

糖胺聚糖对脓毒症血管内皮糖萼影响的临床研究

唐泽文¹ 郭亮² 张烛仙² 王磊² 林菊² 梁栋诚² 曹伟² 林乐清²

¹杭州师范大学临床医学院,浙江杭州 311121; ²杭州师范大学附属医院重症医学科,浙江杭州 310015

唐泽文现在株洲市中心医院急诊科,湖南株洲 412007

通信作者:林乐清, Email: happylin67@126.com

【摘要】 **目的** 探讨糖胺聚糖(GAG)对脓毒症患者血管内皮的保护作用。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2022年12月至2023年12月入住杭州师范大学附属医院重症监护病房(ICU)的成人脓毒症患者,随机分为常规治疗组和GAG干预组。两组均按照2021年国际脓毒症与脓毒性休克管理指南治疗,GAG干预组在常规治疗基础上加用GAG(舒洛地特2 mL肌注qd,疗程7 d)。分别于患者治疗前及治疗6、24、48、72 h和7 d取静脉血,检测脓毒症患者血清血管内皮糖萼[硫酸乙酰肝素(HS)和多配体蛋白聚糖-1(SDC-1)]、炎症指标[C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]及凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、抗凝血酶-III(AT-III)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体],并记录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)、国际血栓与止血学会评分(ISTH)等,观察患者预后情况(住院时间、ICU病死率和28 d病死率)。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评估血管内皮糖萼预测脓症患者28 d预后的价值,并分析内皮糖萼降解产物与各临床指标的相关性。**结果** 共纳入符合标准的成人脓症患者50例,其中常规治疗组25例,GAG干预组25例。血管内皮糖萼降解产物方面,两组患者治疗后HS和SDC-1水平较治疗前呈升高趋势,但GAG干预组治疗72 h和7 d的HS水平及治疗6、24、48、72 h和7 d的SDC-1水平较常规治疗组显著降低。存活患者中,GAG干预组患者治疗72 h的HS水平及治疗6 h的SDC-1水平均较常规治疗组显著降低。病情严重程度评分方面,与治疗前比较,GAG干预组治疗7 d的APACHE II、SOFA和ISTH评分均显著降低;GAG干预组治疗48 h和7 d的SOFA评分均显著低于常规治疗组。炎症指标方面,与治疗前比较,GAG干预组治疗48 h的IL-6水平显著降低。随治疗时间延长,两组患者的CRP水平均呈明显下降趋势,且治疗7 d时GAG干预组CRP水平显著低于同期常规治疗组。凝血功能方面,随治疗时间延长,两组患者的PT和APTT呈升高趋势,Fib呈下降趋势;其中GAG干预组治疗72 h PT较常规治疗组显著延长。预后情况方面,两组间ICU病死率和28 d病死率比较差异均无统计学意义,GAG干预组住院时间明显短于常规治疗组。ROC曲线分析显示,HS、CRP、APTT、IL-6及APACHE II、SOFA和ISTH评分是脓症患者28 d预后的预测因子(均 $P < 0.05$);相比单个指标,多者联合检测预测脓症患者28 d预后的价值更高[曲线下面积(AUC)=0.911,95%可信区间(95%CI)为0.817~1.000],敏感度为76.9%,特异度为91.9%。相关性分析显示,HS与Fib、PT、TNF- α 、IL-6和PCT均呈显著负相关(r 值分别为-0.338、-0.396、-0.288、-0.319、-0.340,均 $P < 0.05$),HS与D-二聚体和CRP均呈显著正相关(r 值分别为0.347和0.354,均 $P < 0.05$);SDC-1与Fib、PT、APTT、TNF- α 、IL-6和ISTH评分均呈显著负相关(r 值分别为-0.314、-0.294、-0.408、-0.353、-0.289、-0.287,均 $P < 0.05$)。**结论** 脓症患者早期即可出现糖萼破坏,GAG具有血管内皮保护功能,可降低脓毒症的危重程度,具有器官保护作用。HS、CRP、APTT、IL-6、APACHE II评分、SOFA评分、ISTH评分是脓症患者预后的独立预测因子,HS联合上述指标可显著提高预测的准确性。

【关键词】 脓毒症; 血管内皮糖萼; 炎症反应; 糖胺聚糖

基金项目:浙江省杭州市医药卫生科技项目(20220919Y023);浙江省杭州市生物医药和健康产业发展扶持项目(2022WJC189);浙江省杭州市医学重点学科建设项目(2021-21)

临床试验注册:中国临床实验注册中心,ChiCTR 2400079929

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240725-00634

Clinical study on the effect of glycosaminoglycans on vascular endothelial glyocalyx in sepsis

Tang Zewen¹, Guo Liang², Zhang Zhuxian², Wang Lei², Lin Ju², Liang Dongcheng², Cao Wei², Lin Leqing²

¹Department of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, Zhejiang, China; ²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China

Tang Zewen now works in the emergency department of Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412007, Hunan, China

Corresponding author: Lin Leqing, Email: happylin67@126.com

【Abstract】 Objective To explore the protective effect of glycosaminoglycans (GAG) on vascular endothelium

