

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.005

负压封闭引流技术干预兔骨骼肌缺血再灌注损伤后炎症反应的实验研究

陈驾君, 杨帆[△], 解杰, 王翔, 高伟, 白祥军

(华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科, 武汉 430030)

[摘要] 目的 探讨负压封闭引流(VSD)技术减轻兔骨骼肌缺血再灌注损伤(I/R)的相关作用机制。

方法 将30只新西兰大耳兔分成对照(假手术)组、I/R组和I/R+VSD组,每组10只。通过阻断左后肢股动脉、静脉(4h)和再灌注(6h)的方法建立兔I/R模型。在此基础上使用VSD技术进行再灌注时的干预,然后对各组骨骼肌组织进行肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、前列腺素E2(PGE2)、补体5a(C5a)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和多形核中性白细胞(PMN)的检测,对各组外周静脉血进行白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、TNF- α 和IL-6的测定。**结果** 3组骨骼肌和外周血中所测定的炎症因子、炎症标志物及炎症细胞水平存在差异,与对照组比较,I/R组TNF- α 、IL-6、PGE2和C5a水平均显著增高($t=5.157, P<0.01$),I/R+VSD组TNF- α 和C5a水平显著增高($t=2.373, P=0.035$);与I/R组比较,I/R+VSD组TNF- α 、IL-6、PGE2和C5a均显著降低($t=4.699, P<0.01$);蛋白免疫印迹法(Western blot)检测结果显示,对照组、I/R组和I/R+VSD组hs-CRP蛋白相对灰度比分别为 $0.738\pm 0.467, 2.341\pm 0.773$ 和 1.299 ± 0.391 ,差异具有统计学意义($F=45.453, P<0.01$);免疫组织化学法检测及图像分析结果显示,对照组、I/R组和I/R+VSD组PMN特异性标记物CD11b表达分别为 $113\pm 58, 362\pm 101$ 和 252 ± 87 ,差异具有统计学意义($F=26.448, P<0.01$);与对照组比较,I/R组TNF- α 、IL-6、CRP水平和WBC数量显著增高($t=9.247, P<0.01$),I/R+VSD组TNF- α 、IL-6和CRP水平显著增高($t=4.754, P<0.01$);与I/R组比较,I/R+VSD组的TNF- α 、IL-6、CRP水平和WBC数量显著降低($t=7.415, P<0.01$)。**结论** VSD技术可通过减轻骨骼肌缺血再灌注后的局部炎症反应,减轻全身炎症反应,改善预后。

[关键词] 负压伤口疗法;肌,骨骼;缺血再灌注损伤;炎症因子;炎症反应

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)04-0564-05

Experimental research on vacuum sealing drainage technique for interfering inflammatory response after rabbit skeletal muscle ischemia reperfusion injury

CHEN Jiajun, YANG Fan[△], XIE Jie, WANG Xiang, GAO Wei, BAI Xiangjun

(Department of Traumatic Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] **Objective** To explore the action mechanism of vacuum sealing drainage (VSD) for reducing the ischemia reperfusion injury (I/R) in rabbit skeletal muscle. **Methods** Thirty New Zealand rabbits were divided into the control (sham operation) group, I/R group and I/R + VSD group, 10 cases in each group. The rabbit I/R model was established by blocking the femoral artery and vein of left posterior limb for 4 h and then reperfusion for 6 h. On this basis, the reperfusion intervention was conducted by using the VSD technique. Then the levels of skeletal muscle tissue tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), prostaglandin E2 (PGE2), complement 5a (C5a), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and polymorphonuclear (PMN) were detected in each group. The peripheral blood leukocyte (WBC) count, C-reactive protein (CRP), TNF- α and IL-6 levels were detected. The obtained data were tested by adopting the variance analysis. **Results** The levels of inflammatory cytokines, inflammatory markers and inflammatory cells in peripheral blood and skeletal muscle after I/R had the difference among 3 groups, compared with the control group, the TNF- α , IL-6, PGE2 and C5a levels in the I/R group were significantly increased ($t=5.157, P<0.01$), and the levels of TNF- α and C5a in the I/R + VSD group were increased significantly ($t=2.373, P=0.035$). Compared with the I/R

