

孤儿核受体 Nur77 基因多态性与脓毒症易感性的关联研究

韦凌云¹, 蒋玉洁¹, 李军¹, 梁琼¹, 覃春艳¹, 陆亿¹, 农进¹,
黄忠仕¹, 尧国胜¹, 黄高¹, 吴晓文¹, 农荣卯¹, 黄非凡¹,
彭佳华², 黄宝雍², 陆政³, 唐宁⁴, 廖品琥⁵

1. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000;
2. 百色市人民医院, 广西 百色 533000;
3. 广西壮族自治区人民医院, 广西 南宁 530000;
4. 广西医科大学附属武鸣医院, 广西 武鸣 530100;
5. 右江民族医学院重症医学教研室, 广西 百色 533000)

摘要:目的 研究脓毒症患者与健康成人孤儿核受体 Nur77 基因多态性分布规律, 并探讨其与脓毒症易感性的关系。
方法 选择 207 例脓毒症患者(脓毒症组)及 210 例健康体检者(对照组)作为研究对象。使用 SNaPshot 技术分析 Nur77 基因 rs10876228、rs11169989、rs1283155、rs2242107 位点基因型, 比较两组 Nur77 基因位点多态性分布规律, 探讨其与脓毒症易感性之间的关系。
结果 脓毒症组与对照组的 Nur77 基因 rs10876228、rs11169989、rs1283155、rs2242107 多态性位点的等位基因及基因型分布频率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 Nur77 基因多态性或许与脓毒症易感性无明显相关。

关键词:脓毒症; Nur77; 基因多态性; 孤儿核受体

中图分类号: R631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)02-0137-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.02.001

Association of orphan nuclear receptor Nur77 gene polymorphisms with susceptibility to sepsis

Wei Lingyun¹, Jiang Yujie¹, Li Jun¹, Liang Qiong¹, Qin Chunyan¹, Lu Yi¹, Nong Jin¹,
Huang Zhongshi¹, Yao Guosheng¹, Huang Gao¹, Wu Xiaowen¹, Nong Rongmao¹,
Huang Feifan¹, Peng Jiahua², Huang Baoyong², Lu Zheng³, Tang Ning⁴, Liao Pinhu⁵

1. *Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;*
2. *People's Hospital of Baise, Baise 533000, Guangxi, China;*
3. *People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi, China;*
4. *Wuming Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530100, Guangxi, China;*
5. *Department of Critical Care Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)*

Abstract: Objective To investigate the distribution of orphan nuclear receptors Nur77 polymorphisms in patients with sepsis and healthy adult subjects, and to explore its association with susceptibility to sepsis.

Methods A total of 207 patients with sepsis (sepsis group) and 210 healthy subjects in physical examination (control group) were enrolled in the study. Genotypes of Nur77 gene in loci rs10876228, rs11169989, rs1283155 and rs2242107 were determined by a SNaPshot technique. Comparison of the distribution of Nur77

基金项目:国家自然科学基金项目(81560321,81760350);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA138058);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2019KY0578)

第一作者简介:韦凌云(1983-),男,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:脓毒症, E-mail: weilingyun0504@163.com

通讯作者简介:廖品琥(1967-),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:脓毒症及急性呼吸窘迫综合征, E-mail: liaopinhu@163.

gene polymorphisms between sepsis group and control group was conducted, and the association of polymorphic genotypes with susceptibility to sepsis was evaluated. **Results** The distribution of allele and genotype frequencies of Nur77 gene polymorphism in loci rs10876228, rs11169989, rs1283155 and rs2242107 in sepsis group did not differ significantly from those in control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The Nur77 gene polymorphisms might not have obvious correlation with the susceptibility to sepsis.

Key words: sepsis; Nur77; gene polymorphism; orphan nuclear receptor

脓毒症是指宿主对感染产生失控性炎症反应而导致的危及生命的器官功能障碍的一组综合征,其发病率与死亡率均居高不下,且发病机制尚未完全阐明^[1]。Nur77 是核受体(Nuclear Receptor, NR)超家族成员之一,作为转录因子,是一类早期即刻反应基因,细胞在感受到环境的生理与病理刺激时,该基因将迅速反应,合成相应的蛋白以应对这些刺激。既往研究表明 Nur77 通过与肿瘤坏死因子受体相关基因 6(Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6, TRAF6)、核因子- κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)等相互作用,在炎症反应中发挥双向调控作用^[2]。脓毒症是环境因素与遗传因素共同作用的多基因性疾病,基因多态性,尤其是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是决定个体脓毒症易感性、表型、治疗反应和临床转归的重要因素^[3]。现国内外有报道 Nur77 基因多态性与糖尿病肾病^[4]、运动障碍^[5]等疾病相关,但是,对于 Nur77 基因多态性与脓毒症的关系尚缺乏研究。本文拟通过研究广西人群中 Nur77 基因相关位点的等位基因及其基因型的分布情况,进一步探讨 Nur77 基因单核苷酸多态性与脓毒症易感性的关联,以期阐明 Nur77 基因多态性在脓毒症发生、发展中的作用。