in patients with sepsis. **Methods** A prospective study was conducted on adult patients with sepsis admitted to the intensive care unit (ICU) of Hangzhou Normal University Affiliated Hospital from December 2022 to December 2023. Patients were randomly divided into conventional treatment group and GAG intervention group. Both groups were treated according to the 2021 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. The GAG intervention group was additionally treated with GAG (2 mL of sulodexide intramuscular injection once daily for 7 days) on the basis of conventional treatment. Venous blood was collected from patients at 0, 6, 24, 48, 72 hours and 7 days after enrollment to detect serum vascular endothelial glycoalyx [heparan sulfate (HS) and syndecan-1 (SDC-1)], inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], and coagulation markers [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), antithrombin-III (AT-III), fibrinogen (Fib), D-Dimer], and to perform acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA), and International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) scores. The prognosis of patients (length of hospital stay, ICU and 28-day mortality) was observed. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the value of HS in predicting the prognosis of sepsis patients, and the correlation between endothelial glycoalyx degradation products and various clinical indicators was analyzed. **Results** A total of 50 adult patients with sepsis meeting the inclusion criteria were enrolled, with 25 in the conventional treatment group and 25 in the GAG intervention group. In terms of degradation products of endothelial glycoalyx, compared to baseline, both groups showed an increasing trend in HS and SDC-1 levels post-treatment. However, the GAG intervention group exhibited significantly lower HS levels at 72 hours and 7 days, as well as lower SDC-1 levels at 6, 24, 48, 72 hours and 7 days compared to the conventional group. Among the surviving patients, the HS levels at 72 hours and SDC-1 levels at 6 hours of treatment in the GAG intervention group were significantly reduced compared to the conventional treatment group. In terms of severity score, compared with before treatment, the GAG intervention group showed a significant decrease in APACHE II, SOFA, and ISTH scores after 7 days of treatment. The SOFA scores of the GAG intervention group after 48 hours and 7 days of treatment were significantly lower than those of the conventional treatment group. In terms of inflammatory indicators, compared with before treatment, the GAG intervention group showed a significant decrease in IL-6 levels after 48 hours of treatment. With the prolongation of treatment time, the CRP levels of both groups of patients showed a significant downward trend, and at 7 days of treatment, the CRP level in the GAG intervention group was significantly lower than that in the conventional treatment group. In terms of coagulation function, with prolonged treatment time, PT and APTT of both groups of patients showed an increasing trend, while Fib showed a decreasing trend. The GAG intervention group showed a significant prolongation of PT after 72 hours of treatment compared to the conventional treatment group. In terms of prognosis, there were no statistically significant differences in ICU and 28-day mortality rates between the two groups. The GAG intervention group had significantly shorter hospital stays than the conventional treatment group. ROC curve analysis showed that HS, CRP, APTT, IL-6, APACHE II, SOFA, and ISTH scores were predictive factors for the prognosis of sepsis patients (all $P < 0.05$). Compared to a single indicator, the combined detection of multiple indicators has a higher value in predicting the prognosis of sepsis patients [area under the curve (AUC) = 0.911, 95% confidence interval (95%CI) was 0.817–1.000], with a sensitivity of 76.9% and a specificity of 91.9%. Correlation analysis showed that HS was significantly negatively correlated with Fib, PT, TNF- α , IL-6, and PCT (r values were -0.338, -0.396, -0.288, -0.319, and -0.340, all $P < 0.05$), while HS was significantly positively correlated with D-Dimer and CRP (r values were 0.347 and 0.354, both $P < 0.05$); SDC-1 was significantly negatively correlated with Fib, PT, APTT, TNF- α , IL-6, and ISTH scores (r values were -0.314, -0.294, -0.408, -0.353, -0.289, -0.287, all $P < 0.05$). **Conclusions** Early glycoalyx degradation can occur in sepsis patients. GAG have a protective effect on the vascular endothelium, reducing the severity of sepsis and providing organ protection. HS, CRP, APTT, IL-6, APACHE II score, SOFA score, and ISTH score are independent predictive factors for the prognosis of sepsis patients. The combination of HS and the above indicators can significantly improve the accuracy of prediction.

【Key words】 Sepsis; Endothelial glycoalyx; Inflammatory response; Glycosaminoglycan

Fund program: Medical and Health Science and Technology Project of Hangzhou, Zhejiang Province (20220919Y023); Biomedicine and Health Industry Development Support Project of Hangzhou, Zhejiang Province (2022WJC189); Key Medical Disciplines Construction Project of Hangzhou, Zhejiang Province (2021–21)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2400079929

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240725-00634

脓毒症是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见的危重病,发病率和病死率均较高,是导致全球重症患者死亡的主要原因之一^[1-2]。内皮功能障碍在脓毒症的发生发展中发挥着重要作用,是脓症患者发生器官功能障碍的危险因素^[3]。脓毒症时内毒素和炎症因子释放,损害血管内皮细胞,进而引发炎症反应和凝血功能障碍,导致微血栓和

器官损伤。同时,内皮细胞间的通透性增加,引起毛细血管渗漏,组织器官血液供应不足,可导致多器官功能障碍^[4]。糖萼是一种多绒毛结构,覆盖血管内皮细胞的管腔表面,维持血管稳态,是炎症反应时最早被损伤的部位^[5]。舒洛地特是一种新型临床糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)制剂,其主要成分为80%移动肝素和20%硫酸皮肤素^[6]。GAG是内

皮糖萼的主要成分,但鲜见外源性补充 GAG 对脓毒症血管内皮糖萼保护作用的系统研究。本研究通过观察脓症患者血管内皮糖萼水平的变化及 GAG 对其的影响,对比临床相关结局,探讨 GAG 对血管内皮的保护作用,旨在为脓症患者提供新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性研究方法,选择 2022 年 12 月至 2023 年 12 月入住杭州师范大学附属医院 ICU 的成人脓症患者。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 符合脓毒症诊断标准,即感染 + 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分。

1.1.2 排除标准:① 入科时存在弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),或对舒洛地特、肝素及其类似药物过敏,或有出血倾向、罹患出血性疾病;② 感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV);③ 糖尿病;④ 恶性肿瘤;⑤ 妊娠期妇女;⑥ 潜在医疗纠纷;⑦ 既往存在严重器官功能障碍;⑧ 正在服用免疫抑制剂;⑨ 诊疗时间 < 7 d。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准[审批号:2022(E2)-HS-165],并通过中国临床实验注册中心注册(注册号:ChiCTR 2400079929)。

