

脓毒症的发病机制及个体化管理策略

麦丽帕特·伊力艾克拜尔¹ 徐桂萍²

¹新疆医科大学研究生院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830011; ²新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830002

通信作者: 徐桂萍, Email: xgpsyl@126.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍, 病情进展迅速, 病死率高, 是重症监护病房 (ICU) 患者死亡的重要原因之一。脓毒症的具体发病机制尚不十分清楚, 机体的早期炎症反应、免疫功能障碍及各器官病理改变在其发病过程中起着十分重要的作用。现针对脓毒症病理生理状态、治疗进展及未来方向等方面进行综述, 以期对早期预防脓毒症发生及提高疗效提供帮助。

【关键词】 脓毒症; 炎症反应; 免疫抑制; 液体复苏; 抗菌药物

基金项目: 国家自然科学基金 (81860345)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.029

Pathogenesis and individualized management strategy of sepsis Mailipate Yilikebaier¹, Xu Guiping²

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

²Department of Anesthesiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Xu Guiping, Email: xgpsyl@126.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the maladjusted response of the host to infection, its rapid progression and high mortality are one of the important causes of death in intensive care unit (ICU) patients. The specific pathogenesis of sepsis is not well understood, and the early inflammatory response, immune dysfunction and pathological changes of various organs in the organism play a very important role in its pathogenesis. This article reviews the patho-physiological status, treatment progress and future direction of sepsis in order to provide help for early prevention of its occurrence and improvement of therapeutic efficacy.

【Key words】 Sepsis; Inflammatory reaction; Immunosuppression; Fluid resuscitation; Antibiotic

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81860345)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.029

脓毒症是宿主对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。据研究表明, 脓毒症患者的病死率约为 30%, 而严重的脓毒症和脓毒性休克病死率分别高达 50% 和 80%^[1], 对人类健康构成巨大威胁。近年来, 临床有许多方法 (包括抗炎治疗策略和液体替换) 用于治疗脓毒症, 然而这些方法的有效性并不明显, 脓毒症相关的发病率和病死率仍在逐步增加^[2]。早期诊断、鉴别和治疗对脓症患者预后具有重要的价值。因此, 现针对早期识别及治疗脓毒症的研究进展进行整理和介绍。

1 脓毒症的病理生理状态

1.1 感染与早期炎症反应: 感染通常是由细菌、真菌、病毒、寄生虫等侵入组织的微生物通过释放内毒素或外毒素引起的, 而脓毒症是机体对这种感染的特征性反应^[1]。在脓毒症的诊断中, 实验室血液检查、生物化学和微生物学检测是必不可少的。由于靠单纯的细菌培养诊断较缓慢, 因此目前有关脓毒症的诊断、治疗及研究多集中在炎症介质的产生。无论是脓毒症还是创伤患者, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 及降钙素原 (PCT) 等大量促炎性细胞因子被释放到全身血液循环, 再通过多种途径影响各系统、器官功能。其中 TNF- α 是主要的细胞因子, 在刺激炎症级联反应中具有重叠和协同作用, 近期研究证实, TNF- α 不仅是导致脓毒症器官功能障碍和中性粒细

胞聚集的关键因素, 还可以通过钙脱敏作用引起血管低反应性^[3]。同样, IL-6 和 CRP 对于早期脓毒症诊断的敏感性高、假阳性率低。与 CRP 和 IL-6 相比, PCT 对区分感染和炎症更敏感, 患者血 PCT 水平低于 0.43 $\mu\text{g/L}$ 可排除脓毒症, 而入院第 1 天 PCT 水平超过 2.0 $\mu\text{g/L}$ 则提示病情发展为严重脓毒症或脓毒性休克的风险会较高^[4]。李燕等^[5]通过 Pearson 相关分析发现, 前肾上腺髓质素 (pro-ADM) 与 PCT 呈显著正相关, 证明 pro-ADM 与 PCT 一样, 也是预测脓毒症的一种较好指标。

1.2 病理改变: 脓毒症相关的炎症改变影响内皮细胞结构稳定性, 其中糖萼破坏是内皮细胞功能障碍的一个重要机制。糖萼是包围在内皮细胞周围的致密、凝胶网状结构, 可构成细胞的物理屏障, 防止病原体进入细胞并减少中性粒细胞黏附, 从而起到保护作用^[6]。脓毒症发生时大量炎症因子被释放, 机体在炎症状态下产生的中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶、乙酰肝素酶和透明质酸酶等可直接介导糖萼降解, 糖萼的破坏进一步引起毛细血管通透性增高、水肿、炎症反应加速、血小板凝集以及丧失血管反应性, 从而导致病理性动脉扩张和低灌注, 随后因血流改变和毛细血管床破坏, 氧气输送能力降低, 导致器官衰竭^[7]。

