

編號：CCMP99-RD-207

行政院衛生署中醫藥委員會 99 年度
研究計畫成果報告

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(3)

**The Study of the Relationship between the
Chinese Medical Syndrome and Serum Cytokine
in Septic Patients (3)**

執行機構：中國醫藥大學中醫學系

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：黃木秋、徐松錕、鄭勇彥、林靖婷、林睿珊

執行期間：99 年 01 月 01 日至 99 年 12 月 31 日

** 本研究報告僅供參考，不代表本會意見，依合約之規定：如對媒體發布研究成果應事先徵求本會同意 **

敗血症中醫證型與免疫細胞激素之相關性研究(3)

蘇奕彰

中國醫藥大學 中國醫學研究所

摘要

在本計畫之臨床觀察性研究中，截至 11 月底納入本研究觀察者計 95 位，排除因病情嚴重尚未完成完整記錄前轉院、昏迷（無法記錄）、死亡者。其中完成中醫證型評估及抽血者，目前已達 63 人，預計至 12 月可順利收案達 100 人，扣除無法完成完整之觀察者，有七成的收案完成率，即可達 70 人。目前完成以下基因組 DNA 檢測流程之樣本共 62 位。這與臨床研究收案之困難度一致。初步的分析結果中發現 IL-6 基因 G-572C 的 GG 基因型患者其存活率優於 GC 及 CC 型，故知 G 交替基因有利存活。IL-6 基因 G-174C 的 GG 基因型患者其存活天數以及存活率皆優於 GC 型。IL-10 基因 G-1082A 的 AA 基因型患者其存活率優於 GA 型。似乎基因決定患者體質以及在疾病過程體質反應的確可能影響疾病之預後，這有待進一步更大樣本研究來證實。以敗血症患者各性狀與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性而言。

在動物實驗上，我們評估白虎湯對於 KP-induced Septic Rats 之治療效應，結果顯示給予高劑量（H）、低劑量（L）之白虎湯組之存活率與生理食鹽組（K）相較，並未有明顯的提升。這與中醫病理上邪毒過盛，體質影響因子就相對較弱，因此以體質調整之白虎湯似乎無法作為校正細胞激素反應，作為 KP 敗血症之主要治療依據，但相較於本研究團隊之前研究白虎湯治療 CLP 大鼠之 IL-6、IL-10 變化趨勢，KP-induced 敗血症大鼠在給予白虎湯後，亦出現相同的趨勢：即給予白虎湯後，IL-6、IL-10 的上升趨勢便開始下降，且高劑量組的下降趨勢更為明顯。因此仍可考慮將白虎湯做為西醫抗菌療法之輔助治療工具，合併西醫抗生素之治療效益值得未來進一步研究。而因病勢過於急猛，或許提早介入白虎湯以便更早扭轉細胞激素反應，也是值得進一步驗證其效益。

中醫證型、性別會影響敗血症患者預後表現，這與細胞激素部分基因類型有關連；單獨使用白虎湯治療 KP 造型之大鼠敗血症，不影響其存活率。

關鍵詞：中醫、克雷白氏肺炎桿菌、敗血症、細胞激素、SNP

The Study of the Relationship between the Chinese Medical Syndrome and Serum Cytokine in Septic Patients (3)

Yi-chang, Su

Graduate Institute of Chinese Medical Science, China Medical University

ABSTRACT

We have collected 95 septic patients until the end of the November, and 32 of them were unable to have complete records because they were transferred to other hospital, coma or dead. Therefore, 63 patients had finished the completed Chinese medical syndromes diagnosis, the measurement of cytokines, and DNA analysis. The results revealed that the patients with CG type of IL-6 (G-572C), GG type of IL-6 (G-174C) and AA type of IL-10 (G-1082A) have a higher survival rate than other types ($p < 0.05$). It may be one reason for higher mortality happened to GA type patients revealed from previous studies. We have successfully developed a rapid, accuracy and cost-effective for genotyping many loci in the same capillary tube. These results could be useful for human body or animal physiological and pathological analysis.

In the animal study, we evaluated the treatment of Bai-Hu-Tang (BHT) on KP-induced septic rats. Our results showed that the survival rate of the KP-induced septic rats were not obviously increased after BHT administration, both in high and low dose groups. This may be because the toxicity of the pathogens were too strong to be reversed by BHT. However, the cytokine expression of IL-6 and IL-10 appeared similar trend as we observed in previous CLP septic rats receiving BHT. It may be considered to treat KP-induced sepsis with antibiotics and BHT in the future. Furthermore, to advance the time of the BHT administration to the KP-induced rats may be another consideration to see if BHT can reverse the cytokine changes.

The Chinese medical syndromes, sex are related to the prognosis of the septic patients, and are also related to the cytokine expression. To treat the KP-induced septic rats with BHT can not alter the survival rate.

Keywords: Chinese Medicine; sepsis; cytokine; *Klebsiella pneumoniae*; prognosis

目次

壹、前言	7
貳、材料與方法	10
參、結果	17
肆、討論	69
伍、結論與建議	71
陸、參考文獻	72

表 次

表 1. 用於基因型分析之 PCR 引子序列 -----	19
表 2. 用於基因型分析之 SNP 延伸引子序列 -----	19
表 3. 敗血症患者 IL-6 基因之基因型與交替基因頻率 -----	27
表 4. 敗血症患者 IL-10 基因之基因型與交替基因頻率 -----	32
表 5. 性別與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	33
表 6. 病程嚴重度診斷與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	35
表 7. 預後與臨床觀察指標、基因型頻率之相關性 -----	37
表 8. 中醫證型「氣分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	39
表 9. 中醫證型「營分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	41
表 10. 中醫證型「血分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	43
表 11. 中醫證型「氣虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	45
表 12. 中醫證型「血虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	47
表 13. 中醫證型「陰虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	49
表 14. 中醫證型「陽虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性 -----	51
表 15. TNF- α (-308) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	53
表 16. IL-6 (-572) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	54
表 17. IL-6 (-174) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	55
表 18. IL-10 (-1082) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	56
表 19. IL-18 (-607) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	57
表 20. IL-18 (-137) 基因型與臨床觀察指標之相關性 -----	58

圖 次

圖 1. 人 IL-6 基因序列及 PCR、延伸引子設計 -----	20
圖 2. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6 引子進行 PCR 增殖，所得產物 (129 bp) 之 電泳圖 -----	21
圖 3. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6 G-174C 引子進行 PCR 增殖，所得產物 (109 bp) 之電泳圖 -----	22
圖 4. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6-F2 及 IL-6 G-174C-R1 引子對進行 PCR 增殖， 所得產物 (505 bp) 之電泳圖 -----	23
圖 5. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6-F2 及 IL-6 G-174C-R1 引子對進行 PCR 增殖， 所得產物 (505 bp) 再以 <i>BsrBI</i> 限制酶切割後所得之電泳圖結果 -----	24
圖 6. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-6 基因之基因型分析 -----	25
圖 7. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-6 G-174C 基因之基因型分析 -----	26
圖 8. 人 IL-10 基因序列及 PCR、延伸引子設計 -----	29
圖 9. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-10 引子進行 PCR 增殖，所得產物 (473 bp) 之電泳圖 -----	30
圖 10. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-10 基因之基因型分析 -----	31

壹、前言

國內外中醫藥的研究，絕大部分均集中在研究藥物對特定疾病患者身體調控的關係，以找出特殊治療功能的藥材，並分離其有效物質。研究特殊藥物（如人參、金線蓮、靈芝）之藥理作用乃至基因表現的研究在許多機構進行，但研究中醫辨證論治方法與體質表現關係之研究仍不多見。為了配合國內中醫現代化與中草藥生物科技產業之政策發展，也為了能找出掌握與運用數千年中醫藥臨床經驗之成果，以中醫證型或體質為主題之研究是重要的基礎工作。

在先前的研究中，我們曾探討了中醫特色的體質學說，並認為在疾病診治上，中西醫最大之不同，在於中醫重視個體與不同病程階段之差異性，在同一種疾病中可分析出不同診斷類型，使用不同治療藥物，由於這種差異性，發展出中醫臨床獨特之「辨證論治」模式。中醫辨證理論中最基本之分型為陰陽，補陽藥與補陰藥是強化體質實質的藥，而中醫辨證類型統括以陰或陽屬性為外在表現型，藥物反映之結果也以陰陽來分類，因此作為銜接中西醫臨床表現之基礎研究應以陰陽為標的。

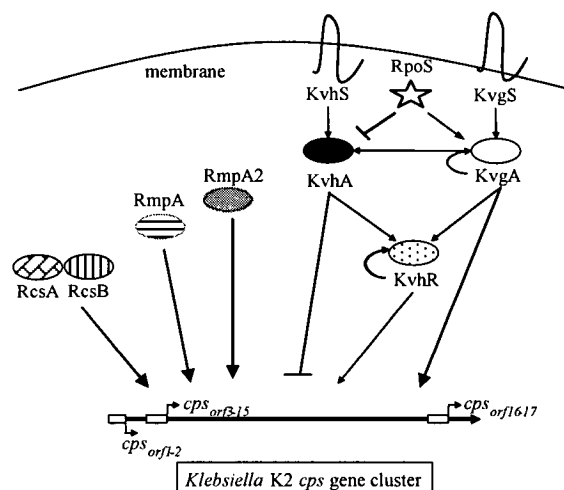
因此由先前的動物實驗結果得知，CLP 造型誘發之多菌種敗血症大鼠在術後早期（6 小時）接受清熱祛邪方劑白虎湯治療後，能降低死亡率，並且調控血清中細胞激素 IL6 & IL10，高劑量白虎湯較低劑量效果明顯，而經由 linear regression model 和 cox proportional hazard models 驗證，我們已證實其因果關係存在；此結果已完成論文撰寫，並為 Experimental Biology & Medicine 期刊接受。在前述研究結果之基礎上，我們將進一步探討白虎湯對於單一菌種誘發敗血症的治療效果及其作用機轉。

近年來研究發現，克雷白氏肺炎桿菌，為引發嚴重院內感染的細菌之一，會導致敗血症、呼吸道或泌尿系統的感染或腦膜炎等(1-4)，而中敗血症更是目前住院病患的主要死亡原因之一(5)。在台灣地區，由克雷白氏肺炎桿菌所引起之肝膿瘍病例明顯多於其他菌種，這樣的比例和歐美國家並不相同(6-8)。同時，近幾年來，隨著泛抗藥性乙內醯胺酶菌株的增加，也造成了克雷白氏肺炎桿菌在臨床治療上的困難(9, 10)，因此開發有效藥物來治療克雷白氏肺炎桿菌的感染是目前台灣臨床醫療的重要工作之一(10, 11)。

根據目前的文獻報導克雷白氏肺炎桿菌中有許多毒性因子的存在，其中包含莢膜多醣體、脂多糖、黏附因子及螯鐵系統等。大部份的克雷白氏肺炎桿菌的臨床分離株皆帶有厚重的莢膜多醣體來幫助抵禦吞噬細胞以及補體的攻擊，並且可以防止抗菌素月太與細菌接觸以及在生物膜(Biofilm)的生合成上扮演重要的角色(12-15)，因此莢膜多醣體為克雷白氏肺炎桿菌非常重要的毒性因子。目前在克雷白氏肺炎桿菌中的莢膜多醣體血清型已

鑑定超過七十七種以上(16, 17)，而在台灣中糖尿病人肝膿瘍的臨床分離株中，更以 K1 和 K2 的血清型為主(18)。如圖一所示，在克雷白氏肺炎桿菌中，莢膜多醣體的基因組表現可受到許多轉錄因子所調節，包括 RcsABC、RmpA、RmpA2、KvgAS 和 KvhAS 等(19-26)，藉由細緻的調控途徑來完成其毒性因子的適時表現。脂多糖為細菌的重要的內毒素，是細菌引發敗血症重要毒性因子(27)。在克雷白氏肺炎桿菌的重要黏附因子主要為第一型、第三型纖毛、KPF28 以及非纖毛型的黏附因子 CF29K，這些黏附因子可以幫助細菌在呼吸道或泌尿系統的黏附與入侵(28-30)。鐵是細菌生長所必需的，因此需要螯鐵系統來幫助細菌來獲得外界的鐵以供細菌生長所需，如螯鐵分子(siderophores)對鐵離子的親和力極高，為細菌的重要毒性因子而在革蘭氏陰性菌中，Fur 在細菌獲取鐵的過程中是一個重要的轉錄調控蛋白質，在鐵過多的情況下，可抑制螯鐵相關因子的基因表現(31-33)。因此藉由阻斷細菌的訊息傳遞作用來達到抑制毒性因子的表現，是現階段藥物開發的重要標的(34)。

我們將在此動物模型中以上述觀察標的，探討白虎湯對於克雷白氏肺炎桿菌之毒性因子表現及基因調控上之影響，同時，在敗血症發生後，發炎細胞激素與抗發炎細胞激素的變化是病情是否惡化的重要關鍵，也是宿主免疫反應的重要指標；而由先前的實驗結果顯示，IL-6 與 IL-10 是發炎細胞激素以及抗發炎細胞激素的良好代表(35, 36)；因此我們將嘗試以此動物實驗平臺，作為中藥治療之驗證工具，更創新的同時以宿主免疫調控反應和微生物反應來觀察與探討藥物治療效果及作用機轉。



圖一、在克雷白氏肺炎桿菌 CG43 中莢膜多醣體 K2 血清型基因組的基因調控迴路示意圖(37)。

由於敗血症的高死亡率仍是臨床上的難題，其病程發展快速，病理機轉複雜，在治療上有其難以突破之處為研究中醫體質證型與疾病表現的關

係，本研究室於 97 年底完成之的中醫藥基因體研究三年計畫成果中發現：在完成收案及細胞激素測量的 150 位敗血症病患中，能有效評估其中醫證型者計 126 人，診斷為氣分熱證有 46 人，營分熱證有 51 人，血分熱證有 45 人，氣虛證有 86 人，血虛證有 9 人，陰虛證有 6 人，陽虛證有 65 人。最後我們以「性別、中醫陽虛證之有無、Log IL-6、Log IL-10、以及 CV factor Day 1」等五個因子建立預測敗血症患者預後之模型，且預測百分比可達 78.6%。

在我們已進行的預試驗中，嘗試檢測 20 位患者 SNP 的表現，發現存活組與死亡組在部分的基因型有顯著的差異（表一）。

表一、不同性別、預後之敗血症患者其 IL-10 之基因型表現

	男性	女性	小計	
GA	3	3	6	存活
	4	0	4	死亡
	0.429	1.000	0.600	存活率
AA	10	4	14	存活
	10	6	16	死亡
	0.500	0.400	0.467	存活率

因此本計畫目標希望在臨床研究上找出與敗血症患者預後相關之 SNP，作為臨床提評估療效與預測預後之依據。此外，藉由 KP 菌所引發之敗血症動物模型驗證清熱祛邪方劑在敗血症治療的療效，以及其作用機轉。希望藉由上述動物及臨床實驗建立中醫體質證型與方藥結合研究平台，將有助於敗血症或感染性疾臨床病機探討與中醫方藥之研發。

貳、材料與方法

■ 實驗方法：研究分一年（99.01.01-99.12.31）進行，包括臨床觀察及動物試驗兩部分

一、臨床觀察研究：通過署立南投醫院 IRB 審查

- (一) 性質：為臨床追蹤之觀察性研究
- (二) 收案地點：署立南投醫院加護病房
- (三) 收案人數：預計收案 100 人，追蹤完成率 70%，完成 70 位患者。
- (四) 敗血症診斷標準：有感染且合併全身發炎反應症候群。全身發炎反應症候群定義：以下四項標準須符合二項以上（含）：1.體溫：大於攝氏 38 度或小於攝氏 36 度。2.心跳：每分鐘大於 90 下。3.呼吸：每分鐘大於 20 下或動脈血中二氧化碳濃度(PaCO₂)小於 32 mmHg。4.白血球數目：大於 12000 cells/ml 或小於 4000 cells/ml 或 band forms >10%。(43-44)
- (五) 病人收案流程：當病人住進加護病房且符合嚴重敗血症或敗血性休克的診斷時，在徵求病人或家屬的同意並簽署受試者同意書後，立即將病人收案成為本研究的對象，此時定義為研究的第一天，常規的血液檢查包括：血球分析、生化檢查、動脈血氧分析、凝血功能、D-dimer、乳酸、血液培養 2 套(厭氧培養及嗜氧培養各兩套，培養細菌包括：E.coli、Kleb pneumonia、pseudomonas、acinetobactor、enterobactor、streptococcus、salmonella、proteus mirabilis 等。)、細胞激素，並記錄第一天的 APACHE II 評分系統、心血管參數及敗血症中醫證型問卷紀錄表。(45-52)
- (六) 記錄證型量表、臨床表現、心血管參數、APACHE Score、使用西藥、存活或死亡時間。
- (七) 敗血症中醫證型問卷：在研究第一天，由具中西醫雙執照的主治醫師完成問卷紀錄，中醫證型診斷標準是依據中國醫藥大學中醫學院體質與證型研究室，依照體質量表研發經驗，召開「體質與證型專家會議」所制定，如表所列：

邪 實	氣分熱	發熱 + 苔黃 + 脈數+ 自汗（經熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 口渴（經熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 便秘（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 腹痛拒按（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 腹脹（腑熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 噁心嘔吐（濕熱）或 發熱 + 苔黃 + 脈數+ 腹瀉（濕熱）
	營分熱	發熱 + 神昏譫語 + 脈數 + 舌紅 或 舌絳
	血分熱	發熱 + 脈數 + 舌紅 + 出血症 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 出血症 或 發熱 + 脈數 + 舌紅 + 抽搐 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 抽搐 或 發熱 + 脈數 + 舌紅 + 斑疹 或 發熱 + 脈數 + 舌絳 + 斑疹
正 虛	氣 虛	氣短神疲 + 嗜睡懶言 + 脈弱
	陽 虛	氣短神疲+嗜睡懶言 + 脈弱 +四肢厥冷 或 氣短神疲+嗜睡懶言 + 脈弱 +四肢水腫
	血 虛	面色蒼白 + 脈細 + 舌淡
	陰 虛	盜汗 + 脈細數 + 舌紅 或 口乾 + 脈細數 + 舌紅

(八) Total APACHE II Score = APS Score + Age Score + Illness Score (依照 Knaus WA, Draper EA,Wagner DP et al.APACHE II : a severity of disease classification system. Critcaremed. 1985;13(10):818-829)

APACHE II 評分系統之類別變項：APACHE II 評分系統與死亡率相關，為了預測敗血症病患的預後，所以依照APACHE II 評分系統分數的高低，將它區分為1-7七個類別變項。

(九) 心血管參數 (cardiovascular parameter of MODS score) 定義： 0, heart rate \leq 120bpm; 1, heart rate 120-140bpm; 2, heart rate >140bpm; 3, 須要使用 intropes, dopamine 劑量 >3ug/kg/min; 4, lactate >5 mmol/L(依照 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Critcaremed. 1985;13(10):818-829) (53-56)

(十) 細胞激素血液檢體製備流程: 抽 10 cc 的血液裝入含 EDTA 或 heparin 等抗凝劑的生化試管，立即送到檢驗科離心(離心速度 1500 RPM，

離心時間 10 分鐘)，離心後取出血漿置於 -80°C 的冰箱儲存，所有血液檢體於收集完成後一起測量。

(十一) 利用 ELISA 分析患者細胞激素或蛋白質。

採用定量的三明治酵素免疫分析法：在微量反應盤上已經附著具特異性的單株抗體，將標準品 (standards) 或是樣本 (samples) 加到盤內，就會與盤內的抗體進行結合，洗掉未結合的物質之後，再加入具有特異性的抗體 (enzyme-linked polyclonal antibody)，再沖洗掉未結合的部分。加入基質溶液 (substrate solution) 後所形成的顏色會與結合細胞激素的量成正比，最後終止成色反應，進行吸光度之測量。根據統計迴歸分析後定出吸光度與濃度之標準曲線 (standard curve)，再依據標準曲線來換算細胞激素的濃度。預計選擇 IL6、IL10 進行分析。

(十二) 敗血症患者 DNA 之分析方法及流程

1. 白血球細胞之收集：

將加有抗凝血劑之血液約 3 ml，置於 15 ml 之加有 3 ml 1 X TNE 緩衝液 (10 X TNE, 0.1 M Tris base, 10 mM EDTA, 2 M Sodium chloride, pH 7.4) 離心管中，以 3,000 rpm 離心 10 分鐘，去上層液。加入三倍體積之 0.87% NH_4Cl 混合均勻，作用 10 至 20 分鐘，使紅血球溶解，再以 3,000 rpm 離心 10 分鐘，去上層液。然後加入 2 ml TNE 緩衝液重懸浮白血球細胞，置於 -20°C 冷凍 20 分鐘，再於 45°C 下水浴 10 分鐘。

2. 白血球細胞之分解：

加 50 μl proteinase K (10 mg/ml) 與 40 μl collagenase、30 μl 10% SDS (Sodium dodecyl sulfate, SDS)，置於 45°C 振盪水槽中水浴至少 16 小時。

3. 基因組 DNA 之萃取：

將消化分解 12 小時以上之細胞懸浮液分別以等體積 phenol 和 chloroform (chloroform 含有 1/25 體積之 isoamyl alcohol) 各萃取一次，每次皆以 3,000 rpm 離心 10 分鐘，吸取上層液至乾淨 10 ml 離心管。

4. DNA 之沉澱析出：

將上述上層液取出後，加入等量異丙醇 (isopropanol) 及原體積 1/10 之 3 M CH_3COONa (pH 5.2)，並輕輕上下反轉離心管，使液體混和均勻直到全部 DNA 聚集成團，將團狀之 DNA 勾出，並用 70% 冰酒精

清洗後置入 1.5 mL 離心管中，以抽氣乾燥方式乾燥 DNA，待 DNA 完全乾燥後加入適當之滅菌去離子水，再置入 55°C 恆溫箱中完全溶解。

5. DNA 之定量：

取 4 μ l 之 DNA 溶液加入 396 μ l 滅菌去離子水，以光電比色計 (spectrophotometer) 測量估算 DNA 之濃度，波長採用 260 nm 測量，並記錄 OD 值。DNA 經定量後，以滅菌去離子水將 DNA 濃度調整為 50 ng/ μ l，供進行 PCR 之用。