1.2 分组与处理:将患者随机分为常规治疗组和 GAG 干预组。两组均按照 2021 年国际脓毒症与脓毒性休克管理指南^[7]治疗,GAG 干预组在常规治疗基础上加用 GAG(舒洛地特 2 mL 肌注 qd,疗程 7 d)。

1.3 仪器与试剂:一次性真空采血管(上海碧迪医疗器械有限公司),L600-A 离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),DW-HL340G 超低温冷冻储存箱(安徽中科美菱低温科技股份有限公司),Finnpipette 移液器(德国艾本德股份公司),37 °C 电热恒温培养箱(武汉一恒苏净科学仪器有限公司),988 洗板机(北京拓普分析仪器有限公司),RT-6100 酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(南京博研生物科技有限公司)。

1.4 指标检测:分别于患者治疗前及治疗 6、24、48、72 h 和 7 d 抽取静脉血 3 mL 离心 10 min,吸取上层血清,检测脓症患者血清血管内皮糖萼[硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)和多配体蛋白聚

糖-1(syndecan-1, SDC-1)]、炎症指标[C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]及凝血指标[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗凝血酶-III(antithrombin, AT-III)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体],并记录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、国际血栓与止血学会评分(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)等,以及预后相关指标。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间及组内比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间及组内比较采用非参数检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估血管内皮糖萼预测脓症患者预后的价值;分析内皮糖萼降解产物与各临床指标的相关性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料:共纳入 50 例成人脓症患者,其中常规治疗组 25 例(死亡 8 例),GAG 干预组 25 例(死亡 5 例)。两组患者的性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),基线具有可比性。

表 1 不同治疗方式两组成人脓毒症患者的基线特征比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
常规治疗组	25	22	3	76.24 \pm 3.56
GAG 干预组	25	20	5	78.36 \pm 2.57
χ^2/t 值		0.149		0.134
P 值		0.700		0.632

注:GAG 为糖胺聚糖

2.2 两组患者血管内皮糖萼降解产物比较:随治疗时间延长,两组患者 HS 和 SDC-1 水平均呈升高趋势,但 GAG 干预组治疗 72 h 和 7 d 的 HS 水平及治疗 6、24、48、72 h 和 7 d 的 SDC-1 水平均较同期常规治疗组显著降低(均 $P < 0.05$;表 2)。存活患者中,GAG 干预组患者治疗 72 h 的 HS 水平及治疗 6 h 的

SDC-1 水平均较同期常规治疗组显著降低(均 $P < 0.05$; 表 3)。

表 2 不同治疗方式两组成人脓毒症患者治疗前后血管内皮糖萼降解产物水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	时间	例数 (例)	HS ($\mu\text{g/L}$)	SDC-1 ($\mu\text{g/L}$)
常规治疗组	治疗前	25	52.93 (49.97, 56.03)	106.48 (93.00, 125.78)
	治疗 6 h	25	51.64 (47.47, 63.18)	106.22 (95.07, 133.25)
	治疗 24 h	25	61.34 (56.23, 71.29) ^a	114.48 (104.39, 138.11) ^a
	治疗 48 h	25	62.47 (55.45, 69.77) ^a	121.96 (107.98, 130.98) ^a
	治疗 72 h	25	69.12 (61.24, 77.14) ^a	125.53 (111.17, 145.85) ^a
GAG 干预组	治疗前	25	51.60 (49.01, 53.61)	98.32 (87.67, 105.90)
	治疗 6 h	25	53.39 (47.30, 55.09)	95.58 (88.05, 101.01) ^b
	治疗 24 h	25	59.46 (55.72, 68.06) ^a	106.00 (97.70, 115.08) ^{ab}
	治疗 48 h	25	59.89 (55.55, 64.74) ^a	108.39 (94.38, 123.14) ^{ab}
	治疗 72 h	25	58.24 (55.23, 63.38) ^{ab}	109.74 (98.18, 126.73) ^{ab}
治疗 7 d	25	58.66 (54.11, 66.02) ^{ab}	110.09 (94.05, 127.98) ^b	

注: HS 为硫酸乙酰肝素, SDC-1 为多配体蛋白聚糖 -1, GAG 为糖胺聚糖; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与常规治疗组同期比较, ^b $P < 0.05$

表 3 不同治疗方式两组成人脓毒症存活患者治疗前后血管内皮糖萼降解产物水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	时间	例数 (例)	HS ($\mu\text{g/L}$)	SDC-1 ($\mu\text{g/L}$)
常规治疗组	治疗前	17	53.23 (50.71, 56.29)	118.61 (97.16, 143.46)
	治疗 6 h	17	55.17 (47.47, 64.57)	121.31 (103.69, 142.28)
	治疗 24 h	17	61.33 (55.19, 72.11)	124.58 (105.55, 144.60)
	治疗 48 h	17	62.22 (55.45, 69.28)	124.55 (108.35, 147.60)
	治疗 72 h	17	69.40 (57.78, 82.04)	127.96 (111.35, 144.14)
GAG 干预组	治疗前	20	51.69 (49.07, 53.73)	96.17 (89.04, 136.34)
	治疗 6 h	20	52.52 (46.92, 54.68)	96.88 (88.88, 102.13) ^a
	治疗 24 h	20	59.18 (55.45, 67.09)	105.51 (97.97, 115.62)
	治疗 48 h	20	59.64 (55.54, 67.92)	109.09 (94.09, 130.48)
	治疗 72 h	20	60.52 (54.88, 64.33) ^a	112.44 (100.19, 136.64)
治疗 7 d	20	61.62 (53.15, 68.83)	118.28 (98.26, 128.99)	

