

## • 论著 •

## 外周血单核细胞膜 CD14 表达预测脓毒症患者预后的研究

齐曼 夏成青 李文雄 刘洋 金木兰

**【摘要】 目的** 通过对脓毒症患者外周血单核细胞膜 CD14 表达的动态观察,探讨 CD14 表达的动态监测在脓毒症预后预测中的作用。**方法** 对 32 例成人脓毒症患者外周血单核细胞膜 CD14 进行动态检测,并与 20 名健康志愿者进行对照。在脓毒症确诊后的第 1 天、第 3 天、第 7 天及第 14 天用流式细胞术进行外周血单核细胞膜 CD14 的检测,采用 Cellquest 软件分析有核细胞中 CD14 阳性率(CD14%),CD14 平均荧光强度(CD14MFI),同时进行白细胞计数(WBC),并计算 CD14 指数(CD14IND,  $CD14\% \times CD14MFI \times WBC$ )。**结果** 有核细胞中 CD14%, CD14MFI, CD14IND 明显低于健康对照组。脓毒症患者中死亡组 CD14%、CD14MFI、CD14IND 均低于存活组。以  $CD14\% \leq 1.20$ ,  $CD14MFI \leq 35.94$ ,  $CD14IND \leq 4.40$  作为脓毒症患者预后预测的临界值,其敏感性和特异性分别为 80.0% 和 90.9%, 90.0% 和 90.9%, 90.0% 和 95.5%。**结论** 外周血单核细胞膜 CD14 的表达与脓毒症患者预后密切相关。动态监测 CD14 可预测脓毒症患者的预后。

**【关键词】** 脓毒症; 单核细胞; 抗原, CD14; 预后

**The index of membrane CD14 on circulating monocyte is a good predictor for sepsis outcome** QI Man, XIA Cheng-qing, LI Wen-xiong, LIU Yang, JIN Mu-lan. Department of Pathology, Beijing Chaoyang Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: JIN Mu-lan, Email: kinmokuran@163.com

**【Abstract】 Objective** To find out how to predict the outcome of sepsis with membrane CD 14 on circulating monocytes by dynamically monitoring the expression of membrane CD 14 on circulating monocytes. **Methods** A total of 32 adults with sepsis and 20 adult healthy volunteers were included in the study. A double-immunofluorescent whole-blood technique was used to investigate membrane CD 14 and HLA-DR expression on the 1st, 3rd, 5th, 7th, and 14th day after sepsis was confirmed. White blood cell count (WBC) was simultaneously performed. **Results** The mean levels of percentages of CD14-positive cells (CD14%), mean fluorescent intensity of CD 14 (CD14MFI), CD14 index (CD14IND, determined as  $CD14\% \times CD14MFI \times WBC$ ) of the sepsis group were lower than those of health control group, respectively. When  $CD14\% \leq 1.20$ ,  $CD14MFI \leq 35.94$ ,  $CD14IND \leq 4.40$  were used as cutoffs to predict the outcome of the patients, sensitivity and specificity were 80.0% and 90.9%, 90.0% and 90.9%, 90.0% and 95.5%, respectively. **Conclusions** CD14%, CD14MFI, CD14IND correlated strongly with the outcome of sepsis patients. Dynamically monitoring the expression of CD 14 during the whole septic episode is useful in outcome predicting for sepsis patients.

**【Key words】** Sepsis; Monocyte; Antigens, CD14; Prognosis

脓毒症是导致急诊住院的重要原因<sup>[1]</sup>。从 1979 年至 2000 年,仅在美国与脓毒症相关的死亡率从 22/100 000 上升到 44/100 000<sup>[2]</sup>,占年度总死亡率的 9%<sup>[3-4]</sup>。尽管新的治疗方法和脓毒症病理生理方面的知识有不断地更新,但是,严重的脓毒症患者的死亡率仍高达 40%,尤其是发展到器官衰竭和感染性休克的病例,其死亡率更高<sup>[1,5]</sup>。脓毒症常规的治疗包括应用

抗生素、扩充血容量和应用皮质类固醇等均不能改善脓毒症的预后。目前认为,在脓毒症病程中调节炎症信号可能成为提高脓毒症患者生存率和防止感染性休克的新方法<sup>[6-7]</sup>。虽然抗感染治疗在动物模型和人类 I 期和 II 期临床试验中获得可喜的成果,但是 III 期临床试验并没有获得成功<sup>[8-9]</sup>,对有些病例甚至使病情恶化<sup>[10]</sup>。回顾分析 III 期临床试验结果,发现抗感染治疗主要改善高危患者预后,对低危患者,不但不能改善预后,还可能使病情加重<sup>[6,9-11]</sup>,因此,在进行抗感染治疗之前将患者按预后预期分成高危与低危,并对高危患者进行抗感染治疗是提高脓毒症生存率的关键。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.08.005