6. PCR 增殖：

取 0.2 mL 滅菌之微離心管，依序加入下列反應物：10 X PCR 反應緩衝液、之 2.5 mM dNTPs (dATP、dTTP、dCTP 及 dGTP)、1 μ M 之引子對、0.2 U DNA 聚合酶及 50 ng/ μ l 基因組 DNA，以滅菌去離子水將體積調整至 15 μ l，振盪混合後置入桌上型離心機中短暫離心，再於 GeneAmp[®] PCR system 2700 (Applied Biosystems, Singapore) 進行聚合酶連鎖反應。

7. 瓊脂糖膠體 (agarose gel) 電泳：

取 3 μ l PCR 產物與適量指示劑混合，充填於 3% 瓊脂糖膠體梳孔內，電泳條件為 100 伏特電壓，時間為 30 分鐘。電泳後之膠片浸泡於溴化乙錠 (ethidium bromide, EtBr) 溶液中 30 分鐘，置於 UV 台上拍照，以紫外光燈照射觀察 DNA 環帶，確認標的 DNA 是否成功被增殖。

8. PCR 產物之純化：

分別添加 0.2 U 核酸外切酶和 0.5 U Shrimp alkaline phosphatase, SAP 到裝有 1 μ l PCR 產物的 0.2 mL 滅菌之微離心管裡，使最後體積成為 2 μ l，並於 37°C 培養箱中作用 12 小時，隨後以 75°C 15 分鐘使酵素失活，置於冰上。

9. 微序列反應：

依照預試驗中選擇分析 TNF- α 、IL6、IL10、IL18 之結果，挑選具有差異表現者，至 NCBI 搜尋已發表之基因分析文獻資料，根據報告所指出的鹼基多態性位置，於 5' 端設計延伸引子並稀釋成 10 μ M 備用。將上述經酵素純化處理過後之 PCR 產物，加入延伸引子並調整其反應最終濃度為 1 μ M、SNaPshot[™] Multiplex Ready Reaction Mix 使總反應體積為 3 μ l。輕緩混和後，置入離心機中短暫離心。於 GeneAmp[®] PCR system 2700 (Applied Biosystems, Singapore) 進行熱循環。反應條件設定如下，96°C 10 秒鐘，50°C 5 秒鐘及 60°C 30 秒鐘進行 25 個

單一鹼基延伸循環，最後快速降至 4°C，緊接著加入 0.3 U SAP 於 37°C 培養箱中作用 3 小時，隨後以 75°C 15 分鐘使酵素失活，置於冰上。

10. 自動化毛細管電泳進行樣品分析：

取 0.9 μ L 微序列產物與 9.25 μ L HiDi™ formamide 及 0.1 μ L GeneScan™-120 LIZ™ size standard 充分混合後以自動化毛細管電泳 (Applied Biosystems, CA, USA) 分析 50 分鐘，GeneScan™ 3.7 application software (Applied Biosystems, USA) 分析。GeneScan™-120 LIZ™ size standard 包括九個標定 LIZ™ 的螢光片段分別為 15、20、25、35、50、62、80、110 及 120 bp，在 GeneScan™ 3.7 application software 分析時為橘色波峰。SNaPshot™ Multiplex Ready Reaction Mix 中的 ddATP 標定 dR6G 以軟體分析時為綠色，ddCTP 標定 dTAMRA™ 以軟體分析時為黑色，ddGTP 標定 dR110 以軟體分析時為藍色，ddTTP 標定 dROX™ 以軟體分析時為紅色。

二、動物試驗研究：

(一) 試驗設計：採隨機分組，組內對照與組間對照試驗。

(二) 實驗動物：本實驗採用 Spraque-Dawley 大白鼠，體重在 250-300 gm 之間。購入的大鼠約 7 周大，體重位於 200-250 gm 之間，飼養於動物中心，依「實驗動物照護守則」(Principles of laboratory animal care) 供實驗備用。有每日 12 小時為周期的黑暗白日周期，並有適當的室內溫度及濕度控制，供應充足的飼料及水份。整個實驗過程，採取密集而連續的進度進行，實驗老鼠的年齡控制在 10 周大前後。研究經中國醫藥大學動物實驗管理小組審查通過准予執行。

(三) 實驗造型：K.P 菌腔注射與插管 (Catheterization implantation)：大鼠在進行實驗前先禁食 8 小時，秤重後，以乙醚 (ether) 麻醉。麻醉後先刮除腹部體毛，將其四肢固定之後以優碘消毒，鋪上手術洞巾，並經由恆溫電毯維持老鼠的肛溫於 37.5°C ~38.0°C。由腹腔注射適量之克雷白氏肺炎桿菌，並且在頸動脈留置導管，待大鼠清醒之後放回籠中，正常給與食物以及飲水。實驗造型成功率約八成。
(57-58)

(四) 清熱祛邪方劑白虎湯治療驗證

白虎湯為中醫二千年來最具代表性之清熱祛邪方劑，由石膏、知母、甘草、粳米組成，使用於急性感染性疾病早期，也有很多現代藥理研究發表，GMP 科學中藥廠也有衛生署核准之藥証。我們選用科學中藥劑型在造型後 6 小時給予大鼠不同劑量之複方白虎湯，

評估白虎湯對於敗血症大鼠存活率，細胞激素之影響；以及白虎湯對克雷白氏肺炎桿菌之影響。

白虎湯預防用藥對於敗血症之探討：32 隻老鼠分為 4 組，控制組 (n=8)、治療組高劑量 (n=8) 治療組低劑量 (n=8) 以及空白對照組 (n=8)。在腹腔注射克雷白氏肺炎桿菌與插管手術前自老鼠的尾動脈採 0.5 cc 血作為敗血症前之基準值。手術後 6 小時分別經胃給予藥物，並於術後 1 天內第 6、9、12 小時量測與紀錄其生理指標血壓、心跳，以及抽血 0.5 cc。

- (五) 血壓與心跳之測量：以 chart 程式紀錄老鼠的血壓波，採樣速率 (Sampling rate) 為 400 Hz，測量時將多頻道生理紀錄器中的探頭插入頸動脈留置管中，經過聚乙烯導管中的壓力轉換器將壓力數值輸出，先將 Chart 程式上所獲得的動脈血壓波時間序列數值，在 Labview 頻譜分析程式上還原成時域動脈血壓波。經放大分離出完整動脈波，找出每一動脈波之最大值 (即為峰值 peak value)，以及每一動脈波之最小值 (即為谷值 valley value)，即紀錄為動脈波之動脈收縮壓 (SBP) 與動脈舒張壓 (DBP)，並將血壓轉換為心跳數值。(58)
- (六) 細胞激素血液檢體製備流程：抽 10 cc 的血液裝入含 EDTA 或 heparin 等抗凝劑的生化試管，立即送到檢驗科離心(離心速度 1500 RPM，離心時間 10 分鐘)，離心後取出血漿置於 -80°C 的冰箱儲存，所有血液檢體於收集完成後一起測量。
- (七) 細胞激素分析 (cytokine assay)：利用 ELISA 分析患者細胞激素。採用定量的三明治酵素免疫分析法：在微量反應盤上已經附著具特異性的單株抗體，將標準品 (standards) 或是樣本 (samples) 加到盤內，就會與盤內的抗體進行結合，洗掉未結合的物質之後，再加入具有特異性的抗體 (enzyme-linked polyclonal antibody)，再沖洗掉未結合的部分。加入基質溶液 (substrate solution) 後所形成的顏色會與結合細胞激素的量成正比，最後終止成色反應，進行吸光度之測量。根據統計迴歸分析後定出吸光度與濃度之標準曲線 (standard curve)，再依據標準曲線來換算細胞激素的濃度。預計選擇 IL6、IL10 進行分析。(59-73)
- (八) 探討白虎湯對於克雷白氏肺炎桿菌之影響：
-偵測克雷白氏肺炎桿菌的菌體黏度及生長速度上的差異：藉由不同濃度的白虎湯與菌體進行適當的培養後，利用 string test 和 3000 rpm 的低速離心下觀察其菌體黏度的改變情形以推測莢膜多醣

體的生合成之改變狀況(37)。

-偵測克雷白氏肺炎桿菌的生物膜生合成的情形：藉由觀察菌體在 96 孔的 PVC 微量盤中(TPP 96 flat)之黏附能力。根據文獻所示之實驗步驟(38)，先將微量盤中的孔洞中包覆上 0.109 mg/ml 的人類細胞外間質(human extracellular matrix, HECM)(39)。將 100 微升的細菌培養液 (包含適當濃度之白虎湯以及 10 倍稀釋後的隔夜菌液) 加入孔洞中於 37 度靜置培養 48 小時以利生物膜的生成。培養後的微量盤先用 200 微升的 PBS 清洗兩次將未黏附於孔壁之菌體去除，接著每個孔洞用 200 微升的 0.1%結晶紫於室溫中培養 15 分鐘進行染色，而多餘的結晶紫則用去離子水進行兩次的清洗。最後被結晶紫染色後的生物膜將用 200 微升的酒精進行溶解析出，於波長 550 中的進行定量偵測。

陸、統計分析：

本研究將使用 SPSS 12.0 統計分析軟體，所有分析結果均以 $P < 0.05$ 表示具有統計上顯著，使用的分析方法如下：

- 一、病患基本資料的分析是利用無母數分析(Mann-Whitney test)。
- 二、使用無母數分析(Mann-Whitney test)比較存活組與死亡組之間細胞激素及心血管參數及 APACHE II 的差異。
- 三、使用羅吉斯迴歸分析(Logistic Regression analysis) 細胞激素及、心血管參數及 APACHE II 與病患死亡之相關性分析。
- 四、使用複迴歸分析(Multiple Linear Regression analysis) 細胞激素及性賀爾蒙、心血管參數及 APACHE II 與死亡組存活時間(survival time)之相關性分析。
- 五、根據中醫證型診斷標準，使用卡方檢定(Chi - square test)，分析敗血症病患之中醫證型，同時探討嚴重敗血症及敗血性休克這兩種診斷之中醫證型有無差異，以及分析存活組及死亡組兩組病人在中醫證型上有無差異。
- 六、使用無母數分析(Mann-Whitney test)，探討細胞激素及敗血症中醫證型之相關性分析。
- 七、敗血症大鼠預後評估
 - (一) 以二因子變異數分析的多重比較法 (two way ANOVA) 來檢定細胞激素在存活與死亡兩組於不同心跳速率之下的差別。
- 八、敗血症大鼠預防用藥治療評估
 - (一) 使用存活曲線 (Kaplan-Meier survival curve) 檢定控制組、高劑量組以及低劑量組之存活方程式，並使用 Log Rank test 來進行檢定。
 - (二) 以 t 檢定來區別各組在不同時間下之差異是否達統計顯著。

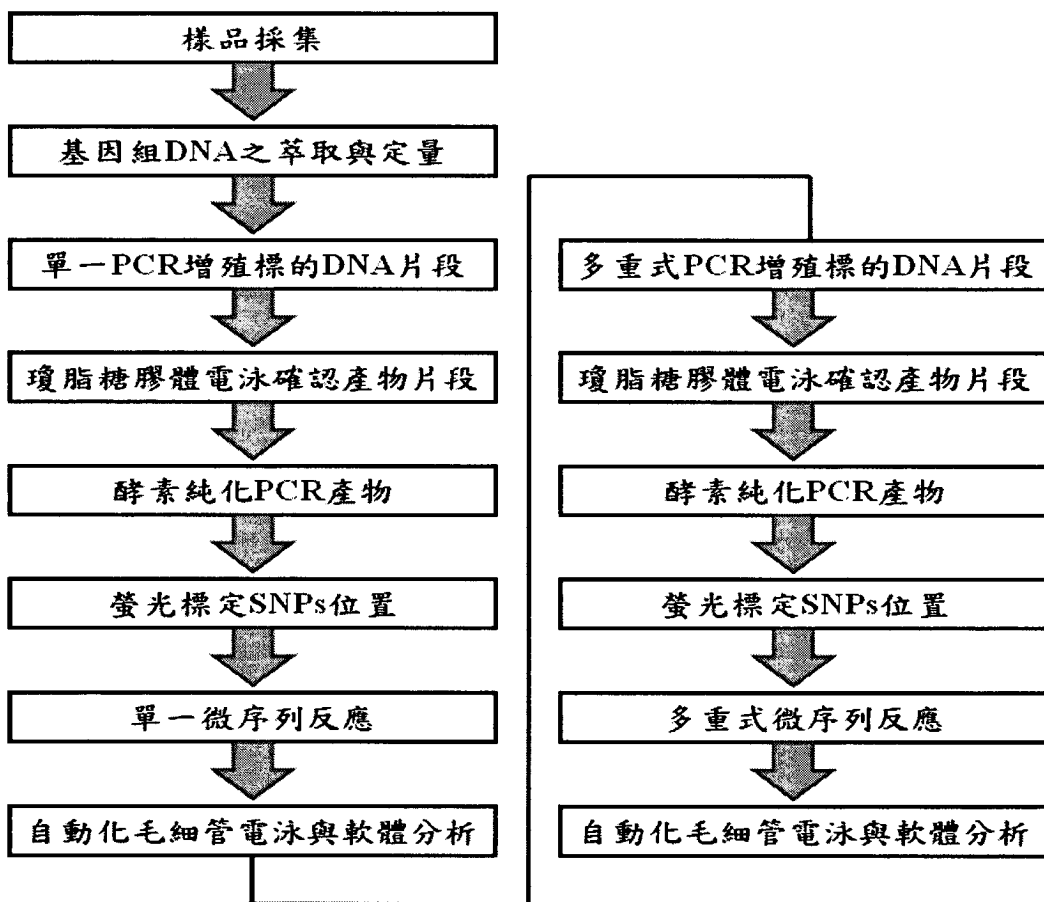
參、結果

一、臨床觀察研究

(一) 初步結果

初步納入本研究觀察者計 95 位，排除因病情嚴重尚未完成完整記錄前轉院、昏迷（無法記錄）、死亡者。其中完成中醫證型評估及抽血者，目前已達 63 人，預計至月底前可順利收案達 100 人，扣除無法完成完整之觀察者，將約有七成的收案完成率，即約 70 人。

目前完成以下基因組 DNA 檢測流程之樣本共 62 位。



試驗流程圖

(二) IL-6 基因型之分析

1. 定義 IL-6 基因之多態性

本研究根據 Watanabe *et al.* (2005) 與 Terry *et al.* (2000) 發表之文獻，利用 GeneBank accession number: rs1800795, rs1800797 人 IL-6 編碼序列設計二對共四條 PCR 引子 (IL-6-F2 與 IL-6-R2, IL-6 G-174C-F1 與 IL-6 G-174C-R1) (表 1)，增殖出產物分別為 129 bp (圖 2) 與 109 bp (圖 3)，以及由 IL-6-F2 與 IL-6 G-174C-R1 增殖之多重式 PCR 產物 505 bp (圖 4)。將多重式 PCR 產物經異丙醇沉澱純化再以 *Bsr*BI 限制酶切割，瓊脂糖膠體電泳進行 IL-6 G-572C 基因型分析。具有 505 bp 片段者為 CC 基因型，兼具 505 bp、450 bp 及 55 bp 片段者為 GC 基因型，450 bp 和 55 bp 二片段者為 GG 基因型 (圖 5)，另一方面利用酵素消化方式純化 PCR 產物並進行單一微序列反應。

依據 IL-6 增殖出之 505 bp 片段的第 30 位置鹼基為 G 變異成 A、第 55 位置鹼基為 G 變異成 C、第 454 位置鹼基為 G 變異成 C，分別設計三對 SNP 特異性引子 IL-6 G-596A-r1 (反向設計為 C/T)、IL-6-R1 (反向設計為 C/G) 與 IL-6 G-174C-r1 (反向設計為 C/G)，經過單一微序列反應後，IL-6 G-596A-r1、IL-6-R1 與 IL-6 G-174C-r1 之 3'端會接上與 SNP 互補且不同螢光之 ddNTPs。圖 6 與圖 7 為利用自動化毛細管電泳與 GeneScan 軟體分析結果，得 IL-6 G-596A 之 GG 基因型為接上 ddCTP 產生黑色波峰，在 40 位敗血症患者的分析結果中並無出現 GA 與 AA 基因型。IL-6 G-572C 之 GG 基因型為接上 ddCTP 產生黑色波峰，GC 基因型為同時接上 ddCTP 與 ddGTP 產生黑色及藍色波峰，CC 基因型為接上 ddGTP 產生藍色波峰。IL-6 G-174C 之 GG 基因型為接上 ddCTP 產生黑色波峰，GC 基因型為同時接上 ddCTP 與 ddGTP 產生黑色及藍色波峰，在 40 位敗血症患者的分析結果中並無出現 CC 基因型。結果證實，用單一微序列法鑑定人 IL-6 基因型和以 PCR-RFLP 法之鑑定結果相同。

表 1. 用於基因型分析之 PCR 引子序列

Candidate gene ^a	PCR primer sequence (5'→3')		Amplicon size (bp)
TNF- α	TNF- α G-308A-F1	ctcaggactcaacacagctt	383
	TNF- α G-308A-R1	tctggaggaagcggtagtgg	
IL-6	IL-6-F2	gccttgaagtaactgcacga	129
	IL-6-R2	ccaagcctgggattatgaag	
IL-6	IL-6 G-174C-F1	gggctgattggaaccttat	109
	IL-6 G-174C-R1	ctggaggctgaaccccgctc	
IL-10	IL-10 G-1082A-F2	gatgagtgatttgccctgac	473
	IL-10 G-1082A-R1	gcttctgtggctggagtcta	
IL-18	IL-18 G-607T-F2	tcatcaggacttccccttc	193
	IL-18 G-607T-R2	ctggtgcagaaagtgtaaaaattatta	
IL-18	IL-18 G-137C-F1	gagccccaacttttacggaagaaaa	264
	IL-18 G-137C-R2	aggagggcaaatgcactgg	
IL-18	IL-18-F1	cctctcccaagcttacttt	676
	IL-18-R1	ggggagagaatgaggaagaa	

表 2. 用於基因型分析之 SNP 延伸引子序列

Candidate gene ^a	SNP-specific primer (5'→3') ^b		Length(bp)
TNF- α	TNF- α G-308A-r1	ctggaggctgaaccccgctc	20
TNF- α	TNF- α G-308A-r2	atthgtgtgtaggaccctggaggctgaaccccgctc	36
IL-6	IL-6 G-596A-r1	ggctgttgtagaactgcctggcca	24
IL-6	IL-6-R1	gttctggctctccctgtgag	20
IL-6	IL-6 G-174C-r1	gattgtgcaatgtgacgtccttagcat	28
IL-10	IL-10 G-1082A-r1	cttactttcctcttacctatccctacttcccc	32
IL-18	IL-18 G-607T-R2	ctggtgcagaaagtgtaaaaattatta	27
IL-18	IL-18 G-137C-F1	gagccccaacttttacggaagaaaa	25

```

1 GCCTTGAAGTAACTGCACGAAATTTGAGGGTGGCCAGGCAGTTCTACAAC 50
  IL-6-F2  →          A          ← IL-6 G-596A-r1
51 AGCCGCTCACAGGGAGAGCCAGAACACAGAAGAAGCTCAGATGACTGGTAG 100
  C ←          IL-6-R1
101 TATTACCTTCTTCATAATCCCAGGCTTGGGGGGCTGCGATGGAGTCAGAG 150
      ←          IL-6-R2
151 GAAACTCAGTTCAGAACATCTTTGGTTTTTACAAATACAAATTAAGTGA 200
201 ACGCTAAATTCTAGCCTGTTAATCTGGTCACTGAAAAAAAAATTTTTTTTT 250
251 TTTCAAAAACATAGCTTTAGCTTATTTTTTTTCTCTTTGTAAACTTCG 300
301 TGCATGACTTCAGCTTTACTCTTTGTCAAGACATGCCAAAGTGCTGAGTC 350
351 ACTAATAAAAAGAAAAAAGAAAGTAAAGGAAGAGTGGTTCTGCTTCTTAG 400
      IL-6 G-174C-F1
401 CGCTAGCCTCAATGACGACCTAAGCTGCACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCT 450
      →
451 TGCGATGCTAAAGGACGTCACATTGCACAATCTTAATAAGGTTTCCAATC 500
  C ←          IL-6 G-174C-r1
501 AGCCC 505
  IL-6 G-174C-R1

```

圖 1. 人 IL-6 基因序列 (GenBank accession number: rs1800795, rs1800797) 及 PCR、延伸引子設計。陰影部分為引子位置。加框部分為延伸引子位置。底線者為變異鹼基。

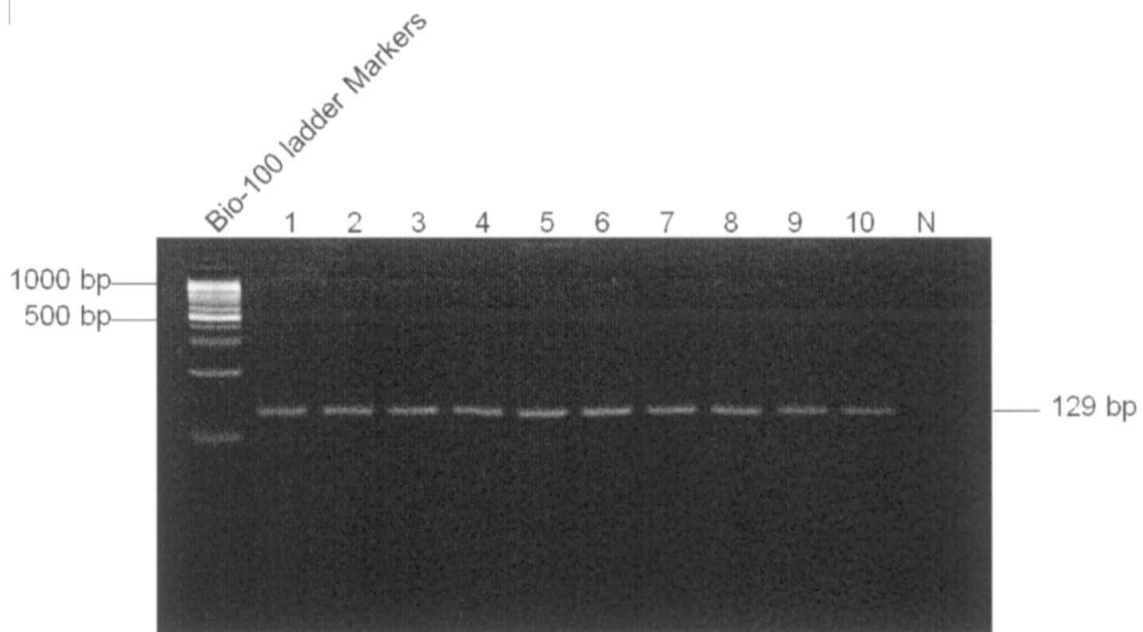


圖 2. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6 引子進行 PCR 增殖，所得產物(129 bp)之電泳圖。