注: HS 为硫酸乙酰肝素, SDC-1 为多配体蛋白聚糖 -1, GAG 为糖胺聚糖; 与常规治疗组同期比较, ^a $P < 0.05$

2.3 两组患者病情严重程度评分比较(表 4): 随治疗时间延长, 两组患者 APACHE II、SOFA 和 ISTH 评分均呈下降趋势, 且 GAG 干预组治疗 7 d 上述指标显著低于治疗前(均 $P < 0.05$); GAG 干预组治疗 48 h 和 7 d 的 SOFA 评分均显著低于同期常规治疗组(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组患者 DIC 发生率比较(表 5): GAG 干预组治疗 48 h 和 7 d 的 DIC 发生率均低于同期常规治疗组, 但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.5 两组患者炎症指标比较(表 6): 与治疗前比较, GAG 干预组治疗 48 h 的 IL-6 水平显著降低($P <$

0.05)。随治疗时间延长, 两组患者的 CRP 水平均呈明显下降趋势, 且治疗 7 d 时 GAG 干预组 CRP 水平显著低于同期常规治疗组(均 $P < 0.05$)。

表 4 不同治疗方式两组成人脓毒症患者治疗前后 APACHE II、SOFA 和 ISTH 评分比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	时间	例数 (例)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	ISTH 评分 (分)
常规治疗组	治疗前	25	21.0 (16.0, 26.5)	8 (7, 11)	4 (3, 4)
	治疗 48 h	25	19.0 (15.0, 22.0)	8 (6, 10) ^a	4 (3, 4)
	治疗 7 d	25	17.0 (11.0, 26.5)	8 (6, 9)	3 (3, 4)
GAG 干预组	治疗前	25	20.0 (16.0, 25.5)	7 (7, 10)	4 (3, 4)
	治疗 48 h	25	19.0 (13.0, 24.0)	7 (5, 8) ^{ab}	3 (3, 4)
	治疗 7 d	25	16.0 (13.5, 20.5) ^a	6 (4, 8) ^{ab}	3 (3, 3) ^a

注: 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, ISTH 为国际血栓与止血学会评分, GAG 为糖胺聚糖; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与常规治疗组同期比较, ^b $P < 0.05$

表 5 不同治疗方式两组成人脓毒症患者治疗前后 DIC 发生率比较

组别	时间	例数 (例)	DIC 发生率 [% (例)]
常规治疗组	治疗 48 h	25	16.0 (4)
	治疗 7 d	25	12.0 (3)
GAG 干预组	治疗 48 h	25	4.0 (1)
	治疗 7 d	25	4.0 (1)

注: DIC 为弥散性血管内凝血, GAG 为糖胺聚糖

表 6 不同治疗方式两组成人脓毒症患者治疗前后炎症指标水平比较

组别	时间	例数 (例)	PCT	TNF- α
			[$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]	[$\text{ng/L}, M(Q_L, Q_U)$]
常规治疗组	治疗前	25	2.50 (0.47, 9.64)	15.23 (10.89, 20.62)
	治疗 48 h	25	1.66 (0.25, 6.96)	10.56 (8.58, 20.74)
	治疗 72 h	25	1.68 (0.29, 19.63)	16.70 (11.52, 24.40)
GAG 干预组	治疗前	25	1.30 (0.21, 12.08)	17.14 (7.01, 21.00)
	治疗 48 h	25	1.30 (0.21, 12.08)	17.14 (7.01, 21.00)
	治疗 7 d	25	1.30 (0.21, 12.08)	17.14 (7.01, 21.00)

组别	时间	例数 (例)	IL-6	CRP
			[$\text{ng/L}, M(Q_L, Q_U)$]	[$\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$]
常规治疗组	治疗前	25	47.84 (20.88, 146.50)	134.55 \pm 63.99
	治疗 48 h	25	25.24 (12.18, 117.65)	74.09 \pm 71.59 ^a
	治疗 72 h	25		68.53 \pm 61.39 ^a
	治疗 7 d	25		68.61 \pm 74.19 ^a
GAG 干预组	治疗前	25	47.41 (16.00, 286.43)	133.81 \pm 80.37
	治疗 48 h	25	14.74 (8.58, 74.39) ^a	59.01 \pm 27.46 ^a
	治疗 72 h	25		51.09 \pm 42.25 ^a
	治疗 7 d	25		24.45 \pm 20.64 ^{abc}

注: PCT 为降钙素原, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IL-6 为白细胞介素 -6, CRP 为 C- 反应蛋白, GAG 为糖胺聚糖; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗 72 h 比较, ^b $P < 0.05$; 与常规治疗组同期比较, ^c $P < 0.05$; 空白代表无此项

2.6 两组患者凝血功能比较(表 7): 随治疗时间延长, 两组患者的 PT 和 APTT 水平呈升高趋势, Fib 水平呈下降趋势; 其中 GAG 干预组治疗 72 h PT 水平较常规治疗组显著延长($P < 0.05$)。