1 对象与方法

1.1 实验对象 选取 2018 年 6 月—2019 年 7 月右江民族医学院附属医院、百色市人民医院、广西壮族自治区人民医院、广西医科大学附属武鸣医院的重症医学科收治的脓毒症患者共 207 例作为脓毒症组,男性 150 例,女性 57 例,平均年龄(58.03 ± 13.34)岁。纳入标准:①18 岁 ≤ 年龄 ≤ 80 岁;②相互间无生物学亲缘关系;③符合脓毒症和脓毒性休克第三版国际共识

定义^[1]诊断标准。排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 80 岁;②心脏停搏者;③非感染因素所导致的炎性病变,如出血性休克、免疫介导的器官损伤等;④长期或近期接受过免疫抑制剂或糖皮质激素治疗;⑤其他特殊病例,如肿瘤、人类获得性免疫缺陷病毒感染、自身免疫功能紊乱的病例;⑥近期接受化疗或放疗的病人。随机选取本院同期无亲缘关系的健康体检者 210 例作为对照组,其中男性 158 例,女性 52 例,平均年龄(56.17 ± 12.38)岁。两组年龄和性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经右江民族医学院附属医院医学伦理委员会批准,征得患者及其家属同意,并签署知情同意书。

1.2 实验方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 用 EDTA-K2 抗凝采血管采集入住 ICU 24h 内的脓毒症患者外周静脉血 3ml,对照组受试者采集清晨空腹外周静脉血。使用天根生化(北京)科技有限公司的血液基因组 DNA 提取试剂盒(货号:DP348-03)并采用离心柱法严格按说明操作提取全基因组 DNA。

1.2.2 PCR 扩增 根据 SNP 位点序列信息,引物用在线 Primer3 设计(见表 1),由上海生工公司合成,扩增 PCR 反应体系(20 μ l)包含 1 × GC-I buffer(Takara)、3.0 mmol/L Mg²⁺、0.3 mmol/L dNTP、1 μ mol/L HotStarTaq polymerase(Qiagen)、1 μ l 样本 DNA 和 1 μ l 多重 PCR 引物。扩增参数:第一步,95℃ 预变性 2 min;第二步,94℃ 变性 20 s,65℃ 退火 40 s,每个循环降低 0.5℃,72℃ 延伸 1.5 min,共 11 个循环;第三步,94℃ 变性 20 s,59℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 1.5 min,共 24 个循环;第四步,72℃ 延伸 2 min,产物保存于 4℃ 备用。

表 1 Nur77 基因位点 PCR 引物序列

SNPs	反向 PCR 引物序列	正向 PCR 引物序列
rs10876228	CCGTCCACCGTCTCTCATC	TGTGGCCGTTCCCGAGTCT
rs11169989	CCTTTATCTTAGGCTAGGTGCTCCACA	CCCCAAAGCCTGGAGGAGGATAA
rs1283155	CTCCCTGCCACAGTGCAAAT	TGGGCAGAAGGAGTGAGCTTTG
rs2242107	GCCGGCTCTGGTTTCTGCTAT	CAAGATTGGTTGGGGGCTCTTC

注:SNP:Single Nucleotide Polymorphism,单核苷酸多态性;PCR:polymerase chain reaction,聚合酶链反应

1.2.3 PCR 产物纯化 在 10 μ l PCR 产物中加入 5 U 虾碱酶 (Promega, 货号: M9910) 和 2 U 外切酶 I (Epicentre, 货号: UEM04100), 37 $^{\circ}$ C 温浴 1 h 后 75 $^{\circ}$ C 灭活 15 min。

1.2.4 SNaPshot 多重单碱基延伸反应 采用 SNaPshot Multiplex kit (ABI, 货号: 4323159) 进行延伸反应。10 μ l 延伸反应体系中包含 5 μ l SNaPshot Multiplex Ready Mix, 2 μ l 纯化后 PCR 产物, 2 μ l 超纯水及 1 μ l 延伸引物混合物。反应程序为: 第一步, 96 $^{\circ}$ C 预变性 1 min; 第二步, 96 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 5 s, 60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 28 个循环; 产物保存于 4 $^{\circ}$ C 备用。

