

## 脓毒症患者内源性硫化氢水平变化及其与凝血功能的关系

陈阳, 张志坚, 董瑶瑶, 李丹, 黄云帆, 彭礼波

重庆市巴南区人民医院重症医学科, 重庆 401320

**【摘要】** 目的 探讨脓毒症(sepsis)患者内源性硫化氢(H<sub>2</sub>S)水平的变化及其与凝血功能的关系。方法 选取 2017 年 7 月至 2018 年 6 月重庆市巴南区人民医院收治的 35 例脓毒症患者(脓毒症组)和 35 例脓毒性休克(脓毒性休克组)患者作为研究对象,选择同期健康体检者 35 例作为对照组。留取三组受检者空腹静脉血,测定血浆 H<sub>2</sub>S、凝血因子Ⅷ(FⅧ)、纤溶酶原(PLG)、抗凝血酶(AT)、组织因子(TF)、血小板计数(PLT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量,并对 H<sub>2</sub>S 与凝血功能各指标行相关性分析。结果 与对照组比较,脓毒症组、脓毒性休克组患者血浆 H<sub>2</sub>S、FⅧ、TF 及 TNF-α 表达均显著升高,血浆 PLG、AT 活性显著降低,血小板计数显著下降,且脓毒性休克组各指标升高或降低较脓毒症组更明显,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。H<sub>2</sub>S 与 TF、FⅧ、TNF-α 正相关( $r = 0.70, 0.54, 0.64, P < 0.05$ ),与 PLG、AT 负相关( $r = -0.71, -0.55, P < 0.05$ )。结论 脓毒症患者内源性 H<sub>2</sub>S 可能通过上调 TF、TNF-α 来介导凝血功能障碍。

**【关键词】** 脓毒症;硫化氢;凝血功能;肿瘤坏死因子-α;组织因子

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)23-2993-04

### Change in endogenous hydrogen sulfide in patients with sepsis and its relationship with coagulation function.

CHEN Yang, ZHANG Zhi-jian, DONG Yao-yao, LI Dan, HUANG Yun-fan, PENG Li-bo. Department of Crit Care Medicine, People's Hospital of Ba'nan District of Chongqing, Chongqing 401320, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To study the change in endogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) in patients with sepsis and its relationship with coagulation function. **Methods** Thirty-five patients with sepsis (sepsis group) and thirty-five patients with septic shock (septic shock group) admitted to People's Hospital of Ba'nan District of Chongqing from July 2017 to June 2018 were enrolled. Thirty-five healthy persons served as control (control group). Blood was collected to determine the levels of H<sub>2</sub>S, blood coagulation factor Ⅷ (FⅧ), plasminogen (PLG), antithrombin (AT), platelet count (PLT), tissue factor (TF), tumor necrosis factor-α (TNF-α). The correlations among the above parameters were analyzed. **Results** Compared with control group, the levels of H<sub>2</sub>S, FⅧ, TF, and TNF-α in sepsis group and septic shock groups were significantly elevated (all  $P < 0.05$ ), the PLG, AT activity, and platelet count were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ). The changes in the parameters in septic shock group were more remarkable than those in sepsis group (all  $P < 0.05$ ). H<sub>2</sub>S was positively correlated with TF, FⅧ, and TNF-α ( $r$  value was 0.70, 0.54, 0.64, all  $P < 0.05$ ), and it was negatively correlated with PLG and AT ( $r$  value was -0.71, -0.55, both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** As an inflammatory factor, endogenous H<sub>2</sub>S deteriorates coagulation function in patients with sepsis by up-regulating TF and TNF-α.

**【Key words】** Sepsis; Hydrogen sulfide; Coagulation function; Tumor necrosis factor-α; Tissue factor

脓毒症(sepsis)是临床上十分常见的综合征之一,是目前危重患者的主要死亡原因之一。据流行病学统计,全球每年有数百万人罹患脓毒症,病死率高达 25%,且患病率仍在逐年增高<sup>[1-2]</sup>。随着现代社会的不断发展,临床上抗生素使用越来越广泛,细菌耐药情况也日益突出,脓毒症的这种高发病、高死亡的情况将会更加突出,严重威胁人民的生命安全,必须引起临床医生的高度重视。脓毒症发病机制涉及众多方面,其中凝血功能异常是其中重要一环,与脓毒症的预后有密切的关系,脓毒症与凝血异常之间的关系一直是基础及临床研究的重点<sup>[3]</sup>。近年来研究发现硫化

