

• 论 著 •

ICU 患者红细胞输注后血清血红素水平对其预后的预测价值分析*

方 华, 曾飞艳, 李晗郡[△], 张 鹏

绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心输血科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨重症监护室(ICU)患者红细胞(RBC)输注后血清血红素水平对其预后的预测价值。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 12 月绵阳市第三人民医院 ICU 收治的 138 例需输血治疗的患者, 根据 30 d 预后结果分为生存组及死亡组。两组患者一般资料及血液学指标进行比较, 采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的相关因素, 使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对其预测价值进行分析。结果 138 例患者中共有 35 例患者在 30 d 内发生死亡, ICU 输血患者 30 d 病死率为 25.36%。死亡组患者天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、空腹血糖、C 反应蛋白、D-二聚体、血红素水平及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE-II) 评分高于生存组, 血小板水平低于生存组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。血红素和 APACHE-II 评分是影响输血疗效的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 血清血红素水平是 RBC 输注后的 ICU 患者预后的独立危险因素, 并对其预后具有较高的预测价值, 值得临床推广应用。

关键词:重症监护室; 红细胞输注; 预后; 血红素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.004

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2021)05-0527-05

文献标志码:A

Predictive value of serum heme level in the prognosis of ICU patients after red blood cell infusion*

FANG Hua, ZENG Feiyan, LI Hanjun[△], ZHANG Peng

Department of Blood Transfusion, Third People's Hospital of Mianyang City/
Sichuan Mental Health Center, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum heme level in prognosis of ICU patients after red blood cell (RBC) transfusion. **Methods** From June 2017 to December 2019, a total of 138 patients who needed blood transfusion in ICU of a hospital were selected, according to the result of 30 d prognosis was divided into survival group and death group. The general data and hematological indexes of the two groups were compared, and the related factors affecting the prognosis of the patients were analyzed by multivariate Logistic regression model, and the predictive value was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** Thirty-five of the 138 patients died within 30 days, and the fatality rate of ICU patients was 25.36% within 30 days. Death group aspartic aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, fasting blood glucose, C-reactive protein, D-dimer, hemoglobin level and acute physiology and APACHE-II score higher than the survival group, platelet levels lower than the survival group, the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Heme and APACHE-II score were independent risk factors for blood transfusion efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum heme level is an independent risk factor for the prognosis of ICU patients after RBC infusion, and has a high predictive value for the prognosis, which is worthy of clinical application.

Key words: intensive care unit; red blood cell infusion; prognosis; heme

随着我国社会的老龄化,重症住院患者的数量呈明显增加趋势。由于创伤、手术及疾病消耗等因素,很多重症患者需要进行红细胞(RBC)输注治疗。国外研究显示,30%~50%的重症监护室(ICU)患者进行过输血治疗,其中,绝大多数为 RBC 输注治疗^[1]。

然而,大量流行病学研究显示,ICU 患者的 RBC 输注与院内感染、全身炎症反应及器官功能障碍显著相关,会严重影响患者的预后^[2]。分析 ICU 患者 RBC 输注后预后情况的影响因素,有助于早期预测患者 RBC 输注效果,改善患者的预后。RBC 输注相关的

* 基金项目:四川省医学科研课题(S18008)。

作者简介:方华,女,主管技师,主要从事临床检验与输血研究。 [△] 通信作者, E-mail: jim156@163.com。

本文引用格式:方华,曾飞艳,李晗郡,等. ICU 患者红细胞输注后血清血红素水平对其预后的预测价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 527-530.

溶血及其释放的游离血红蛋白和血红素(又称亚铁原卟啉)被认为参与了输血后内皮功能障碍、凝血、血管损伤和多器官功能障碍^[3]。目前国内尚无针对输血后血红素水平与 ICU 患者输血治疗预后的关系研究,故本研究旨在对行 RBC 输注治疗的 ICU 患者预后进行分析,以便及早进行干预,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 6 月至 2019 年 12 月绵阳市第三人民医院 ICU 收治且需输血治疗的 138 患者例作为研究对象。其中,男性 73 例、女性 65 例,年龄 35~86 岁,平均(53.77±8.91)岁。纳入标准:(1)符合《临床输血技术规范》^[4]RBC 输注治疗指征的患者;(2)病史资料完整的患者。排除标准:(1)合并输血前高热患者;(2)合并阵发性睡眠血红蛋白尿或其他血液系统疾病患者;(3)免疫相关疾病及恶性肿瘤晚期患者;(4)既往多次输血史患者。根据患者入院 30 d 的预后结果分为死亡组和生存组。

