

脓毒症继发慢性重症患者临床特征分析

陈亮 曹日进 王金莉 卢星文 穆恩

深圳市宝安区中心医院重症医学科, 广东深圳 518101

通信作者: 穆恩, Email: muen1010@163.com

【摘要】 目的 探讨脓毒症继发慢性重症(CCI)患者的临床特征。方法 选取2019年4月至2020年10月深圳市宝安区中心医院重症医学科首次入院的脓毒症存活患者,依据临床转归分为CCI组〔重症监护病房(ICU)住院时间 ≥ 14 d,存在持续的器官功能障碍〕和快速康复(RAP)组,收集并比较两组患者的入院基本情况和临床结局。所有患者入院后均取血,测定血清白细胞介素(IL-6、IL-10)水平及外周血淋巴细胞计数(LYM);比较两组入院1、7、14 d上述指标的差异,并观察两组180 d累积生存率。结果 ①纳入脓毒症继发CCI患者22例,RAP患者28例,两组患者性别、感染部位比较差异无统计学意义。CCI组的年龄、年龄 ≥ 65 岁患者比例、入院当天急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、感染性休克比例及住院期间机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间及继发感染比例均要高于RAP组〔年龄(岁): 61.0 ± 13.8 比 50.3 ± 13.9 ,年龄 ≥ 65 岁患者比例:54.5%(12/22)比25.0%(7/28),APACHE II评分(分): 20.5 ± 4.4 比 14.4 ± 4.3 ,SOFA评分(分):10(7,12)比5(3,8),感染性休克比例:40.9%(9/22)比17.9%(5/28),机械通气时间(d):18.5(12.0,28.0)比5.0(3.0,7.0),ICU住院时间(d):26(18,46)比8(6,12),总住院时间(d):31(26,51)比14(12,17),继发感染比例:72.7%(16/22)比7.1%(2/28),均 $P < 0.05$ 〕。②CCI组在各时间点(入院1、7、14 d)的IL-6水平均明显高于RAP组(ng/L:1 d为 176.86 ± 103.54 比 113.32 ± 71.34 ,7 d为 84.72 ± 46.06 比 54.98 ± 26.61 ,14 d为 44.28 ± 20.20 比 17.76 ± 4.70 ,均 $P < 0.05$);入院1 d、7 d,两组IL-10、LYM水平差异无统计学意义;入院14 d CCI组IL-10水平明显高于RAP组(ng/L:15.09 \pm 3.61比8.92 \pm 1.98, $P < 0.05$),LYM则较RAP组明显降低〔 $\times 10^9/L$:0.62(0.43,1.02)比1.17(0.93,1.71), $P < 0.05$ 〕。③Kaplan-Meier生存曲线的Log-Rank检验结果显示,CCI组180 d累积生存率显著低于RAP组(63.6%比96.4%;Log-Rank检验: $\chi^2=9.024$, $P=0.007$)。结论 高龄及APACHE II评分、SOFA评分高的脓毒症患者易继发CCI并导致住院时间延长,继发感染率高,预后差。CCI的发生可能与持续的促炎介质表达及后续免疫抑制状态有关。

【关键词】 脓毒症; 慢性重症; 免疫抑制; 继发感染

基金项目:广东省深圳市宝安区科技计划基础研究项目(2019JD414)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210706-01014

Analysis of clinical characteristics of patients with chronic critical illness after sepsis

Chen Liang, Cao Rijin, Wang Jinli, Lu Xingwen, Mu En

Department of Critical Care Medicine, Baoan Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518101, Guangdong, China