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院病理科(齐曼、夏成青、刘洋、金木兰),外科重症监护病房(李文雄)

通讯作者:金木兰,Email:kinmokuran@163.com

研究表明,很多指标与脓毒症预后相关,但到目前为止还没有哪个指标预测预后能精确到可以用于将患者按预后进行分组并予以不同的治疗<sup>[6,12-13]</sup>。在脓毒症的发病机制中,单核吞噬细胞是宿主防御各种微生物入侵的核心因素<sup>[14]</sup>。它们在免疫反应中将微生物抗原呈递给T淋巴细胞并产生细胞因子,从而启动和调节细胞和体液免疫反应。单核细胞CD14是一种细菌细胞壁碎片识别受体,在对细菌病原体的免疫反应中起到重要作用。研究表明,所有脓毒症患者CD14表达减少,并与疾病严重程度相关<sup>[15]</sup>。本研究通过对脓毒症患者外周血单核细胞膜CD14表达的动态观察,探讨CD14表达的动态监测在脓毒症预后预测中的作用。

## 对象与方法

### 一、对象

所有患者为首都医科大学附属北京朝阳医院外科重症病房2006年5月至2007年5月住院患者。32例脓毒症患者,男18例,女14例,平均年龄65.46岁。脓毒症诊断标准为至少符合以下标准中的2项<sup>[16]</sup>:发热或低温(温度 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ );室性心动过速(心率 $\geq 90$ 次/min);呼吸急促(呼吸频率 $\geq 20$ 次/min);WBC增多或WBC减少(WBC计数 $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$ 或 $\leq 4000/\mu\text{l}$ 外周血,或 $> 10\%$ 不成熟细胞);合并明确的感染。

### 二、方法

研究病例不包括糖尿病及接受免疫抑制治疗的患者。对所有患者观察到脓毒症消失或死亡。健康对照组20例,男11例,女9例,平均年龄63.86岁。于脓毒症诊断后第1天、第3天、第7天、第14天采集患者的外周全血。用流式细胞术进行外周血单核细胞膜表面CD14进行检测,同时进行每微升外周血WBC计数。CD14为异硫氰酸荧光素(FITC)标记的单克隆抗体(美国BD公司生产)。取50  $\mu\text{l}$ 全血与10  $\mu\text{l}$  CD14单克隆抗体孵育,室温避光15 min,加入溶血素(美国BD公司生产)1 ml,室温避光10 min,离心1000 r/min,5 min(离心机半径为14 cm),去上清,加入PBS离心5 min,去上清,加入1 ml PBS待测。每次实验都要做相应的同型免疫球蛋白对照(美国BD公司生产)。用美国BD公司生产FACSCalibur流式细胞仪收集样本并分析数据,每个样本收集有核细胞10 000个。用Cellquest软件进行数据分析,统计有核细胞中CD14表达的百分率及CD14阳性细胞CD14平均荧光强度(CD14MFI)。并根据公式 $\text{CD14}\% \times \text{CD14MFI} \times \text{WBC}/10\ 000$ 计算出CD14指数(CD14IND,我们提出了膜表面CD14指数的概念,是由同时检测的CD14%、CD14MFI和WBC计算而来的,它反映的是每单位外周血膜表面分子CD14的

相对总数)。

### 三、统计学分析

结果以CD14阳性百分率(CD14%)、CD14MFI、CD14IND等参数表示。检测值表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )。用t检验分析健康对照组和脓毒症组间的差异。用线性回归分析哪个变量能最准确预测脓毒症患者预后。死亡率泊松比(OR)用95%可信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。所有统计分析用SPSS 16.0软件进行。

## 结 果

存活组和死亡组的年龄和性别分布无明显差异。在32例脓毒症患者中,存活22例,10例在院治疗期间死亡。共检测了123个患者样本,其中死亡病例样本56个和生存病例样本67个。于脓毒症诊断后第1天、第3天、第7天、第14天采集患者的外周全血检测死亡病例46个,生存病例65个。其余死亡病例10个和生存病例样本2个为诊断脓毒症14 d后的检测样本。