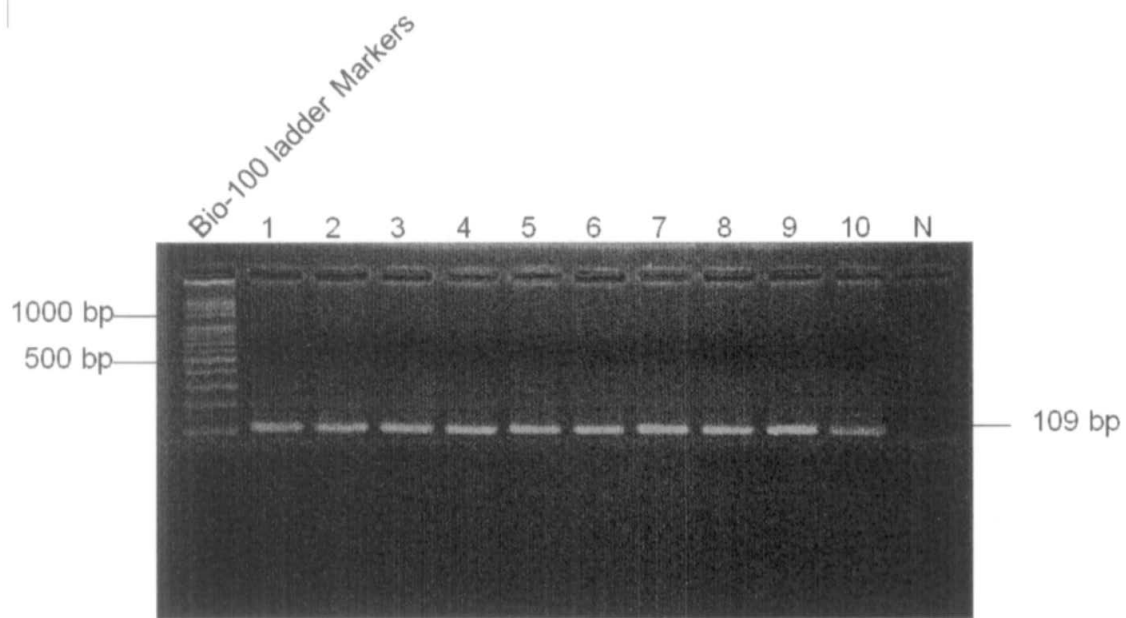


圖 3. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6 G-174C 引子進行 PCR 增殖，所得產物（109 bp）之電泳圖。

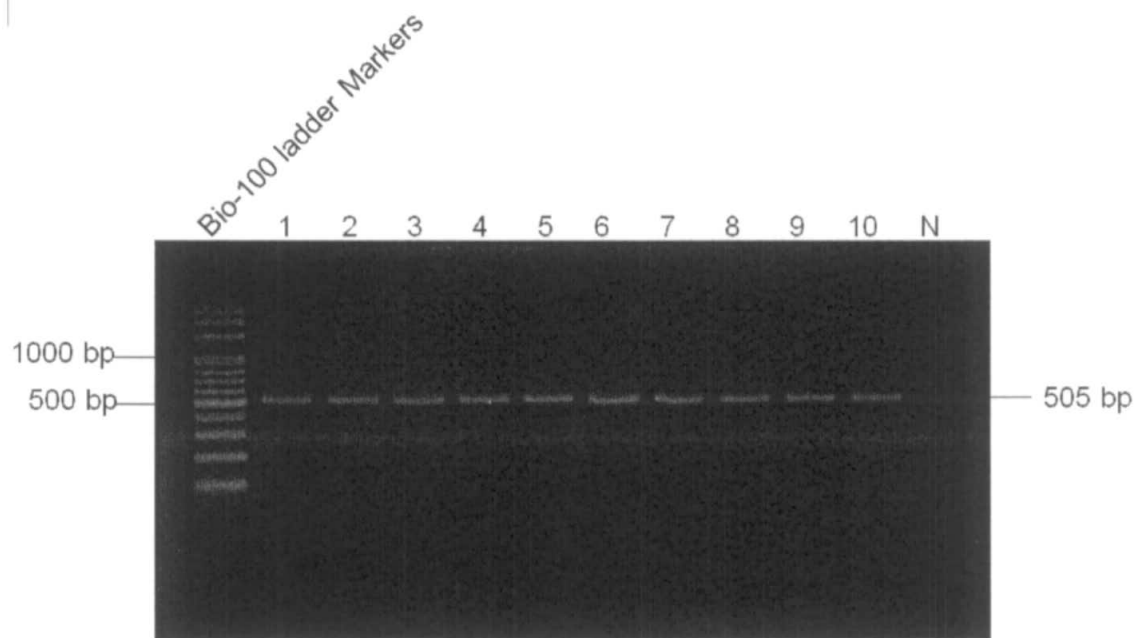


圖 4 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6-F2 及 IL-6 G-174C-R1 引子對進行 PCR 增殖，所得產物（505 bp）之電泳圖。

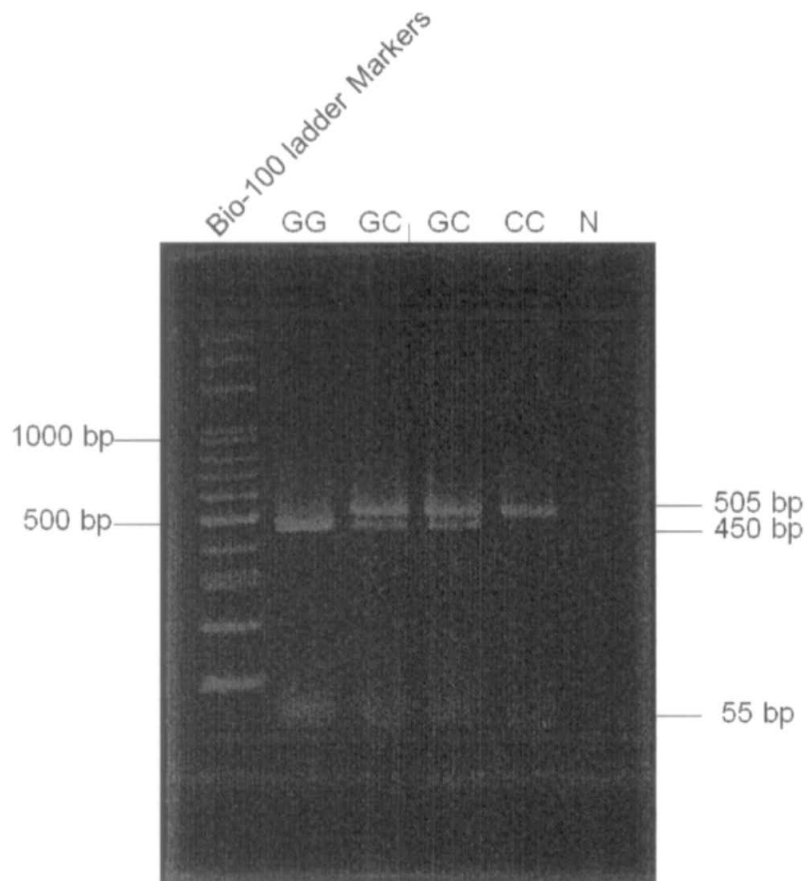


圖 5. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-6-F2 及 IL-6 G-174C-R1 引子對進行 PCR 增殖，所得產物（505 bp）再以 *Bsr*BI 限制酶切割後所得之電泳圖結果。GG 型：450 bp, 55 bp；GC 型：505 bp, 450 bp, 55 bp；CC 型：505 bp。

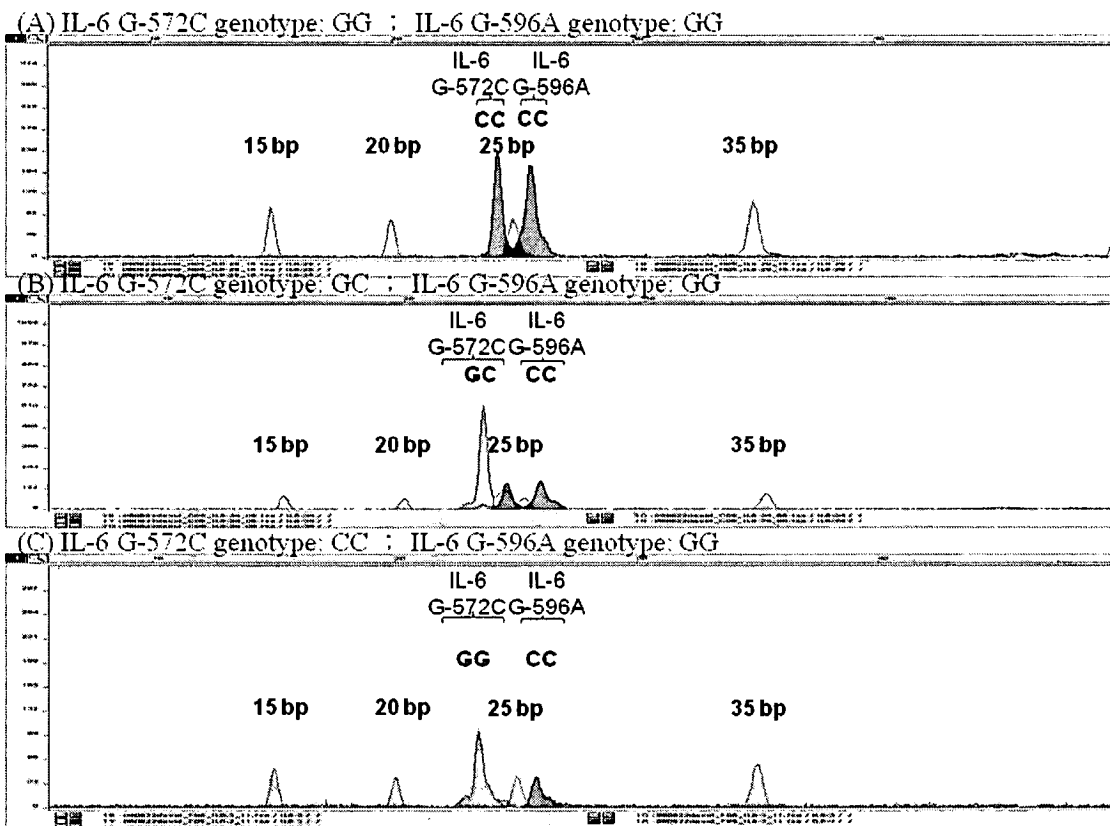
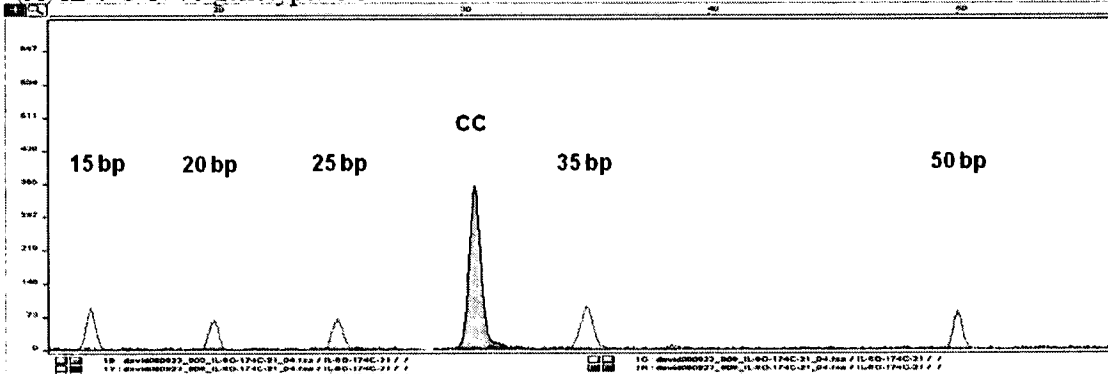


圖 6. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-6 基因之基因型分析。(A) G-572C:GG 型, G-596A:GG 型; (B) G-572C:GC 型, G-596A:GG 型; (C) G-572C:CC 型, G-596A:GG 型。

(A) IL-6 G-174C genotype: GG



(B) IL-6 G-174C genotype: GC

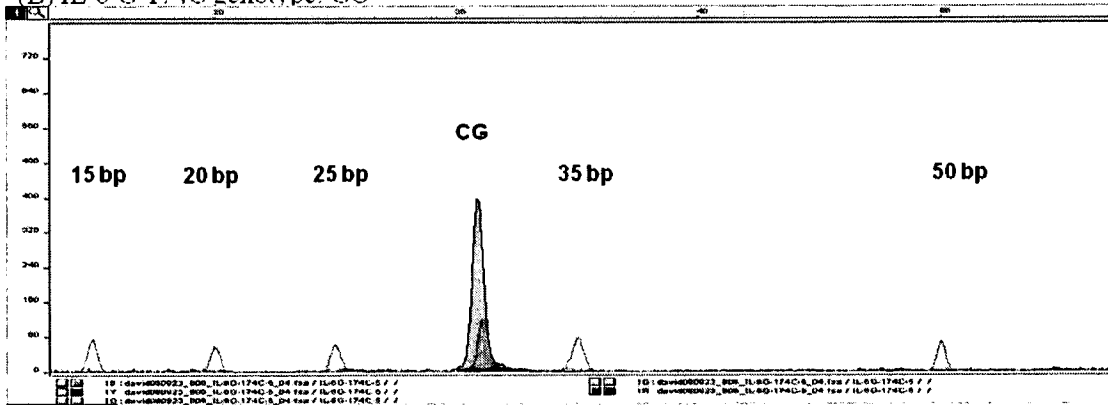


圖 7. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-6 基因之基因型分析。(A) G-174C:GG 型; (B) G-174C:GC 型。

2. 敗血症患者 IL-6 基因型與交替基因頻率分析

以微序列法進行 40 位敗血症患者 IL-6 基因型與交替基因頻率分析。結果顯示，在 IL-6 G-596A 只出現 GG 基因型，IL-6 G-572C 三種基因型分配較平均，IL-6 G-174C 則以 GC 基因型居多，且無 CC 基因型（表 3）；由於 IL-6 的轉錄表現量同時受到基因上的多個變異點調控，在 IL-6 G-596A 之結果顯示多為高轉錄表現量遺傳，而 IL-6 G-572C 之結果顯示大多具有低轉錄表現量遺傳之特徵，至於 IL-6 G-174C 則傾向有利於存活的高轉錄表現量遺傳。追蹤敗血症患者的臨床檢驗結果與預後發現，IL-6 G-572C 的 C 變異會讓第一天血中 IL-10 提升較快，且出現氣分熱、營分熱、血分熱等邪實的比率降低；IL-6 G-174C 中具有 G 交替基因的患者存活率高於攜有 C 交替基因的患者。已有文獻指出 IL-6 G-174C 具有 G 交替基因的患者存活率高於攜有 C 交替基因的患者（Schluter *et al.*, 2002）。本試驗結果與 Bennermo *et al.*（2004）及 Schluter *et al.*（2003）之結果相符。

表 3. 敗血症患者 IL-6 基因之基因型與交替基因頻率

SNP	N ¹	Genotype			Allele	
		GG	GA	AA	G	A
IL-6 G-596A	62	GG	GA	AA	G	A
		1.000 ₍₆₂₎	0.000 ₍₀₎	0.000 ₍₀₎	1.000	0.000
IL-6 G-572C	62	GG	GC	CC	G	C
		0.403 ₍₂₅₎	0.274 ₍₁₇₎	0.323 ₍₂₀₎	0.540	0.460
IL-6 G-174C	62	GG	GC	CC	G	C
		0.468 ₍₂₉₎	0.532 ₍₃₃₎	0.000 ₍₀₎	0.734	0.266

¹N: number of samples

(三) IL-10 基因型分析

1. 定義 IL-10 基因之多態性

本研究根據 Atan *et al.* (2005) 發表位於 IL-10 啟動子區域第-1082 位置的 G→A 變異，利用 GeneBank accession number: rs1800896 人 IL-10 編碼序列設計二條 PCR 引子 (IL-10 G-1082A-F2 與 IL-10 G-1082A-R1) (表 1)，增殖出產物為 473 bp (圖 9)。利用酵素消化方式純化 PCR 產物並進行單一微序列反應。

依據 IL-10 增殖出之 473 bp 片段的第 341 位置為 G 變異成 A，設計 SNP 特異性引子 IL-10 G-1082A-r1 (反向設計為 C/T)，經過單一微序列反應後，IL-10 G-1082A-r1 之 3'端會接上與 SNP 互補且不同螢光之 ddNTPs。圖 10 為利用自動化毛細管電泳與 GeneScan 軟體分析結果，得 GA 基因型為同時接上 ddCTP 與 ddTTP 產生黑色及紅色波峰，AA 基因型為接上 ddTTP 產生紅色波峰，在 40 位敗血症患者的分析結果中並無出現 GG 基因型。

```

1  GATGAGTGATTTGCCCTGACTATAGAGTGGCAGGGCCAAGGCAGAGCCCA  50
   IL-10 G-1082A-F2  →
51  GGCCTCCTGCACCTAGGTCAGTGTTCTCCAGTTACAGTCTAAACTGGA  100
101 ATGGCAGGCAAAGCCCCTGTGGAAGGGGAAGGTGAAGCTCAAATCAAAGC  150
151 TCNNCCAGAGACTTTCAGATATCTGAAGAAGTCCTGATGTCACTGCCCC  200
201 GGTCTTCCCCAGGTAGAGCAACACTCCTCGCCGCAACCCAACTGGCTCT  250
251 CCTTACTTTCTACACACACACACACACACACACACACACACACACACA  300
301 CACACAAATCCAAGACAACACTACTAAGGCTTCTTTGGGAGGGGGAAGTA  350
                                     A
351 GGGATAGGTAAGAGGAAAGTAAGGGACCTCCTATCCAGCCTCCATGGAAT  400
   ← IL-10 G-1082A-r1
401 CCTGACTTCTTTTCCTTGTTATTTCAACTTCTTCCACCCCATCTTTTAAA  450
451 CTTTAGACTCCAGCCACAGAAGC  473
   ← IL-10 G-1082A-R1

```

圖 8. 人 IL-10 基因序列 (GenBank accession number: rs1800896) 及 PCR、延伸引子設計。陰影部分為引子位置。加框部分為延伸引子位置。底線者為變異鹼基。

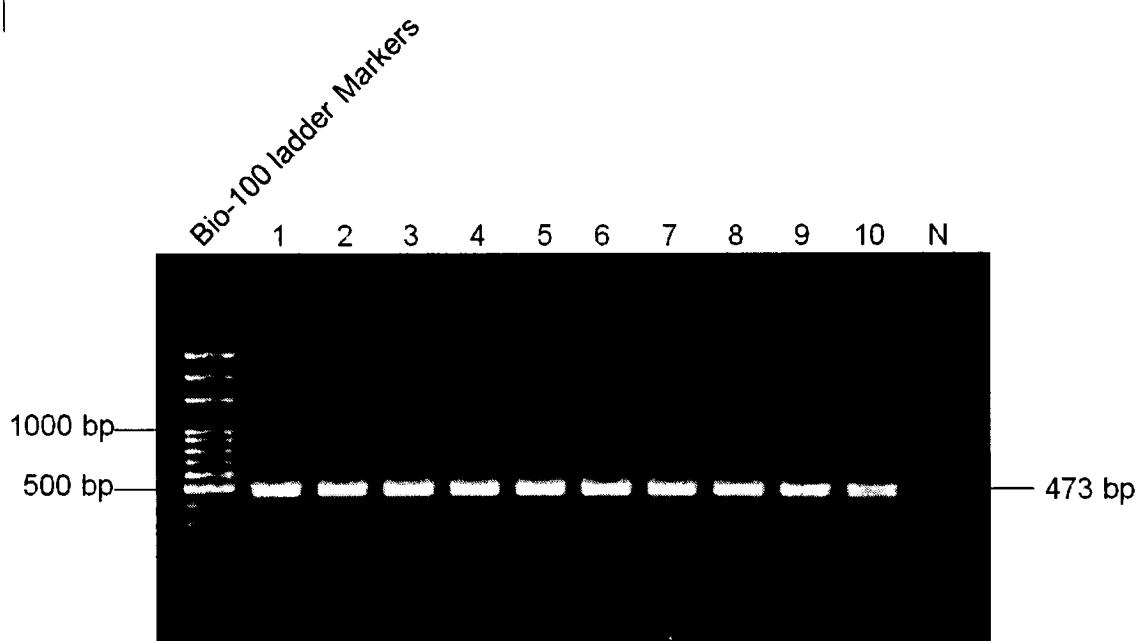
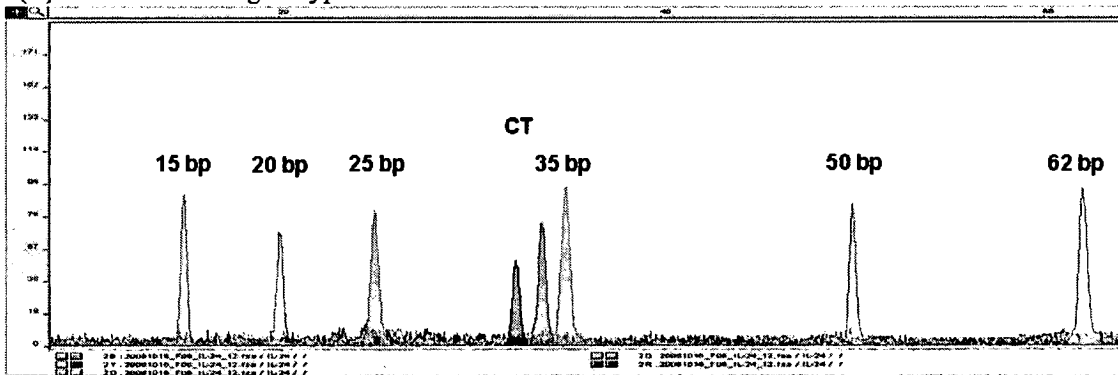