Corresponding author: Mu En, Email: muen1010@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics of patients who develop chronic critical illness (CCI) after sepsis. **Methods** The survival patients with sepsis admitted to the department of critical medicine of Baoan Central Hospital of Shenzhen for the first time from April 2019 to October 2020 were enrolled. According to clinical outcomes, patients were divided into CCI group [intensive care unit (ICU) stay ≥ 14 days, with persistent organ dysfunction] and rapid recovery (RAP) group. The baseline characteristic on admission and clinical outcomes of patients in the two groups were collected and compared. Blood samples were collected to measure serum interleukins (IL-6, IL-10) levels and peripheral blood lymphocyte count (LYM) count were obtained from all patients after admission. The differences of above indexes on the 1st, 7th and 14th day in ICU between the two groups were compared, the 180 day cumulative survival rate of the two groups was observed. **Results** ① Twenty-two septic patients developed CCI and 28 patients with RAP were included. There were no significant differences in gender and infection site between the two groups. The age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA), proportion of septic shock, mechanical ventilation time, length of ICU stay, total length of hospital stay and proportion of secondary infection of CCI patients were higher than those in RAP group [age (years old): 61.0 ± 13.8 vs. 50.3 ± 13.9 , proportion of patients aged ≥ 65 years old: 54.5% (12/22) vs. 25.0% (7/28), APACHE II score: 20.5 ± 4.4 vs. 14.4 ± 4.3 , SOFA score: 10 (7, 12) vs. 5 (3, 8), septic shock ratio: 40.9% (9/22) vs. 17.9% (5/28), time of mechanical ventilation (days): 18.5 (12.0, 28.0) vs. 5.0 (3.0, 7.0), length of ICU stay (days): 26 (18, 46) vs. 8 (6, 12), total length of hospital stay (days): 31 (26, 51) vs. 14 (12, 17), secondary infection ratio: 72.7% (16/22) vs. 7.1% (2/28), all $P < 0.05$]. ② The IL-6 levels of CCI group were higher than that of RAP group at all time points (ng/L: 176.86 ± 103.54 vs. 113.32 ± 71.34 on the 1st day, 84.72 ± 46.06 vs. 54.98 ± 26.61 on the 7th day, 44.28 ± 20.20 vs. 17.76 ± 4.70 on the 14th day, all $P < 0.05$). On the 1st and 7th day of admission, there were no significant differences in IL-10 and LYM levels between the two groups. On the 14th day of admission, IL-10 levels in CCI group were higher than that in RAP group (ng/L: 15.09 ± 3.61 vs. 8.92 ± 1.98 , $P < 0.05$), while LYM was relatively lower [$\times 10^9/L$: 0.62 (0.43, 1.02) vs. 1.17

(0.93, 1.71), $P < 0.05$]. ③ The Log-Rank test results of Kaplan-Meier survival curve showed that the 180-day cumulative survival rate of CCI group was significantly lower than that of RAP group (63.6% vs. 96.4%, Log-Rank: $\chi^2 = 9.024$, $P = 0.007$). **Conclusions** Septic patients with advanced age, high APACHE II score and high SOFA score are prone to secondary CCI, resulting in long hospital stay, high secondary infection rate and poor prognosis. The occurrence of CCI may be related to the continuous expression of proinflammatory mediators and subsequent immunosuppression.

【Key words】 Sepsis; Chronic critical illness; Immunosuppression; Secondary infection

Fund program: Basic Research Project of Science and Technology Plan of Baoan District, Shenzhen City, Guangdong Province of China (2019JD414)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210706-01014

近年来,随着对疾病认知的更新以及诊疗技术的发展,脓毒症患者住院病死率明显下降^[1]。然而,在脓毒症早期“炎症风暴”打击下幸存的患者,有部分未得到完全康复,而转为慢性疾病状态长期滞留在重症监护病房(intensive care unit, ICU),医疗费用持续增加,总体预后未得到显著改善^[2]。有研究显示,这类慢性重症(chronic critical illness, CCI)患者以持续器官功能障碍为特点,继发感染风险高,存在一定程度的持续炎症反应和免疫抑制,但目前相关的临床资料相对有限,其发病机制仍不明确^[2-5]。本研究通过探讨 CCI 患者的临床特征、炎症和免疫功能变化以及预后情况,旨在增进临床医护人员对脓毒症继发 CCI 的认识,为进一步开展相关研究提供参考经验。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法。选择 2019 年 4 月至 2020 年 10 月本院重症医学科首次入院的脓毒症患者作为研究对象,依据脓毒症和感染性休克定义国际共识 Sepsis-3^[6]作为脓毒症诊断标准。

1.1.1 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;按指南^[6]要求经过规范合理的感染病灶早期干预、液体复苏、抗菌药物及器官功能支持等治疗后患者存活超过 14 d。

1.1.2 排除标准:感染源无法控制,如无法手术切除的肠坏死;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染;长期服用糖皮质激素或免疫抑制剂;接受过器官移植;入院前 1 个月内接受过化疗或放疗;孕妇;临床资料不全。