### 一、膜CD14的表达

健康对照组外周血有核细胞中CD14阳性细胞(单核细胞)CD14%为 $4.51 \pm 1.36$ ,单核细胞CD14MFI为 $126.24 \pm 19.82$ ,CD14IND为 $341.45 \pm 41.17$ 。脓毒症患者CD14%、CD14MFI和CD14IND平均表达水平低于健康对照组(表1)。

死亡组与存活组CD14%、CD14MFI和CD14IND平均表达水平存在差异。两组间CD14%的差异在第5天( $t = 2.625, P = 0.017$ )、第14天( $t = 2.632, P = 0.018$ )具有显著性,CD14MFI在第7天( $t = 2.151, P = 0.043$ ),CD14IND在第1天( $t = 2.5, P = 0.020$ )和第7天( $t = 2.411, P = 0.028$ )具有显著性(表2)。

另外,存活组和死亡组细胞膜CD14表达的变化趋势不同。存活组在整个监测过程中CD14%表达稳步上升。死亡组的表达始终处在一个比较低的水平,没有上升趋势。存活组CD14MFI在前7 d都处在低水平,但7 d后开始呈上升趋势。死亡组CD14MFI在前7 d处在低水平,7 d后也在低水平徘徊,没有明显上升趋势(表2)。

### 二、单核细胞膜CD14表达与预后的关系

将第1天CD14%、CD14MFI、CD14IND作为死亡风险因子做逐步线性回归,发现只有CD14IND可以符合模型要求(OR 0.8821, 95% CI 0.7871 ~ 0.9885,  $P = 0.038$ , 预后预测正确率为78.12%)。然而当把CD14%、CD14MFI、CD14IND检测结果最低值作为死亡风险因子做逐步线性回归分析,发现3个参数均符合模型要求,其中CD14IND为死亡预测最佳参数(OR

0.5524, 95% CI 0.3493 ~ 0.8734,  $P = 0.0111$ , 预后预测准确率为 90.62%)。

将上述参数第 1 天和最低测量值与预测结果的相关性分别做了 ROC 曲线分析, 发现第一天测量值中, CD14MFI 和 CD14IND 与预后有很好的相关性, CD14% 相关性较差, 而这 3 个参数的最低值都与预后有很好的相关性。其中以 CD14IND  $\leq 4.40$  为临界值, 预测预后的敏感性和特异性分别达到 90.0% 和 95.5% (表

3)。10 例死亡病例中, 有 9 例被成功预测。其中 5 例在脓毒症确诊第 1 天被成功预测, 2 例在第 3 天被成功预测。另有 2 例死亡病例分别在第 7 天和第 14 天被预测死亡, 距离实际死亡时间分别为 5 d 和 7 d, 即在死亡前 7 d 和 5 d 被预测死亡。

如表 4 所示, 用 3 个参数的 ROC 曲线分析数值将患者分为 2 组, 以 CD14IND  $\leq 4.40$  作为临界值, 当 CD14IND  $\leq 4.40$  患者死亡率是 90.0%, 而另一组

表 1 存活组和死亡组脓毒症患者 CD14%、CD14MFI 和 CD14IND 表达水平与健康对照组比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 例数 | 第 1 天              | 第 3 天              | 第 5 天              | 第 7 天              | 第 14 天             |
|---------|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 存活组     | 22 |                    |                    |                    |                    |                    |
| CD14%   |    | 2.85 $\pm$ 1.27    | 3.36 $\pm$ 0.46    | 3.83 $\pm$ 0.48    | 3.99 $\pm$ 0.64    | 5.37 $\pm$ 0.88    |
| CD14MFI |    | 52.91 $\pm$ 11.34  | 53.1 $\pm$ 9.98    | 55.27 $\pm$ 13.72  | 50.9 $\pm$ 15.68   | 67.88 $\pm$ 8.75   |
| CD14IND |    | 135.95 $\pm$ 51.54 | 138.31 $\pm$ 62.63 | 161.13 $\pm$ 89.38 | 145.37 $\pm$ 53.68 | 141.56 $\pm$ 64.51 |
| 死亡组     | 10 |                    |                    |                    |                    |                    |
| CD14%   |    | 2.55 $\pm$ 0.68    | 2.59 $\pm$ 0.64    | 2.25 $\pm$ 0.44    | 2.39 $\pm$ 0.60    | 3.15 $\pm$ 1.58    |
| CD14MFI |    | 44.99 $\pm$ 23.39  | 48.58 $\pm$ 28.88  | 49.65 $\pm$ 17.19  | 35.52 $\pm$ 16.2   | 43.37 $\pm$ 33.35  |
| CD14IND |    | 92.07 $\pm$ 57.31  | 115.46 $\pm$ 98.65 | 112.36 $\pm$ 59.68 | 102.47 $\pm$ 23.72 | 108.76 $\pm$ 62.93 |
| 健康对照组   | 20 |                    |                    |                    |                    |                    |
| CD14%   |    | 4.51 $\pm$ 1.36    |                    |                    |                    |                    |
| CD14MFI |    | 126.24 $\pm$ 19.82 |                    |                    |                    |                    |
| CD14IND |    | 341.45 $\pm$ 41.17 |                    |                    |                    |                    |