group, the TNF- α , IL-6, PGE2 and C5a in the I/R + VSD group were significantly reduced ($t=4.699, P<0.01$). The Western blot detection results showed that the relative gray ratios of hs-CRP in the control group, I/R group and I/R + VSD group were $0.738\pm 0.467, 2.341\pm 0.773$ and 1.299 ± 0.391 respectively. The statistical analysis results showed that the differences among the three groups were statistically significant ($F=45.453, P<0.01$). The immunohistochemical detection and image analysis results showed that the PMN specific marker CD11b expressions in the control group, I/R group and I/R + VSD group were $113\pm 58, 362\pm 101$ and 252 ± 87 respectively. The statistical analysis results showed that the differences of PMN cells among 3 groups were statistically significant ($F=26.448, P<0.01$). Compared with the control group, the levels of TNF- α , IL-6, CRP and WBC in the I/R group were increased significantly ($t=9.247, P<0.01$), and the levels of TNF- α , IL-6 and CRP in I/R + VSD group were increased significantly ($t=4.754, P<0.01$). Compared with the I/R group, the levels of TNF- α , IL-6, CRP and WBC in the I/R + VSD group were decreased significantly ($t=7.415, P<0.01$). **Conclusion** The VSD technique can reduce the systemic inflammatory response and improve the prognosis by alleviating the local inflammatory response after skeletal muscle ischemia and reperfusion.

[Key words] negative-pressure wound therapy; muscle, skeletal; ischemia reperfusion injury; inflammatory cytokines; inflammatory response

挤压伤及挤压综合征是创伤救治中的常见伤,救治效果不佳,具有极高的病死率^[1]。其主要危害机制为解除压迫后的骨骼肌缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, I/R),这种序贯性的损伤可导致失控性炎症反应,继而出现全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒症和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。缺血再灌注损伤发生和发展是挤压综合征中的重要环节,如何在源头上控制炎症反应,减轻毒素回吸收对机体造成的危害,成为临床研究的重点目标之一。本院创伤外科利用负压封闭引流(vacuum sealing drainage, VSD)技术在临床上治疗挤压伤取得了良好效果^[3],但是该技术通过对损伤骨骼肌的局部作用,减轻缺血再灌注损伤和继发全身炎症反应的具体机制尚不明确。因此,笔者通过缺血再灌注损伤动物模型模拟挤压伤,结合前期兔创面模型的相关实验基础^[4-7],来探讨 VSD 技术在挤压伤时对炎症因子、炎症细胞和炎症反应的干预作用,以阐明其在减轻骨骼肌缺血再灌注损伤中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性新西兰白兔 30 只,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,体质量 2~3 kg,实验前适应性饲养 1 周。本实验所涉及的实验动物饲养与科学操作均符合《实验动物管理条例》。

1.2 动物模型的建立 将新西兰白兔按照 150 mg/kg 的剂量,从耳缘静脉注射盐酸氯胺酮注射液,麻醉成功后固定于操作台。缺血再灌注损伤模型制备:将白兔左后腿中部以上的皮肤剃毛、消毒后剪开,于大

腿根部游离股动、静脉并予以保护,大腿中上水平切断所有肌肉及神经,将离断的肌肉进行原位缝合,使左下肢成为仅通过股动、静脉及骨骼与肢体连接的组织块;使用无创伤血管夹阻断股动、静脉造成下肢缺血(持续 4 h),然后放开血管夹,造成再灌注损伤(持续 6 h)。

1.3 实验分组及干预 将 30 只实验兔分为 3 组,即对照组、缺血再灌注组(I/R 组)、VSD 干预的缺血再灌注组(I/R+VSD 组),每组 10 只;(1)对照组动物仅完成组织游离,不进行左下肢静脉的夹闭及开放;(2)I/R 组动物完成组织游离后进行左下肢静脉的夹闭及开放,不进行 VSD 干预;(3)I/R+VSD 组的动物在进行再灌注的同时对损伤处予以 VSD 干预。术中 VSD 负压控制在 -125 mm Hg(-16.6 kpa),各组实验结束后将兔用空气栓塞法处死,取相应部位组织进行生化指标测定和组织学分析,对外周静脉血进行生化指标测定。