1.2 分组:将纳入病例依照临床转归分为 CCI 组和快速康复(rapid recovery, RAP)组。CCI 被定义为 ICU 住院时间 ≥ 14 d,存在持续器官功能障碍,发病 14 d 的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分^[3-4]。RAP 是指 ICU 住院时间 < 14 d,并且器官功能得到快速恢复,发病 14 d 的 SOFA 评分 < 2 分。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经本院医学科研伦理委员会审查批准(审批号:2019-04-30),

研究内容均获得过患者或直系家属的知情同意。

1.4 研究方法:① 收集患者入院基础情况和临床结局,包括性别、年龄、入院当天急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、SOFA 评分、感染性休克比例、感染部位、机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、继发感染比例及继发感染部位。随访记录患者发病 180 d 内的生存情况。感染性休克被定义为脓毒症患者经充分液体复苏后仍存在持续性低血压,需血管活性药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)且血清乳酸水平 > 2 mmol/L^[6]。继发感染是指首次入院脓毒症患者治疗 48 h 后出现新的病原菌感染^[7]。② 分别收集患者入院 1、7 及 14 d 清晨空腹外周静脉血,检测淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM),用酶联免疫吸附试验测定白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-10)水平,试剂盒购自深圳凯瑞德生物技术有限公司,具体操作步骤依照说明书进行。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料先用 Kolmogorov-Smirnov 和 Q-Q 图方法进行正态分布检验,符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组患者 180 d 生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时的基础情况及临床结局(表 1~2):共纳入脓毒症存活患者 50 例,其中 CCI 患者 22 例, RAP 患者 28 例。两组性别、感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); CCI 组年龄、年龄 ≥ 65 岁患者比例、入院当天 APACHE II 评分、SOFA 评分、感染性休克比例及住院期间机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、继发感染比例均显著高于 RAP 组(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同临床转归两组脓毒症患者入院时的基础情况比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	年龄 ≥ 65 岁 [例(%)]	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $M(Q_L, Q_U)$)	感染性休克 [例(%)]	感染部位 [例(%)]				
		男性	女性						呼吸系统	腹部	泌尿系统	皮肤软组织	其他
CCI 组	22	14	8	61.0 ± 13.8	12 (54.5)	20.5 ± 4.4	10 (7, 12)	9 (40.9)	8 (36.4)	7 (31.8)	3 (13.6)	1 (4.5)	3 (13.6)
RAP 组	28	16	12	50.3 ± 13.9	7 (25.0)	14.4 ± 4.3	5 (3, 8)	5 (17.9)	12 (42.9)	8 (28.6)	2 (7.1)	2 (7.1)	4 (14.3)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.216	2.704	4.565	4.987	4.065	4.468	0.216	0.062	Fisher	Fisher	Fisher	
P 值		0.642	0.009	0.033	<0.001	<0.001	0.035	0.642	0.804	0.643	1.000	1.000	

注: CCI 为慢性重症, RAP 为快速康复, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

表 2 不同临床转归两组脓毒症患者临床结局比较

组别	例数 (例)	机械通气时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	继发感染 [例(%)]	继发感染部位 [例(%)]				
						泌尿系统	呼吸系统	腹腔	皮肤软组织	深静脉导管
CCI 组	22	18.5 (12.0, 28.0)	26 (18, 46)	31 (26, 51)	16 (72.7)	5 (31.2)	5 (31.2)	4 (25.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
RAP 组	28	5.0 (3.0, 7.0)	8 (6, 12)	14 (12, 17)	2 (7.1)	0 (0)	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Z/ χ^2 值		5.512	6.027	5.939	23.000	Fisher	Fisher	Fisher	Fisher	Fisher
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	1.000	0.137	1.000	1.000	1.000