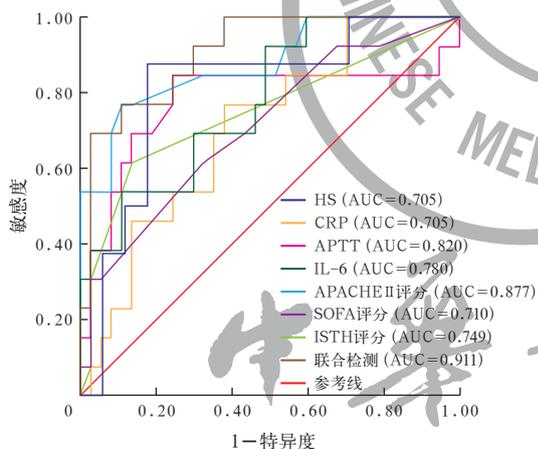
表 7 不同治疗方式两组成人脓毒症患者治疗前后凝血功能指标水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	时间	例数(例)	PT(s)	APTT(s)	AT-III (%)	Fib (g/L)	D-二聚体 (g/L)
常规治疗组	治疗前	25	12.60 (11.90, 15.15)	34.40 (29.20, 41.85)	61.70 (42.75, 68.45)	4.16 (3.12, 5.44)	2.72 (1.87, 6.56)
	治疗 48 h	25	12.90 (11.75, 14.65)	33.60 (28.15, 40.45)	54.00 (54.80, 76.40)	3.48 (2.37, 4.67) ^b	2.41 (1.58, 7.69)
	治疗 72 h	25	12.50 (11.95, 14.70)	35.20 (28.95, 40.50)		3.10 (2.28, 4.68) ^b	2.88 (1.22, 4.99)
	治疗 7 d	25	13.40 (12.00, 14.10)	28.80 (24.90, 40.55)		2.88 (2.23, 3.73) ^b	2.30 (1.50, 5.31)
GAG 干预组	治疗前	25	14.20 (12.80, 15.50)	31.10 (29.60, 34.80)	56.00 (50.39, 60.75)	4.81 (3.52, 5.65)	2.33 (1.74, 5.01)
	治疗 48 h	25	13.40 (13.10, 15.40)	32.50 (26.40, 37.05)	57.00 (57.70, 78.85) ^b	4.37 (2.93, 5.96)	2.11 (1.78, 4.36) ^b
	治疗 72 h	25	14.20 (12.75, 16.45) ^a	31.40 (26.70, 35.80)		4.54 (2.27, 5.69)	1.99 (1.56, 3.81)
	治疗 7 d	25	13.50 (13.00, 14.85)	35.40 (33.28, 39.12) ^b		3.74 (2.32, 4.88) ^b	2.17 (1.09, 4.80)

注: PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, AT-III 为抗凝血酶 III, Fib 为纤维蛋白原, GAG 为糖胺聚糖; 与常规治疗组同期比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 空白代表无此项

2.7 两组预后情况比较: GAG 干预组与常规治疗组的 ICU 病死率 [20.0% (5/25) 比 32.0% (8/25)] 和 28 d 病死率 [20.0% (5/25) 比 17.0% (4/25)] 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。GAG 干预组存活患者住院时间明显短于常规治疗组 [d: 9.0 (7.0, 23.5) 比 25.0 (11.5, 30.0), 均 $P < 0.05$]。

2.8 ROC 曲线分析 (图 1; 表 8): HS、CRP、APTT、IL-6 及 APACHE II、SOFA 和 ISTH 评分是脓毒症患者 28 d 预后的预测因子 (均 $P < 0.05$)。相比单个指标, 各指标联合预测的 AUC 更高, 提示脓毒症患者预后的预测价值更高。



注: HS 为硫酸乙酰肝素, CRP 为 C-反应蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间, IL-6 为白细胞介素 -6, 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, ISTH 为国际血栓与止血学会评分, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 1 各影响因素预测脓毒症患者 28 d 预后的 ROC 曲线

2.9 内皮糖萼降解产物与临床指标的相关性分析: 脓毒症患者的 HS 水平与 Fib、PT、TNF- α 、IL-6 和 PCT 呈显著负相关, 与 D-二聚体和 CRP 呈显著正相关 (均 $P < 0.05$; 表 9); 脓毒症患者的 SDC-1 水平与 Fib、PT、APTT、TNF- α 、IL-6 和 ISTH 评分呈显著负相关 (均 $P < 0.05$; 表 10)。

表 8 各影响因素对脓毒症患者 28 d 预后的预测价值

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	95%CI	P 值
HS	87.5	82.4	0.699	0.809	0.619 ~ 0.999	0.014
CRP	76.9	62.2	0.391	0.705	0.549 ~ 0.861	0.029
APTT	76.9	81.1	0.580	0.820	0.667 ~ 0.973	0.001
IL-6	92.3	51.4	0.437	0.780	0.639 ~ 0.921	0.003
APACHE II 评分	76.9	89.2	0.661	0.877	0.761 ~ 0.994	0.000
SOFA 评分	61.5	67.6	0.291	0.710	0.542 ~ 0.878	0.025
ISTH 评分	61.5	86.5	0.480	0.749	0.576 ~ 0.923	0.008
联合检测	76.9	91.9	0.688	0.911	0.817 ~ 1.000	0.000

注: HS 为硫酸乙酰肝素, CRP 为 C-反应蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间, IL-6 为白细胞介素 -6, 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, ISTH 为国际血栓与止血学会评分, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

表 9 脓毒症患者 HS 与各临床指标的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
Fib	-0.338	0.016	D-二聚体	0.347	0.007
PT	-0.396	0.004	PCT	-0.340	0.016
TNF- α	-0.288	0.016	CRP	0.354	0.012
IL-6	-0.319	0.024			

注: HS 为硫酸乙酰肝素, Fib 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IL-6 为白细胞介素 -6, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白

表 10 脓毒症患者 SDC-1 与各临床指标的相关性分析

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
Fib	-0.314	0.027	TNF- α	-0.353	0.012
PT	-0.294	0.039	IL-6	-0.289	0.042
APTT	-0.408	0.038	ISTH 评分	-0.287	0.043

注: SDC-1 为多配体蛋白聚糖 -1, Fib 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IL-6 为白细胞介素 -6, ISTH 为国际血栓与止血学会评分

3 讨论

3.1 脓毒症与内皮糖萼: 脓毒症是感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[8], 大约 50% 的脓毒症患者会进展为脓毒性休克, 从而导致残疾和死亡^[9-10]。患者死亡与器官衰竭密切相关, 微循环障碍被认为是脓毒症引起器官衰竭的关键发病机制^[11]。

微循环是遍布全身的微小血管网络,脓毒症患者中,糖萼剥落进一步影响血管渗透平衡,增加毛细血管渗漏,形成微血栓,严重阻碍微循环功能,最终可能引发多器官功能障碍^[12]。