1.2 方法 所有患者入院后给予心电、血压及血氧饱和度监测,积极对症处理,并抽取静脉血以检测血常规、血生化等其他血液学指标。所有患者经盐水介质及凝聚胺法交叉配血相合的 ABO、Rh(D)同型输血,输注 RBC 制剂,并在输血后 24 h 内复查相关指标。

1.3 观察指标 主要分析患者的血常规、血生化及凝血功能指标。血常规采用血细胞分析仪分析患者体内的 RBC、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT);凝血功能采用全自动凝血仪对患者体内的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)和 D-二聚体水平进行检测;血生化相关指标包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TB)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FBG)、C 反应蛋白(CRP),使用全自动生化分析仪及

其配套试剂进行检测。血清血红素采用血红素检测试剂盒(sigma-aldrich 公司,MAK036)以全自动酶标仪进行定量分析。急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE-II)评分,由急性生理评分、年龄评分和慢性健康评分 3 个大项共 12 个小项的生理指标,理论最高值为 71 分,分值越高表示病情越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,分类资料以 $n(\%)$ 表示,分类变量的组间比较采用 χ^2 检验;等级变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较使用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行比较,并应用多因素 Logistic 回归分析探究危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对相关危险因素预测效能进行比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICU 中 RBC 输注患者的 30 d 预后 138 例患者中共有 35 例患者在 30 d 内发生死亡(死亡组),ICU 输血患者 30 d 病死率为 25.36%。存活 103 例(生存组)。

2.2 两组患者一般资料比较 死亡组年龄高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组患者血液学指标比较 死亡组 AST、ALT、TB、FBG、CRP、D-二聚体、血红素水平及 APACHE-II 评分高于生存组,PLT 水平低于生存组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.4 影响 ICU 患者 RBC 输注后预后的多因素 Logistic 分析 将两组间存在统计学差异的年龄、PLT、AST、ALT、TB、FBG、CRP、D-二聚体、血红素和 APACHE-II 应用多因素 Logistic 回归模型进行分析,结果显示,血红素和 APACHE-II 评分是影响输血疗效的独立危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

指标	生存组($n=103$)	死亡组($n=35$)	统计量	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.66±7.25	56.83±8.68	2.123 ^a	0.036
性别[$n(\%)$]				
男性	53(51.46)	20(57.14)	0.339 ^b	0.560
女性	50(48.54)	15(42.86)		
疾病类型[$n(\%)$]			2.189 ^a	0.335
创伤	31(30.10)	15(42.86)		
手术	41(39.81)	10(28.57)		
其他	31(30.10)	10(28.57)		
血压				
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	106.25±10.67	102.97±11.03	1.558 ^a	0.122
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	69.34±5.12	68.33±4.91	1.019 ^a	0.310
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	90.26±7.21	94.13±8.45	1.946 ^a	0.054
呼吸频率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	18.12±4.22	20.51±4.65	1.640 ^a	0.103
基础疾病[$n(\%)$]				
糖尿病	22(21.36)	12(34.29)	2.351 ^a	0.125
高血压	26(25.24)	14(40.00)	2.764 ^a	0.096

续表 1 两组患者一般资料比较

指标	生存组(n=103)	死亡组(n=35)	统计量	P
高脂血症	11(10.68)	8(22.86)	3.263 ^a	0.071
冠心病	10(9.71)	6(17.14)	1.409 ^a	0.235
脑卒中	10(9.71)	7(20.00)	2.561 ^a	0.109
慢性肾病	5(4.85)	5(14.29)	2.196 ^a	0.138
RBC 输注量[M(P ₂₅ , P ₇₅), U]	1(1,2)	1(1,2)	0.600 ^c	0.549
RBC 储存时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	21(15,25)	23(17,26)	1.533 ^c	0.125