氢(H<sub>2</sub>S)可能与凝血功能的变化有一定关系<sup>[4]</sup>。本研究旨在分析脓毒症患者内源性 H<sub>2</sub>S 与凝血的关系,探讨 H<sub>2</sub>S 在脓毒症凝血功能中的作用,为临床治疗脓毒症凝血功能障碍提供一定的理论基础。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性病例对照研究,选取 2017 年 7 月至 2018 年 6 月在重庆市巴南区人民医院治疗的脓毒症、脓毒性休克患者各 35 例,同时选择同期健康体检者 35 例作为对照组。患者纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;临床疑似或确诊感染患者,临床疑似感染是指由 ICU 主治医师明确提示的一种疑似的持

基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(编号:2017ZBX023);重庆市卫生和计划生育委员会中医项目(编号:ZY201703036、ZY201703037)

通讯作者:彭礼波, E-mail: plbbnicu@yeah.net

续性感染。排除标准:合并呼吸、循环、内分泌基础疾病者;有精神疾病史者;恶性肿瘤患者;妊娠或哺乳期妇女;入 ICU 后 24 h 内死亡或自动出院;30 d 内参加过其他临床试验。脓毒症及脓毒性休克诊断标准参照第 3 次国际共识定义(Sepsis-3)标准,脓毒性休克是指重症感染患者经过充分的液体复苏后仍需要应用血管活性药物维持平均动脉压(MAP) $\geq$ 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),同时伴有血乳酸(Lac) $>$ 2 mmol/L<sup>[1]</sup>。本研究经巴南区人民医院伦理委员会批准,患者入选前均签署知情同意书。

1.2 观察指标及检测方法 记录所有入组患者一般资料、主要感染来源(腹腔感染、非腹腔感染)等;记录患者入 ICU 第 1 天急性生理学与慢性健康状况评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, APACHE II)、序贯器官衰竭(Sepsis-related Organ Failure, SOFA)评分。脓毒症患者均于入院当时抽取静脉血,对照组体检时空腹采血待查。

1.2.1 血浆 H<sub>2</sub>S 浓度检测 采用敏感硫电极法测定,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 凝血功能检测 血浆抗凝血酶(AT)、纤溶

酶原(PLG)及凝血因子 VIII (FVIII)含量均由自动凝血仪测定。

1.2.3 血浆组织因子(TF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。试剂盒均由南京建成生物研究所提供。操作按试剂盒说明进行。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多样本均数间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- $q$  检验;非正态分布的计量资料以 M (P25, P75) 表示,采用秩和检验;两样本均数比较采用  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用直线相关分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受检者的一般资料比较 三组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );脓毒症组和脓毒性休克组的基础疾病、感染来源及病程比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );脓毒症组和脓毒性休克组患者第 1 天 APACHE II 评分和 SOFA 评分比较,差异均有显著统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 三组受检者的一般资料比较

指标	对照组( $n=35$ )	脓毒症组( $n=35$ )	脓毒性休克组( $n=35$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	47.25 $\pm$ 13.72	49.34 $\pm$ 14.15	48.29 $\pm$ 14.47	0.23	0.81
男性[例(%)]	21 (60.00)	22 (62.86)	21 (60.00)	0.87	0.23
基础疾病[例(%)]				5.07	0.14
腹部手术	-	12 (34.29)	10 (28.57)		
胸部手术	-	6 (17.14)	8 (22.86)		
其他部位手术	-	4 (11.43)	6 (17.14)		
非手术	-	13 (37.14)	11 (31.43)		
感染来源[例(%)]				0.43	0.58
腹腔来源	-	11 (31.43)	10 (28.57)		
非腹腔来源	-	24 (68.57)	25 (71.43)		
病程(h, $\bar{x}\pm s$ )	-	15.8 $\pm$ 7.1	17.1 $\pm$ 6.9	0.89	0.21
第 1 天 APACHE II 评分( $\bar{x}\pm s$ )	-	16.58 $\pm$ 2.75	21.03 $\pm$ 3.12	51.35	<0.05
第 1 天 SOFA 评分[M (P25, P75)]	-	8.60 (7.00, 11.00)	13.33 (10.24, 15.00)	67.89	<0.05