圖 9. 敗血症患者基因組 DNA 以 IL-10 引子進行 PCR 增殖，所得產物(473 bp) 之電泳圖。

(A) IL-10 G-1082A genotype: GA



(B) IL-10 G-1082A genotype: AA

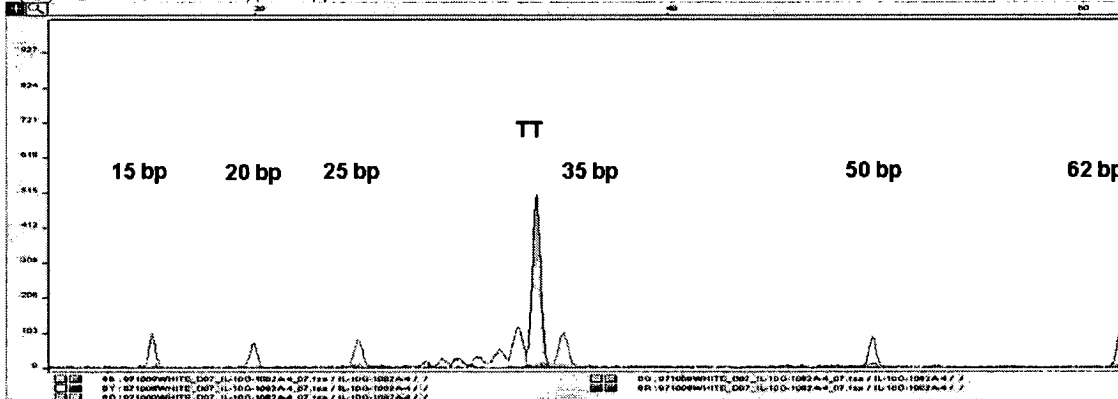


圖 10. 利用微序列方法進行敗血症患者 IL-10 基因之基因型分析。(A) G-1082A:GA 型; (B) G-1082A:AA 型。

2. 敗血症患者 IL-10 基因型與交替基因頻率分析

以微序列法進行 40 位敗血症患者 IL-10 基因型與交替基因頻率分析。結果顯示，AA 基因型居多（表 4），由於 A 交替基因型則會降調控 IL-10 的表現量，而 IL-10 濃度較高者敗血症預後愈差，可能是在演化的過程中，預後較佳的個體比較容易存活下來，而造成 A 交替基因頻率甚高。已有文獻記載，具有 G 交替基因的患者，會升調控 IL-10 的表現量，產生較多蛋白，而 A 交替基因型則會降調控 IL-10 的表現量（Atan *et al.*, 2005; Lech-Maranda *et al.*, 2004），追蹤敗血症患者的檢驗結果發現與之相符。

表 4. 敗血症患者 IL-10 基因之基因型與交替基因頻率

N ¹	Genotype			Allele	
	GG	GA	AA	G	A
62	0.000 ₍₀₎	0.129 ₍₈₎	0.871 ₍₅₄₎	0.065	0.935

¹N: number of samples

二、性狀與臨床觀察指標、基因型存活率相關性分析

表 5. 性別與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Sex ¹		p value ³
	Male (mean±SD)	Female (mean±SD)	
Age (yr)	71.74 ± 14.07 ⁽³⁵⁾ ²	77.57 ± 9.64 ⁽²⁸⁾	
Weight (kg)	56.38 ± 8.44⁽³⁵⁾	51.13 ± 9.45⁽²⁸⁾	<0.05
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	30/5	21/7	
Outcome (n, non-survival/ survival)	16/19	12/16	
Survival day (day)	14.50 ± 15.98 ⁽¹⁶⁾	10.83 ± 8.99 ⁽¹²⁾	
APACHE II Score	32.60 ± 7.17 ⁽³⁵⁾	30.98 ± 7.42 ⁽²⁸⁾	
CV factor	3.00 ± 0.93 ⁽³⁵⁾	2.71 ± 1.41 ⁽²⁸⁾	
IL-6 (pg/ml)	2924.38 ± 4312.07 ⁽³³⁾	2203.87 ± 4087.45 ⁽²⁶⁾	
IL-10 (pg/ml)	370.40 ± 550.35 ⁽³⁵⁾	256.34 ± 406.02 ⁽²⁸⁾	
氣分熱 (%)	71 ⁽²⁵⁾	71 ⁽²⁰⁾	
營分熱 (%)	46 ⁽¹⁶⁾	50 ⁽¹⁴⁾	
血分熱 (%)	31 ⁽¹¹⁾	29 ⁽⁸⁾	
氣虛 (%)	74 ⁽²⁶⁾	89 ⁽²⁵⁾	
血虛 (%)	3 ⁽¹⁾	14 ⁽⁴⁾	
陰虛 (%)	9 ⁽³⁾	4 ⁽¹⁾	
陽虛 (%)	49 ⁽¹⁷⁾	57 ⁽¹⁶⁾	
White blood cell (U/ul)	16340.86 ± 7610.75 ⁽³⁵⁾	23790.71 ± 11565.86 ⁽²⁸⁾	<0.01
Hemoglobin (g/dl)	10.45 ± 2.00 ⁽³⁵⁾	11.02 ± 2.30 ⁽²⁸⁾	
Platelet (1000 U/ul)	281.66 ± 162.28 ⁽³⁵⁾	250.33 ± 113.66 ⁽²⁷⁾	
GOT (U/l)	81.87 ± 62.54 ⁽²³⁾	53.46 ± 39.53 ⁽¹³⁾	
GPT (U/l)	45.88 ± 36.13 ⁽²⁶⁾	33.35 ± 25.97 ⁽²⁰⁾	
BUN (mg/dl)	56.06 ± 36.30 ⁽³²⁾	68.39 ± 34.35 ⁽¹⁸⁾	
Creatinine (mg/dl)	3.11 ± 3.40 ⁽³⁵⁾	2.42 ± 1.65 ⁽²⁸⁾	
pH	7.32 ± 0.16 ⁽³⁵⁾	7.34 ± 0.13 ⁽²⁶⁾	
pCO ₂	35.71 ± 20.76 ⁽³⁵⁾	28.38 ± 12.57 ⁽²⁶⁾	
pO ₂	95.43 ± 53.14 ⁽³⁵⁾	103.52 ± 50.35 ⁽²⁶⁾	
HCO ₃	17.30 ± 5.97 ⁽³⁵⁾	15.91 ± 6.02 ⁽²⁶⁾	

Genotype survival rate (續)	Male (mean±SD)	Female (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.556 _(15/12)	0.478 _(11/12)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.429 _(3/4)	1.000 _(5/0)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.636_(7/4)	0.611_(11/7)	<0.05
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.478_(11/12)	0.500_(5/5)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.667 _(6/3)	0.625 _(10/6)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.545 _(6/5)	0.333 _(2/4)	<0.05
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.429 _(6/8)	0.667 _(4/2)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.529 _(18/16)	0.571 _(16/12)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.167 _(1/5)	0.500 _(1/1)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.607 _(17/11)	0.577 _(15/11)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.533_(8/7)	0.550_(11/9)	<0.05
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.526_(10/9)	0.625_(5/3)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.429 _(3/4)	0.667 _(6/3)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.583 _(14/10)	0.526 _(10/9)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.333 _(1/2)	-	

¹ mean ± standard error

² number of patients.

表 6.敗血症病程嚴重度診斷與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Severity of sepsis ¹		p value ³
	Septic shock (mean±SD)	Severe sepsis (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	30/21	5/7	
Age (yr)	74.39 ± 13.07 ⁽⁵¹⁾ ²	74.08 ± 10.62 ⁽¹²⁾	
Weight (kg)	54.63 ± 9.69 ⁽⁵¹⁾	51.58 ± 6.71 ⁽¹²⁾	
Outcome (n, non-survival/ survival)	26/25	2/10	<0.05
Survival day (day)	12.69 ± 13.71 ⁽²⁶⁾	16.00 ± 11.00 ⁽²⁾	
APACHE II Score	31.84 ± 7.45 ⁽⁵¹⁾	31.92 ± 6.76 ⁽¹²⁾	
CV factor	3.29 ± 0.46 ⁽⁵¹⁾	1.08 ± 1.55 ⁽¹²⁾	<0.0001
IL-6 (pg/ml)	3185.28 ± 4559.08 ⁽⁴⁷⁾	341.43 ± 331.83 ⁽¹²⁾	<0.0001
IL-10 (pg/ml)	378.47 ± 532.50 ⁽⁵¹⁾	69.98 ± 52.73 ⁽¹²⁾	<0.001
氣分熱 (%)	71 ⁽³⁶⁾	75 ⁽⁹⁾	
營分熱 (%)	45 ⁽²³⁾	58 ⁽⁷⁾	
血分熱 (%)	31 ⁽¹⁶⁾	25 ⁽³⁾	
氣虛 (%)	84 ⁽⁴³⁾	67 ⁽⁸⁾	
血虛 (%)	10 ⁽⁵⁾	0 ⁽⁰⁾	<0.05
陰虛 (%)	6 ⁽³⁾	8 ⁽¹⁾	
陽虛 (%)	57 ⁽²⁹⁾	33 ⁽⁴⁾	
White blood cell (U/ul)	19150.78 ± 10245.69 ⁽⁵¹⁾	21781.67 ± 10063.45 ⁽¹²⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.58 ± 2.07 ⁽⁵¹⁾	11.21 ± 2.43 ⁽¹²⁾	
Platelate (1000 U/ul)	273.92 ± 152.10 ⁽⁵⁰⁾	243.42 ± 99.93 ⁽¹²⁾	
GOT (U/l)	76.78 ± 58.36 ⁽³²⁾	30.25 ± 8.35 ⁽⁴⁾	
GPT (U/l)	44.41 ± 35.01 ⁽³⁷⁾	24.11 ± 9.85 ⁽⁹⁾	
BUN (mg/dl)	59.30 ± 35.74 ⁽⁴⁰⁾	65.30 ± 37.09 ⁽¹⁰⁾	
Creatinine (mg/dl)	2.83 ± 2.92 ⁽⁵¹⁾	2.67 ± 2.08 ⁽¹²⁾	
pH	7.33 ± 0.14 ⁽⁴⁹⁾	7.35 ± 0.17 ⁽¹²⁾	
pCO ₂	33.20 ± 19.62 ⁽⁴⁹⁾	30.08 ± 9.34 ⁽¹²⁾	
pO ₂	94.95 ± 47.83 ⁽⁴⁹⁾	114.92 ± 64.41 ⁽¹²⁾	
HCO ₃	16.69 ± 6.26 ⁽⁴⁹⁾	16.78 ± 5.01 ⁽¹²⁾	

Genotype survival rate (續)	Septic shock (mean±SD)	Severe sepsis (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.450 _(18/22)	0.800 _(8/2)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.636 _(7/4)	1.000 _(1/0)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.524 _(11/10)	0.875 _(7/1)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.467 _(14/16)	0.667 _(2/1)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.579 _(11/8)	0.833 _(5/1)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.400 _(6/9)	1.000 _(2/0)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.471 _(8/9)	0.667 _(2/1)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.490 _(25/26)	0.818 _(9/2)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.143 _(1/6)	1.000 _(1/0)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.545 _(24/20)	0.800 _(8/2)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.480 _(12/13)	0.875 _(7/1)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(13/13)	0.667 _(2/1)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.455 _(5/6)	0.800 _(4/1)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.514 _(19/18)	0.833 _(5/1)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.333 _(1/2)	-	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 7. 預後與臨床觀察指標、基因型頻率之相關性

Clinical observation parameters	Outcome ¹		p value ³
	Non-survival (mean±SD)	Survival (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	16/12	19/16	
Age (yr)	76.54 ± 12.06 ⁽²⁸⁾ ²	72.57 ± 12.81 ⁽³⁵⁾	
Weight (kg)	54.51 ± 10.24 ⁽²⁸⁾	53.67 ± 8.41 ⁽³⁵⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	26/2	25/10	<0.05
Survival day (day)	12.93 ± 13.56 ⁽²⁸⁾	-	
APACHE II Score	34.54 ± 7.31⁽²⁸⁾	29.71 ± 6.60⁽³⁵⁾	<0.05
CV factor	3.14 ± 0.99 ⁽²⁸⁾	2.66 ± 1.26 ⁽³⁵⁾	
IL-6 (pg/ml)	5000.88 ± 5449.10⁽²⁵⁾	846.56 ± 1378.22⁽³⁴⁾	<0.0001
IL-10 (pg/ml)	496.41 ± 602.53⁽²⁸⁾	178.35 ± 324.28⁽³⁵⁾	<0.05
氣分熱 (%)	64 ⁽¹⁸⁾	77 ⁽²⁷⁾	
營分熱 (%)	57 ⁽¹⁶⁾	40 ⁽¹⁴⁾	
血分熱 (%)	36 ⁽¹⁰⁾	26 ⁽⁹⁾	
氣虛 (%)	89 ⁽²⁵⁾	74 ⁽²⁶⁾	
血虛 (%)	7 ⁽²⁾	9 ⁽³⁾	
陰虛 (%)	4 ⁽¹⁾	9 ⁽³⁾	
陽虛 (%)	82⁽²³⁾	29⁽¹⁰⁾	<0.0001
White blood cell (U/ul)	18911.07 ± 9326.12 ⁽²⁸⁾	20244.57 ± 10919.43 ⁽³⁵⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.67 ± 2.51 ⁽²⁸⁾	10.73 ± 1.82 ⁽³⁵⁾	
Platelet (1000 U/ul)	243.78 ± 159.09 ⁽²⁷⁾	286.71 ± 128.07 ⁽³⁵⁾	
GOT (U/l)	69.06 ± 41.93 ⁽¹⁸⁾	74.17 ± 68.75 ⁽¹⁸⁾	
GPT (U/l)	38.75 ± 21.39 ⁽²⁰⁾	41.73 ± 39.20 ⁽²⁶⁾	
BUN (mg/dl)	72.82 ± 44.22 ⁽²²⁾	50.82 ± 24.03 ⁽²⁸⁾	<0.05
Creatinine (mg/dl)	3.20 ± 2.37 ⁽²⁸⁾	2.49 ± 3.03 ⁽³⁵⁾	
pH	7.27 ± 0.15 ⁽²⁷⁾	7.38 ± 0.13 ⁽³⁴⁾	<0.01
pCO ₂	35.48 ± 23.02 ⁽²⁷⁾	30.29 ± 12.46 ⁽³⁴⁾	
pO ₂	96.76 ± 53.94 ⁽²⁷⁾	100.56 ± 50.56 ⁽³⁴⁾	
HCO ₃	15.04 ± 6.19 ⁽²⁷⁾	18.03 ± 5.56 ⁽³⁴⁾	

Genotype frequency (續)	Non-survival (mean±SD)	Survival (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG (%)	48 ⁽²⁴⁾	52 ⁽²⁶⁾	
TNF-α -308 GA (%)	57.1 ⁽⁴⁾	42.9 ⁽⁸⁾	
IL-6 -174 GG (%)	37.9 ⁽¹¹⁾	62.1 ⁽¹⁸⁾	
IL-6 -174 GC (%)	51.5 ⁽¹⁷⁾	48.5 ⁽¹⁶⁾	
IL-6 -572 GG (%)	36 ⁽⁹⁾	64 ⁽¹⁶⁾	
IL-6 -572 GC (%)	52.9 ⁽⁹⁾	47.1 ⁽⁸⁾	
IL-6 -572 CC (%)	50 ⁽¹⁰⁾	50 ⁽¹⁰⁾	
IL-6 -596 GG (%)	45.2 ⁽²⁸⁾	54.8 ⁽³⁴⁾	
IL-10 -1082 GA (%)	75 ⁽⁶⁾	25 ⁽²⁾	
IL-10 -1082 AA (%)	40.7 ⁽⁵⁵⁾	59.3 ⁽³²⁾	
IL-18 -137 GG (%)	42.4 ⁽¹⁴⁾	57.6 ⁽¹⁹⁾	
IL-18 -137 GC (%)	48.3 ⁽¹⁴⁾	51.7 ⁽¹⁵⁾	
IL-18 -607 CC (%)	43.8 ⁽⁷⁾	56.3 ⁽⁹⁾	
IL-18 -607 CA (%)	44.2 ⁽¹⁹⁾	55.8 ⁽²⁴⁾	
IL-18 -607 AA (%)	66.7 ⁽²⁾	33.3 ⁽¹⁾	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 8. 中醫證型症狀「氣分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	氣分熱證 (mean±SD)	無氣分熱 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	25/20	10/8	
Age (yr)	74.00 ± 12.90 ⁽⁴⁵⁾ ²	75.17 ± 11.92 ⁽¹⁸⁾	
Weight (kg)	53.48 ± 9.40 ⁽⁴⁵⁾	55.44 ± 8.81 ⁽¹⁸⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	36/9	15/3	
Outcome (n, non-survival/ survival)	18/27	10/8	
Survival day (day)	13.11 ± 12.72 ⁽¹⁸⁾	12.60 ± 14.93 ⁽¹⁰⁾	
APACHE II Score	32.20 ± 7.77 ⁽⁴⁵⁾	31.00 ± 5.98 ⁽¹⁸⁾	
CV factor	2.89 ± 1.10 ⁽⁴⁵⁾	2.83 ± 1.34 ⁽¹⁸⁾	
IL-6 (pg/ml)	2477.08 ± 4205.52 ⁽⁴²⁾	2927.51 ± 4272.04 ⁽¹⁷⁾	
IL-10 (pg/ml)	288.65 ± 393.81 ⁽⁴⁵⁾	397.36 ± 678.58 ⁽¹⁸⁾	
營分熱 (%)	64 (29)	6 (1)	<0.0001
血分熱 (%)	42 (19)	0 (0)	<0.0001
氣虛 (%)	78 ⁽³⁵⁾	89 ⁽¹⁶⁾	
血虛 (%)	9 ⁽⁴⁾	6 ⁽¹⁾	
陰虛 (%)	7 ⁽³⁾	6 ⁽¹⁾	
陽虛 (%)	49 ⁽²²⁾	61 ⁽¹¹⁾	
White blood cell (U/ul)	20131.11 ± 11006.51 ⁽⁴⁵⁾	18453.89 ± 7988.11 ⁽¹⁸⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.54 ± 1.94 ⁽⁴⁵⁾	11.00 ± 2.58 ⁽¹⁸⁾	
Platelet (1000 U/ul)	269.25 ± 142.19 ⁽⁴⁴⁾	265.00 ± 148.27 ⁽¹⁸⁾	
GOT (U/l)	76.09 ± 61.05 ⁽²²⁾	64.57 ± 49.17 ⁽¹⁴⁾	
GPT (U/l)	40.97 ± 31.74 ⁽³¹⁾	39.33 ± 34.58 ⁽¹⁵⁾	
BUN (mg/dl)	56.50 ± 30.37 ⁽³⁶⁾	70.79 ± 46.21 ⁽¹⁴⁾	
Creatinine (mg/dl)	2.86 ± 3.02 ⁽⁴⁵⁾	2.66 ± 2.06 ⁽¹⁸⁾	
pH	7.35 ± 0.15 ⁽⁴³⁾	7.30 ± 0.15 ⁽¹⁸⁾	
pCO ₂	30.35 ± 16.62 ⁽⁴³⁾	37.94 ± 20.27 ⁽¹⁸⁾	
pO ₂	98.62 ± 51.92 ⁽⁴³⁾	99.50 ± 52.59 ⁽¹⁸⁾	
HCO ₃	16.38 ± 6.06 ⁽⁴³⁾	17.48 ± 5.90 ⁽¹⁸⁾	

Genotype survival rate (續)	氣分熱證 (mean±SD)	無氣分熱 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.571 ¹ (20/15)	0.400 ² (6/9)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.667 ¹ (6/3)	0.667 ² (2/1)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.667 ¹ (14/7)	0.500 ² (4/4)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.522 ¹ (12/11)	0.400 ² (4/6)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.619 ¹ (13/8)	0.750 ² (3/1)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.545 ¹ (6/5)	0.333 ² (2/4)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.583 ¹ (7/5)	0.375 ² (3/5)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.591 ¹ (26/18)	0.444 ² (8/10)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.286 ¹ (2/5)	0.000 ² (0/1)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.649 ¹ (24/13)	0.471 ² (8/9)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.600 ¹ (15/10)	0.500 ² (4/4)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.579 ¹ (11/8)	0.400 ² (4/6)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.571 ¹ (8/6)	0.500 ² (1/1)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.607 ¹ (17/11)	0.467 ² (7/8)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ¹ (1/1)	0.000 ² (0/1)	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 9. 中醫證型「營分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	營分熱證 (mean±SD)	無營分熱 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	16/14	19/14	
Age (yr)	76.17 ± 13.25 ⁽³⁰⁾ ²	72.67 ± 11.81 ⁽³³⁾	
Weight (kg)	52.00 ± 8.74 ⁽³⁰⁾	55.91 ± 9.36 ⁽³³⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	23/7	28/5	
Outcome (n, non-survival/ survival)	16/14	12/11	
Survival day (day)	12.69 ± 12.27 ⁽¹⁶⁾	13.25 ± 15.10 ⁽¹²⁾	
APACHE II Score	34.53 ± 7.40⁽³⁰⁾	29.42 ± 6.35⁽³³⁾	<0.01
CV factor	2.87 ± 1.12 ⁽³⁰⁾	2.88 ± 1.22 ⁽³³⁾	
IL-6 (pg/ml)	3412.76 ± 4835.32 ⁽²⁸⁾	1878.97 ± 3437.36 ⁽³¹⁾	
IL-10 (pg/ml)	356.43 ± 413.51 ⁽³⁰⁾	286.33 ± 556.29 ⁽³³⁾	
氣分熱 (%)	97⁽²⁹⁾	48⁽¹⁶⁾	<0.0001
血分熱 (%)	47⁽¹⁴⁾	15⁽⁵⁾	<0.01
氣虛 (%)	77 ⁽²³⁾	85 ⁽²⁸⁾	
血虛 (%)	7 ⁽²⁾	9 ⁽³⁾	
陰虛 (%)	3 ⁽¹⁾	9 ⁽³⁾	
陽虛 (%)	60 ⁽¹⁸⁾	45 ⁽¹⁵⁾	
White blood cell (U/ul)	18868.33 ± 8516.89 ⁽³⁰⁾	20364.24 ± 11579.65 ⁽³³⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.81 ± 1.99 ⁽³⁰⁾	10.61 ± 2.29 ⁽³³⁾	
Platelet (1000 U/ul)	248.27 ± 143.20 ⁽³⁰⁾	286.53 ± 142.26 ⁽³²⁾	
GOT (U/l)	72.53 ± 56.80 ⁽¹⁵⁾	70.95 ± 57.14 ⁽²¹⁾	
GPT (U/l)	36.50 ± 27.09 ⁽²⁰⁾	43.46 ± 36.15 ⁽²⁶⁾	
BUN (mg/dl)	53.35 ± 32.85⁽²³⁾	66.59 ± 37.59⁽²⁷⁾	<0.05
Creatinine (mg/dl)	2.51 ± 2.00 ⁽³⁰⁾	3.07 ± 3.31 ⁽³³⁾	
pH	7.33 ± 0.16 ⁽³⁰⁾	7.34 ± 0.14 ⁽³¹⁾	
pCO ₂	32.07 ± 18.84 ⁽³⁰⁾	33.10 ± 17.35 ⁽³¹⁾	
pO ₂	109.97 ± 54.79 ⁽³⁰⁾	88.15 ± 46.97 ⁽³¹⁾	
HCO ₃	16.61 ± 6.47 ⁽³⁰⁾	16.80 ± 5.58 ⁽³¹⁾	