表 2 诊断脓毒症后第 1、3、5、7、14 天存活组和死亡组 CD14 表达各参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间     | 存活组 |                 |                   |                    | 死亡组 |                              |                               |                                 |
|--------|-----|-----------------|-------------------|--------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|        | 例数  | CD14%           | CD14MFI           | CD14IND            | 例数  | CD14%                        | CD14MFI                       | CD14IND                         |
| 第 1 天  | 14  | 2.85 $\pm$ 1.27 | 52.91 $\pm$ 11.34 | 135.95 $\pm$ 51.54 | 10  | 2.55 $\pm$ 0.68              | 44.99 $\pm$ 23.39             | 92.07 $\pm$ 57.31 <sup>a</sup>  |
| 第 3 天  | 14  | 3.36 $\pm$ 0.46 | 53.10 $\pm$ 9.98  | 138.31 $\pm$ 62.63 | 10  | 2.59 $\pm$ 0.64              | 48.58 $\pm$ 28.88             | 115.46 $\pm$ 98.65              |
| 第 5 天  | 12  | 3.83 $\pm$ 0.48 | 55.27 $\pm$ 13.72 | 161.13 $\pm$ 89.38 | 9   | 2.25 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup> | 49.65 $\pm$ 17.19             | 112.36 $\pm$ 59.68              |
| 第 7 天  | 13  | 3.99 $\pm$ 0.64 | 50.90 $\pm$ 15.68 | 145.37 $\pm$ 53.68 | 9   | 2.39 $\pm$ 0.60              | 35.52 $\pm$ 16.2 <sup>a</sup> | 102.47 $\pm$ 23.72 <sup>a</sup> |
| 第 14 天 | 12  | 5.37 $\pm$ 0.88 | 67.88 $\pm$ 8.75  | 141.56 $\pm$ 64.51 | 8   | 3.15 $\pm$ 1.58 <sup>a</sup> | 43.37 $\pm$ 33.35             | 108.76 $\pm$ 62.93              |

注:与存活组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

表 3 CD14%、CD14MFI、CD14IND 第 1 天值和最低值对预后预测灵敏度和特异度的比较

| 参数      | 临界值   | 敏感度(%) | 特异度(%) | ROC 面积 | 95% CI        | P 值    | P 值(最低比第 1 天) |
|---------|-------|--------|--------|--------|---------------|--------|---------------|
| CD14%   |       |        |        |        |               |        | 0.001         |
| 最低      | 1.2   | 80.0   | 90.9   | 0.880  | 0.792 ~ 1.000 | 0.0000 |               |
| 第 1 天   | 1.48  | 50.0   | 86.4   | 0.568  | 0.382 ~ 0.741 | 0.5305 |               |
| CD14MFI |       |        |        |        |               |        | 0.067         |
| 最低      | 35.94 | 90.0   | 90.9   | 0.895  | 0.736 ~ 0.974 | 0.0001 |               |
| 第 1 天   | 35.94 | 60.0   | 100.0  | 0.727  | 0.542 ~ 0.869 | 0.0130 |               |
| CD14IND |       |        |        |        |               |        | 0.016         |
| 最低      | 9.40  | 90.0   | 95.5   | 0.950  | 0.809 ~ 0.993 | 0.0001 |               |
| 第 1 天   | 9.40  | 80.0   | 77.3   | 0.773  | 0.591 ~ 0.901 | 0.0011 |               |