1.4 仪器与试剂 (1)仪器:便携式负压吸引仪(武汉维斯第公司)、Cell-PYN Sapphire 全自动血细胞分析仪(美国 Abbott 公司)。(2)材料:VSD 一次性负压引流护创材料(武汉维斯第公司)、特制饲养笼(武汉同济医院实验动物中心)。(3)试剂:①酶联免疫吸附试验(ELISA) TNF- α 和 IL-6 检测试剂盒(北京博奥森公司)、PGE2 检测试剂盒(美国 Ebioscience 公司)、C5a 检测试剂盒(上海科顺公司)、CRP 检测试剂盒(美国 Dade Behring 公司);②免疫组织化学法(IHC)小鼠 CD11b 试剂盒(上海宾智公司)、羊抗小鼠 IgG(上海研生公司);③蛋白免疫印迹法(Western blot):小鼠 hs-CRP 试剂盒(上海研生公司)。

表 1 各组家兔骨骼肌组织中各生化指标的表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α	IL-6	PGE2	C5a
对照组	10	56.40 \pm 11.09	41.01 \pm 9.32	11.25 \pm 3.44	15.35 \pm 4.40
I/R 组	9	172.52 \pm 54.77**	112.04 \pm 20.98**	39.01 \pm 10.84**	47.62 \pm 9.77**
I/R+VSD 组	9	75.78 \pm 23.03* $\Delta\Delta$	52.65 \pm 11.42 Δ	13.77 \pm 8.23* Δ	34.72 \pm 11.75** $\Delta\Delta$
<i>F</i>	—	9.720	5.240	4.250	26.480
<i>P</i>	—	0.002	0.020	0.040	0.000

*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$; $\Delta\Delta$: $P < 0.01$, 与 I/R 组比较; —: 无数据

1.5 样本取材和检测方法 (1)炎症因子组织标本: 各组实验结束后, 将兔处死, 使用冰去离子水对获取的兔左下肢骨骼肌组织进行冲洗并进行匀浆处理, 使用低温离心机以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液以 ELISA 法进行 TNF- α 、IL-6、PGE2 和 C5a 的检测, 严格按照试剂盒说明操作。(2)炎症标志物组织标本: 本实验引入 GAPDH 蛋白作为内参, 采用免疫印迹法检测 hs-CRP 蛋白的表达。取漂洗干净的骨骼肌组织, 提取总蛋白进行 15% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 并转移至硝酸纤维素膜上, 封闭过夜后依次加入鼠抗兔 hs-CRP 一抗和辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠 IgG 二抗, 使用化学发光法进行显色。(3)炎症细胞组织标本: 同上, 采用 IHC 法检测组织内多形核中性白细胞(PMN)特异性标记物 CD11b 的表达。(4)炎症因子血液标本: 各组实验结束后, 将兔处死前, 于兔耳缘静脉抽取外周静脉血 1 mL, 使用低温离心机以 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液以 ELISA 法进行 TNF- α 和 IL-6 的检测, 严格按照试剂盒说明操作。(5)炎症标志物血液标本: 同上采用 ELISA 法, 检测兔外周静脉血中 CRP 水平。(6)炎症细胞血液标本: 同上抽取静脉血 1 mL 注入血常规试管, 低温保存, 60 min 内送往华中科技大学同济医院检验科, 应用 Cell-PYN Sapphire 全自动血细胞分析仪自动进行 WBC 计数。

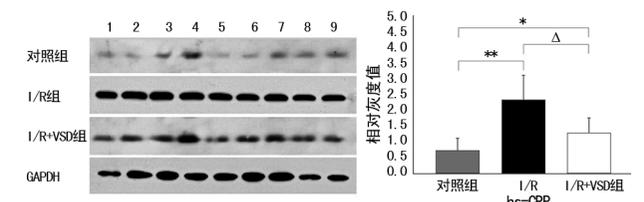
1.6 统计学处理 数据使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计分析前先行数据正态性及方差齐性检验; 3 个实验组间比较采用单因素方差分析, 统计量为 *F* 值; 两两比较用 LSD 法(确定方差齐性)或 Tamhane's T2 法(未确定方差齐性), 统计量为 *t* 值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 骨骼肌组织中炎症因子水平的变化 在建模过程中, I/R 组和 VSD 组各有 1 只白兔死亡。与对照组比较, I/R 组 TNF- α 、IL-6、PGE2 和 C5a 水平均显著增高($t = 5.157, P < 0.01$), I/R+VSD 组 TNF- α 和