Genotype survival rate (續)	營分熱證 (mean±SD)	無營分熱 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.480 _(12/13)	0.560 _(14/11)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.400 _(2/3)	0.857 _(6/1)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.545 _(6/5)	0.667 _(12/6)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.421 _(8/11)	0.571 _(8/6)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.571 _(8/6)	0.727 _(8/3)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.375 _(3/5)	0.556 _(5/4)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.375 _(3/5)	0.583 _(7/5)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.467 _(14/16)	0.625 _(20/12)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.167 _(1/5)	0.500 _(1/1)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.542 _(13/11)	0.633 _(19/11)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(9/9)	0.667 _(10/5)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.417 _(5/7)	0.588 _(10/7)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(5/5)	0.667 _(4/2)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.444 _(8/10)	0.640 _(16/9)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(1/1)	0.000 _(0/1)	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 10. 中醫證型「血分熱」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	血分熱證 (mean±SD)	無血分熱 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	11/8	24/20	
Age (yr)	72.68 ± 13.92 ₍₁₉₎ ²	75.05 ± 11.97 ₍₄₄₎	
Weight (kg)	54.18 ± 6.88 ₍₁₉₎	53.98 ± 10.14 ₍₄₄₎	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	16/3	35/9	
Outcome (n, non-survival/ survival)	10/9	18/26	
Survival day (day)	9.80 ± 9.56 ₍₁₀₎	14.67 ± 15.06 ₍₁₈₎	
APACHE II Score	33.74 ± 6.62 ₍₁₉₎	31.05 ± 7.46 ₍₄₄₎	
CV factor	3.11 ± 0.85 ₍₁₉₎	2.77 ± 1.28 ₍₄₄₎	
IL-6 (pg/ml)	3469.06 ± 4793.88 ₍₁₆₎	2286.05 ± 3951.80 ₍₄₃₎	
IL-10 (pg/ml)	341.26 ± 426.27 ₍₁₉₎	310.40 ± 521.24 ₍₄₄₎	
氣分熱 (%)	100 ₍₁₉₎	59 ₍₂₆₎	<0.0001
營分熱 (%)	74 ₍₁₄₎	36 ₍₁₆₎	<0.01
氣虛 (%)	79 ₍₁₅₎	82 ₍₃₆₎	
血虛 (%)	16 ₍₃₎	5 ₍₂₎	
陰虛 (%)	0 ₍₀₎	9 ₍₄₎	<0.05
陽虛 (%)	58 ₍₁₁₎	50 ₍₂₂₎	
White blood cell (U/ul)	21856.32 ± 13612.51 ₍₁₉₎	18700.00 ± 8234.20 ₍₄₄₎	
Hemoglobin (g/dl)	10.24 ± 2.05 ₍₁₉₎	10.90 ± 2.17 ₍₄₄₎	
Platelet (1000 U/ul)	277.84 ± 174.02 ₍₁₉₎	263.67 ± 128.27 ₍₄₃₎	
GOT (U/l)	68.63 ± 62.69 ₍₈₎	72.46 ± 55.24 ₍₂₈₎	
GPT (U/l)	33.82 ± 21.22 ₍₁₁₎	42.51 ± 35.30 ₍₃₅₎	
BUN (mg/dl)	56.79 ± 24.97 ₍₁₅₎	61.94 ± 39.49 ₍₃₆₎	
Creatinine (mg/dl)	2.46 ± 1.43 ₍₁₉₎	2.95 ± 3.18 ₍₄₄₎	
pH	7.29 ± 0.16 ₍₁₉₎	7.35 ± 0.14 ₍₄₂₎	
pCO ₂	33.37 ± 22.10 ₍₁₉₎	32.24 ± 15.96 ₍₄₂₎	
pO ₂	94.45 ± 58.49 ₍₁₉₎	100.88 ± 48.84 ₍₄₂₎	
HCO ₃	15.18 ± 6.54 ₍₁₉₎	17.40 ± 5.66 ₍₄₂₎	

Genotype survival rate (續)	血分熱證 (mean±SD)	無血分熱 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.467 ^(7/8)	0.543 ^(19/16)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(2/2)	0.750 ^(6/2)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.444 ^(4/5)	0.700 ^(14/6)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(5/5)	0.478 ^(11/12)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(5/5)	0.733 ^(11/4)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.400 ^(2/3)	0.500 ^(6/6)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(2/2)	0.500 ^(8/8)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.474 ^(9/10)	0.581 ^(25/18)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.000 ^(0/4)	0.500 ^(2/2)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.600 ^(9/6)	0.590 ^(23/16)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.545 ^(6/5)	0.591 ^(13/9)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.375 ^(3/5)	0.571 ^(12/9)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.571 ^(4/3)	0.556 ^(5/4)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.400 ^(4/6)	0.606 ^(20/13)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(1/1)	0.000 ^(0/1)	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 11. 中醫證型「氣虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	氣虛證 (mean±SD)	無氣虛 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	26/25	9/3	
Age (yr)	76.27 ± 11.55 ⁽⁵¹⁾ ²	66.08 ± 13.70 ⁽¹²⁾	<0.05
Weight (kg)	53.96 ± 9.11 ⁽⁵¹⁾	54.40 ± 9.96 ⁽¹²⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	43/8	8/4	
Outcome(n, non-survival/ survival)	25/26	3/9	
Survival day (day)	13.00 ± 13.89 ⁽²⁵⁾	12.33 ± 10.40 ⁽³⁾	
APACHE II Score	31.96 ± 7.05 ⁽⁵¹⁾	31.42 ± 8.39 ⁽¹²⁾	
CV factor	2.88 ± 1.13 ⁽⁵¹⁾	2.83 ± 1.34 ⁽¹²⁾	
TNF-α (pg/ml)	54.51 ± 57.53 ⁽³¹⁾	60.51 ± 51.66 ⁽⁹⁾	
IL-6 (pg/ml)	2547.86 ± 4244.11 ⁽⁴⁷⁾	2837.97 ± 4164.81 ⁽¹²⁾	
IL-8 (pg/ml)	428.16 ± 686.15 ⁽³¹⁾	1057.26 ± 1232.46 ⁽⁹⁾	
IL-10 (pg/ml)	304.42 ± 492.23 ⁽⁵¹⁾	384.70 ± 500.00 ⁽¹²⁾	
IL-18 (pg/ml)	681.42 ± 337.84 ⁽³¹⁾	757.06 ± 436.63 ⁽⁹⁾	
氣分熱 (%)	69 ⁽³⁵⁾	83 ⁽¹⁰⁾	
營分熱 (%)	45 ⁽²³⁾	58 ⁽⁷⁾	
血分熱 (%)	29 ⁽¹⁵⁾	33 ⁽⁴⁾	
血虛 (%)	10⁽⁵⁾	0⁽⁰⁾	<0.05
陰虛 (%)	4 ⁽²⁾	17 ⁽²⁾	
陽虛 (%)	65⁽³³⁾	0⁽⁰⁾	<0.0001
White blood cell (U/ul)	20777.45 ± 10237.82 ⁽⁵¹⁾	14868.33 ± 8904.78 ⁽¹²⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.53 ± 2.26 ⁽⁵¹⁾	11.42 ± 1.41 ⁽¹²⁾	
Platelet (1000 U/ul)	273.28 ± 140.83 ⁽⁵⁰⁾	246.08 ± 154.58 ⁽¹²⁾	
GOT (U/l)	73.60 ± 57.31 ⁽³⁰⁾	61.67 ± 54.36 ⁽⁶⁾	
GPT (U/l)	43.24 ± 34.64 ⁽³⁸⁾	27.13 ± 15.37 ⁽⁸⁾	
BUN (mg/dl)	61.88 ± 35.64 ⁽⁴¹⁾	54.22 ± 37.49 ⁽⁹⁾	
Creatinine (mg/dl)	2.59 ± 1.91 ⁽⁵¹⁾	3.70 ± 4.92 ⁽¹²⁾	
pH	7.32 ± 0.14 ⁽⁴⁹⁾	7.38 ± 0.18 ⁽¹²⁾	
pCO ₂	33.76 ± 19.02 ⁽⁴⁹⁾	27.83 ± 12.69 ⁽¹²⁾	
pO ₂	99.97 ± 47.96 ⁽⁴⁹⁾	94.42 ± 66.28 ⁽¹²⁾	
HCO ₃	16.85 ± 5.89 ⁽⁴⁹⁾	16.13 ± 6.56 ⁽¹²⁾	

Genotype survival rate (續)	氣虛證 (mean±SD)	無氣虛 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.476 _(20/12)	0.750 _(6/2)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.625 _(5/3)	0.750 _(3/1)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.591 _(13/9)	0.714 _(5/2)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.429 _(12/16)	0.800 _(4/1)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.619 _(13/8)	0.750 _(3/1)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.333 _(4/8)	0.800 _(4/1)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.471 _(8/9)	0.667 _(2/1)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(25/25)	0.750 _(9/3)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.286 _(2/5)	0.000 _(0/1)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.535 _(23/20)	0.818 _(9/2)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.519 _(14/13)	0.833 _(5/1)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.478 _(11/12)	0.667 _(4/2)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.538 _(7/6)	0.667 _(2/1)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 _(17/17)	0.778 _(7/2)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.333 _(1/2)	-	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 12. 中醫證型「血虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	血虛證 (mean±SD)	無血虛 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	1/4	34/24	
Age (yr)	70.60 ± 13.98 ⁽⁵⁾ ²	74.66 ± 12.46 ⁽⁵⁸⁾	
Weight (kg)	55.80 ± 11.24 ⁽⁵⁾	53.89 ± 9.17 ⁽⁵⁸⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	5/0	46/12	<0.001
Outcome (n, non-survival/ survival)	2/3	26/32	
Survival day (day)	3.50 ± 2.50⁽²⁾	13.65 ± 13.79⁽²⁶⁾	<0.05
APACHE II Score	38.20 ± 4.31⁽⁵⁾	31.31 ± 7.28⁽⁵⁸⁾	<0.05
CV factor	3.40 ± 0.49 ⁽⁵⁾	2.83 ± 1.21 ⁽⁵⁸⁾	
IL-6 (pg/ml)	690.15 ± 461.861⁽³⁾	2709.55 ± 4316.26⁽⁵⁶⁾	<0.01
IL-10 (pg/ml)	230.58 ± 168.61 ⁽⁵⁾	327.39 ± 512.50 ⁽⁵⁸⁾	
氣分熱 (%)	80 ⁽⁴⁾	71 ⁽⁴¹⁾	
營分熱 (%)	40 ⁽⁵⁾	48 ⁽²⁸⁾	
血分熱 (%)	60 ⁽³⁾	28 ⁽¹⁶⁾	
氣虛 (%)	100⁽⁵⁾	79⁽⁴⁶⁾	<0.001
陰虛 (%)	0⁽⁰⁾	7⁽⁴⁾	<0.05
陽虛 (%)	40 ⁽²⁾	53 ⁽³¹⁾	
White blood cell (U/ul)	23112.00 ± 8343.65 ⁽⁵⁾	19353.62 ± 10358.32 ⁽⁵⁸⁾	
Hemoglobin (g/dl)	9.16 ± 1.43 ⁽⁵⁾	10.83 ± 2.16 ⁽⁵⁸⁾	
Platelite (1000 U/ul)	326.00 ± 126.57 ⁽⁵⁾	262.93 ± 144.32 ⁽⁵⁷⁾	
GOT (U/l)	52.33 ± 22.40 ⁽³⁾	73.36 ± 42.29 ⁽³³⁾	
GPT (U/l)	21.00 ± 9.82 ⁽⁴⁾	42.29 ± 33.51 ⁽⁴²⁾	
BUN (mg/dl)	37.67 ± 3.09⁽³⁾	61.96 ± 36.74⁽⁴⁷⁾	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.92 ± 0.65 ⁽⁵⁾	2.88 ± 2.88 ⁽⁵⁸⁾	
pH	7.21 ± 0.06⁽⁵⁾	7.34 ± 0.15⁽⁵⁶⁾	<0.01
pCO ₂	24.80 ± 9.15 ⁽⁵⁾	33.29 ± 18.54 ⁽⁵⁶⁾	
pO ₂	69.32 ± 37.45 ⁽⁵⁾	101.52 ± 52.43 ⁽⁵⁶⁾	
HCO ₃	12.84 ± 6.06 ⁽⁵⁾	17.05 ± 5.91 ⁽⁵⁶⁾	

Genotype survival rate (續)	血虛證 (mean±SD)	無血虛 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(2/2)	0.522 ^(24/22)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(1/0)	0.636 ^(7/4)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.000 ^(0/2)	0.667 ^(18/9)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(3/0)	0.433 ^(13/17)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500^(2/2)	0.667^(14/7)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	1.000^(1/0)	0.438^(7/9)	<0.05
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	-	0.500^(10/10)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.600 ^(3/2)	0.544 ^(31/26)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(1/0)	0.143 ^(1/6)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(2/2)	0.600 ^(30/20)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.667 ^(2/10)	0.567 ^(17/13)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(1/1)	0.519 ^(14/13)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.000 ^(0/1)	0.600 ^(9/6)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.750 ^(3/1)	0.538 ^(21/18)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	-	0.333 ^(1/2)	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 13. 中醫證型「陰虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	陰虛證 (mean±SD)	無陰虛 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	3/1	32/27	
Age (yr)	82.50 ± 2.69 ⁽⁴⁾ ²	73.78 ± 12.86 ⁽⁵⁹⁾	<0.01
Weight (kg)	52.75 ± 5.93 ⁽⁴⁾	54.13 ± 9.45 ⁽⁵⁹⁾	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	3/1	48/11	
Outcome (n, non-survival/ survival)	1/3	27/32	
Survival day (day)	15.00 ± 0.00 ⁽¹⁾	12.85 ± 13.80 ⁽²⁷⁾	
APACHE II Score	30.00 ± 5.52 ⁽⁴⁾	31.98 ± 7.42 ⁽⁵⁹⁾	
CV factor	2.75 ± 1.09 ⁽⁴⁾	2.88 ± 1.18 ⁽⁵⁹⁾	
TNF-α (pg/ml)	33.32 ± 17.56 ⁽⁴⁾	58.37 ± 58.54 ⁽³⁶⁾	
IL-6 (pg/ml)	3141.70 ± 4887.62 ⁽⁴⁾	2567.97 ± 4175.15 ⁽⁵⁵⁾	
IL-8 (pg/ml)	353.78 ± 287.43 ⁽⁴⁾	593.70 ± 920.27 ⁽³⁶⁾	
IL-10 (pg/ml)	264.81 ± 192.46 ⁽⁴⁾	323.43 ± 508.54 ⁽⁵⁹⁾	
IL-18 (pg/ml)	542.18 ± 393.09 ⁽⁴⁾	715.80 ± 356.19 ⁽³⁶⁾	
氣分熱 (%)	75 ⁽³⁾	71 ⁽⁴²⁾	
營分熱 (%)	25 ⁽¹⁾	49 ⁽²⁹⁾	
血分熱 (%)	0 (0)	32 (19)	<0.0001
氣虛 (%)	50 ⁽²⁾	83 ⁽⁴⁹⁾	
血虛 (%)	0 (0)	8 (5)	<0.05
陽虛 (%)	50 ⁽²⁾	53 ⁽³¹⁾	
White blood cell (U/ul)	14317.50 ± 7468.60 ⁽⁴⁾	20013.56 ± 10326.48 ⁽⁵⁹⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.80 ± 1.31 ⁽⁴⁾	10.69 ± 2.20 ⁽⁵⁹⁾	
Platelate (1000 U/ul)	272.75 ± 143.49 ⁽⁴⁾	267.69 ± 144.02 ⁽⁵⁸⁾	
GOT (U/l)	52.00 ± 0.00 (1)	72.17 ± 57.71 (35)	<0.0001
GPT (U/l)	28.00 ± 0.00 (1)	40.71 ± 33.01 (45)	<0.0001
BUN (mg/dl)	58.00 ± 37.84 ⁽⁴⁾	60.72 ± 35.93 ⁽⁴⁶⁾	
Creatinine (mg/dl)	1.85 ± 0.85 ⁽⁴⁾	2.87 ± 2.85 ⁽⁵⁹⁾	
pH	7.46 ± 0.13 ⁽⁴⁾	7.32 ± 0.15 ⁽⁵⁷⁾	
pCO₂	22.25 ± 4.87 (4)	33.32 ± 18.47 (57)	<0.05
pO ₂	126.50 ± 83.20 ⁽⁴⁾	96.94 ± 48.62 ⁽⁵⁷⁾	
HCO ₃	15.50 ± 4.72 ⁽⁴⁾	16.79 ± 6.11 ⁽⁵⁷⁾	

Genotype survival rate (續)	陰虛證 (mean±SD)	無陰虛 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.750 ^(3/1)	0.500 ^(23/23)	<0.001
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	-	0.667 ^(8/4)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(1/1)	0.630 ^(17/10)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(2/0)	0.452 ^(14/17)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(1/0)	0.625 ^(15/9)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.500 ^(1/1)	0.467 ^(7/8)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(1/0)	0.474 ^(9/10)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.750 ^(3/1)	0.534 ^(31/27)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(1/0)	0.143 ^(1/6)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.667 ^(2/1)	0.588 ^(30/21)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	-	0.576 ^(19/14)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	1.000 ^(3/1)	0.480 ^(12/13)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	-	0.563 ^(9/7)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.750 ^(3/1)	0.538 ^(21/18)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	-	0.333 ^(1/2)	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 14. 中醫證型「陽虛」與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性

Clinical observation parameters	Diagnosis ¹		p value ³
	陽虛證 (mean±SD)	無陽虛 (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	17/16	18/12	
Age (yr)	78.67 ± 10.78 (33) ²	69.57 ± 12.82 (30)	<0.01
Weight (kg)	54.04 ± 9.31 (33)	54.05 ± 9.24 (30)	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	29/4	22/8	
Outcome (n, non-survival/ survival)	23/10	5/25	<0.0001
Survival day (day)	12.96 ± 14.41 (23)	12.80 ± 8.57 (5)	
APACHE II Score	32.79 ± 7.52 (33)	30.83 ± 6.96 (30)	
CV factor	3.09 ± 1.00 (33)	2.63 ± 1.30 (30)	
TNF-α (pg/ml)	48.52 ± 38.00 (23)	65.79 ± 73.06 (17)	
IL-6 (pg/ml)	3566.99 ± 4944.75 (30)	1613.63 ± 3027.21 (29)	
IL-8 (pg/ml)	513.58 ± 775.92 (23)	645.64 ± 1000.24 (17)	
IL-10 (pg/ml)	391.80 ± 555.00 (33)	240.42 ± 403.91 (30)	
IL-18 (pg/ml)	682.40 ± 316.46 (23)	720.14 ± 418.45 (17)	
氣分熱 (%)	67 (22)	77 (23)	
營分熱 (%)	55 (18)	40 (12)	
血分熱 (%)	33 (11)	27 (8)	
氣虛 (%)	100 (33)	60 (18)	<0.0001
血虛 (%)	6 (2)	10 (3)	
陰虛 (%)	6 (2)	7 (2)	
White blood cell (U/ul)	19253.33 ± 9152.37 (33)	20090.33 ± 11344.47 (30)	
Hemoglobin (g/dl)	10.95 ± 2.41 (33)	10.43 ± 1.79 (30)	
Platelite (1000 U/ul)	243.84 ± 138.33 (32)	293.80 ± 145.43 (30)	
GOT (U/l)	65.68 ± 47.29 (19)	78.24 ± 65.56 (17)	
GPT (U/l)	41.27 ± 29.94 (22)	39.67 ± 35.03 (24)	
BUN (mg/dl)	67.64 ± 41.26 (25)	53.36 ± 28.32 (25)	
Creatinine (mg/dl)	2.60 ± 2.07 (33)	3.02 ± 3.38 (30)	
pH	7.30 ± 0.15 (32)	7.37 ± 0.14 (29)	
pCO ₂	36.56 ± 22.30 (32)	28.21 ± 10.20 (29)	
pO ₂	97.49 ± 52.66 (32)	100.41 ± 51.47 (29)	
HCO ₃	16.58 ± 6.32 (32)	16.84 ± 5.70 (29)	

Genotype survival rate (續)	陽虛證 (mean±SD)	無陽虛 (mean±SD)	p value ³
TNF-α -308 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.310 ^(9/20)	0.810 ^(17/4)	
TNF-α -308 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.250 ^(1/3)	0.875 ^(7/1)	
IL-6 -174 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.250 ^(3/9)	0.882 ^(15/2)	
IL-6 -174 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.333 ^(7/14)	0.750 ^(9/3)	
IL-6 -572 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.273 ^(3/8)	0.929 ^(13/1)	
IL-6 -572 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.200 ^(2/8)	0.857 ^(6/1)	
IL-6 -572 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.417 ^(5/7)	0.625 ^(5/3)	
IL-6 -596 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.303 ^(10/23)	0.828 ^(24/5)	
IL-10 -1082 GA survival rate (survival/ non-survival)	0.167 ^(1/5)	0.500 ^(1/1)	
IL-10 -1082 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.333 ^(9/18)	0.852 ^(23/4)	
IL-18 -137 GG survival rate (survival/ non-survival)	0.250 ^(4/12)	0.882 ^(15/2)	
IL-18 -137 GC survival rate (survival/ non-survival)	0.353 ^(6/11)	0.750 ^(9/3)	
IL-18 -607 CC survival rate (survival/ non-survival)	0.250 ^(2/6)	0.875 ^(7/1)	
IL-18 -607 CA survival rate (survival/ non-survival)	0.318 ^(7/15)	0.810 ^(17/4)	
IL-18 -607 AA survival rate (survival/ non-survival)	0.333 ^(1/2)	-	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