注: CCI 为慢性重症, RAP 为快速康复, ICU 为重症监护病房

表 3 不同临床转归两组脓毒症患者各时间点 IL-6、IL-10 及 LYM 水平比较

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)			IL-10 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)			LYM [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]		
		入院 1 d	入院 7 d	入院 14 d	入院 1 d	入院 7 d	入院 14 d	入院 1 d	入院 7 d	入院 14 d
CCI 组	22	176.86 ± 103.54	84.72 ± 46.06	44.28 ± 20.20	24.08 ± 10.75	14.55 ± 2.98	15.09 ± 3.61	0.76 (0.42, 1.20)	0.85 (0.46, 1.46)	0.62 (0.43, 1.02)
RAP 组	28	113.32 ± 71.34	54.98 ± 26.61	17.76 ± 4.70	22.48 ± 7.13	12.71 ± 3.53	8.92 ± 1.98	0.82 (0.56, 1.22)	1.06 (0.56, 1.56)	1.17 (0.93, 1.71)
t/Z 值		2.567	2.866	6.737	0.629	1.947	7.696	0.665	0.733	2.786
P 值		0.013	0.006	<0.001	0.532	0.057	<0.001	0.506	0.463	0.005

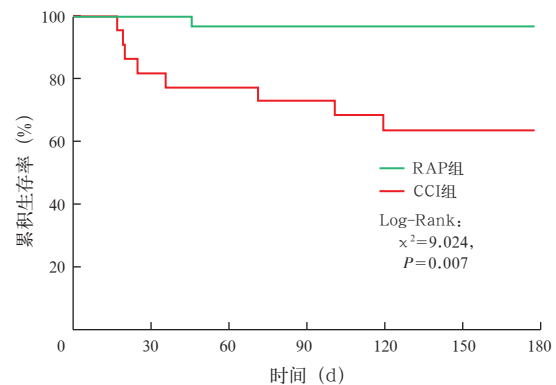
注: CCI 为慢性重症, RAP 为快速康复, IL 为白细胞介素, LYM 为淋巴细胞计数

2.2 两组血清 IL-6、IL-10 及 LYM 水平比较(表 3): CCI 组入院各个时间点 IL-6 水平均高于 RAP 组(均 $P < 0.05$)。入院后 1 d 和 7 d 两组 IL-10、LYM 水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)；入院 14 d CCI 组 IL-10 水平高于 RAP 组, LYM 则较 RAP 组降低(均 $P < 0.05$)。

2.3 患者 180 d 生存情况(图 1): Kaplan-Meier 生存曲线的 Log-Rank 检验结果显示, CCI 组 180 d 累积生存率显著低于 RAP 组(63.6% 比 96.4%, Log-Rank: $\chi^2 = 9.024, P = 0.007$)。

3 讨论

关于 CCI 的诊断目前尚未统一, 文献中被大家认可的定义是患者在 ICU 住院时间超过 14 d, 面临由最初的功能障碍进展为慢性衰竭的持续器官功能障碍^[3-4]。近期研究表明, 高龄、男性、既往有基础疾病多是脓毒症继发 CCI 的危险因素^[8-9]。现已证实脓毒症免疫抑制可导致继发性感染^[10]。CCI 患者继发感染的机会明显增加^[3, 11]。本研究显示, 高龄以及 APACHE II 评分、SOFA 评分高的脓毒症患者更容易继发 CCI; 无论是机械通气支持时间、ICU 住院时间还是总住院时间, CCI 组均要高于 RAP 组; 另外, CCI 患者继发感染发生率明显高于 RAP 组,



注: RAP 为快速康复, CCI 为慢性重症

图 1 两组脓毒症患者 180 d 累积生存率 Kaplan-Meier 生存曲线

以泌尿系感染、呼吸系统、腹部感染(腹腔感染、胆道感染)为主; 在患者生存预后方面, RAP 组的总体预后良好, 仅有 1 例患者发病 46 d 后死于继发细菌性肺炎, 而 CCI 组 180 d 内相继有 8 例患者死于严重的继发感染以及以肾功能衰竭为主的多器官功能障碍。本组 CCI 患者的生存率明显降低, 这与多项研究报道的结果相似^[8, 12]。

Gentile 等^[13]在 2012 年发现并定义了 CCI 的重要临床表型, 即持续性炎症反应 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征 (persistent inflammation-immunosuppression