1.2.5 延伸反应产物纯化 将 1 U 虾碱酶加入 10 μ l 延伸产物中, 37 $^{\circ}$ C 温浴 1 h, 而后 75 $^{\circ}$ C 灭活 15 min。

1.2.6 测序及数据分析 将 0.5 μ l 纯化延伸产物与 9 μ l Hi-Di 及 0.5 μ l Liz120 SIZE STANDARD 混匀, 于 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min, 在 ABI 3730xl 测序仪上样检测。所得数据采用 GeneMapper 4.1 (Applied Biosystems, 美国) 进行分析。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件包进行数据分析, Hardy-Weinberg 平衡检验用 Haploview 4.0 软件完成。组间的基因型频率比较采用 R \times C 表的 χ^2 检验或按 Fisher 确切概率法。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示, 采用方差分析检验计量资料的显著性, 方差不齐时采用非参数的秩和检验。相对风险度用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 的可信区间 (confidence intervals, CI) 表示。所有统计检验均为双侧概率, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组患者临床特征 本研究纳入的脓毒症患者中, 胸腹部为主要感染部位 (85.00%), 其次为泌尿系、胆道、四肢及颅脑, 联合感染者 8 例。病情发展至脓毒性休克者 85 例, 见表 2。

表 2 脓毒症患者临床特征

临床特征	分布频率
疾病严重程度	
脓毒症	122(58.94)
脓毒性休克	85(41.06)
感染部位 Δ	
肺部	146(70.53)
腹部	30(14.49)
泌尿系	9(4.34)
胆道	8(3.86)
四肢	8(3.86)
颅脑	4(1.93)
其他	12(5.80)

注: ① Δ : 多部位感染 8 例; ②表内计数资料数据用 [n (%)] 表示

2.2 Nur77 基因多态性与脓毒症易感性的关联分析

所选 4 个 SNPs 在对照组及病例组均满足 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示研究样本具有群体代表性。校正了年龄、性别等混杂因素后, 脓毒症组和对照组之间 rs10876228、rs11169989、rs1283155、rs2242107 各基因型频率在各种遗传模型下差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 Nur77 基因多态性与脓毒症易感性的关联分析

SNPs	模式	基因型	病例组	对照组	OR (95% CI)	P	
rs10876228	显性	C/C, T/C	130(62.80)	149(70.95)	0.70(0.47-1.06)	0.746	
		T/T	77(37.20)	61(29.05)			
	隐性	C/C	41(19.81)	39(18.57)	1.10(0.68-1.80)		
		T/T, T/C	166(80.19)	171(81.43)			
	加性	C/C	41(19.81)	39(18.57)	0.88(0.67-1.16)		
		T/C	89(43.00)	110(52.38)			
T/T		77(37.20)	61(29.05)				
rs11169989	显性	C/C, A/C	39(18.84)	35(16.67)	1.18(0.71-1.96)	0.900	
		A/A	168(81.16)	175(83.33)			
	隐性	C/C	0(0)	1(0.48)	NA		NA
		A/A, A/C	207(100.00)	209(99.52)			
	加性	C/C	0(0)	1(0.48)	1.14(0.69-1.87)		
		A/C	39(18.84)	34(16.19)			
		A/A	168(81.16)	175(83.33)			

注: ①所有 OR 值均经性别及年龄等因素的校正; ②表内计数资料数据用 [n (%)] 表示; ③NA: No Available, 因病例组 C/C 基因型病例数为 0, 无法进行统计学分析

续表 3 Nur77 基因多态性与脓毒症易感性的关联分析

SNP	模式	基因型	病例组	对照组	OR (95% CI)	P
rs1283155	显性	A/A,G/A	106(51.21)	114(54.29)	0.89(0.60-1.30)	0.900
		G/G	101(48.79)	96(48.79)		
	隐性	A/A	22(10.63)	29(13.81)	0.72(0.40-1.30)	
		G/G,G/A	185(89.37)	181(86.19)		
	加性	A/A	22(10.63)	29(13.81)	0.87(0.66-1.15)	
		G/A	84(40.58)	85(40.48)		
G/G		101(48.79)	96(45.71)			
rs2242107	显性	A/A,G/A	133(64.25)	135(64.29)	1.01(0.68-1.51)	0.951
		G/G	74(35.75)	75(35.71)		
	隐性	A/A	39(18.84)	38(18.10)	1.04(0.63-1.70)	
		G/G,G/A	168(81.16)	172(81.90)		
	加性	A/A	39(18.84)	38(18.10)	1.02(0.78-1.33)	
		G/A	94(45.41)	97(45.41)		
G/G		74(35.75)	75(35.75)			