表4 各组 CD14%、CD14MFI、CD14IND 和脓毒症死亡率的相关性

| 参数      | 临界值    | 例数 | 生存数 | 死亡数 | 死亡率(%) | P 值     |         |
|---------|--------|----|-----|-----|--------|---------|---------|
| CD14%   | >1.20  | 22 | 20  | 2   | 9.09   | <0.0001 |         |
|         | ≤1.20  | 10 | 2   | 8   | 90.0   |         |         |
| CD14MFI | >35.94 | 21 | 20  | 1   | 4.76   |         |         |
|         | ≤35.94 | 11 | 2   | 9   | 81.82  |         |         |
| CD14IND | >4.40  | 22 | 21  | 1   | 4.55   |         | <0.0001 |
|         | ≤4.40  | 10 | 1   | 9   | 90.0   |         |         |

CD14IND >4.40 死亡率仅为 4.55%。

## 讨 论

单核细胞在脓毒症的发病机制中起到核心作用<sup>[14]</sup>。与以前报道相似<sup>[15,17-18]</sup>,本组资料显示,脓毒症患者外周血 CD14%、CD14MFI 和正常对照比较表达减低,另外,存活组和死亡组 CD14% 和 CD14MFI 表达的动态变化趋势也有所不同,存活组 CD14% 表达逐步上升,死亡组则在低水平波动,没有明显上升趋势。虽然存活组 CD14MFI 表达比健康对照组要低,但是比死亡组高,这说明 CD14 表达低水平意味着患者预后较差。CD14% 值呈下降趋势,提示患者处于免疫抑制状态,预后较差,此时可能是采用免疫调节治疗的最佳时机<sup>[19]</sup>。曾经有文献报道<sup>[20]</sup>脓毒症患者在住院 24 h 之内取全血分析测得 CD14 比正常对照组表达要高,由于从入院到获取样本时间非常短,短期内会存在免疫亢进,所以 CD14 表达比健康对照组高。而此次研究所获得的样本均是入院 24 h 后的(第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天),脓症患者免疫亢进消失,存活组 CD14%、CD14MFI 表达比健康对照组要低。

考虑到单核细胞功能不仅与单核细胞膜表面分子 CD14 的数量多少有关,还与单核细胞数量有关,我们提出了膜表面 CD14 指数的概念,是由同时检测的 CD14%、CD14MFI 和 WBC 计算而来的。它反映的是每单位外周血膜表面分子 CD14 的相对总数。如我们所期待,这个指数比单独参数更能准确地预测预后。

虽然对于脓毒症的治疗还存在许多争议,但目前的研究表明,将脓毒症按病情的严重程度分成高危和低危,并给予不同的治疗是提高脓毒症生存率的关键因素。然而,到目前为止还没有一个指标可以在病程中的某一天预测这种临床综合症的预后。该研究首次尝试用病程中检测的 CD14 参数的最低值来预测预后,并和目前常用的用病程第 1 天检测值做比较。正如所

料,ROC 曲线分析显示最低参数值和预后的相关性比某一天的参数值和预后相关性要好。表 4 表明当其中参数无论什么时候减少到一定水平,脓毒症患者的死亡率都将急剧上升。在 3 个参数中,我们发现 CD14IND 对预后是敏感度和特异度最高的。因此,我们建议用 CD14IND 作为预测脓症患者预后的指标。CD14IND 反映了 mCD14 的总数,这说明 CD14 总数必须保持在一定水平之上,如果低于这个水平,患者很有可能死亡。这意味着这个时候应该进行如免疫调节等新的治疗方案来改善预后。另外 CD14IND 可以提示我们什么样的患者和什么时候需要替代疗法。

在 10 个死亡病例中,我们应用 CD14IND ≤4.40 作为预测指标成功预测了 10 例死亡病例中的 9 例。7 例在诊断后的 3 d 内即被预测(5 例在第 1 天,2 例在第 2 天),为早期干预提供了可能。另 2 例在诊断后的第 7 天和第 14 天被预测,分别在患者死亡前 5 d 和 7 d,即临床仍有 5 ~ 7 d 的时间进行干预。因此,我们认为 CD14IND 可以作为脓毒症结果的预测指标并且可以指导治疗。

CD14 不仅是成熟单核细胞的标志,也是重要的内毒素/脂多糖受体。作为脂多糖受体,它在免疫系统中发挥非常重要的作用<sup>[21-23]</sup>。它是 55 kD 磷脂酰肌醇联合蛋白,并以 2 种形式存在,一种以单核细胞膜表面分子形式存在(mCD14),另一种以可溶形式游离在血清中(sCD14),白细胞弹性蛋白酶可将 mCD14 从单核细胞表面分离开来<sup>[24]</sup>。mCD14 结合脂多糖并将其信号传递给单核细胞使其分泌细胞因子如 TNF-α、IL-1、IL-6 等来启动免疫反应<sup>[25]</sup>。sCD14 可以中和循环脂多糖来清除内毒素。Kitchens 等<sup>[25]</sup>报道,高水平 sCD14 会增加严重脓毒症患者的死亡风险,低水平 mCD14 的表达提示患者具有较高的死亡率<sup>[26]</sup>,这是由于 mCD14 从单核细胞膜上脱离,成为 sCD14,因而 mCD14 数量减少。由此推断,mCD14 表达和脓毒症患者的最终预后呈负