糖萼是覆盖于血管内皮细胞管腔侧表面的多绒毛状结构,可维持脉管系统的稳态,是炎症反应早期损伤的部位之一^[5]。有研究指出,糖萼主要由蛋白聚糖(proteoglycan, PG)和GAG链构成^[6]。舒洛地特是目前临床上一种新型GAG类制剂,在抗凝、抗氧化、抗炎等方面具有一定疗效,舒洛地特亦具有调控血管内皮功能活性的作用。药物代谢动力学相关研究表明,无论是静脉滴注、肌肉注射还是口服剂型,90%的舒洛地特可被血管内皮细胞表面的糖萼结构快速吸收^[6,8,13-15]。

3.2 脓毒症患者内皮糖萼变化情况:马壮^[16]的研究表明,脓毒性休克患者病情越重,内皮损伤越重,血管内皮糖萼的降解越多。Rovas等^[17]的研究表明,脂多糖诱导的脓毒症动物模型的血管通透性增加,与糖萼损伤生物标志物如syndecan-1升高有关。有观察性研究显示,syndecan-1不仅与DIC病死率相关,或许可作为DIC发生发展的预测标志物^[18]。对行机械通气的ICU脓毒症患者开展回顾性研究,测定脓毒症患者syndecan-1水平有助于识别发生器官功能障碍及有高死亡风险的患者^[19]。Ying等^[20]研究发现,感染性休克患儿血浆SDC-1水平与预后密切相关。在体外实验中,GAG不仅能抑制SDC-1的脱落和肝素酶Ⅲ导致的微血管内皮细胞(microvascular endothelial cell, MMEC)高通透性,还能显著恢复肝素酶Ⅲ对闭锁小带(zonula occludens-1, ZO-1)的抑制作用;此外,GAG还能降低体内SDC-1水平,从而提高脓毒症小鼠的存活率。Nelson等^[21]研究发现,脓毒性休克组患者的血浆SDC-1水平显著高于对照组患者。本研究显示,随着时间推移,脓毒症患者内皮糖萼脱落标志物HS和SDC-1水平呈非线性关系,表明脓毒症患者确实存在内皮糖萼损伤,GAG干预组HS、SDC-1总体上升幅度较常规治疗组更缓慢,说明GAG对减少内皮糖萼降解产物脱落有积极作用,可保护脓毒症患者血管内皮。

值得注意的是,内皮糖萼SDC-1与Fib、PT、APTT、TNF- α 、IL-6和ISTH评分呈显著负相关;HS与Fib、PT、TNF- α 、IL-6和PCT呈显著负相关,与D-二聚体和CRP呈显著正相关。糖萼降解产物与CRP的正相关关系可能表明内皮糖萼的脱落与

全身炎症反应程度密切相关。内皮糖萼损伤和脱落可能是该炎症反应过程的一部分,而HS和SDC-1作为内皮糖萼的组成部分,其水平的变化可能反映了内皮损伤的程度,与凝血功能指标D-二聚体的正相关关系可能表明内皮糖萼脱落与凝血系统的激活有关。

3.3 脓毒症患者病情严重程度评分变化:APACHE II评分是评估慢性器官功能障碍的客观评分,根据评估得分能够判断患者是否需要抢救,具有较高的参考价值^[22]。SOFA评分是评估患者预后的客观工具,对机械通气、凝血功能及肝肾损伤的评估尤为关键,该评分可以准确评估患者预后,广泛应用于急诊室和普通患者的评估^[23-24]。研究显示,与健康人群相比,炎症性疾病患者的SOFA和APACHE II评分显著升高,且其升高幅度与病情严重程度保持一致,即病情越严重升高幅度会愈明显^[25]。本研究显示,GAG干预组在脓毒症病程多个关键时间点(如48 h和7 d)的SOFA评分较常规治疗组明显降低,说明GAG在脓毒症治疗中具有积极作用。此外,本研究显示,GAG干预组患者治疗7 d时APACHE II和ISTH评分下降程度优于常规治疗组,提示GAG干预组病情更轻;且GAG干预组DIC发生率、ICU病死率和28 d病死率更低,进一步证实GAG在改善脓毒症患者危重程度方面的有效性。

本研究结果表明,GAG能改善脓毒症患者APACHE II、SOFA和ISTH评分,提示GAG可降低脓毒症患者的危重程度,具有器官保护作用;在存活患者中,GAG干预组也表现出更低的评分和更短的住院时间,但两组ICU病死率和28 d病死率差异无统计学意义,可能与两组的疾病严重程度有关;两组患者中位APACHE II评分均>15分,提示病情危重,需要进一步研究。

3.4 脓毒症患者感染指标及凝血功能变化:目前脓毒症的发病机制尚不完全清楚,国内外学者认为氧化应激反应、炎症反应和内毒素移位是脓毒症发生发展的重要因素^[26-27]。PCT作为降钙素的前体蛋白,具有较高的敏感性,多项研究显示血清PCT水平与感染的严重程度和预后密切相关^[28-29]。TNF- α 可增加血管通透性,损伤内皮细胞,并促进血液中其他炎症因子的释放^[30];在大鼠动物实验中,行盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)大鼠术后外周血中性粒细胞中TNF- α mRNA表达逐渐升高,48 h达峰值后开始降低,但仍明显