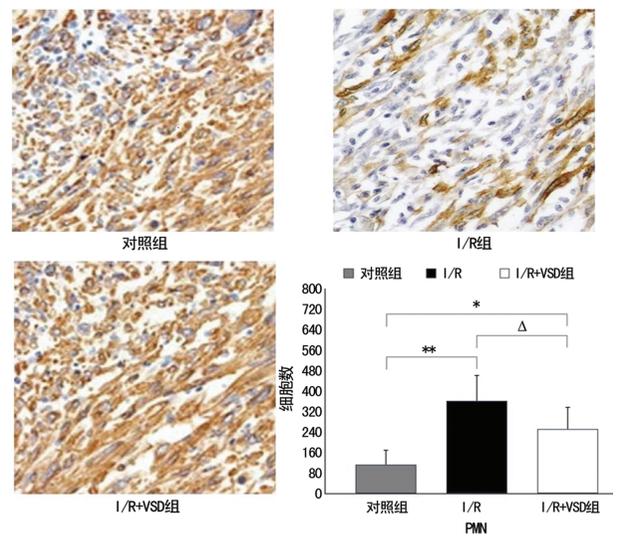
C5a 水平显著增高($t = 2.373, P = 0.035$); 与 I/R 组比较, I/R+VSD 组的 TNF- α 、IL-6、PGE2 和 C5a 均显著降低($t = 4.699, P < 0.01$), 见表 1。

2.2 骨骼肌组织中炎症标志物水平的变化 免疫印迹法检测结果显示, 对照组、I/R 组和 I/R+VSD 组 hs-CRP 蛋白相对灰度比分别为 0.738 ± 0.467 , 2.341 ± 0.773 和 1.299 ± 0.391 。统计学分析结果显示, 3 组相对表达量差异具有统计学意义($F = 45.453, P < 0.01$), 见图 1。



*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与 I/R 组比较

图 1 骨骼肌组织中炎症标志物水平的变化



*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与 I/R 组比较; —: 无数据

图 2 骨骼肌组织中炎症细胞数量的变化

2.3 骨骼肌组织中炎症细胞数量的变化 免疫组化法检测及图像分析结果显示, 对照组、I/R 组和 I/R+VSD 组 PMN 特异性标记物 CD11b 表达分别为 $113 \pm$

表 2 各组家兔静脉血中各生化指标的表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-6	CRP	WBC
对照组	10	21.56 \pm 9.34	31.10 \pm 11.46 Δ	13.18 \pm 4.11	1.01 \pm 0.67
I/R 组	9	112.04 \pm 20.42**	145.92 \pm 22.22**	29.45 \pm 7.65**	1.91 \pm 0.52**
I/R+VSD 组	9	34.95 \pm 13.20* $\Delta\Delta$	63.23 \pm 17.39** Δ	17.63 \pm 3.74* Δ	1.18 \pm 0.24 Δ
F	—	9.720	26.480	5.240	4.250
P	—	0.002	<0.01	0.020	0.040

*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$; $\Delta\Delta$: $P < 0.01$, 与 I/R 组比较; —: 无数据

58,362 \pm 101 和 252 \pm 87。统计学分析结果显示, 3 组 PMN 细胞数差异具有统计学意义($F = 26.448$, $P < 0.01$), 见图 2。

2.4 外周静脉血中炎症因子、炎症标志物水平和炎症细胞数量的变化 与对照组比较, I/R 组 TNF- α 、IL-6、CRP 水平和 WBC 数量显著增高($t = 9.247$, $P < 0.01$), I/R+VSD 组 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平显著增高($t = 4.754$, $P < 0.01$); 与 I/R 组比较, I/R+VSD 组的 TNF- α 、IL-6、CRP 水平和 WBC 数量显著降低($t = 7.415$, $P < 0.01$), 见表 2。