2.2 三组受检者的血浆 H<sub>2</sub>S 及凝血相关指标比较 脓毒症组、脓毒性休克组患者的血浆 H<sub>2</sub>S 含量、FVIII 活性均明显高于对照组,AT、PLG 活性及血小板计数明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。脓毒性休克组患者的血浆 H<sub>2</sub>S、FVIII 均较脓毒症组进一步升高,PLG、AT 活性及 PLT 计数较脓毒症组进一步降低,差异均有统

计学意义( $P < 0.05$ )。脓毒性休克组 PLT 明显低于对照组和脓毒症组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 三组受检者的血浆 TF 及 TNF- $\alpha$  水平比较 脓毒症组、脓毒性休克组血浆 TF、TNF- $\alpha$  含量明显高于对照组,且脓毒性休克组各指标较脓毒症组升高更明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 三组受检者的 H<sub>2</sub>S 及血清指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	H <sub>2</sub> S ( $\mu$ mol/L)	FVIII (%)	AT (%)	PLG (%)	PLT ( $\times 10^9/L$ )
对照组	35	31.23 $\pm$ 4.18	55.2 $\pm$ 5.4	52.6 $\pm$ 6.2	60.3 $\pm$ 5.9	187 $\pm$ 21
脓毒症组	35	65.34 $\pm$ 7.26 <sup>a</sup>	67.3 $\pm$ 6.9 <sup>a</sup>	41.9 $\pm$ 5.1 <sup>a</sup>	50.1 $\pm$ 4.8 <sup>a</sup>	119 $\pm$ 32 <sup>a</sup>
脓毒性休克组	35	101.29 $\pm$ 12.56 <sup>ab</sup>	86.5 $\pm$ 4.6 <sup>ab</sup>	31.2 $\pm$ 2.8 <sup>ab</sup>	34.6 $\pm$ 3.9 <sup>ab</sup>	77 $\pm$ 29 <sup>ab</sup>
$F$ 值		31.35	10.33	9.87	8.97	29.56
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 三组受检者的血浆 TF、TNF- $\alpha$  含量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TF (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组	35	11.31 $\pm$ 2.14	15.23 $\pm$ 1.12
脓毒症组	35	34.85 $\pm$ 5.29 <sup>a</sup>	172.35 $\pm$ 17.21 <sup>a</sup>
脓毒性休克组	35	59.21 $\pm$ 8.91 <sup>ab</sup>	299.98 $\pm$ 33.9 <sup>ab</sup>
F 值		20.78	46.78
P 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.4 相关性分析 H<sub>2</sub>S 与 TF、TNF- $\alpha$ 、FVIII 呈显著正相关( $r_{TF}=0.70$ ,  $r_{TNF-\alpha}=0.64$ ,  $r_{FVIII}=0.54$ , 均  $P<0.05$ )。H<sub>2</sub>S 与 PLG、AT 呈显著负相关( $r_{PLG}=-0.71$ ,  $r_{AT}=-0.55$ , 均  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

脓毒症是感染导致的宿主反应失调引起一系列的器官功能障碍,是临床常见的致死性疾病<sup>[5-6]</sup>。脓毒症发生后将打乱体内稳态,对机体造成致命性损伤,从而导致一系列机体损害。既往研究表明,脓毒症导致机体损害的机制可能与过度炎症反应、凝血功能异常、血管内皮损伤、氧利用障碍、高代谢状态、机体免疫功能紊乱等密切相关<sup>[7]</sup>。随着全球细菌耐药情况的日益严重,虽然医疗技术及先进设备日新月异,但目前脓毒症的治疗仍然面临巨大的挑战。脓毒症临床上极易容易引发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生,是一种高发病率、高病死率和高治疗费用的全球性疾病,是目前在危重病领域需要特别重视的疾病,也是时常困惑临床医务工作者的疾病之一<sup>[8]</sup>。

