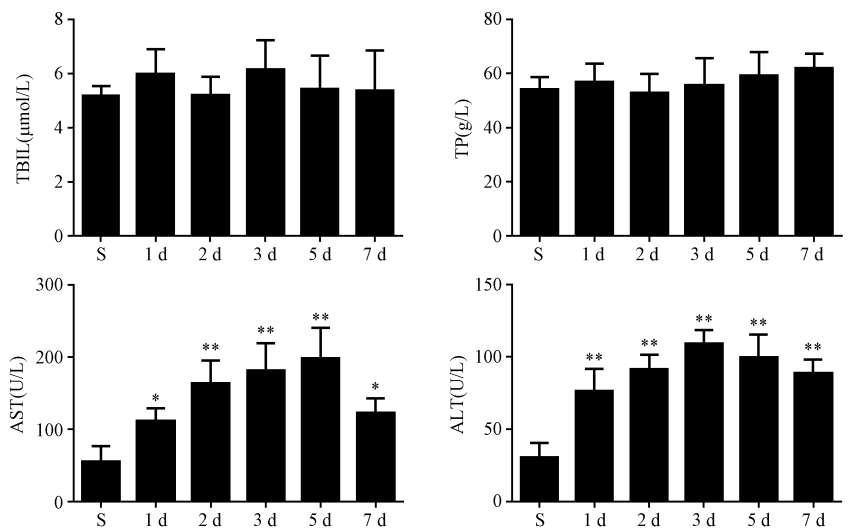


注:与 S 组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

图 5 不同时相点 TNF-α、IL-6 的表达与 S 组比较

Note. Compared with the S group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

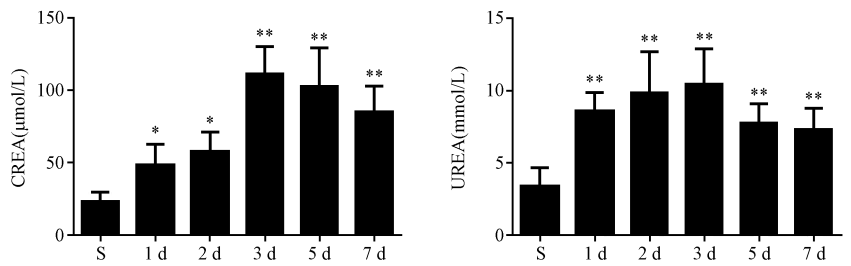
Figure 5 Comparison of TNF-α, IL-6 with S group at different time points



注:与 S 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
图 6 不同时相点肝功与 S 组比较

Note. Compared with the S group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

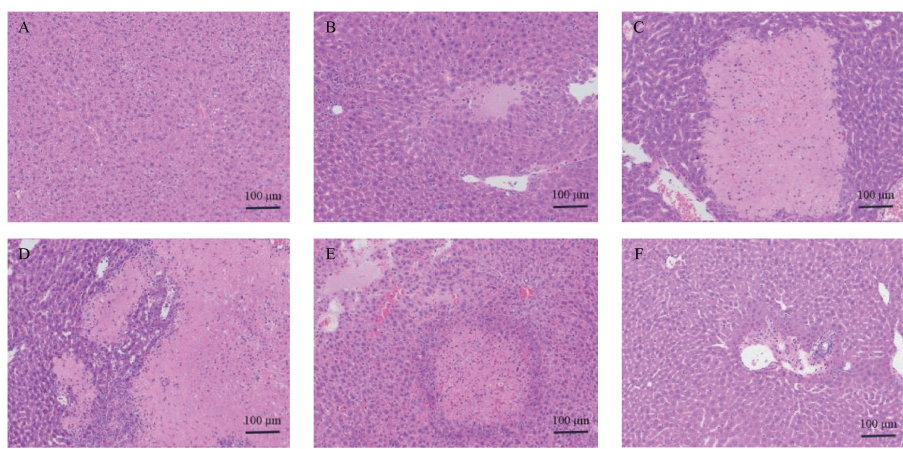
Figure 6 Comparison of liver function with the S group at different time points



注:与 S 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
图 7 不同时相点肾功与 S 组比较

Note. Compared with the S group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 7 Comparison of renal function with the S group at different time points



注:A:S 组;B、C、D、E、F:Sepsis 组第 1、2、3、5、7 天。
图 8 不同时相点肝 HE 染色与 S 组比较

Note. A, S group. B, C, D, E and F, Sepsis group at 1, 2, 3, 5, 7 days.