3 讨 论

临床上挤压伤起病急骤, 在机械力和再灌注损伤的双重机制可迅速出现全身失控性炎性反应, 同时常伴有急性肾功能不全, 继发各种器官功能损害, 病死率较高, 所以挤压伤和挤压综合征是临床上治疗的重点和难点。挤压综合征发病机制主要为肌肉等组织受到机械力作用, 直接损伤和缺血引起的变性、坏死及解除挤压后再灌注损伤导致的自溶^[8]。有时, 即使挤压时间不长, 没有造成严重的器质性损伤, 也会由于解除挤压后, 组织内自由基释放、细胞内钙超载和横纹肌坏死溶解, 导致严重的炎性反应和不可逆的损伤。其中, 骨骼肌是受缺血再灌注损伤最为敏感的机体组织^[9], 缺血骨骼肌的细胞在恢复供血后的最初几分钟内即可发生再灌注损伤, 裂解后诱导释放各种炎症因子, 并经过静脉回流, 造成炎症因子的全身播散和级联反应。因此骨骼肌也是挤压伤后缺血再灌注损伤预防和治疗的研究重点。

VSD 技术是近十年来新兴的一种创面物理治疗技术^[10], 可明显预防和改善创面感染, 加快创面愈合, 已广泛应用于各种急慢性创面的治疗中^[11]。同时, 国内外的临床研究均表明^[12-13], 应用 VSD 技术可有效改善挤压伤和挤压综合征造成的危害, 但是具体作用机制仍存在争议。

适当的炎性反应可以将细胞因子水平维持在适当的水平, 有利于细胞免疫和机体恢复; 如果炎症因子过度释放和调节失控, 则会诱发全身炎症反应综合征(SIRS), 继发多器官功能障碍综合征(MODS)。笔

者推测, 在缺血再灌注损伤中, VSD 技术利用其负压抽吸作用, 可以有效去除组织内积聚的有害物质^[14], 减少炎症因子释放及炎症细胞的进一步趋化, 下调炎症反应, 从而减轻挤压伤后再灌注损伤引起的一系列严重后果, 预防 MODS 的发生。在炎症反应中, 最为重要的炎症因子是 TNF- α 、IL-6、PGE2 和 C5a, 分别具有启动炎症反应、活化炎症因子、引起血管通透性增高和趋化炎症细胞的作用。TNF- α 是参与创伤后机体炎性反应的主要细胞因子之一^[15]。IL-6 则可由多种细胞合成和释放, 通过刺激血小板活化因子协同 TNF- α 放大炎症反应^[16]。PGE2 是花生四烯酸环氧合酶代谢产物, 是前列腺素的一种, 其作用为扩张血管, 升高血管通透性, 利于炎症细胞进出血管壁^[17]。C5a 是存在于血清与组织液中的一种经活化后具有酶活性的蛋白质。活化后, 高浓度的 C5a 是中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞的趋化剂, 可刺激这些细胞沿着浓度定向移动致损伤部位发挥炎症反应^[18]。WBC 是一种非特异性免疫的直接效应细胞, 活化的 WBC 还可以通过释放炎症因子、增加血管通透性、产生趋化作用等参加局部的炎症反应。除非发生免疫抑制, WBC 的增高是全身炎症水平最为基础的评判指标, 而 PMN 是白细胞中主要的效应细胞^[19]。CRP 则主要是在 IL-6 等细胞因子调节下, 主要由肝脏合成分泌的一种蛋白质, 也可由炎症局部的巨噬细胞少量产生。CRP 以糖蛋白的形式存在于血液中, 能增强白细胞的吞噬能力、增强淋巴细胞活性、激活补体等作用。CRP 是急性时相蛋白(acute phase protein, APP)中变化最敏感的一种, 而 hs-CRP 则是目前评价炎症最为敏感的指标之一^[20]。因此, 减少创伤处的局部炎症因子, 是阻断缺血再灌注损伤的源头, 预防全身失控性炎性反应和继发 MODS 的重要途径之一。

通过本实验可证实, VSD 技术不仅可明显下调再灌注损伤后兔骨骼肌局部的炎症因子(TNF- α 、IL-6、PGE2 和 C5a)的生成和表达, 同时减少局部骨骼肌炎症细胞(PMN)的浸润, 降低局部炎症反应; 继而减少炎症因子(TNF- α 和 IL-6)进入外周循环, 改善全身炎症反应, 避免失控性炎性反应的发生, 从而最终预防