脓毒症对于凝血功能的影响涉及炎症启动及放大、血管内皮损伤、血小板激活聚集以及凝血因子失衡等,并且炎症和凝血存在密不可分的关系,二者相互作用,相互影响。脓毒症凝血功能紊乱存在着继发性弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和继发性凝血病两种主要形式。临床上发现 50%~70% 的脓症患者存在凝血功能紊乱,近 35% 的脓症患者能达到 DIC 的诊断标准<sup>[9-10]</sup>。PARK 等<sup>[11]</sup>对脓症患者进行 DIC 评分,在脓毒性休克患者中大多数均符合 DIC 的诊断标准,进一步分析发现,脓毒症患者的第 1 天及第 3 天 DIC 评分与患者院内死亡率密切相关, DIC 分值高低能预测院内病死的发生,且以第 3 天时 DIC 评分预测更准确。其他研究者也发现凝血功能紊乱程度与脓毒症患者的病情严重程度及预后都有直接的关系<sup>[12-13]</sup>。机体 FVIII 活性高低是反映内皮细胞受损程度的敏感性指标,同时也是机体凝血系统被激活的敏感指标,在机体凝血功能紊乱时,组织纤溶酶原激活剂将活化单链糖蛋白 PLG,进而启动纤溶系统,引起纤溶系统紊乱<sup>[14-15]</sup>。AT 作为机体主要的生理性抗凝物质,也参与到凝血过程中。本研究发现脓毒症组、脓毒性休克组血浆 FVIII 高于对照组, AT 和 PLG 活性低于对照组,且脓毒性休克组各指标变化程度较脓毒症组更明显,而两者的 APACHE II 评分、

SOFA 评分同样存在显著差异;均提示脓症患者存在纤溶系统被激活、凝血功能紊乱及血管内皮受损,同时也表明脓症患者凝血障碍程度越重,危重病评分越高,患者病情越重。

H<sub>2</sub>S 是继 NO、CO 后发现的一种气体信号分子,内源性 H<sub>2</sub>S 普遍存在于哺乳动物的多种组织中,通过各种调节方式及信号转导形式参与体内多个系统的病理生理过程<sup>[16]</sup>。研究表明, H<sub>2</sub>S 在脓毒症的炎症反应及免疫调节中发挥着重要作用, NaHS 作为其供体,可抑制脂多糖(LPS)引起的血管内皮细胞炎症、减轻小肠缺血所致炎症反应<sup>[17]</sup>。H<sub>2</sub>S 还能减轻脓毒症诱发的急性肺损伤(ALI)程度并改善脓毒症小鼠的存活。H<sub>2</sub>S 与凝血之间的研究较少,与脓毒症凝血异常的研究更罕见。陆晓华等<sup>[4]</sup>研究表明经过 H<sub>2</sub>S 预处理后,可明显改善家兔组织因子诱导的 DIC 发生并改善肠系膜微循环,提高家兔存活。本研究发现,脓毒症两组患者内源性 H<sub>2</sub>S 均高于对照组,且脓毒性休克组明显高于脓毒症组;相关分析显示 H<sub>2</sub>S 与 FVIII、TNF- $\alpha$  正相关,而与 PLG、AT 呈显著负相关,表明脓症患者 H<sub>2</sub>S 浓度越高,凝血异常越明显, H<sub>2</sub>S 与凝血异常存在一定的关系。今后的研究中需进一步明确是否能通过调节 H<sub>2</sub>S 来改善脓症患者凝血异常、缩短患者病程、促进患者康复。

### 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] GUO Y, YANG H, GAO W, et al. Combination of biomarkers in predicting 28-day mortality for septic patients [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(9): 672-676.
- [3] 韩志海, 宋立成. 脓毒症相关凝血功能紊乱的评价与思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 685-687.
- [4] 陆晓华, 李伟, 王国光, 等. 硫化氢对组织因子诱导的家兔弥散性血管内凝血的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 92-96.
- [5] SHANKAR-HARI M, PHILLIPS GS, LEVY M, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [6] 谢蓉蓉, 谢剑锋, 杨毅. 脓症患者远期预后的现状及干预对策[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(4): 329-332.
- [7] 勇强, 王兵. 脓毒症的诊治[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(2): 222-224.
- [8] RUDD KE, SEYMOUR CW, ALUISIO AR, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low- and middle-income countries [J]. JAMA, 2018, 319(21): 2202-2211.
- [9] ADAMIK B, GOZDZIK W, JAKUBCZYK D, et al. Coagulation abnormalities identified by thromboelastometry in patients with severe sepsis: the relationship to endotoxemia and mortality [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(2): 163-170.
- [10] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会, 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识[J]. 中华危重病急救医



## 不同剂量 PPI 序贯疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡的临床效果及安全性

顾海莺<sup>1</sup>, 陆敏<sup>1</sup>, 叶珍珠<sup>2</sup>

1. 上海市嘉定区南翔医院消化内科, 上海 201802;