Figure 8 Comparison of HE staining in liver with the S group at different time points

见变形和坏死,肝窦清晰,未见炎症浸润。Sepsis 组小鼠肝织在各个时相点均可见炎性细胞浸润、肝细胞水肿和部分坏死。且第 2、3、5 天肝部分面积结构紊乱,中央静脉存在变形,并伴有充血。肝切片病理显示,第 2、3、5 天肝损伤程度明显高于第 1 天和第 7 天。

3 讨论

规范化操作流程的建立是确保实验动物模型稳定稳定可靠的关键。为此,本研究以 BALB/c 小鼠这一广泛使用的小鼠品种作为研究对象,结合既往制作轻中度烫伤模型(15%,Ⅲ度)的工作基础,进一步对痂下接种铜绿假单胞菌的剂量和接种方法等进行摸索,主要经验要点如下:第一,为避免烫伤后小鼠早伤后早期因发生休克导致死亡,进而对后续实验产生干扰,在烫伤后我们对小鼠采取快速保温、液体复苏等模拟临床的综合治疗措施,保证模型小鼠均可稳定顺利度过烧烫伤早期休克期^[11-14]。第二,我们对痂下接种铜绿假单胞菌的方法进行了标化和规范,如细菌培养条件(温度、转速时间)及痂下接种位置(创面中心)进行了统一。流行病学资料显示,导致创面脓毒症的常见致病菌为金葡菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌等^[15],其中铜绿假单胞菌既是创面感染的常见菌种^[16],又在脓毒症继发性感染中具有重要意义^[17],因而在建模中应用最为广泛。

第三,经多次实验结果证实,模型动物的 12 d 死亡率也稳定在 30%~40% 以内,表明此方法具有良好的可操作性,既保证死亡率符合重度脓毒症动物模型的相关标准,同时也避免了因死亡率过高或过低造成模型指标的波动。本研究结合前期相关报道,进一步对小鼠烧伤创面脓毒症模型的规范化建模方法进行了探索,建立了标准化操作方法。

为进一步评价模型小鼠在建模后的病理生理变化规律,我们对假烫伤组和烫伤合并细菌感染组小鼠进行了包括基本生理状态和脓毒症相关指标在内的综合性对比研究。首先,既往较少有研究关注模型小鼠的基本状态,我们在本研究中采用长时相点观测动物体重、采食量、动物状态等指标^[18-20],结果显示模型组小鼠以上指标在建模后均长时间低于对照组,虽然进食量在伤后 1 d 即开始缓慢上升,但体重和状态在 7 d 之前一直持续下降,提示烫伤和感染均造成模型小鼠长期处于高代谢、高消耗状态。伤后 7 d 后,虽然进食量仍未恢复到伤前水

平,但因模型小鼠病情显著改善,故体重和状态均得到恢复。其次,我们对脓毒症相关的炎症和脏器功能指标进行检测。既往研究主要对单一时相点或 7 d 内的炎症和脏器功能指标检测^[21]。同样采用烫伤+铜绿假单胞菌感染,观察发现,伤后 7 d 小鼠炎症指标虽有下降,但仍处于高位。我们的结果则与单独注射细菌模型的研究结果更为接近,即注射后 24 h 内达到峰值,随后逐渐下降,7 d 基本恢复。该差异可能与我们的模型死亡率偏低,而该作者的研究中细菌菌量偏高有关。对于脏器功能指标而言,我们发现模型组小鼠肝织在各个时相点可见大量炎性细胞浸润和显著的肝细胞水肿和坏死此外模型小鼠血清 ALT、AST、UREA 和 CREA 等反映急性肝、肾功能损伤的指标也持续升高,且在伤后 7 d 仍高于对照小鼠,表明肾功及肝功能在该模型中影响显著。我们前期在单独脓毒症模型小鼠中并未观察到肝出现显著的坏死现象,但在本模型中肝组织坏死非常显著,提示多重打击下,机体脏器功能可能发生叠加损伤效应,该现象值得进一步研究探讨。既往多次研究结果表明,脓毒症模型组的小鼠死亡集中发生在建模后 2~6 d(占死亡数的 90%左右),这期间的死亡无明显的趋势。模型组死亡情况均发生于 24 h 以后(烫伤后感染期),符合当前国际通用的“二次打击”模型(two-hit model)的特点和基本要求^[22],即一次打击(创伤)导致亚致死性伤情,二次打击(感染)引发模型动物死亡。同时也与当前临床烧伤患者多能度过早期休克期,但易并发后续感染,引发脓毒症并导致预后不佳的病理生理特点较为一致^[23]。

常用的脓毒症模型包括:(1)盲肠结扎穿孔术(CLP)造成单纯的腹腔感染。该模型是应用较广泛,具代表意义的一种模型,更类似于人类脓毒症的进展和特点。但该模型对施术者手法和动物个体差异的影响较大,不易操作。(2)采用细菌(内毒素)对机体的直接损伤。该模型易于控制,模型重现性较好。但并不完全模拟脓毒症的发病过程。更为重要的是,上述模型与烧烫伤后创面感染所致脓毒症具有一定的差异,并不能有效模拟其临床病程^[24]。此外,目前已有的创面脓毒症动物模型缺乏标准化的操作方法,同时尚未进行长时段的指标检测。为此,本实验在规范制作烫伤创面和标化痂下细菌接种的同时,对模型小鼠各项指标进行了长时段观测。结果显示,该模型可以提供了一个较好的