and catabolism syndrome, PICS), 它并不特指某类疾病, 而是广泛存在于脓毒症、创伤、晚期肿瘤以及各种慢性炎症性疾病中。PICS 概念提供了一个新的理解慢性危重症患者病理生理机制的视角, 无疑具有重要的临床意义。PICS 发生的病理生理过程主要是机体在遭受感染或创伤打击时, 出现持续性炎症反应, 随着炎症介质的不断释放, 组织器官受到损害时诱发持续功能障碍, T 淋巴细胞耗竭, 进展为免疫抑制, 以及对主要营养物质的合成代谢减少、分解代谢增强。本研究显示, CCI 患者在入院后 1、7、14 d 炎症因子 IL-6 表达均高于 RAP 组, 且随着时间的延长, 差异趋势更加明显, 提示 CCI 存在持续的促炎介质表达。另外有研究表明, 脓毒症发生时, 骨髓来源抑制性细胞通过分化细胞分泌各类细胞因子, 诱导 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的活化, 从而抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的数量及功能^[14]; 机体出现程序性死亡受体 -1 (programmed death receptor-1, PD-1) 的增加, 淋巴细胞增殖竞争性抑制, IL-10 表达上调, 从而导致淋巴细胞凋亡, 引发免疫抑制^[15]。在免疫麻痹过程中, 免疫细胞凋亡数量显著增加, 脓毒症患者淋巴细胞绝对值降低与病死率相关^[16]。本研究显示, 两组在脓毒症早期抑炎因子 IL-10 水平以及 LYM 差异无统计学意义; 随着时间推移, RAP 组 IL-10 含量逐渐下降, LYM 逐渐升高; 而 CCI 组表现出 IL-10 先下降后上升, LYM 呈先上升后下降的趋势; 入院 14 d CCI 组 IL-10 水平显著高于 RAP 组, LYM 则少于 RAP 组。LYM 和 IL-10 含量的这些动态变化提示, CCI 患者随着疾病的进展出现免疫抑制, 这可能是导致患者反复感染、病死率增加的重要原因。

因研究条件有限, 本研究存在如下不足之处: 单中心回顾性研究, 样本量较少, 可能存在选择性偏移; 无法收集到脓毒症早期死亡病例的临床资料, 未能针对可能导致 CCI 和影响其预后的危险因素进行回顾性分析; 炎症和免疫功能评价指标偏少, 没有观察记录到其入院 14 d 后的动态变化。

综上所述, 在本研究中, 通过与 RAP 组对比, 脓毒症继发 CCI 组患者有以下临床特征: 高龄, 入院 APACHE II 评分和 SOFA 评分高, 住院时间长, 继发感染率高, 生存预后差, 存在持续的促炎介质表达和后续的免疫抑制现象。对 CCI 形成机制、免疫类型以及针对性临床干预的相关研究有待进一步展开。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fenner BP, Darden DB, Kelly LS, et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 616694. DOI: 10.3389/fmed.2020.616694.
- [2] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01511.
- [3] Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84 (2): 342-349. DOI: 10.1097/TA.0000000000001758.
- [4] Gardner AK, Ghita GL, Wang ZK, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (4): 566-573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003655.
- [5] Iwashyna TJ, Hodgson CL, Pilcher D, et al. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (7): 566-573. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30098-4.
- [6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [7] Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis [J]. *Shock*, 2018, 49 (3): 249-258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981.
- [8] Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes [J]. *Am J Surg*, 2020, 220 (6): 1467-1474. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016.
- [9] Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, et al. Older sepsis survivors suffer persistent disability burden and poor long-term survival [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68 (9): 1962-1969. DOI: 10.1111/jgs.16435.
- [10] 蔡耿鑫, 叶靖坤, 温妙云. 脓毒症免疫抑制与耐药菌产生的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (11): 1095-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.017.
- [10] Cai GX, Ye JK, Wen MY. Relationship between sepsis-induced immunosuppression and multi-drugs resistant bacteria [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (11): 1095-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.017.
- [11] Guirgis FW, Brakenridge S, Sutchu S, et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: sepsis recidivism and organ dysfunction [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81 (3): 525-532. DOI: 10.1097/TA.0000000000001135.
- [12] Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes [J]. *Ann Surg*, 2019, 270 (3): 502-510. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458.
- [13] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72 (6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [14] Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, et al. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity [J]. *J Immunol*, 2018, 200 (5): 1543-1553. DOI: 10.4049/jimmunol.1701618.
- [15] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (12): 862-874. DOI: 10.1038/nri3552.
- [16] 徐畅, 李莉, 严静. 程序性死亡受体 -1 信号通路在脓毒症中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1160-1162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.021.
- [16] Xu C, Li L, Yan J. Progress in programmed death-1 signaling pathway in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (9): 1160-1162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.021.

(收稿日期: 2021-07-06)