注：^a表示统计量为 *t* 值；^b表示统计量为 χ^2 值；^c表示统计量为 *Z*。

表 2 两组患者血液学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	生存组(n=103)	死亡组(n=35)	<i>t</i>	P
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.78 \pm 0.65	3.61 \pm 0.71	1.306	0.194
WBC($\times 10^9/L$)	10.56 \pm 3.32	11.79 \pm 3.38	1.885	0.062
PLT($\times 10^9/L$)	223.35 \pm 35.97	194.84 \pm 35.76	2.634	0.009
Hb(g/L)	88.51 \pm 21.42	133.78 \pm 22.19	0.882	0.379
AST(U/L)	80.77 \pm 20.28	89.71 \pm 21.21	2.227	0.028
ALT(U/L)	82.65 \pm 21.05	90.91 \pm 21.64	1.991	0.048
ALB(g/L)	35.12 \pm 3.51	33.85 \pm 4.09	1.772	0.079
TB(μ mol/L)	9.79 \pm 3.66	10.18 \pm 4.25	3.201	0.002
Scr(μ mol/L)	128.21 \pm 21.05	132.98 \pm 22.34	1.140	0.256
BUN(mmol/L)	4.56 \pm 1.79	4.82 \pm 2.42	0.676	0.500
FBG(mmol/L)	6.86 \pm 2.36	7.94 \pm 2.16	2.388	0.018
CRP(mg/L)	11.32 \pm 3.70	13.73 \pm 3.05	3.471	0.001
D-二聚体(μ g/L)	395.19 \pm 118.13	444.05 \pm 111.23	2.145	0.034
PT(s)	21.66 \pm 2.11	21.45 \pm 2.34	0.495	0.622
APTT(s)	34.27 \pm 3.56	33.33 \pm 4.06	1.302	0.195
FIB(g/L)	7.27 \pm 0.89	7.48 \pm 1.58	0.973	0.333
血红素(μ mol/L)	54.53 \pm 17.03	73.96 \pm 11.87	6.247	<0.001
APACHE- II 评分(分)	16.22 \pm 2.60	19.88 \pm 2.45	5.304	<0.001

表 3 影响患者输血疗效的多因素 Logistic 分析

因素	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.029	0.039	0.530	0.467	1.029	0.953	1.112
PLT	-0.015	0.008	3.470	0.062	0.985	0.970	1.001
AST	0.021	0.019	1.198	0.274	1.021	0.984	1.059
ALT	-0.004	0.017	0.042	0.837	0.996	0.964	1.030
TB	0.118	0.085	1.911	0.167	1.125	0.952	1.329
FBG	0.202	0.161	1.570	0.210	1.224	0.892	1.678
CRP	0.105	0.096	1.189	0.276	1.111	0.920	1.341
D-二聚体	0.003	0.003	1.116	0.291	1.003	0.997	1.009
血红素	0.163	0.038	18.365	<0.001	1.177	1.093	1.269
APACHE- II 评分	0.451	0.137	10.751	0.001	1.570	1.199	2.055

2.5 不同指标预测患者预后的 ROC 曲线 ROC 曲线显示,血红素的 AUC 为 0.902(95%CI:0.840~0.946),明显高于 APACHE- II 评分[AUC 为 0.792(95%CI:0.715~0.856)],差异有统计学意义($P <$

0.05), 其中血红蛋白最佳截断值为 $>60.67 \mu\text{mol/L}$, 此时灵敏度为 91.43%, 特异度为 73.79%, 见图 1。

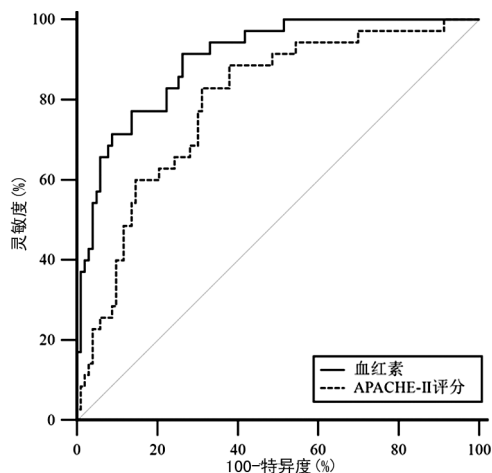


图 1 不同指标预测患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

贫血是危重患者病情的一个标志, 是由于失血、炎症性贫血、营养不良等病情因素及血液稀释和频繁采血等医源性因素共同作用的结果^[5]。RBC 输注是治疗 ICU 患者贫血的重要手段, 能够快速提高 Hb 水平, 改善贫血状态, 但有研究指出, 此类患者 RBC 输注治疗的预后仍不理想^[6]。本研究对行 RBC 输注治疗的 ICU 患者预后进行分析, 结果显示, 在纳入研究的 138 例行 RBC 输注的 ICU 患者中, 30 d 病死率为 25.36%, 略低于国外研究中的 33.73%^[7]。