讨论烫伤创面与烫伤脓毒症关系的感染模型,同时较好的反应其病理发展过程中的休克期、感染期及修复期的阶段性变化规律,为研究轻度烫伤合并创面感染提供了一种良好的动物模型,较其他模型可能更适于临床轻度创面烫伤脓毒症的相关研究,也为开展不同类型的脓毒症临床药物、临床治疗、机制研究等提供合适的动物模型。

创面脓毒症的发生机制及治疗方法的研究一直是研究的热点与重点。建立标准化的脓毒症动物模型是探索全身性感染、感染性休克和多器官功能障碍综合症的病理生理学机制和防治措施的需要。

参考文献:

- [1] Brans TA, Dutrieux RP, Hoekstra MJ, et al. Histopathological evaluation of scalds and contact burns in the pig model [J]. Burns, 1994, 20(1): 48-51.
- [2] 王大鹏, 孙笑非, 徐华彪, 等. 烧伤合并人工海水浸泡后对实验兔肾脏病理形态学的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(9): 533-536.
- [3] Lemay AC, Antonio A, Restrepo MI, et al. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly [J]. Am J Med Sci, 2014, 347(4): 282-288.
- [4] Zang Q, Maass DL, White J, et al. Cardiac mitochondrial damage and loss of ROS defense after burn injury: the beneficial effects of antioxidant therapy [J]. J Appl Physiol, 2007, 102(1): 103-112.
- [5] 褚锋, 刘建国, 唐帆, 等. 小鼠Ⅲ度烧伤模型的复制及皮肤病理形态改变的动态观察 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(3): 213-215.
- [6] 于晟, 薛晓东, 杨生兰, 等. 大鼠高原严重烧伤后早期多脏器损伤的病理观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(6): 343-345.
- [7] Teplitz C, Davis D, Manson AD, et al. Pseudomonas burn wound sepsis (I): pathogenesis of experimental pseudomonas burn wound sepsis [J]. J Surg Res, 1964, 4(5): 200-216.
- [8] 彭程, 贺全勇, 彭浩. 烧伤创面脓毒症大鼠肺组织细胞凋亡的研究 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(14): 2223-2225.
- [9] 万义福, 许宝华, 张玉珍, 等. 大鼠严重烧伤后心肌细胞 GRP94 表达变化及其意义 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(2): 43-47.
- [10] Sheu SY, Wang WL, Fu YT, et al. The pig as an experimental model for mid-dermal burns research [J]. Burns, 2014, 40(8): 1679-1688.
- [11] Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury [J]. Burns, 2007,

- 33(2): 189-194.
- [12] Shen WC, Wang X, Qin WT, et al. Exogenous carbon monoxide suppresses *Escherichia coli* vitality and improves survival in an *Escherichia coli*-induced murine sepsis model [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35: 1566-1576.
- [13] Rech MA, Mosier MJ, McConkey K, et al. Outcomes in burn-injured patients who develop sepsis [J]. J Burn Care Res, 2019, 40(3): 269-273.
- [14] Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, et al. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma [J]. J Trauma, 2003, 54: 959-966.
- [15] Li W, Wang M, Zhu B, et al. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors [J]. Burns Trauma, 2020, 8: tkz006.
- [16] Hill DM, Percy MD, Velamuri SR, et al. Predictors for identifying burn sepsis and performance vs existing criteria [J]. J Burn Care Res, 2018, 39(6): 982-988.
- [17] Zhou ZH, Sun B, Lin K, et al. Prevention of rabbit acute lung injury by surfactant, inhaled nitric oxide and pressure support ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(3): 581-588.
- [18] Takagi K, Suzuki F, Barrow RE, et al. Growth hormone improves the resistance of thermally injured mice infected with herpes simplex virus type 1 [J]. J Trauma, 1998, 44(3): 517-522.
- [19] Nader Meyer T, Lázaro Da Silva A. Ketamine reduces mortality of severely burnt rats when compared to midazolam plus fentanyl [J]. Burns, 2004, 30(5): 425-430.
- [20] Zheng B, Shen C, Sun J, et al. Developing a simple burn model in rats of different ages [J]. J Burn Care Res, 2019, 40(5): 639-647.
- [21] Xiao M, Li L, Li C, et al. Role of autophagy and apoptosis in wound tissue of deep second-degree burn in rats [J]. Acad Emerg Med, 2014, 21(4): 383-391.
- [22] Liu Y, Zhou Q, Wang Y, et al. Negative pressure wound therapy decreases mortality in a murine model of burn-wound sepsis involving *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90494.
- [23] Beffa DC, Fischman AJ, Fagan SP, et al. Simvastatin treatment improves survival in a murine model of burn sepsis: role of interleukin 6 [J]. Burns, 2011, 37(2): 222-226.
- [24] Jing F, Li M, Ren H, et al. Effects of atorvastatin combined with low-molecular-weight heparin on plasma inflammatory cytokine level and pulmonary pathophysiology of rats with sepsis [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 1048-1054.

[收稿日期] 2021-08-04