四、基因型與臨床觀察指標相關性分析

表 15. TNF- α (-308) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹		p value ³
	GG (mean \pm SD)	GA (mean \pm SD)	
Sex (n, male/ female)	28/22	7/5	
Age (yr)	77.02 \pm 11.42 ⁽⁵⁰⁾ ²	69.33 \pm 15.91 ⁽¹²⁾	
Weight (kg)	54.26 \pm 9.13 ⁽⁵⁰⁾	57.67 \pm 9.01 ⁽¹²⁾	
Diagnosis(n, septic shock/ severe sepsis)	40/10	11/1	
Outcome (n, non-survival/ survival)	24/26	4/8	
Survival day (day)	14.08 \pm 14.24 ⁽²⁴⁾	6.00 \pm 3.74 ⁽⁴⁾	<0.05
APACHE II Score	32.62 \pm 7.18 ⁽⁵⁰⁾	31.33 \pm 7.90 ⁽¹²⁾	
CV factor	2.88 \pm 1.20 ⁽⁵⁰⁾	3.08 \pm 1.04 ⁽¹²⁾	
TNF- α (pg/ml)	51.92 \pm 56.90 ⁽³³⁾	74.44 \pm 49.41 ⁽⁷⁾	
IL-6 (pg/ml)	2307.91 \pm 4009.13 ⁽⁴⁷⁾	4121.24 \pm 4796.03 ⁽¹¹⁾	
IL-10 (pg/ml)	307.87 \pm 486.26 ⁽⁵⁰⁾	395.67 \pm 522.40 ⁽¹²⁾	
氣分熱 (%)	72 ⁽³⁶⁾	75 ⁽⁹⁾	
營分熱 (%)	50 ⁽²⁵⁾	42 ⁽⁵⁾	
嘔分熱 (%)	30 ⁽¹⁵⁾	33 ⁽⁴⁾	
氣虛 (%)	86 ⁽⁴³⁾	67 ⁽⁸⁾	
嘔虛 (%)	8 ⁽⁴⁾	8 ⁽¹⁾	
陰虛 (%)	8 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁰⁾	<0.05
陽虛 (%)	58 ⁽²⁹⁾	33 ⁽⁴⁾	
White blood cell (U/ul)	20513.80 \pm 10848.49 ⁽⁵⁰⁾	17698.33 \pm 6936.89 ⁽¹²⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.78 \pm 2.13 ⁽⁵⁰⁾	11.25 \pm 2.16 ⁽¹²⁾	
Platelet (1000 U/ul)	265.73 \pm 145.93 ⁽⁴⁹⁾	299.67 \pm 130.98 ⁽¹²⁾	
GOT (U/l)	77.75 \pm 60.03 ⁽²⁸⁾	50.13 \pm 37.63 ⁽⁸⁾	
GPT (U/l)	44.60 \pm 33.45 ⁽³⁵⁾	27.18 \pm 26.10 ⁽¹¹⁾	
BUN (mg/dl)	60.85 \pm 38.28 ⁽⁴¹⁾	58.89 \pm 23.66 ⁽⁹⁾	
Creatinine (mg/dl)	2.51 \pm 1.89 ⁽⁵⁰⁾	4.23 \pm 4.79 ⁽¹²⁾	
pH	7.49 \pm 0.15 ⁽⁴⁸⁾	7.31 \pm 0.14 ⁽¹²⁾	
pCO2	32.56 \pm 19.04 ⁽⁴⁸⁾	35.42 \pm 13.25 ⁽¹²⁾	
pO2	105.66 \pm 55.26 ⁽⁴⁸⁾	80.00 \pm 29.94 ⁽¹²⁾	
HCO3	16.86 \pm 5.88 ⁽⁴⁸⁾	17.48 \pm 6.59 ⁽¹²⁾	

¹mean \pm standard error.

²number of patients.

表 16. IL-6 (-572) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹			p value ³
	GG (mean±SD)	GC (mean±SD)	CC (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	9/16	11/6	14/6	<0.05
Age (yr)	73.76 ± 13.23 ² ₍₂₅₎	78.00 ± 11.01 ₍₁₇₎	72.35 ± 12.74 ₍₂₀₎	
Weight (kg)	52.55 ± 8.78 ₍₂₅₎	57.53 ± 11.32 ₍₁₇₎	52.70 ± 7.04 ₍₂₀₎	
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	19/6	15/2	17/3	
Outcome (n, non-survival/ survival)	9/16	9/8	10/10	
Survival day (day)	12.78 ± 11.51 ₍₉₎	14.11 ± 14.49 ₍₉₎	12.00 ± 14.30 ₍₁₀₎	
APACHE II Score	31.68 ± 7.19 ₍₂₅₎	30.53 ± 6.95 ₍₁₇₎	33.35 ± 7.70 ₍₂₀₎	
CV factor	2.72 ± 1.34 ₍₂₅₎	3.18 ± 0.38 ₍₁₇₎	2.95 ± 1.20 ₍₂₀₎	
IL-6 (pg/ml)	890.63 ± 2425.55 ₍₂₁₎	4054.90 ± 5022.83 ₍₁₇₎	3290.90 ± 4422.38 ₍₂₀₎	
IL-10 (pg/ml)	231.26 ± 503.16 ₍₂₅₎	362.87 ± 486.31 ₍₁₇₎	406.82 ± 480.64 ₍₂₀₎	
氣分熱 (%)	84 ₍₂₁₎	65 ₍₁₁₎	60 ₍₁₂₎	
營分熱 (%)	56 ₍₁₄₎	47 ₍₈₎	40 ₍₈₎	
血分熱 (%)	40 ₍₁₀₎	29 ₍₅₎	20 ₍₄₎	
氣虛 (%)	84 ₍₂₁₎	71 ₍₁₂₎	85 ₍₁₇₎	
血虛 (%)	16 ₍₄₎	6 ₍₁₎	0 ₍₀₎	
陰虛 (%)	4 ₍₁₎	12 ₍₂₎	5 ₍₁₎	
陽虛 (%)	44 ₍₁₁₎	59 ₍₁₀₎	60 ₍₁₂₎	
White blood cell (U/ul)	19048.00 ± 6808.88 ₍₂₅₎	21474.12 ± 9010.68 ₍₁₇₎	18165.50 ± 13775.67 ₍₂₀₎	
Hemoglobin (g/dl)	9.96 ± 1.64 ₍₂₅₎	11.53 ± 2.18 ₍₁₇₎	10.96 ± 2.42 ₍₂₀₎	
Platelet (1000 U/ul)	284.79 ± 137.70 ₍₂₄₎	301.00 ± 180.52 ₍₁₇₎	211.20 ± 88.53 ₍₂₀₎	
GOT (U/l)	73.56 ± 65.11 ₍₉₎	47.25 ± 27.96 ₍₁₂₎	89.93 ± 61.78 ₍₁₅₎	
GPT (U/l)	40.16 ± 32.13 ₍₁₉₎	30.40 ± 25.74 ₍₁₀₎	48.00 ± 36.05 ₍₁₆₎	
BUN (mg/dl)	62.14 ± 30.33 ₍₁₄₎	60.38 ± 41.36 ₍₁₆₎	61.11 ± 35.38 ₍₁₉₎	
Creatinine (mg/dl)	2.68 ± 2.15 ₍₂₅₎	3.12 ± 4.13 ₍₁₇₎	2.79 ± 1.93 ₍₂₀₎	
pH	7.34 ± 0.16 ₍₂₃₎	7.32 ± 0.15 ₍₁₇₎	7.34 ± 0.13 ₍₂₀₎	
pCO2	32.13 ± 19.33 ₍₂₃₎	32.00 ± 19.51 ₍₁₇₎	33.20 ± 15.57 ₍₂₀₎	
pO2	108.98 ± 59.17 ₍₂₃₎	90.06 ± 44.26 ₍₁₇₎	96.90 ± 48.12 ₍₂₀₎	
HCO3	16.72 ± 6.25 ₍₂₃₎	16.62 ± 5.98 ₍₁₇₎	16.65 ± 5.95 ₍₂₀₎	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 17. IL-6 (-174) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹		p value ³
	GG (mean±SD)	GC (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	11 / 18	23 / 10	<0.05
Age (yr)	72.41 ± 11.33 ⁽²⁹⁾ ²	76.27 ± 13.53 ⁽³³⁾	
Weight (kg)	53.84 ± 8.90 ⁽²⁹⁾	54.07 ± 9.69 ⁽³³⁾	
Diagnosis(n, septic shock/ severe sepsis)	21/8	30/3	
Outcome (n, non-survival/ survival)	11/18	17/16	
Survival day (day)	16.73 ± 15.76 ⁽¹¹⁾	10.47 ± 11.25 ⁽¹⁷⁾	
APACHE II Score	30.93 ± 7.70 ⁽²⁹⁾	32.76 ± 6.97 ⁽³³⁾	
CV factor	2.72 ± 1.39 ⁽²⁹⁾	3.09 ± 0.79 ⁽³³⁾	
TNF-α (pg/ml)	48.47 ± 46.14 ⁽¹²⁾	59.03 ± 59.87 ⁽²⁸⁾	
IL-6 (pg/ml)	1921.43 ± 3654.35 ⁽²⁶⁾	3234.29 ± 4604.43 ⁽³²⁾	
IL-8 (pg/ml)	633.11 ± 960.23 ⁽¹²⁾	542.53 ± 842.88 ⁽²⁸⁾	
IL-10 (pg/ml)	290.32 ± 509.98 ⁽²⁹⁾	353.57 ± 484.42 ⁽³³⁾	
IL-18 (pg/ml)	801.13 ± 418.05 ⁽¹²⁾	654.43 ± 328.20 ⁽²⁸⁾	
氣分熱 (%)	72 ⁽²¹⁾	70 ⁽²³⁾	
營分熱 (%)	38 ⁽¹¹⁾	58 ⁽¹⁹⁾	
血分熱 (%)	31 ⁽⁹⁾	30 ⁽¹⁰⁾	
氣虛 (%)	76 ⁽²²⁾	85 ⁽²⁸⁾	
血虛 (%)	7 ⁽²⁾	9 ⁽³⁾	
陰虛 (%)	7 ⁽²⁾	6 ⁽²⁾	
陽虛 (%)	41 ⁽¹²⁾	64 ⁽²¹⁾	
White blood cell (U/ul)	21147.93 ± 11547.35 ⁽²⁹⁾	17917.58 ± 8551.74 ⁽³³⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.49 ± 2.11 ⁽²⁹⁾	10.91 ± 2.21 ⁽³³⁾	
Platelet (1000 U/ul)	296.32 ± 152.72 ⁽²⁸⁾	238.76 ± 129.32 ⁽³³⁾	
GOT (U/l)	57.44 ± 53.84 ⁽¹⁶⁾	82.95 ± 56.92 ⁽²⁰⁾	
GPT (U/l)	34.64 ± 31.31 ⁽²²⁾	44.71 ± 33.47 ⁽²⁴⁾	
BUN (mg/dl)	60.47 ± 29.77 ⁽¹⁹⁾	59.61 ± 39.67 ⁽³¹⁾	
Creatinine (mg/dl)	3.10 ± 3.51 ⁽²⁹⁾	2.61 ± 1.92 ⁽³³⁾	
pH	7.34 ± 0.15 ⁽²⁷⁾	7.33 ± 0.15 ⁽³³⁾	
pCO2	31.52 ± 17.42 ⁽²⁷⁾	33.21 ± 18.82 ⁽³³⁾	
pO2	91.50 ± 46.96 ⁽²⁷⁾	106.21 ± 55.35 ⁽³³⁾	
HCO3	16.50 ± 6.00 ⁽²⁷⁾	16.81 ± 6.14 ⁽³³⁾	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 18. IL-10 (-1082) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹		p value ³
	GA (mean±SD)	AA (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	6/2	28/26	
Age (yr)	78.25 ± 9.96 ⁽⁸⁾ ²	73.91 ± 12.96 ⁽⁵⁴⁾	
Weight (kg)	54.25 ± 7.26 ⁽⁸⁾	53.92 ± 9.60 ⁽⁵⁴⁾	
Diagnosis(n, septic shock/ severe sepsis)	7/1	44/10	
Outcome (n, non-survival/ survival)	6/2	22/32	
Survival day (day)	19.33 ± 15.04 ⁽⁶⁾	11.18 ± 12.57 ⁽²²⁾	
APACHE II Score	37.13 ± 4.54⁽⁸⁾	31.13 ± 7.40⁽⁵⁴⁾	<0.05
CV factor	3.00 ± 0.87 ⁽⁸⁾	2.91 ± 1.16 ⁽⁵⁴⁾	
TNF-α (pg/ml)	68.36 ± 51.51 ⁽⁷⁾	54.27 ± 57.16 ⁽³³⁾	
IL-6 (pg/ml)	3566.72 ± 4809.32 ⁽⁸⁾	2498.41 ± 4141.14 ⁽⁵⁰⁾	
IL-8 (pg/ml)	989.56 ± 1223.19 ⁽⁷⁾	480.65 ± 759.92 ⁽³³⁾	
IL-10 (pg/ml)	471.07 ± 495.21 ⁽⁸⁾	302.19 ± 494.18 ⁽⁵⁴⁾	
IL-18 (pg/ml)	830.95 ± 363.35 ⁽⁷⁾	670.33 ± 357.63 ⁽³³⁾	
氣分熱 (%)	88 ⁽⁷⁾	69 ⁽³⁷⁾	
營分熱 (%)	75 ⁽⁶⁾	44 ⁽²⁴⁾	
血分熱 (%)	50 ⁽⁴⁾	28 ⁽¹⁵⁾	
氣虛 (%)	88 ⁽⁷⁾	80 ⁽⁴³⁾	
血虛 (%)	13 ⁽¹⁾	7 ⁽⁴⁾	
陰虛 (%)	13 ⁽¹⁾	6 ⁽³⁾	
陽虛 (%)	75 ⁽⁶⁾	50 ⁽²⁷⁾	
White blood cell (U/ul)	17025.00 ± 6674.72 ⁽⁸⁾	19784.63 ± 10568.87 ⁽⁵⁴⁾	
Hemoglobin (g/dl)	11.06 ± 2.57 ⁽⁸⁾	10.66 ± 2.10 ⁽⁵⁴⁾	
Platelete (1000 U/ul)	260.13 ± 149.71 ⁽⁸⁾	165.94 ± 142.46 ⁽⁵³⁾	
GOT (U/l)	60.00 ± 37.97 ⁽⁵⁾	73.48 ± 59.29 ⁽³¹⁾	
GPT (U/l)	25.67 ± 14.50 ⁽⁶⁾	42.03 ± 34.39 ⁽⁴⁰⁾	
BUN (mg/dl)	61.86 ± 38.14 ⁽⁷⁾	59.63 ± 35.82 ⁽⁴³⁾	
Creatinine (mg/dl)	3.76 ± 2.81 ⁽⁸⁾	2.70 ± 2.76 ⁽⁵⁴⁾	
pH	7.29 ± 0.18 ⁽⁸⁾	7.34 ± 0.14 ⁽⁵²⁾	
pCO2	28.38 ± 9.43 ⁽⁸⁾	33.08 ± 19.15 ⁽⁵²⁾	
pO2	104.25 ± 41.84 ⁽⁸⁾	98.88 ± 53.64 ⁽⁵²⁾	
HCO3	15.73 ± 5.04 ⁽⁸⁾	16.81 ± 6.21 ⁽⁵²⁾	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

表 19. IL-18 (-607) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹		
	CC (mean±SD)	CA (mean±SD)	AA (mean±SD)
Sex (n, male/ female)	7/9	24/19	3/0
Age (yr)	77.63 ± 9.85 ⁽¹⁶⁾ ²	72.74 ± 13.34 ⁽⁴³⁾	82.33 ± 10.34 ⁽³⁾
Weight (kg)	53.99 ± 7.62 ⁽¹⁶⁾	53.83 ± 10.00 ⁽⁴³⁾	55.67 ± 7.36 ⁽³⁾
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	11/5	37/6	3/0
Outcome (n, non-survival/ survival)	7/9	19/24	2/1
Survival day (day)	15.29 ± 15.54 ⁽⁷⁾	11.21 ± 12.71 ⁽¹⁹⁾	21.00 ± 9.00 ⁽²⁾
APACHE II Score	31.56 ± 7.79 ⁽¹⁶⁾	31.93 ± 7.42 ⁽⁴³⁾	33.33 ± 3.09 ⁽³⁾
CV factor	2.63 ± 1.45 ⁽¹⁶⁾	3.02 ± 1.00 ⁽⁴³⁾	3.00 ± 0.00 ⁽³⁾
TNF-α (pg/ml)	61.83 ± 58.31 ⁽⁵⁾	57.17 ± 57.57 ⁽³²⁾	31.98 ± 25.03 ⁽³⁾
IL-6 (pg/ml)	668.70 ± 1009.40 ⁽¹⁵⁾	3468.42 ± 4837.35 ⁽⁴⁰⁾	1562.39 ± 1812.28 ⁽³⁾
IL-8 (pg/ml)	145.47 ± 129.76 ⁽⁵⁾	672.54 ± 955.31 ⁽³²⁾	179.89 ± 120.70 ⁽³⁾
IL-10 (pg/ml)	251.08 ± 565.85 ⁽¹⁶⁾	365.65 ± 479.98 ⁽⁴³⁾	115.49 ± 97.73 ⁽³⁾
IL-18 (pg/ml)	858.31 ± 293.20 ⁽⁵⁾	667.41 ± 370.95 ⁽³²⁾	763.00 ± 310.71 ⁽³⁾
氣分熱 (%)	88 ⁽¹⁴⁾	65 ⁽²⁸⁾	67 ⁽²⁾
營分熱 (%)	63 ⁽¹⁰⁾	42 ⁽¹⁸⁾	67 ⁽²⁾
血分熱 (%)	44 ⁽⁷⁾	23 ⁽¹⁰⁾	67 ⁽²⁾
氣虛 (%)	81 ⁽¹³⁾	79 ⁽³⁴⁾	100 ⁽³⁾
血虛 (%)	6 ⁽¹⁾	9 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁰⁾
陰虛 (%)	0 ⁽⁰⁾	9 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁰⁾
陽虛 (%)	50 ⁽⁸⁾	51 ⁽²²⁾	100 ⁽³⁾
White blood cell (U/ul)	19273.75 ± 7288.83 ⁽¹⁶⁾	19850.93 ± 11217.94 ⁽⁴³⁾	14200.00 ± 5477.83 ⁽³⁾
Hemoglobin (g/dl)	10.47 ± 2.46 ⁽¹⁶⁾	10.75 ± 1.94 ⁽⁴³⁾	11.50 ± 3.24 ⁽³⁾
Platelet (1000 U/ul)	246.63 ± 112.72 ⁽¹⁶⁾	281.50 ± 153.12 ⁽⁴²⁾	135.67 ± 2.87 ⁽³⁾
GOT (U/l)	53.83 ± 38.79 ⁽⁶⁾	76.54 ± 61.20 ⁽²⁸⁾	56.00 ± 2.00 ⁽²⁾
GPT (U/l)	29.18 ± 11.87 ⁽¹¹⁾	44.00 ± 37.28 ⁽³³⁾	31.00 ± 17.00 ⁽²⁾
BUN (mg/dl)	73.50 ± 32.00 ⁽¹⁰⁾	56.81 ± 36.52 ⁽³⁷⁾	53.33 ± 35.80 ⁽³⁾
Creatinine (mg/dl)	3.19 ± 2.40 ⁽¹⁶⁾	2.68 ± 2.90 ⁽⁴³⁾	3.27 ± 2.88 ⁽³⁾
pH	7.30 ± 0.14 ⁽¹⁵⁾	7.35 ± 0.16 ⁽⁴²⁾	7.31 ± 0.05 ⁽³⁾
pCO2	30.53 ± 10.46 ⁽¹⁵⁾	32.52 ± 20.11 ⁽⁴²⁾	41.00 ± 18.46 ⁽³⁾
pO2	111.84 ± 61.72 ⁽¹⁵⁾	94.43 ± 47.78 ⁽⁴²⁾	110.67 ± 48.61 ⁽³⁾
HCO3	15.15 ± 4.14 ⁽¹⁵⁾	16.95 ± 6.33 ⁽⁴²⁾	20.33 ± 8.18 ⁽³⁾

¹ mean ± standard error. ² number of patients.

表 20. IL-18 (-137) 基因型與臨床觀察指標之相關性

Clinical observation parameters	Genotype ¹		p value ³
	GG (mean±SD)	GC (mean±SD)	
Sex (n, male/ female)	14/19	20/9	<0.05
Age (yr)	73.33 ± 11.57 ⁽³³⁾ ²	75.76 ± 13.76 ⁽²⁹⁾	
Weight (kg)	51.48 ± 8.22⁽³³⁾	56.79 ± 9.70⁽²⁹⁾	<0.05
Diagnosis (n, septic shock/ severe sepsis)	25/8	26/3	
Outcome (n, non-survival/ survival)	14/19	14/15	
Survival day (day)	13.21 ± 10.76 ⁽¹⁴⁾	12.64 ± 15.86 ⁽¹⁴⁾	
APACHE II Score	32.52 ± 7.47 ⁽³³⁾	31.21 ± 7.21 ⁽²⁹⁾	
CV factor	2.73 ± 1.29 ⁽³³⁾	3.14 ± 0.86 ⁽²⁹⁾	
TNF-α (pg/ml)	38.71 ± 27.38 ⁽¹⁴⁾	65.10 ± 65.06 ⁽²⁶⁾	
IL-6 (pg/ml)	1912.53 ± 3871.83 ⁽³⁰⁾	3431.38 ± 4500.86 ⁽²⁸⁾	
IL-8 (pg/ml)	500.74 ± 737.62 ⁽¹⁴⁾	606.84 ± 946.78 ⁽²⁶⁾	
IL-10 (pg/ml)	220.70 ± 403.34 ⁽³³⁾	441.51 ± 564.06 ⁽²⁹⁾	
IL-18 (pg/ml)	722.47 ± 315.17 ⁽¹⁴⁾	685.50 ± 386.84 ⁽²⁶⁾	
氣分熱 (%)	76 ⁽²⁵⁾	66 ⁽¹⁹⁾	
營分熱 (%)	55 ⁽¹⁸⁾	41 ⁽¹²⁾	
血分熱 (%)	33 ⁽¹¹⁾	28 ⁽⁸⁾	
氣虛 (%)	82 ⁽²⁷⁾	79 ⁽²³⁾	
血虛 (%)	9 ⁽³⁾	7 ⁽²⁾	
陰虛 (%)	0⁽⁰⁾	14⁽⁴⁾	<0.05
陽虛 (%)	48 ⁽¹⁶⁾	59 ⁽¹⁷⁾	
White blood cell (U/ul)	18908.79 ± 5712.31 ⁽³³⁾	20020.00 ± 13576.69 ⁽²⁹⁾	
Hemoglobin (g/dl)	10.75 ± 2.38 ⁽³³⁾	10.67 ± 1.90 ⁽²⁹⁾	
Platelite (1000 U/ul)	256.19 ± 123.33 ⁽³²⁾	275.10 ± 162.20 ⁽²⁹⁾	
GOT (U/l)	70.78 ± 63.98 ⁽¹⁸⁾	72.44 ± 49.03 ⁽¹⁸⁾	
GPT (U/l)	45.12 ± 37.62 ⁽²⁵⁾	33.67 ± 25.01 ⁽²¹⁾	
BUN (mg/dl)	73.23 ± 40.14⁽²²⁾	49.50 ± 29.07⁽²⁸⁾	<0.05
Creatinine (mg/dl)	2.75 ± 2.15 ⁽³³⁾	2.94 ± 3.37 ⁽²⁹⁾	
pH	7.34 ± 0.14 ⁽³¹⁾	7.32 ± 0.16 ⁽²⁹⁾	
pCO2	30.94 ± 11.70 ⁽³¹⁾	34.07 ± 23.15 ⁽²⁹⁾	
pO2	103.65 ± 56.17 ⁽³¹⁾	95.26 ± 47.34 ⁽²⁹⁾	
HCO3	17.24 ± 5.69 ⁽³¹⁾	16.06 ± 6.41 ⁽²⁹⁾	

¹ mean ± standard error.