对生存组和死亡组患者输血后的临床及血液学指标进行对比分析, 死亡组 AST、ALT、TB、FBG、CRP、D-二聚体、血红蛋白水平及 APACHE-II 评分高于生存组, PLT 水平低于生存组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。将两组间存在统计学差异的年龄、PLT、AST、ALT、TB、FBG、CRP、D-二聚体、血红蛋白和 APACHE-II 评分应用多因素 Logistic 回归模型进行分析, 结果显示, 血红蛋白和 APACHE-II 评分是影响输血疗效的独立危险因素。上述结果提示, RBC 输注后 ICU 患者的 APACHE-II 评分和血红蛋白水平与其预后密切相关。

ICU 患者行 RBC 输注治疗后, 异体成分血的输注可能会使免疫系统被立即激活, 并开始出现早期炎症免疫反应, 导致系统性炎症反应综合征, 从而发生溶血^[8]。血红蛋白是铁和四吡咯原卟啉 IX 的复合物, 为 Hb 的假体, 能够可逆地结合并转运血氧, 游离的血红蛋白具有促氧化、促炎和细胞毒性作用, 其常见于溶血性疾病^[9-11]。近年来研究发现, 游离血红蛋白水平及其代谢酶活性与各种急慢性炎症性综合征的病情均存在密切的联系, 通过多种途径发挥负面效应^[12-13]。本研究采用 ROC 曲线分析 APACHE-II 评分和血红蛋白水平对 RBC 输注后的 ICU 患者预后的预测价值, 结果显示, 血清血红蛋白水平的 AUC 较高且灵敏度和特异

度均具有较高水平。血清血红蛋白作为 RBC 输注后的 ICU 患者预后独立危险因素的可能机制: (1) 无细胞的 Hb, 特别是血红蛋白, 可干扰氧化还原反应, 降低体内一氧化氮的生物利用度^[14], 从而导致输血后血管内皮功能障碍和血管损伤, 诱发和加剧多器官功能障碍^[15]; (2) 高水平的血红蛋白还可增强患者免疫活化状态, 诱导多种先天性免疫反应, 特别是对于巨噬细胞, 可以通过多种特异性的信号途径, 影响巨噬细胞功能状态^[16]; (3) 血红蛋白还在机体缺血再灌注损伤机制中发挥了重要作用, 尤其是高血红蛋白及其引起的铁超载, 也参与了输血后患者的氧化应激状态及肾损伤的发生发展过程^[17-18]; (4) 血红蛋白还参与了机体感染的扩散过程, LIU 等^[19]在体外研究中发现, 血红蛋白参与了金黄色葡萄球菌菌落扩散的调控, 提高金黄色葡萄球菌菌落的扩散能力。

综上所述, 血清血红蛋白水平是 RBC 输注后 ICU 患者预后独立危险因素, 并对其预后具有较高的预测价值, 值得临床应用。

参考文献

- [1] CABLE C A, RAZAVI S A, ROBACK J D, et al. RBC Transfusion strategies in the ICU: a concise review[J]. Crit Care Med, 2019, 47(11): 1637-1644.
- [2] VAN HEZEL M E, BOSHUIZEN M, PETERS A L, et al. Red blood cell transfusion results in adhesion of neutrophils in human endotoxemia and in critically ill patients with sepsis[J]. Transfusion, 2020, 60(2): 294-302.
- [3] JACKSON CHORNENKI N L, JAMES T E, BARTY R, et al. Blood loss from laboratory testing, anemia, and red blood cell transfusion in the intensive care unit: a retrospective study[J]. Transfusion, 2020, 60(2): 256-261.
- [4] 陈鹏, 蔡玲, 孔令芸. 临床输血技术规范研究[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(10): 1872.
- [5] BOSHUIZEN M, VAN HEZEL M E, VAN MANEN L, et al. The effect of red blood cell transfusion on iron metabolism in critically ill patients[J]. Transfusion, 2019, 59(4): 1196-1201.
- [6] 吕运来, 俞中桥, 兰炯采, 等. 红细胞无效输注回顾性初探[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(3): 220-221.
- [7] AKBAS T. Long length of stay in the ICU associates with a high erythrocyte transfusion rate in critically ill patients[J]. J Int Med Res, 2019, 47(5): 1948-1957.
- [8] BOSHUIZEN M, BINNEKADE J M, NOTA B, et al. Iron metabolism in critically ill patients developing anemia of inflammation: a case control study [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 56.
- [9] LOUIE J E, ANDERSON C J, FAYAZ M FOMANI K, et al. Case series supporting heme detoxification via therapeutic plasma exchange in acute multiorgan failure syndrome resistant to red blood cell exchange in sickle cell disease[J]. Transfusion, 2018, 58(2): 470-479.