注:①所有 OR 值均经性别及年龄等因素的校正;②表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示;③NA:No Available,因病例组 C/C 基因型病例数为 0,无法进行统计学分析

3 讨论

脓毒症是宿主对感染的失控反应,可导致危及生命的器官功能障碍^[1],是严重威胁人类健康的主要疾病之一,给全球医疗卫生系统带来了巨大负担^[4]。尽管脓毒症指南不断更新,其发病率仍有持续增长的趋势,住院病死率依然居高不下,成为 ICU 非心脏重症患者最常见的死亡原因之一。Vincent JL 等^[6]一项基于全球脓毒症流行病学数据的研究结果显示,ICU 中脓毒症发病率高达 29.5%,病死率达 25.8%。严重脓毒症(含脓毒性休克)在国内 ICU 的发病率为 37.3%,ICU 病死率及住院病死率分别为 28.7%和 33.5%^[7]。

脓毒症发病机制复杂,涉及机体多个器官功能改变,对其发病本质的探索一直是全球的研究热点。近年来,国内外学者分别从炎症反应失衡^[8]、免疫功能障碍^[9]、凝血异常^[10]、免疫网络^[11]、线粒体损伤^[10]、内质网应激^[11]、细胞自噬^[12]、基因多态性^[3]等方面对脓毒症的发病机制进行了研究,并取得一定的进展。基因多态性是指基因序列上的变异,其决定了人体对应激刺激的易感性和耐受性、临床表现的多样性、对药物治疗效果的差异性。目前,关于脓毒症基因多态性的研究涉及了肿瘤坏死因子家族、白细胞介素家族、热休克蛋白 70、CD14、纤溶酶原激活因子抑制剂等^[13]。探索脓毒症与基因多态性的关系将有助于从基因水平揭示脓毒症的发病机制。

核受体(NR)是一类依赖配体激活的转录因子超家族,由于配体激活机制,核受体成为了机体环境与基因组之间的连接。核受体 4 亚家族 A 群(Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A, NR4A)是一类早期即刻反应基因,细胞在感受到环境的生理与物理刺激时,该

家族的基因就会迅速反应,产生相应的蛋白,作为转录因子来调节相应基因表达从而来应对这些刺激^[14]。Nur77 是 NR4A 家族中的一员,定位于 12q13 染色体上^[15],Nur77 由数个功能结构域组成,包括 N 末端激活功能 1 结构域,具有两个允许 DNA 相互作用的锌指的中心 DNA 结合结构域和 C 末端配体结合域,其中 C 末端配体结合域对于募集小亲脂性分子(配体)在这些受体的转录活性中起分子开关的作用。近期研究发现 NR4A 家族在多种细胞的增殖、分化、凋亡及物质代谢中起重要的调节作用。Nur77 可通过调节细胞因子和生长因子的活性在多种疾病炎症反应过程中发挥重要作用^[16]。临床研究发现,Nur77 在炎症疾病,如:滑膜炎、结肠癌、银屑病、动脉粥样硬化斑块、多发性硬化都有异常表达。体外实验显示 Nur77 可被多种促炎性因子诱导快速表达,如脂多糖、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 、白细胞介素、氧化型低密度脂蛋白等^[17]。巨噬细胞中,Nur77 可在多种刺激作用下快速表达,其诱导机制主要是 NF- κ B 依赖性的转录激活作用。NF- κ B 可以与 Nur77 启动子中的反应元件结合从而激活 Nur77,进而激活多种炎症基因的表达,参与多种炎症性疾病的发生发展^[18]。以往的研究表明,Nur77 在炎症反应中可能具有双向的调控作用,即,Nur77 既可促进炎症反应,亦可抑制炎症发生。然而,由于这些研究仅仅局限于体外的细胞水平,仍无法证实 Nur77 在体内炎症调控中的作用及功能。最近的研究强调了 Nur77 作为炎症反应的重要调节剂的作用。Nur77 被炎症刺激迅速诱导,以非配体依赖的转录因子形式调节巨噬细胞炎症免疫功能,表明它们是引发炎症所必需的。然而,Nur77 抗炎特性表明这种急性调节可能