1.3 免疫反应: 尽管脓毒症时“机体对炎症因子的过度反应导致器官功能障碍”的概念已被广泛接受, 但目前对脓毒症

潜在机制的理解仍非常有限。机体免疫系统与肠道病原体之间的调节以及细菌易位在脓毒症期间和之后的发展过程中也起着关键作用^[8]。在感染过程中,宿主单核/巨噬细胞和中性粒细胞通过表达的模式识别受体(PRRs)识别外来病原菌表面的病原体相关分子模式(PAMPs)或应激及损伤组织细胞释放的损伤相关分子模式(DAMPs),诱导免疫细胞活化以及细胞内一系列信号通路激活,启动全身炎症反应^[9]。最近多项研究表明,严重脓症患者全身炎症反应和免疫抑制始终同时存在,表现为细胞免疫水平 T 淋巴细胞亚群数量和比例的变化。大多数实验数据显示,脓毒症相关淋巴细胞减少与内源性(如线粒体 p53)或外源性(如 Fas)细胞凋亡启动、白细胞过度外渗和异常募集到炎症部位有关^[10]。

从常规临床分析中获得涉及免疫或炎症反应的免疫相关生物标志物,将免疫监测推进至新领域,对于脓毒症的早期诊断、评估和预后具有重要意义。免疫球蛋白 Fc 段的表面分子 Fc γ 受体 1(CD64)以极高的亲和力与单体免疫球蛋白 G(IgG)抗体结合,CD64 仅在中性粒细胞活动期表达增加,而在中性粒细胞静止期可忽略不计,是提示活动性感染的特异性生物标志物。正五聚蛋白 3(PTX3)是一种与 CRP 高度同源的分子,在脓毒症动物模型中证实 PTX3 与各种微生物结合可起到保护作用。在临床研究中,血液中 PTX3 的浓度与脓毒症的严重程度有关,表明 PTX3 有可能成为一种新型生物标志物。CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)低表达被更广泛认为是脓毒症诱导的免疫抑制的标志物,也将是预测脓毒症有前景的新指标^[11]。

1.4 代谢改变:当炎症反应超过宿主的防御能力时,机体通过一系列代谢和生理性改变作出代偿反应来增强机体抗感染的防御能力、增加向组织供应氧和能量物质、应对组织高代谢和高分解状态。代谢亢进可表现为体温升高、呼吸活动加快、心血管循环增加,如增加氧气(O₂)的产生和二氧化碳(CO₂)的消耗,同时减少呼吸熵。蛋白质合成增加,如急性期蛋白质、特定的酶、抗体、炎症和免疫细胞等合成增加。为保证机体能量供应,肌肉和蛋白质分解增加,进一步使血浆尿素氮以及尿中尿素氮和 3- 甲基组氨酸增加。因胰岛素抵抗、外周细胞葡萄糖氧化减少导致血糖升高,据报道,也有少部分患者因丙酮酸脱氢酶缺乏导致血糖升高。由于无氧糖酵解及大量乳酸盐产生,乳酸在肝脏转化为葡萄糖,导致葡萄糖总体利用率升高^[12]。肝脏极低密度脂蛋白(VLDL)的合成加快脂质氧化,脂肪分解加快,使脂肪成为一种优先的能量来源。心血管系统通过增加心排血量(CO)和末梢循环、降低外周血管阻力,对原发性细胞损伤和高代谢作出代偿性反应,以增加组织氧和营养物质的供应;呼吸系统表现为周围组织缺氧情况减轻、动静脉氧分压差异减少,中心静脉血红蛋白饱和度增加,肺无效腔和分流增加,通气/血流比值改善。上述代偿反应最终可能加重呼吸衰竭,引起呼吸窘迫综合征^[13]。

2 脓毒症治疗进展

2.1 液体复苏:尽管液体复苏是早期治疗脓毒症的重要干预措施,但有研究证实,在治疗过程中使用的液体类型和累

积剂量均可独立影响治疗效果^[14]。因此,提倡在治疗早期采取限制性液体复苏的策略,在恢复后期采取清除过量液体的后续策略。现行脓毒症生存指南建议在复苏 3 h 内至少输注 30 mL/kg 晶体^[15]。然而在某些情况下,如年轻患者、并发急性胰腺炎或胃肠道液丢失时,该标准可能会导致复苏量不足;另一方面,对于心力衰竭、肾衰竭患者则可能会导致液体超负荷。因此, Jozwiak 等^[16]提出应采用更个性化的方案治疗脓毒症的观点。由于感染性休克初始阶段的低血容量是确定的,因此可以在不使用任何液体反应性预测因子的情况下紧急输注液体。作者建议在复苏 1 h 内将补液速率维持在约 10 mL/kg。在液体明显丢失的情况下,应考虑更高的补液速率。如果在补液期间患者出现肺水肿体征或存在明确的容量负荷风险,应考虑降低输注速率。当休克体征消失后,不再要求扩容。而当液体治疗后患者病情未见改善时,应选择替代方案,例如,若患者低血压主要是由血管麻痹引起,应及时给予去甲肾上腺素,去甲肾上腺素具有增加 CO 和防止容量负荷的给药优点^[17]。对于选择何种液体仍然存在各种各样的争论。Sethi 等^[15]提出,乳酸林格液、醋酸林格液等平衡液具有与血浆 pH 值相似的强离子差,因此对酸碱平衡的影响极小,可显著降低病死率。虽然一些数据证实白蛋白既可以作为复苏液又可以使血清白蛋白维持在 30 g/L 以上,但是能够支持在脓毒症中使用胶体效果优于晶体的证据仍不够充分^[15]。还有一些观察性研究证实,补充 0.9% 氯化钠溶液与高氯性代谢性酸中毒的发生相关,尤其是当以较高剂量补液时发生率更高。这可能导致重症患者急性肾损伤(AKI)发生率和病死率增加^[18]。近年来,有关液体复苏的研究取得进展,使越来越多的学者们开始认识到谨慎选择和使用复苏液的重要性。