² number of patients.

在上述初步的分析結果中發現：

一、以敗血症患者各基因之基因型與交替基因頻率分佈而言：

- (一) 在 TNF- α 基因 G-308A 的 GA 基因型患者其存活天數優於 GG 型 ($p < 0.05$)。
- (二) IL-6 基因 G-572C 的 GG 基因型患者其存活率優於 GC 及 CC 型，故知 G 交替基因有利存活。
- (三) IL-6 基因 G-174C 的 GG 基因型患者其存活天數以及存活率皆優於 GC 型。
- (四) IL-10 基因 G-1082A 的 AA 基因型患者其存活率優於 GA 型。

二、以敗血症患者各性狀與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性而言：

- (一) 女性患者在 IL-6 基因 G-174C、G-572C 及 IL-18 基因 G-137C 皆以攜帶 wild type 的 G 交替基因居多，基因變異多發生在男性患者上 ($p < 0.05$)。
- (二) 在死亡組患者出現陽虛的比例 (82%) 遠較存活組 (29%) 來得高 ($p < 0.0001$)。
- (三) 敗血性休克的患者 CV factor 遠較嚴重敗血症的患者高 ($p < 0.0001$)，顯示若被診斷有敗血性休克的患者心血管功能皆較差。
- (四) 血虛的患者存活天數遠較無血虛的患者短 ($p < 0.05$)、且血虛的患者在 IL-6 基因 G-572C 以攜帶 wild type 的 G 交替基因居多，C 交替基因變異多發生在無血虛的患者上 ($p < 0.05$)。
- (五) 陰虛的患者 GOT、GPT 及 pCO_2 皆遠較無陰虛的患者低 ($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.05$)，顯示陰虛的患者肝功能較差、且在本試驗收案對象中，陰虛的患者在 TNF- α 基因 G-308A 皆為 GG 基因型，A 交替基因變異僅發生在無陰虛的患者上 ($p < 0.001$)、在 IL-18 基因 G-137C 皆為 GC 基因型，顯示 C 交替基因變異僅發生在陰虛的患者上 ($p < 0.05$)。
- (六) 有氣分熱的患者與有營分熱、血分熱的患者之間與無氣分熱、無營分熱、無血分熱的患者之間相較之下顯得具有極高的相關性 ($p <$

0.0001);有氣虛的患者與有血虛、陽虛的患者之間與無氣虛、無血虛、無陽虛的患者之間相較之下顯得具有極高的相關性 ($p < 0.0001$)。

三、以敗血症患者各性狀與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性而言：

- (一) 嚴重敗血症或無陽虛之患者存活率分別遠較敗血性休克、陽虛之患者來得高 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$)。
- (二) 敗血性休克或無血虛之患者第一天血中 TNF- α 濃度分別遠較嚴重敗血症、血虛之患者來得高 ($p < 0.05$)。
- (三) 敗血性休克、死亡組患者或無血虛之患者第一天血中 IL-6 濃度分別遠較嚴重敗血症、存活組、血虛之患者來得高 ($p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.01$)。
- (四) 敗血性休克或為死亡組之患者其第一天血中 IL-10 濃度分別遠較嚴重敗血症、存活組的患者高 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.05$)。
- (五) 死亡組、有營分熱或血虛的患者 APACHE II Score 分別遠較存活組、無營分熱、無血虛的患者高 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。
- (六) 死亡組、無營分熱、無血虛的患者 BUN 分別遠較存活組、營分熱、血虛的患者高 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$)，顯示腎功能較差的患者較易死亡。
- (七) 死亡組、血虛的患者 pH 值分別遠較存活組、無血虛的患者低 ($p < 0.01$)。

四、在本試驗收案對象中，只有敗血性休克、或有氣虛、或無陰虛的患者才會出現血虛，嚴重敗血症、無氣虛、或陰虛的患者皆未出現血虛證 ($p < 0.05$)；在本試驗收案對象中，只有無血分熱或無血虛的患者才會出現陰虛，有血分熱或有血虛的患者皆未出現陰虛證 ($p < 0.05$)。

五、以敗血症患者各基因型與臨床觀察指標之相關性而言：

- (一) IL-10 基因 G-1082A 的 GA 基因型患者其 APACHE II Score 遠較 GG 基因

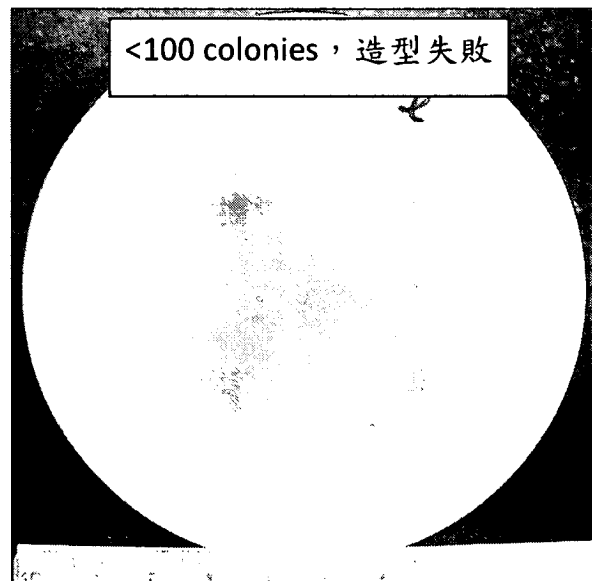
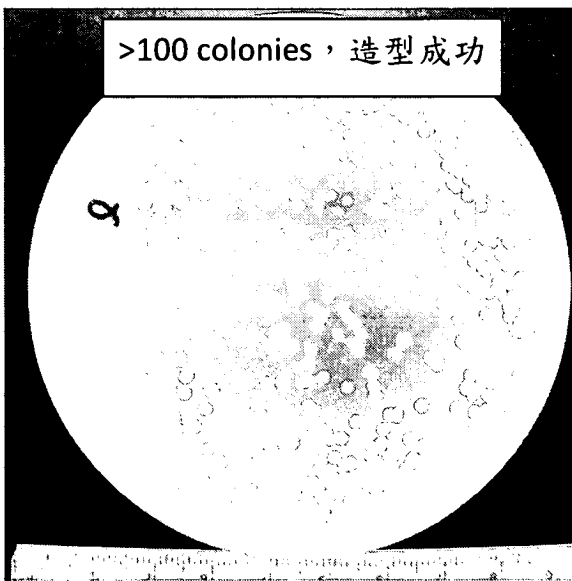
型來得高 ($p < 0.05$)。

- (二) IL-18 基因 G-137C 的 GG 基因型體重遠較 GC 基因型來得低 ($p < 0.05$)、GG 型患者的 BUN 則遠較 GC 基因型患者來得高 ($p < 0.05$)，顯示 wild type 的 G 交替基因與較差的腎功能有關。
- (三) 試驗結果同時顯示 IL-18 基因 C-607A、G-137C 之 wild type 皆為 IL-18 高轉錄表現量，交替基因變異皆為低轉錄表現量。

二、動物實驗結果

(一) 腹腔注射 *Klebsiella pneumoniae* 方式引發敗血症動物模型之建立。

我們將 10^8 cfu 注入大鼠腹腔，並在注射後 6 小時抽血 200 uL 塗盤確認造型結果。當生長之菌落數大於 100 colonies，視為造型成功；若小於 100 colonies，則造型失敗。



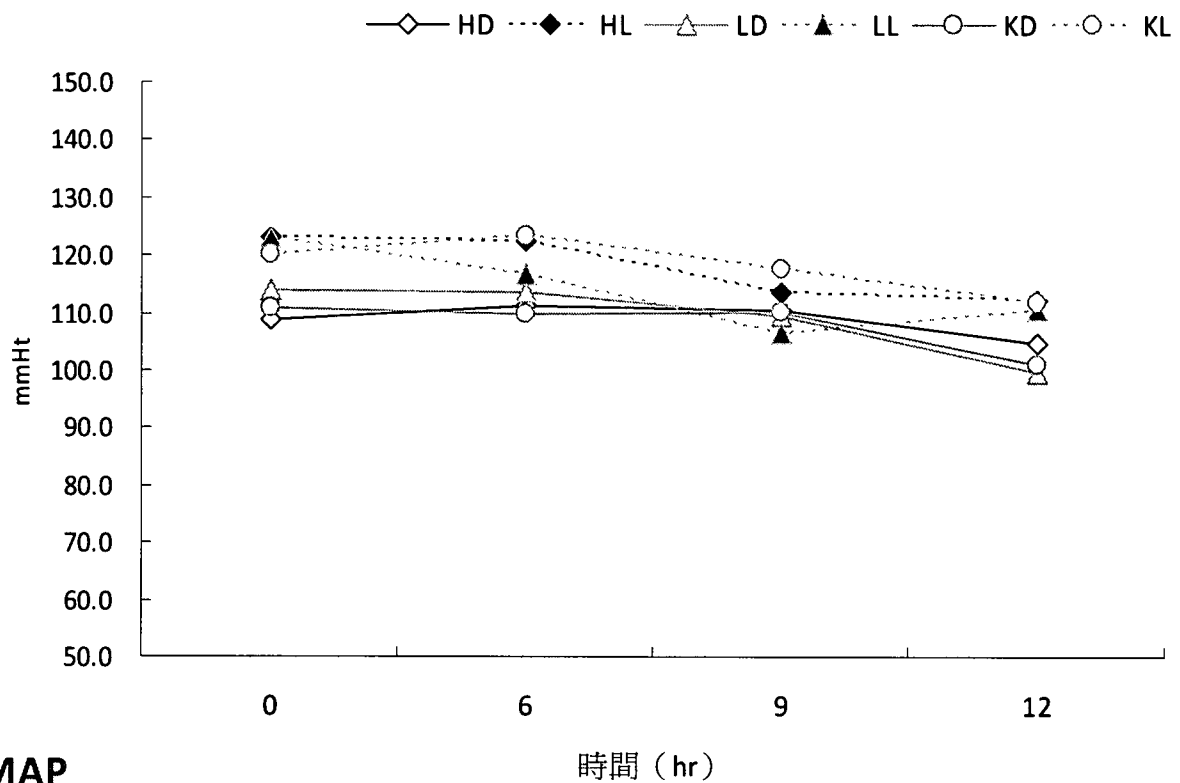
(二) 評估白虎湯對於 KP-induced Septic Rats 之治療效應

以下編號為 H 者，均在造型後六小時給予給予高劑量之白虎湯；編號為 L 者，則給予低劑量之白虎湯；編號為 K 者，則給予生理食鹽水。編號為 B 者，則是腹腔注射生理食鹽水之空白對照組。

結果顯示給予高劑量 (H)、低劑量 (L) 之白虎湯組之存活率與生理食鹽組 (K) 相較，並未有明顯的提升。

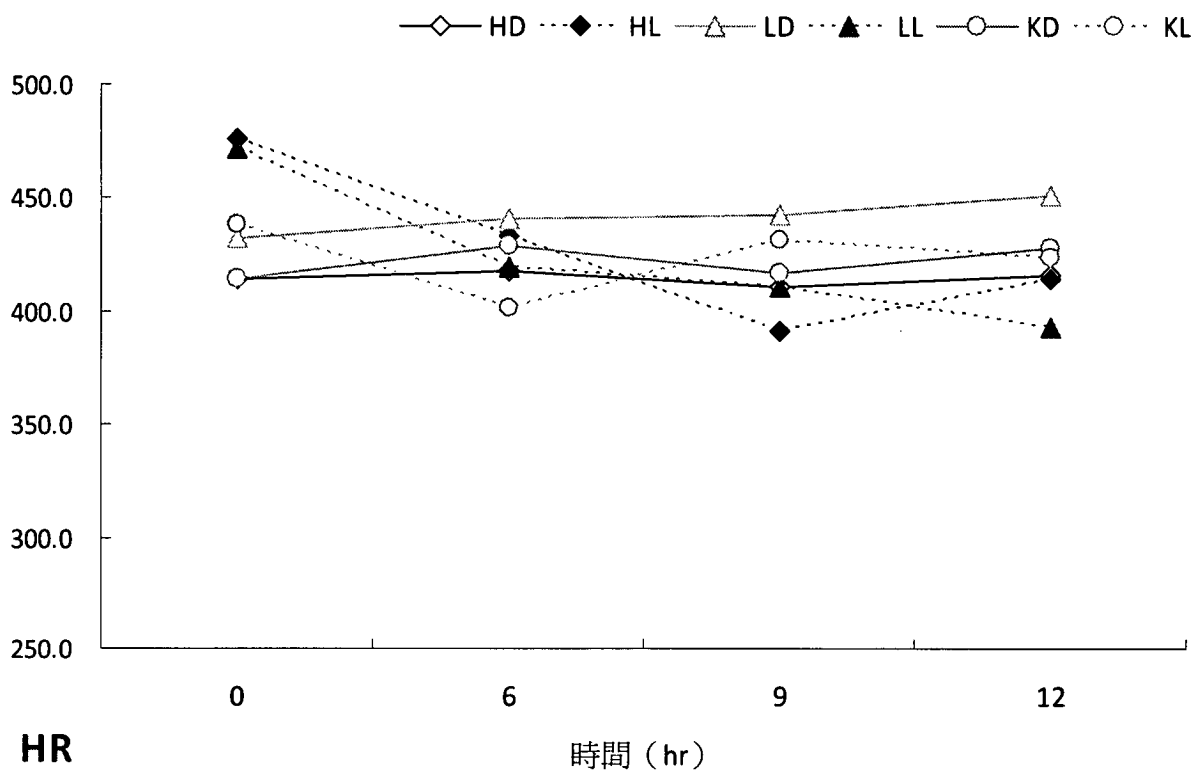
組別	造型成功隻數	存活隻數	存活率
高劑量組 (H)	9	4	44.4%
低劑量組 (L)	10	5	50.0%
生理食鹽水組 (K)	9	4	44.4%
空白對照組 (B)	7	7	100%

(三) 白虎湯對於 KP-induced 大鼠之血液動力學變化之影響



- HD：高劑量白虎湯組中死亡者，HL：高劑量白虎湯組中存活者
- LD：低劑量白虎湯組中死亡者，LL：低劑量白虎湯組中存活者
- KD：生理食鹽水組中死亡者，KL：生理食鹽水組中而存活者

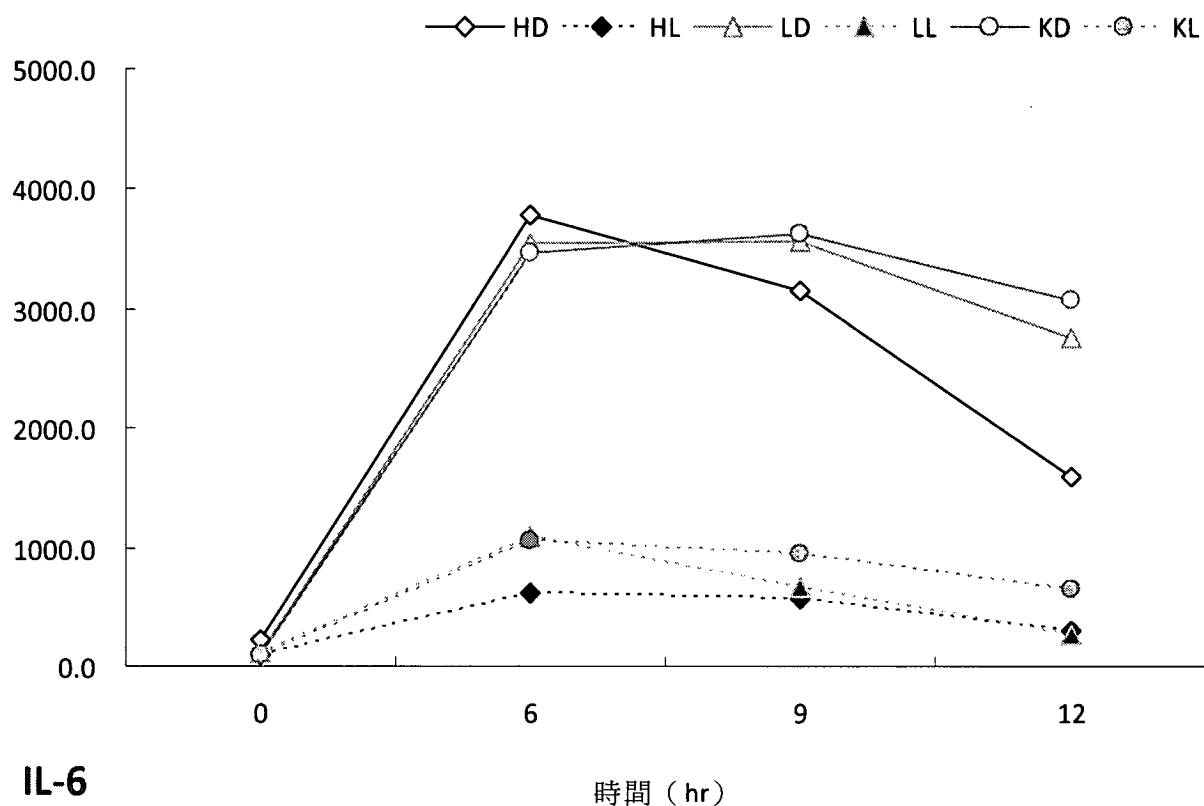
在注射 KP 菌造型後，各組的血壓在進行觀察的 12 小時內並無明顯的上升與下降，且各組間之血壓變化亦無明顯不同的趨勢。



- HD：高劑量白虎湯組中死亡者，HL：高劑量白虎湯組中存活者
- LD：低劑量白虎湯組中死亡者，LL：低劑量白虎湯組中存活者
- KD：生理食鹽水組中死亡者，KL：生理食鹽水組中而存活者

在注射 KP 菌造型後，各組的心跳在進行觀察的 12 小時內並無明顯的上升與下降，且各組間之心跳變化亦無明顯不同的趨勢。

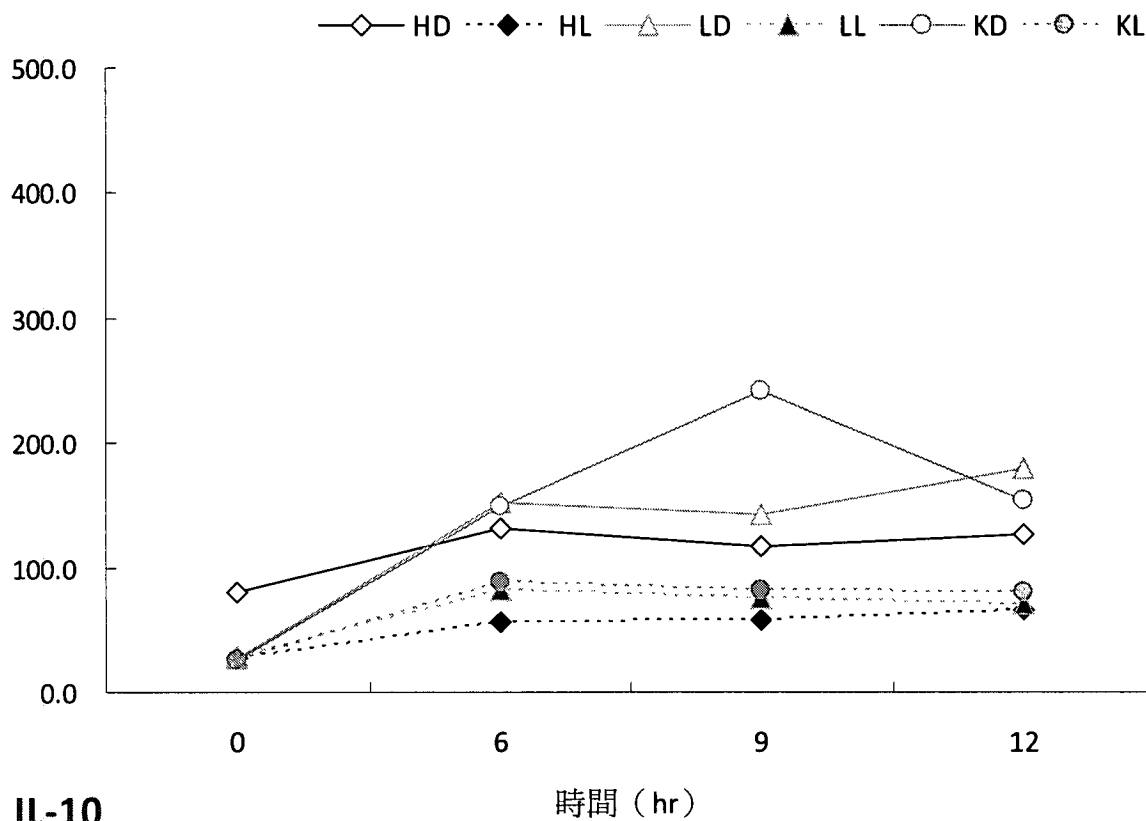
(四) 白虎湯對於 KP-induced 大鼠之細胞激素 IL-6 變化之影響



- HD：高劑量白虎湯組中死亡者，HL：高劑量白虎湯組中存活者
- LD：低劑量白虎湯組中死亡者，LL：低劑量白虎湯組中存活者
- KD：生理食鹽水組中死亡者，KL：生理食鹽水組中而存活者