是一种旨在解决后期炎症的保护性反应。Wu H等^[2]发现 Nur77 通过与 TRAF6 相互作用充当 Toll 样受体/白介素-1 受体信号传导的负调节物,这种相互作用阻止了 TRAF6 的自身泛素化和寡聚化,并随后抑制 NF- κ B 活化和促炎细胞因子的产生。因此表明, Nur77 参与负反馈机制以维持炎症平衡^[19]。Li XM等^[20]发现敲除 Nur77 的小鼠可发生较严重的全身性免疫及炎症性疾病,且炎症因子白介素 6 的表达显著提高,而 Nur77 在克罗恩病以及溃疡性结肠炎患者病变组织中的表达明显低于正常组织,说明孤儿核受体 Nur77 可作为负性调节因子参与调控炎症性肠病的发生发展^[2]。

综上, Nur77 基因的 rs10876228、rs11169989、rs1283155、rs2242107 四个位点都存在三种基因型,这三种基因型分布频率在脓毒症组与健康对照组间差异无统计学意义,提示这四个 Nur77 基因位点多态性与脓毒症易感性可能无相关性。

参考文献:

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, 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.
- [2] Wu H, Li XM, Wang JR, et al. NUR77 exerts a protective effect against inflammatory bowel disease by negatively regulating the TRAF6/TLR-IL-1R signalling axis [J]. The Journal of Pathology, 2016, 238(3):457-469.
- [3] Li H, Wen D, Sun J, et al. Enhancer polymorphism rs10865710 associated with traumatic sepsis is a regulator of PPAR γ gene expression [J]. Critical Care (London, England), 2019, 23(1):430.
- [4] 郭宝强, 刘涛, 叶继锋, 等. NR4A1 基因多态性与糖尿病肾病的相关性 [J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(8):575-577.
- [5] Rouillard C, Baillargeon J, Paquet B, et al. Genetic disruption of the nuclear receptor Nur77 (Nr4a1) in rat reduces dopamine cell loss and l-Dopa-induced dyskinesia in experimental Parkinson's disease [J]. Exp Neurol, 2018, 304:143-153.
- [6] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(5):380-386.
- [7] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107181.
- [8] Carney EF. ABCF1 switches off inflammation in sepsis [J]. Nature Reviews. Nephrology, 2019, 15(5):255.
- [9] Hampton T. Platelets' Role in Adaptive Immunity May Contribute to Sepsis and Shock [J]. JAMA, 2018, 319(13):1311-1312.
- [10] Beloborodova N, Pautova A, Sergeev A, et al. Serum Levels of Mitochondrial and Microbial Metabolites Reflect Mitochondrial Dysfunction in Different Stages of Sepsis [J]. Metabolites, 2019, 9(10). doi: 10.3390/metabo9100196.
- [11] Khan MM, Yang WL, Wang P. Endoplasmic Reticulum Stress in Sepsis [J]. Shock, 2015, 44(4):294-304.
- [12] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: the Role and Mechanisms of Macrophage Autophagy in Sepsis [J]. Inflammation, 2019, 42(1):6-19.
- [13] Mao ZR, Zhang SL, Feng B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6 -174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis [J]. Biomarkers, 2017, 22(2):106-112.
- [14] Safe S, Jin UH, Morpurgo B, et al. Nuclear receptor 4A (NR4A) family - orphans no more [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 157:48-60.
- [15] Saucedo-Cardenas O, Kardon R, Ediger TR, et al. Cloning and structural organization of the gene encoding the murine nuclear receptor transcription factor, NURR1 [J]. Gene, 1997, 187(1):135-139.
- [16] Sekiya T, Hibino S, Saeki K, et al. Nr4a Receptors Regulate Development and Death of Labile Treg Precursors to Prevent Generation of Pathogenic Self-Reactive Cells [J]. Cell Rep, 2018, 24(6):1627-1638. e6.
- [17] Jiang YJ, Zeng Y, Huang X, et al. Nur77 attenuates endothelin-1 expression via downregulation of NF- κ B and p38 MAPK in A549 cells and in an ARDS rat model [J]. American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology, 2016, 311(6):L1023-L1035.
- [18] Popichak KA, Hammond SL, Moreno JA, et al. Compensatory Expression of Nur77 and Nurr1 Regulates NF- κ B-Dependent Inflammatory Signaling in Astrocytes [J]. Mol Pharmacol, 2018, 94(4):1174-1186.
- [19] Rodriguez-Calvo R, Tajés M, Vazquez-Carrera M. The NR4A subfamily of nuclear receptors: potential new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(3):291-304.
- [20] Li XM, Zhang S, He XS, et al. Nur77-mediated TRAF6 signalling protects against LPS-induced sepsis in mice [J]. J Inflamm (Lond), 2016, 13:4.

收稿日期:2019-12-30;修回日期:2020-03-23