2. 上海市嘉定区嘉定镇街道社区卫生服务中心全科, 上海 201803

**【摘要】** 目的 分析不同剂量质子泵抑制剂(PPI)序贯疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)阳性消化性溃疡的临床效果及安全性。方法 选取2017年1月至2018年5月上海市嘉定区南翔医院收治的Hp阳性消化性溃疡患者80例,采用随机数表法分为常规剂量组和大剂量组,每组40例,常规剂量组予以常规剂量的PPI序贯疗法治疗,大剂量组予以大剂量PPI序贯疗法治疗,疗程均为10 d。治疗结束后,通过消化性溃疡疗效评判标准进行疗效判定,疗程结束4周后通过<sup>14</sup>C-尿素呼气试验评定Hp清除效果,分别于治疗前及治疗后评价临床症状积分,记录症状消失时间、不良反应以及随访6个月后的复发情况。结果 治疗后,常规剂量组患者的治疗总有效率为90.00%,与大剂量组的92.50%比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );疗程结束后4周,常规剂量组与大剂量组患者的Hp清除率分别为95.00%,87.50%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );疗程结束后,两组患者的临床症状积分、临床症状缓解时间、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );随访6个月,常规剂量组与大剂量组复发率分别为6.98%、10.00%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 在Hp阳性消化性溃疡患者治疗中常规剂量与大剂量PPI序贯疗法相比,临床疗效及安全性相当。

**【关键词】** 消化性溃疡;幽门螺杆菌阳性;质子泵抑制剂;序贯疗法;不同剂量;效果

**【中图分类号】** R573.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)23—2996—04

**Clinical efficacy and safety of different doses of PPI sequential program therapy in the treatment of peptic ulcer with Hp infection.** GU Hai-ying<sup>1</sup>, LU Min<sup>1</sup>, YE Ling-zhu<sup>2</sup>. 1. GI Medicine, the Nanxiang Hospital of Jiading District of Shanghai, Shanghai 201802, CHINA; 2. Department of General Practice, Community Health Service Center of Jiading Town Street, Jiading District, Shanghai, Shanghai 201803, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical effect and safety of sequential therapy with different doses of proton pump inhibitor (PPI) in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp)-positive peptic ulcer. **Methods** Eighty patients with Hp-positive peptic ulcer admitted to Nanxiang Hospital of Jiading District of Shanghai from January 2017 to May 2018 were randomly divided into conventional dose group and high dose group, with 40 patients in each group. The conventional dose group was treated with conventional dose PPI sequential therapy, while the high dose group was treated with high dose PPI sequential therapy for 10 days. After the treatment, the curative effect was determined by the curative effect evaluation standard of peptic ulcer. Four weeks after the treatment, the Hp clearance effect was evaluated by <sup>14</sup>C-

基金项目:上海市嘉定区卫健委科研项目(编号:2018-KY-06)

通讯作者:叶珍珠, E-mail:971761775@qq.com

\*\*\*\*\*

学, 2017, 29(7): 577-580.

- [11] PARK JY, PARK S, PARK SY, et al. Day 3 versus Day 1 disseminated intravascular coagulation score among sepsis patients: a prospective observational study [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2016, 44(1): 57-64.
- [12] HA SO, PARK SH, HONG SB, et al. Performance evaluation of five different disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria for predicting mortality in patients with complicated sepsis [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(11): 1838-1845.
- [13] 韦丽淑, 陈贤华, 罗文婷. 脓毒症患者抗凝治疗后凝血功能的变化及其与预后的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(9): 1098-1101.
- [14] 孙艺铸, 王静, 于鲁欣, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ /核转录因子- $\kappa$ B 转导通路在脓毒症所致凝血功能障碍中的作用[J]. *中*

华危重病急救医学, 2015, 27(6): 520-524.

- [15] LI M, SUN QY, ZHAO Q, et al. Abnormality of blood coagulation induced by excessive activation of the alternative complement pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2014, 30(1): 39-44.
- [16] VANDINI E, OTTANI A, ZAFFE D, et al. Mechanisms of hydrogen sulfide against the progression of severe Alzheimer's disease in transgenic mice at different ages [J]. *Pharmacology*, 2018, 103(1-2): 50-60.
- [17] ANG SF, SIO SW, MOOCHHALA SM, et al. Hydrogen sulfide upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E metabolite in sepsis-evoked acute lung injury via transient receptor potential vanilloid type 1 channel activation [J]. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4778-4787.

(收稿日期:2019-06-23)