相关。本组研究资料所用的 CD14IND 反映的是 mCD14 总量。这说明如果能上调 mCD14 的表达或者阻止 mCD14 从单核细胞膜上分离,以保证 mCD14 总量保持在一定水平,就有可能提高脓毒症患者生存率,给研制治疗脓毒症药物提供了线索。

然而,到目前为止,没有文献提出测量 mCD14 表达的标准化方法。这是由于各实验室处理样本的方法程序不同,使用的抗体及流式细胞仪都不尽相同,所以结果差异很大,甚至同一样本在不同的实验室得到的结果不相同。目前我们用平均荧光强度来反映单核细胞 mCD14 总量,这也许会受到实验过程的影响,结果不适合其他实验室预测使用。还需要一种标准方法定量测定单核细胞 mCD14 表达,用于脓毒症患者的预后预测。

### 参 考 文 献

- [1] Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004, 11: 161-167.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1546-1554.
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1303-1310.
- [4] Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *J Am Med Assoc*, 1997, 278: 234-240.
- [5] Rangel-Frausto MS, Pitter D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA*, 1995, 11: 117-123.
- [6] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating Cytokine/Inhibitor Profiles Reshape the Understanding of the SIRS/CARS Continuum in Sepsis and Predict Mortality. *J Immunol*, 2006, 177: 1967-1974.
- [7] Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*, 2003, 348: 138-150.
- [8] Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med*, 2001, 29: 121-125.
- [9] Deans KJ, Haley M, Natanson C, et al. Novel therapies for sepsis: a review. *J Trauma*, 2005, 58: 867-874.
- [10] Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *J Am Med Assoc*, 1994, 271: 1836-1843.
- [11] Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, et al. Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1197-1205.
- [12] Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Reinhart K. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1560-1567.
- [13] Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*, 2007, 11: R49.
- [14] Haveman JW, Muller Kobold AC, Tervaert JW, et al. The central role of monocytes in the pathogenesis of sepsis: consequences for immunomonitoring and treatment. *Neth J Med*, 1999, 55: 132-141.
- [15] Sibbald WJ, Vincent JL. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. *Crit Care Med*, 1995, 23: 394-399.
- [16] Glück T, Silver J, Epstein M, et al. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. *Eur J Med Res*, 2001, 6: 351-358.
- [17] Senz JJ, Izura JJ, Manrique A, et al. Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 970-977.
- [18] de Werra I, Zanetti G, Jaccard C, et al. CD14 expression on monocytes and TNF alpha production in patients with septic shock, cardiogenic shock or bacterial pneumonia. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131: 35-40.
- [19] 李文雄, 夏成青, 陈惠德, 等. 脓毒血症病人外周血单核细胞 CD14、HLA-DR 表面表达的临床意义. *中华腹部疾病杂志*, 2003, 3: 82-85.
- [20] Schaaf B, Luitjens K, Goldmann T, et al. Mortality in human sepsis is associated with downregulation of Toll-like receptor 2 and CD14 expression on blood monocytes. *Diagn Pathol*, 2009, 4: 12.
- [21] Ziegler-Heitbrock HW, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol Today*, 1993, 14: 121-125.
- [22] Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, et al. Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery. *Anesth Analg*, 2001, 92: 1322-1326.
- [23] Heinzlmann M, Mercer-Jones M, Cheadle WG, et al. CD14 expression in injured patients correlates with outcome. *Ann Surg*, 1996, 224: 91-96.
- [24] Glick T, Silver J, Epstein M, et al. Parameters influencing membrane CD14 expression and soluble CD14 levels in sepsis. *Eur J Med Res*, 2001, 6: 351-358.
- [25] Kitchens RL, Thompson PA, Viriyakosol S, et al. Plasma CD14 decreases monocyte responses to LPS by transferring cell-bound LPS to plasma lipoproteins. *J Clin Invest*, 2001, 108: 485-493.
- [26] Aalto H, Takala A, Kautiainen H, et al. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39: 596-603.

(收稿日期: 2011-05-10)

(本文编辑: 戚红丹)