高于正常对照组水平, TNF- α mRNA 表达的升高在脓毒症发病机制中起重要作用^[31]。IL-6 的促炎作用较其他 IL 更强, 在调节免疫功能中发挥着重要作用, 也反映了脓毒症的严重程度^[32]。CRP 是主要的炎症因子, 作为一种急性期反应蛋白, 常用于感染的早期评估^[33]。脓毒症是由许多促炎和抗炎因子释放引起, 这些因子激活凝血系统并形成凝血-炎症网络, 血液处于高凝状态, 导致微血管肿胀、内部微血栓形成和微循环障碍^[34]。研究显示, 脓毒症合并凝血功能障碍患者表现为全身凝血和纤溶系统严重紊乱, 最终引起患者出现广泛出血和多器官功能不全, 导致患者死亡^[35]。本实验结果显示, 虽然两组间治疗前和治疗 48 h 的炎症因子水平无显著差异, 但随着时间推移总体呈下降趋势。值得注意的是, GAG 干预组治疗 7 d 与治疗前 CRP 的差值较常规治疗组明显下降, 表明 GAG 干预组在炎症控制方面可能具有优势; 此外, GAG 干预组治疗 48 h 的 IL-6 水平较治疗前显著下降, 与之前的研究结果相符^[9], 进一步证实了 GAG 的抗炎作用。然而, 本研究中并未观察到两组炎症因子 PCT 和 TNF- α 水平的差异, 可能与观测时间较短有关。早期的时间点可能无法充分反映两组炎症因子水平的变化, 因此未来的研究需要延长观测时间, 以更全面地评估 GAG 对炎症因子的影响。

脓毒症是一种复杂的病理过程, 涉及凝血系统和炎症网络的相互作用。PT 和 APTT 作为反映凝血功能的敏感指标, 在本实验中显示了重要的变化。GAG 干预组治疗 72 h 的 PT 水平较治疗前明显升高, 而治疗 7 d 的 APTT 水平则较同期常规治疗组明显升高, 这表明 GAG 干预组患者的凝血功能在观察期间得到了改善。同时, GAG 干预组凝血功能相关指标如 AT-III 和 D-二聚体的变化也更为积极, 进一步支持了 GAG 干预组凝血功能改善的结论。

脓毒症的发生机制极为复杂, 凝血系统只是其中一个关键环节, 具体作用机制、临床地位和临床应用尚待进一步研究^[36]。最后, GAG 干预组患者 ITSH 评分和 DIC 发生率较常规治疗组更低, 与其凝血功能的改善情况相一致。上述结果均提示, GAG 在炎症控制和凝血功能改善方面表现出优势。

3.5 内皮糖萼及临床指标对预测脓毒症患者预后的价值: HS、CRP、APTT、IL-6 及 APACHE II、SOFA、ISTH 评分是脓毒症患者 28 d 预后的独立预测因子, 其中, HS 联合 CRP、APTT、IL-6 及 APACHE II、

SOFA、ISTH 评分的预测性能更为突出。在本研究中, 相比于其他单独指标, HS 联合 CRP、APTT、IL-6 及 APACHE II、SOFA、ISTH 评分的 AUC 最高。而在陈艳青等^[37]的研究中, 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、IL-10、可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM) 等细胞因子均可判断脓毒症患者的病情严重程度及预后。有研究显示, 脓毒症相关急性肾损伤 (sepsis-associated AKI, SA-SAKI) 组患者血清血管内皮细胞钙黏连蛋白 (VE-cadherin, VE-cad) 水平明显高于对照组, 微小 RNA-125b-5p (microRNA-125b-5p, miR-125b-5p) 表达水平与血清 VE-cad 水平呈正相关, SA-AKI 患者血清 miR-125b-5p 表达水平与血清 VE-cad 水平呈正相关, 两者间可能存在一定的调控关系^[38], 同时血管内皮细胞 VE-cad 对脓毒症患者病情严重程度有一定评估价值, VE-cad 联合 SOFA 评分的评估价值优于 VE-cad 单项指标^[39], 在临床实践中, HS 可以结合 CRP 等临床指标综合评估患者的病情和预后, 为临床决策提供更加全面和准确的信息。

3.6 局限与展望: 本研究也存在不足之处: ① 检测时间段仅为 0 h ~ 7 d, 可能不足以揭示脓毒症患者发生发展的全过程, 影响对内皮糖萼变化的客观评价, 未来可延长观察时间进一步研究。② 仅检测了内皮糖萼的主要成分 HS 和 SDC-1 水平, 其他研究表明脓毒症患者内皮糖萼硫酸角质素 (keratan sulfate, KS)、硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS) 水平等也可出现升高, 后续研究中可以对 KS 等其他糖萼产物进行检测。③ 本研究为小样本、单中心研究, 需要进一步行大样本、多中心研究。

4 结论

本研究结果显示, 脓毒症患者早期即可出现糖萼破坏, GAG 具有血管内皮保护功能, 可降低脓毒症的危重程度, 具有器官保护作用可能。GAG 干预组可缩短脓毒症存活患者的住院时间, 但在降低病死率方面未见明显优势。HS、CRP、APTT、IL-6、APACHE II 评分、SOFA 评分、ISTH 评分是脓毒症患者 28 d 预后的预测因子, HS 联合上述指标可显著提高预测的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chinese Epidemiological Study of Sepsis (CHESS) Study Investigators. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (3): e209-e218.

- DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [2] 董照刚, 郑喜胜, 冯永利, 等. 血红蛋白与脓毒症休克患者死亡率的相关性[J]. 临床内科杂志, 2021, 38 (5): 312-315. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.007.
 - [3] Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness: a unifying pathophysiologic mechanism [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 25. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5. Erratum in: Crit Care, 2017, 21 (1): 187. DOI: 10.1186/s13054-017-1756-4.
 - [4] Fang YY, Li CS, Shao R, et al. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: a prospective observational study [J]. Thromb Res, 2018, 171: 149-154. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.059.
 - [5] Miranda M, Balarini M, Caixeta D, et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 311 (1): H24-H35. DOI: 10.1152/ajpheart.00034.2016.
 - [6] 陈刚, 吴旭庭, 王镇波, 等. 依折麦布联合舒洛地特对高龄冠心病患者临床疗效、血脂及TNF- α 、IL-6的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19 (4): 56-58. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2017.04.016.
 - [7] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 - [8] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
 - [9] Serpa Neto A, Cardoso SO, Ong DS, et al. The use of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio for risk stratification of patients with severe sepsis and septic shock [J]. J Crit Care, 2013, 28 (5): 681-686. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.04.005.
 - [10] Zhang ZH, Zhang ZG, Xue YD, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2012, 20: 86. DOI: 10.1186/1757-7241-20-86.
 - [11] 严颜, 魏捷, 吴森, 等. 脓毒症的微循环监测与管理: 从临床实践出发[J]. 临床急诊杂志, 2024, 25 (2): 99-104. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.009.
 - [12] Lupu F, Kinasewitz G, Dormer K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (21): 12258-12271. DOI: 10.1111/jcmm.15895.
 - [13] Ruiz IF. Anticoagulation therapy: sulodexide reduces the risk of recurrent venous thromboembolism [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12 (12): 682. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.163.
 - [14] Zhao Q, Yin JY, Lu ZY, et al. Sulodexide protects contrast-induced nephropathy in sprague-dawley rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40 (3-4): 621-632. DOI: 10.1159/000452575.
 - [15] 陶燕燕, 蔡伟, 梁国庆, 等. 舒洛地特改善血管内皮功能及防治心血管疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26 (24): 4805-4810. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.005.
 - [16] 马壮. 血管内皮糖萼在ICU脓毒症患者中的表达变化及临床意义[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
 - [17] Rovas A, Seidel LM, Vink H, et al. Association of sublingual microcirculation parameters and endothelial glycocalyx dimensions in resuscitated sepsis [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 260. DOI: 10.1186/s13054-019-2542-2.
 - [18] Ikeda M, Matsumoto H, Ogura H, et al. Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. J Crit Care, 2018, 43: 48-53. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.049.
 - [19] Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7 (1): 102. DOI: 10.1186/s13613-017-0325-y.
 - [20] Ying JY, Zhang CY, Wang YD, et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1172892. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1172892.
 - [21] Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma [J]. Shock, 2008, 30 (6): 623-627. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
 - [22] 明颖, 闫妹妹, 刘秋霞, 等. 脓毒症患者血清降钙素原、炎症因子水平与APACHE II、SOFA评分的相关性[J]. 现代医学, 2020, 48 (3): 357-361. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2020.03.015.
 - [23] Tomita K, Saito Y, Suzuki T, et al. Vascular endothelial growth factor contributes to lung vascular hyperpermeability in sepsis-associated acute lung injury [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393 (12): 2365-2374. DOI: 10.1007/s00210-020-01947-6.
 - [24] 张帆, 陈兰, 卢慧. 脓毒症急性肺损伤患者外周血Th22细胞及相关细胞因子的表达及临床意义[J]. 四川医学, 2020, 41 (8): 843-848. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.08.015.
 - [25] Hagiwara J, Yamada M, Motoda N, et al. Intravenous immunoglobulin attenuates cecum ligation and puncture-induced acute lung injury by inhibiting apoptosis of alveolar epithelial cells [J]. J Nippon Med Sch, 2020, 87 (3): 129-137. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-303.
 - [26] 任静. 血清中IL-6、TNF- α 与慢性阻塞性肺疾病患者病情分级、呼吸功能的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (13): 1781-1783. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.020.
 - [27] Ghavimi H, Sheidaci S, Vaez H, et al. Metformin-attenuated sepsis-induced oxidative damages: a novel role for metformin [J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21 (5): 469-475. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.24610.6126.
 - [28] 杨超, 郭翠翠, 王玉珍, 等. 结肠镜减压及大黄肠去污对合并胃肠功能障碍脓毒症患者临床疗效及预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29 (3): 83-87. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.016.
 - [29] 徐伟, 李佳, 张黎姣, 等. 氯化可的松持续静脉微量泵入联合注射胸腺肽 α 1对脓毒症休克患者血糖波动和炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (11): 1122-1127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.11.010.
 - [30] 杨银娟, 尚亚楠, 尚向涛. 脓症患者肠道细菌紊乱与炎症细胞因子及T淋巴细胞亚群的相关性[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15 (9): 1092-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2020.09.023.
 - [31] 滕建成, 马远征, 周宝桐, 等. 创伤性脓毒症外周血中性粒细胞及组织中肿瘤坏死因子- α mRNA表达的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (1): 28-31. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.01.008.
 - [32] 王海波, 王笑然, 张强, 等. 早期持续肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤治疗效果及其对促炎性因子、AKI标记物的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15 (9): 1088-1091. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2020.09.022.
 - [33] 樊柳汝, 李金兰, 李筱妍. 脓毒症生物标志物研究进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42 (7): 620-624. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.06.014.
 - [34] 项志兵, 宋丽, 赵外荣. 脓毒症凝血功能障碍的发病机制及中医治疗的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14 (18): 42-44.
 - [35] 易茜, 李媛媛, 吴毅, 等. 凝血功能障碍对儿童金黄色葡萄球菌脓毒症预后的影响[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38 (1): 44-48, 52. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.01.011.
 - [36] 苏艳丽, 王红, 张淑文. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (11): 698-701. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.11.023.
 - [37] 陈艳青, 黄潇, 孔桂青, 等. HMGB1和vWF等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (8): 933-937. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200428-00346.
 - [38] 陶伍元, 邓柳霞, 李晓萍. 脓毒症急性肾损伤患者血清miR-125b-5p的表达水平及意义[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (3): 299-302. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.019.
 - [39] 连洁, 谈朦, 陈隆望, 等. 血管内皮-钙黏蛋白在脓症患者病情严重程度评估中的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (8): 808-813. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210927-01408.

(收稿日期: 2024-07-25)

(责任编辑: 张耘菲)