相較於本研究團隊之前研究白虎湯治療 CLP 大鼠之 IL-6 變化趨勢，KP-induced 敗血症大鼠在給予白虎湯後，亦出現相同的趨勢：即給予白虎湯後，IL-6 的上升趨勢便開始下降，且高劑量組的下降趨勢更為明顯。

(四) 白虎湯對於 KP-induced 大鼠之細胞激素 IL-10 變化之影響



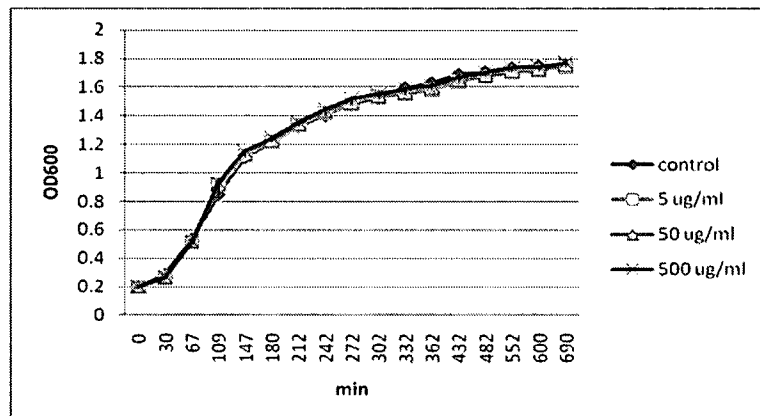
- HD：高劑量白虎湯組中死亡者，HL：高劑量白虎湯組中存活者
- LD：低劑量白虎湯組中死亡者，LL：低劑量白虎湯組中存活者
- KD：生理食鹽水組中死亡者，KL：生理食鹽水組中而存活者

相較於本研究團隊之前研究白虎湯治療 CLP 大鼠之 IL-10 變化趨勢，KP-induced 敗血症大鼠在給予白虎湯後，亦出現相同的趨勢：即給予白虎湯後，IL-10 的上升趨勢便開始下降，且高劑量組的下降趨勢更為明顯。

(四) 白虎湯對於 *Klebsiella pneumoniae* 菌的影響

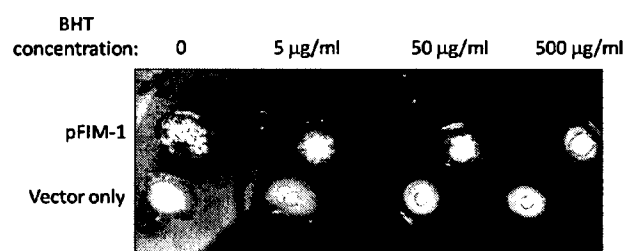
1. 白虎湯不會影響細菌的生長速率

我們分別測試克雷白氏肺炎桿菌在 5 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ 以及 500 $\mu\text{g/ml}$ 的白虎湯濃度下的生長曲線，發現無明顯的顯著差異，因此推測白虎湯並不會影響菌體的生長情形。



2. 白虎湯可抑制克雷白氏肺炎桿菌中第一型纖毛的功能

我們先將克雷白氏肺炎桿菌中第一型纖毛的基因組構築於可用阿拉伯糖(arabinose)誘導之載體上，命名為 pFIM-1，並且轉植於大腸桿菌中 (*E. coli* JM109)，利用加入 0.2% 的阿拉伯糖來誘導其第一型纖毛的表現，可以藉由酵母菌凝集實驗(yeast agglutination)來觀察其表現情形，之後進一步利用不同濃度的白虎湯來觀察是否第一型纖毛對於酵母菌凝集的功能會因為白虎湯的作用而消失，其實驗證明如下所示，其中發現隨著白虎湯的濃度增加，第一型纖毛的黏附能力會逐漸降低其能力表現，因此暗示著白虎湯的確可以減少克雷白氏肺炎桿菌對細胞黏附能力。



肆、討論

在本研究團隊之前的研究中曾同時觀察署立南投醫院加護病房 126 位敗血症患者其預後與致病菌之關連性，存活與死亡兩組患者的致病菌在種類及出現頻率上並無明顯差異。(見下表) 因此，在本年度的研究中，我們轉而嘗試尋找與敗血症患者預後之證型與預後表現相關之 SNP。

Pathogen	All (n=126)	Survivors (n=71)	Non-survivoers (n=55)
Gram negative	102	56	46
Klebsiella sp.	26	12	14
E coli	31	20	11
Pseudomonas aeruginosa	17	9	8
Acinetobactor sp.	10	6	4
Proteus mirabilis	12	7	5
Enterobactor sp.	3	1	2
Salmonella sp.	1	0	1
Hemophilus influenzae	1	1	0
Citrobactor	1	0	1
Gram positive	18	10	8
Staphylococcus	10	5	5
1.MSSA	1	1	0
2.MRSA	6	3	3
3.Staph.epidermitis	3	1	2
Enterococcus	4	2	2
Streptococcus sp.	4	3	1
Fungus	8	5	3
Candida	8	5	3

在本計畫之臨床觀察性研究中，截至 11 月底納入本研究觀察者計 95

位，排除因病情嚴重尚未完成完整記錄前轉院、昏迷（無法記錄）、死亡者。其中完成中醫證型評估及抽血者，目前已達 63 人，預計至 12 月可順利收案達 100 人，扣除無法完成完整之觀察者，有七成的收案完成率，即可達 70 人。目前完成以下基因組 DNA 檢測流程之樣本共 62 位。這與臨床研究收案之困難度一致。

初步的分析結果中發現 IL-6 基因 G-572C 的 GG 基因型患者其存活率優於 GC 及 CC 型，故知 G 交替基因有利存活。IL-6 基因 G-174C 的 GG 基因型患者其存活天數以及存活率皆優於 GC 型。IL-10 基因 G-1082A 的 AA 基因型患者其存活率優於 GA 型。似乎基因決定患者體質以及在疾病過程體質反應的確可能影響疾病之預後，這有待進一步更大樣本研究來證實。

以敗血症患者各性狀與臨床觀察指標、基因型存活率之相關性而言，女性患者在 IL-6 基因 G-174C、G-572C 及 IL-18 基因 G-137C 皆以攜帶 wild type 的 G 交替基因居多，基因變異多發生在男性患者上 ($p < 0.05$)。在死亡組患者出現陽虛的比例 (82%) 遠較存活組 (29%) 來得高 ($p < 0.0001$)。敗血性休克的患者 CV factor 遠較嚴重敗血症的患者高 ($p < 0.0001$)，顯示若被診斷有敗血性休克的患者心血管功能皆較差。在先前研究中，性別與陽虛正顯示對敗血症患者預後有很大的影響，本研究結果顯示這個結果也與基因之不同表現相關連。

以敗血症患者各性狀與臨床觀察指標、存活率之相關性而言，嚴重敗血症或無陽虛之患者存活率分別遠較敗血性休克、陽虛之患者來得高 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$)。敗血性休克或無血虛之患者第一天血中 TNF- α 濃度分別遠較嚴重敗血症、血虛之患者來得高 ($p < 0.05$)。敗血性休克或為死亡組之患者其第一天血中 IL-10 濃度分別遠較嚴重敗血症、存活組的患者高 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.05$)。這個結果與先前三年觀察研究一致，顯示中醫證型作為臨床指標之價值與高度之再現性結果。

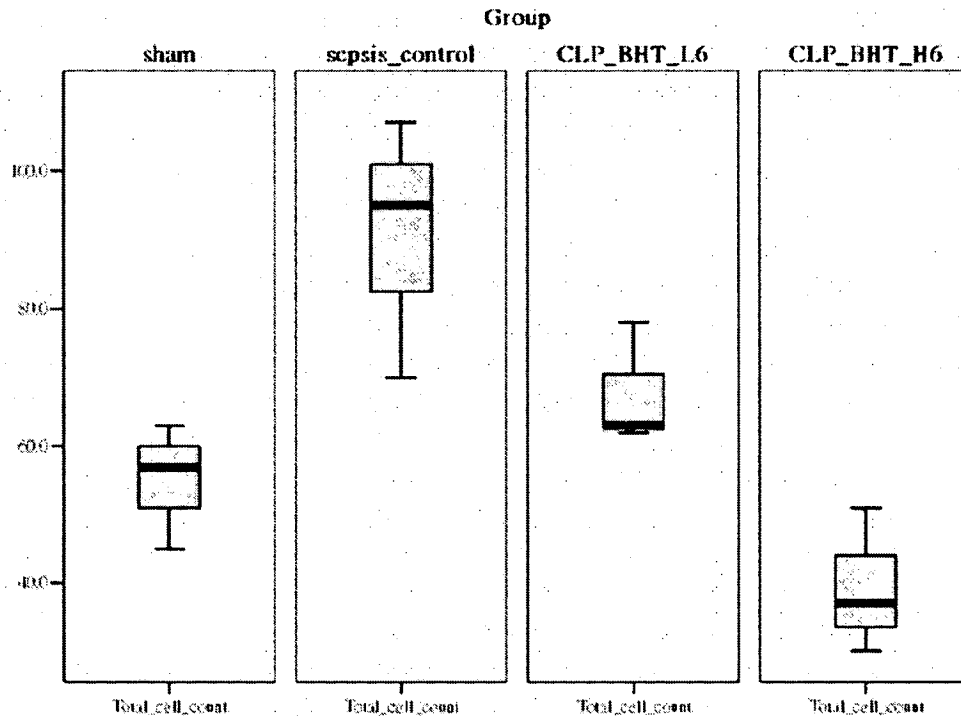
在動物實驗上，腹腔注射 *Klebsiella pneumoniae* 方式引發敗血症動物模型之建立中，我們將 10^8 cfu 注入大鼠腹腔，並在注射後 6 小時抽血 200 μ l 塗盤確認造型結果。當生長之菌落數大於 100 colonies，視為造型成功；若小於 100 colonies，則造型失敗。造型過程菌數量不足時，無法達到致死性嚴重敗血症，也無法作為驗證療效與預後之模型。

當菌量達到符合造型嚴重度之要求時，大鼠病理表現卻會立即產生嚴重難以逆轉之結果。我們評估白虎湯對於 KP-induced Septic Rats 之治療效應，結果顯示給予高劑量 (H)、低劑量 (L) 之白虎湯組之存活率與生理食鹽組

(K) 相較，並未有明顯的提升。這與中醫病理上邪毒過盛，體質影響因子就相對較弱，因此以體質調整之白虎湯似乎無法作為校正細胞激素反應，作為 KP 敗血症之主要治療依據，但相較於本研究團隊之前研究白虎湯治療 CLP 大鼠之 IL-6、IL-10 變化趨勢，KP-induced 敗血症大鼠在給予白虎湯後，亦出現相同的趨勢：即給予白虎湯後，IL-6、IL-10 的上升趨勢便開始下降，且高劑量組的下降趨勢更為明顯。因此仍可考慮將白虎湯做為西醫抗菌療法之輔助治療工具，合併西醫抗生素之治療效益值得未來進一步研究。而因病勢過於急猛，或許提早介入白虎湯以便更早扭轉細胞激素反應，也是值得進一步驗證其效益。此外，在敗血症模型的操作上，在手術造型前先以 KP 菌餵食大鼠，待大鼠腸胃道中之 KP 菌增加後，再以 CLP 造型引發敗血症，將可更貼近臨床實際狀況。

研究中我們也分別測試克雷白氏肺炎桿菌在 5 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ 以及 500 $\mu\text{g/ml}$ 的白虎湯濃度下的生長曲線，發現無明顯的顯著差異，因此推測白虎湯並不會影響菌體的生長情形。但將克雷白氏肺炎桿菌中第一型纖毛的基因組構築於可用阿拉伯糖 (arabinose) 誘導之載體上，命名為 pFIM-1，並且轉植於大腸桿菌中 (*E. coli* JM109)，利用加入 0.2% 的阿拉伯糖來誘導其第一型纖毛的表現，可以藉由酵母菌凝集實驗 (yeast agglutination) 來觀察其表現情形，之後進一步利用不同濃度的白虎湯來觀察是否第一型纖毛對於酵母菌凝集的功能會因為白虎湯的作用而消失，其實驗證明如下所示，其中發現隨著白虎湯的濃度增加，第一型纖毛的黏附能力會逐漸降低其能力表現，因此暗示著白虎湯的確可以減少克雷白氏肺炎桿菌對細胞黏附能力。

在本研究先前觀察白虎湯對於 CLP 大鼠的效應中除發現白虎湯可藉由降低細胞激素 IL-6 及 IL-10，進一步提高 CLP 大鼠的存活率外；在後續的驗證研究中也發現給予白虎湯後，CLP 大鼠肺泡灌流液中的 Total Cell Count 可明顯降低，且有 dose-dependant 效應。(見下圖) 在以 KP 腹腔注射引發敗血症之大鼠模型中，白虎湯對於其肺泡灌流液中的 Total Cell Count 的效應也值得再進一步評估。



結論與建議

中醫證型、性別會影響敗血症患者預後表現，這與細胞激素部分基因類型有關連；單獨使用白虎湯治療 KP 造型之大鼠敗血症，不影響其存活率。

致謝：本研究計畫承蒙行政院中醫藥委員會（計畫編號 CCMP99-RD-207）

提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此致謝。

陸、參考文獻

1. Chou FF, Kou HK. Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic hepatic abscess. *J Am Coll Surg* 182:33-36, 1996.
2. Han SH. Review of hepatic abscess from *Klebsiella pneumoniae*. An association with diabetes mellitus and septic endophthalmitis. *West J Med* 162:220-224, 1995.
3. Lau YJ, Hu BS, Wu WL, Lin YH, Chang HY, Shi ZY. Identification of a major cluster of *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with liver abscess in Taiwan. *J Clin Microbiol* 38:412-414, 2000.
4. Peng HL, Wang PY, Wu JL, Chiu CT, Chang HY. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae*. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 24:264-271, 1991.
5. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 7:174-177, 2001.
6. Chang SC, Fang CT, Hsueh PR, Chen YC, Luh KT. *Klebsiella pneumoniae* isolates causing liver abscess in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 37:279-284, 2000.
7. Wang JH, Liu YC, Lee SS, Yen MY, Chen YS, Wann SR, Lin HH. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 26:1434-1438, 1998.
8. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 14:1592-1600, 2008.
9. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 119:S20-28; discussion S62-70, 2006.
10. Lagamayo EN. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital-acquired pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 36:S101-108, 2008.
11. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, Weinstein RA. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *Jama* 281:517-523, 1999.
12. Sahly H, Podschun R, Oelschlaeger TA, Greiwe M, Parolis H, Hasty D, Kekow J, Ullmann U, Ofek I, Sela S. Capsule impedes adhesion to and invasion of epithelial cells by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 68:6744-6749, 2000.

13. Lin JC, Chang FY, Fung CP, Xu JZ, Cheng HP, Wang JJ, Huang LY, Siu LK. High prevalence of phagocytic-resistant capsular serotypes of *Klebsiella pneumoniae* in liver abscess. *Microbes Infect* 6:1191-1198, 2004.
14. Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Llompарт CM, Alberti S, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Infect Immun* 72:7107-7114, 2004.
15. Campos MA, Morey P, Bengoechea JA. Quinolones sensitize gram-negative bacteria to antimicrobial peptides. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2361-2367, 2006.
16. Fung CP, Hu BS, Chang FY, Lee SC, Kuo BI, Ho M, Siu LK, Liu CY. A 5-year study of the seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae*: high prevalence of capsular serotype K1 in Taiwan and implication for vaccine efficacy. *J Infect Dis* 181:2075-2079, 2000.
17. Pan YJ, Fang HC, Yang HC, Lin TL, Hsieh PF, Tsai FC, Keynan Y, Wang JT. Capsular polysaccharide synthesis regions in *Klebsiella pneumoniae* serotype K57 and a new capsular serotype. *J Clin Microbiol* 46:2231-2240, 2008.
18. Fung CP, Chang FY, Lee SC, Hu BS, Kuo BI, Liu CY, Ho M, Siu LK. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut* 50:420-424, 2002.
19. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee CC, Lai CC, Chuang YC. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 62:1-6, 2008.
20. Ku YH, Chuang YC, Yu WL. Clinical spectrum and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* causing community-acquired extrahepatic abscess. *J Microbiol Immunol Infect* 41:311-317, 2008.
21. Nassif X, Fournier JM, Arondel J, Sansonetti PJ. Mucoïd phenotype of *Klebsiella pneumoniae* is a plasmid-encoded virulence factor. *Infect Immun* 57:546-552, 1989.
22. Chen YT, Chang HY, Lai YC, Pan CC, Tsai SF, Peng HL. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* CG43. *Gene* 337:189-198, 2004.
23. Lai MC. Cloning, Expression and Analysis of the *kvgAll* Gene of *Klebsiella pneumoniae* CG43 National Chiao-Tung University master

dissertation, 1999.

- 24.Lai YC, Lin GT, Yang SL, Chang HY, Peng HL. Identification and characterization of KvgAS, a two-component system in *Klebsiella pneumoniae* CG43. FEMS Microbiol Lett 218:121-126, 2003.
- 25.Lin CT, Huang TY, Liang WC, Peng HL. Homologous response regulators KvgA, KvhA and KvhR regulate the synthesis of capsular polysaccharide in *Klebsiella pneumoniae* CG43 in a coordinated manner. J Biochem (Tokyo) 140:429-438, 2006.
- 26.Lin CT, Peng HL. Regulation of the homologous two-component systems KvgAS and KvhAS in *Klebsiella pneumoniae* CG43. J Biochem (Tokyo) 140:639-648, 2006.
- 27.Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 11:589-603, 1998.
- 28.Tarkkanen AM, Virkola R, Clegg S, Korhonen TK. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. Infect Immun 65:1546-1549, 1997.
- 29.Di Martino P, Livrelli V, Sirot D, Joly B, Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. Infect Immun 64:2266-2273, 1996.
- 30.Darfeuille-Michaud A, Jallat C, Aubel D, Sirot D, Rich C, Sirot J, Joly B. R-plasmid-encoded adhesive factor in *Klebsiella pneumoniae* strains responsible for human nosocomial infections. Infect Immun 60:44-55, 1992.
- 31.Ernst JF, Bennett RL, Rothfield LI. Constitutive expression of the iron-enterochelin and ferrichrome uptake systems in a mutant strain of *Salmonella typhimurium*. J Bacteriol 135:928-934, 1978.
- 32.Hantke K. Regulation of ferric iron transport in *Escherichia coli* K12: isolation of a constitutive mutant. Mol Gen Genet 182:288-292, 1981.
- 33.Achenbach LA, Yang W. The fur gene from *Klebsiella pneumoniae*: characterization, genomic organization and phylogenetic analysis. Gene 185:201-207, 1997.
- 34.Matsushita M, Janda KD. Histidine kinases as targets for new antimicrobial agents. Bioorg Med Chem 10:855-867, 2002.

35. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 167:1655-1663, 2007.
36. Wang CH, Gee MJ, Yang C, Su YC. A new model for outcome prediction in intra-abdominal sepsis by the linear discriminant function analysis of IL-6 and IL-10 at different heart rates. *J Surg Res* 132:46-51, 2006.
37. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med* 199:697-705, 2004.
38. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998; 26(12): 2078-2086.
39. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R, Pennington JE, Wherry JC. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome: A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA*. 1995; 273(12): 934-941.
40. Fisher J, Slotman GJ, Opal SM, Pribble JP, Bone RC, Emmanuel G, Ng D, Bloedow DC, Catalano MA. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*. 1994; 22(1): 12-21.
41. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med*. 1997; 25(7): 1095-1100.
42. Natanson C, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1994; 120(9): 771-783.
43. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996; 24(7): 1125-1126.
44. Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect*. 1995; 30(3): 201-206.
45. Bone RC. Modulators of coagulation: A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med*. 1992; 152(7): 1381-1389.

- 46.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10): 818-829.
- 47.Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell J. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991; 100(6): 1619-1636.
- 48.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13(10): 818-829.
- 49.Lemeshow S, Teres D, Pastides H. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. Crit Care Med. 1985; 13(7): 519-525.
- 50.Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, Rue M. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: A prospective, multicenter study. Crit Care Med. 1994; 22(9): 1351-1358.
- 51.Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De M, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22(7): 707-710.
- 52.Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998; 26(11): 1793-1800.
- 53.Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995; 23(10): 1638-1652.
- 54.Moemen ME. Prognostic categorization in systemic sepsis. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2003; 19(2): 183-194.
- 55.Cook R, Cook D, MMath JT, MMath KAL, Marshall J. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. Critical Care Medicine. 2001; 29(11): 2046-2050.
- 56.Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D. The logistic organ dysfunction system: A new way to assess organ

- dysfunction in the intensive care unit. *JAMA*. 1996; 276(10): 802-810.
57. Fink MP and Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res*. 1990; 49(2): 186-196.
58. Parker MM and Parrillo JE. Septic shock Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA*. 1983; 250(24): 3324-3327.
59. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino J, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr*. 1992; 120(4 I): 510-515.
60. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 1993; 119(8): 771-778.
61. Van Der Poll T, Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: Sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis*. 1997; 175(1): 118-122.
62. Rongione AJ, Kusske AM, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 prevents early cytokine release in severe intraabdominal infection and sepsis. *J Surg Res*. 1997; 70(2): 107-112.
63. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest*. 1998; 113(6): 1625-1631.
64. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJM, Eerenberg-Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*. 1989; 74(5): 1704-1710.
65. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med*. 1991; 91(1): 23-29.
66. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MRB. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994; 81(9): 1306-1308.
67. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA. Six at six: Interleukin-6 measured 6 H after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*. 2002; 17(6): 463-467.

68. Parsons PE. Interleukin-10: The ambiguity in sepsis continues. *Crit Care Med.* 1998; 26(5): 818-819.
69. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med.* 1993; 177(4): 1205-1208.
70. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 Protects Against Lethality of Intra-Abdominal Infection and Sepsis. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(1): 70-76.
71. Song GY, Chung CS, Chaudry IH, Ayala A. What is the role of interleukin 10 in polymicrobial sepsis: Anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery.* 1999; 126(2): 378-383.
72. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Lich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet.* 1998; 351(9107): 950-953.