MODS。

综上所述,本实验通过 VSD 技术,减少兔骨骼肌缺血再灌注损伤模型中炎症因子的表达,控制炎症细胞趋化,可有效下调局部和全身的炎症水平。结合笔者之前的实验数据^[3-4,21],为其用于治疗挤压伤-挤压综合征-缺血再灌注损伤提供了理论依据。

参考文献

- [1] REINGARDIENE D, JODZIUNIENE L, LAZAUSKAS R. Muscle crush injury and crush syndrome[J]. Medicina-Lithuania, 2010, 46(6): 435-441.
- [2] WANG W Z, BAYNOSA R C, ZAMBONI W A. Therapeutic interventions against reperfusion injury in skeletal muscle[J]. J Surg Res, 2011, 171(1): 175-182.
- [3] 杨帆, 白祥军, 易成腊, 等. 急诊负压封闭引流术治疗挤压综合征[J]. 中华创伤杂志, 2009, 25(2): 103-106.
- [4] 杨帆, 胡嵩, 白祥军, 等. 负压封闭引流对兔创面氧分压及愈合的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(9): 940-944.
- [5] 杨帆, 胡嵩, 白祥军, 等. 负压创面治疗对兔创面氧分压变化和血管化的影响[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 650-654.
- [6] 杨帆, 胡嵩, 白祥军, 等. 负压封闭引流对兔皮肤创面炎症细胞趋化和炎症因子分泌的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 686-688.
- [7] 杨帆, 胡嵩, 白祥军, 等. 负压封闭引流技术对兔外周血炎症因子的影响[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(5): 438-441.
- [8] AZNAURIAN A V, TORGOMIAN A L, AZNAURIAN A Z. Structural and functional changes of the loose connective tissue and macrophage system in experimental crush-syndrome[J]. Morfologiia, 2007, 132(6): 46-51.
- [9] RINKER A G. Crush syndrome: estimating skeletal muscle damage by the rule of thirds[J]. Emerg Med Serv, 2004, 33(11): 68-69.
- [10] 杨帆, 白祥军. 负压封闭引流(VSD)技术在各类创面的应用研究进展 [J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(1): 82-85.
- [11] 杨帆, 白祥军. 创面治疗的新理念—负压封闭引流技术 [J]. 中华外科杂志, 2010, 48(5): 387-389.
- [12] HUANG C Y, LEAVITT T, BAYER L R, et al. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing [J]. Curr Probl Surg, 2014, 51(7): 301-331.
- [13] 马丹, 刘敏, 马兵, 等. VSD 在 5·12 地震伤员下肢挤压伤后筋膜间隙综合征中的应用 [J]. 重庆医学, 2009, 38(2): 150-151.
- [14] PRESTON G. An overview of topical negative pressure therapy in wound care [J]. Nurs Stand, 2008, 23(7): 62-64, 66, 68.
- [15] KATO Y, MORIKAWA A, SUGIYAMA T, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and glucocorticoid on lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptosis of thymocytes [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 1995, 12(3/4): 195-204.
- [16] BIFFL W L, MOORE E E, MOORE F A, et al. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis via a mechanism involving platelet-activating factor [J]. J Trauma, 1996, 40(4): 575-578.
- [17] NAKANISHI M, ROSENBERG D W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer [J]. Semin Immunopathol, 2013, 35(2): 123-137.
- [18] GUO R F, WARD P A. Role of C5a in inflammatory responses [J]. Annu Rev Immunol, 2005(23): 821-852.
- [19] NOURSHARGH S, ALON R. Leukocyte migration into inflamed tissues [J]. Immunity, 2014, 41(5): 694-707.
- [20] FUJII H, LI S H, SZMITKO P E, et al. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2476-2482.
- [21] 王翔, 杨帆, 管震, 等. 负压封闭引流术减轻兔骨骼肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [J]. 中华外科杂志, 2016, 54(4): 292-296.

(收稿日期:2018-08-27 修回日期:2018-11-17)