- 344(5):1175-1181.
- [4] TAMMARO A, DERIVE M, GIBOT S, et al. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases; from biology to clinical perspectives [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177(1):81-95.
- [5] SU L, LIU D, CHAI W, et al. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection; a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5):e010314.
- [6] 胡森, 盛志勇, 周宝桐. MODS 动物模型研究进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(8):57-60.
- [7] GOURD N M, NIKITAS N. Multiple organ dysfunction syndrome [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(12):1564-1575.
- [8] SHENG Z Y. Prevention of multiple organ dysfunction syndrome in patients with extensive deep burns [J]. *Chin J Traumatol*, 2002, 5(4):195-199.
- [9] TONG J, LIU Z C, WANG D X. Azithromycin acts as an immunomodulatory agent to suppress the expression of TREM-1 in *Bacillus pyocyaneus*-induced sepsis [J]. *Immunol Lett*, 2011, 138(2):137-143.
- [10] GIBOT S, MASSIN F. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells 1; an anti-inflammatory mediator [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(2):185-187.
- [11] 杨健莉, 刘佳, 郑志红. 常用实验大小鼠采血方法及其对实验动物福利的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(1):90-94.
- [12] PAN J Q, XU B, YU J. The effect of continuous blood purification on P38MAPK signaling pathway in patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4):e22849.
- [13] SAUAIA A, MOORE F A, MOORE E E. Postinjury inflammation and organ dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1):167-191.
- [14] ZHU Z Z, HU T, WANG Z K, et al. Anti-inflammatory and organ protective effect of insulin in scalded MODS rats without controlling hyperglycemia [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(2):202-207.
- [15] 钟莹, 王占科, 周方强, 等. 极化液和丙酮酸钠联合治疗严重烧伤多器官功能障碍综合征大鼠实验研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(7):1-6.
- [16] LEMARIÉ J, BARRAUD D, GIBOT S. Host response biomarkers in sepsis: overview on sTREM-1 detection [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1237(1):225-239.
- [17] BOUCHON A, FACCHETTI F, WEIGAND M A, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. *Nature*, 2001, 410(6832):1103-1107.
- [18] PATEL H J, PATEL B M. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications [J]. *Life Sci*, 2017, 170(1):56-63.
- [19] SAPAN H B, PATURUSI I, JUSUF I, et al. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma [J]. *Int J Burns Trauma*, 2016, 6(2):37-43.
- [20] FENG J Y, CHIEN J Y, KAO K C, et al. Predictors of early onset multiple organ dysfunction in major burn patients with ventilator support: experience from a mass casualty explosion [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10939.

(收稿日期:2020-05-31 修回日期:2021-02-14)

(上接第 530 页)

- [10] L'ACQUA C, BANDYOPADHYAY S, FRANCIS R O, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased hemolysis and an acute phase response in a subset of critically ill children [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(10):915-920.
- [11] IMMENSCHUH S, VIJAYAN V, JANCIAUSKIENE S, et al. Heme as a target for therapeutic interventions [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(4):146.
- [12] CHIABRANDO D, FIORITO V, PETRILLO S, et al. Unraveling the role of heme in neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(10):712.
- [13] MEHTA N U, REDDY S T. Role of hemoglobin/heme scavenger protein hemopexin in atherosclerosis and inflammatory diseases [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5):384-387.
- [14] SAID A S, DOCTOR A. Influence of red blood cell-derived microparticles upon vasoregulation [J]. *Blood Transfus*, 2017, 15(6):522-534.
- [15] SAID A S, ROGERS S C, DOCTOR A. Physiologic impact of circulating RBC microparticles upon blood-vascular interactions [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(11):1120.
- [16] PRADHAN P, VIJAYAN V, GUELER F, et al. Interplay of heme with macrophages in homeostasis and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):740.
- [17] BAEK J H, SHIN H, GAO Y, et al. Ferroportin inhibition attenuates plasma iron, oxidant stress, and renal injury following red blood cell transfusion in guinea pigs [J]. *Transfusion*, 2020, 60(3):513-523.
- [18] WANG L, VIJAYAN V, JANG M S, et al. Labile heme aggravates renal inflammation and complement activation after ischemia reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(4):2975.
- [19] LIU C C, LIN M H. Involvement of heme in colony spreading of *Staphylococcus aureus* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11(2):170.

(收稿日期:2020-05-03 修回日期:2021-01-16)