2.2 血管活性药物:血管活性药物仍然是脓毒症治疗的基石,因某些器官对血压的变化非常敏感,维持足够的平均动脉压(MAP)对于器官血流分布很重要,临床上常需要使用血管活性药物将 MAP 维持在 65 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa),并建议在患者舒张压降低时就开始使用^[19]。去甲肾上腺素是目前推荐的治疗脓毒性休克的一线血管活性药物,可以通过与不同药物合用产生更多疗效。例如,对于低血压伴心脏病及右心功能不全且 CO 不足以维持灌注患者,适当使用肾上腺素可起到正性肌力作用,合用皮质类固醇激素可显著缩短升压药的使用时间^[20]。但是脓毒症循环支持及改善组织灌注不只局限在维持足够的 MAP。正常情况下,由于血管系统的临界闭合压(P_{cc}),小动脉-毛细血管前动脉与毛细血管静脉之间存在一种可直接调控小动脉或微循环血流及其分布的“血管瀑布”现象^[21]。脓毒症会导致上述“血管瀑布”现象消失,使其失去调节全身血流分布的作用,血流分布与器官的代谢特征并不匹配,导致器官灌注不足。常规应用去甲肾上腺素提高 MAP 并不能改善或重建该效应。刘大为教授带领的团队^[22]通过动物实验研究证实,短效 β 受体阻滞剂艾司洛尔可通过提高 P_{cc} 恢复“血管瀑布”现象,降低血乳酸等提示组织灌注不良的指标水平,稳定心率。重要的是,应用艾司洛尔恢复“血管瀑布”现象改善组织灌注

不会影响 CO。此外,也有学者通过研究 β 受体阻滞剂对脓毒症的疗效,指出用艾司洛尔降低心率可改善舒张期心室充盈,从而增加每搏输出量,提高心肌做功和氧耗,维持 MAP,并减少去甲肾上腺素使用量,而不增加机体对正性肌力药物支持的需求。艾司洛尔可以减轻儿茶酚胺诱导的心肌细胞毒性作用,减少对器官功能造成的不良影响^[23]。血管渗漏和内皮通透性增加是脓毒症时引起低血压的另一种常见病理改变。塞立加素(Selepressin)是目前临床前研究中的一种新型升压药,为选择性血管紧张素 V1A 激动剂,可以有效减少血管渗漏,并通过调节血管紧张素 II 的释放减少肾上腺素的使用量^[24]。

对血管活性药物的研究目前侧重于通过改善短期疗效来提高长期疗效,其在未来的使用趋势需要通过有效生物标志物精确管理,另外需要提高血管活性药物的疗效和安全性,更加合理地选择升压药组合。

2.3 抗菌药物管理:与急性心脑血管疾病一样,脓毒症是一种严重并且呈时间依赖性的疾病。2016 年拯救脓毒症运动指南倡导需要尽早(最好是在诊断 1 h 内)给予适当的抗菌药物及器官保护。延迟抗菌药物的使用不仅会增加病死率,也会延长住院时间,导致急性肺损伤、AKI 和器官功能恶化等结局^[25]。抗菌药物治疗需要长时间或持续输注 β -内酰胺类药物并监测药物浓度,但其管理涉及抗菌药物的给药时机、适当性、充分性和优化性,需要在多学科研究的基础上制定。抗菌药物的给药剂量应根据其药代动力学、药效动力学或肝功能衰竭情况进行调整。对于重症监护病房(ICU)患者来说,抗菌药物降级可改善患者的病理状态,降低病原微生物毒性,将对机体的影响降至最低,起到保护器官和改善预后的效果,尤其是对于还未发生循环衰竭的脓毒症早期患者疗效更佳,因此也被纳入抗菌药物管理的重要部分。经验性使用抗菌药物与早期给药同样重要,2016 年拯救脓毒症运动指南建议脓毒症起始的治疗应包括对所有可能存在的病原体单独或联合使用抗菌药物^[25]。联合使用两种对单一病原体具有抗菌活性的抗菌药物,一方面是为了加强药物清除病原体的疗效,另一方面是要确保病原体对经验疗法的敏感性。在经验性抗菌药物治疗时,不仅要考虑病原体相关因素,还应考虑患者相关因素,如年龄、体质量、过敏史、合并症和器官功能障碍等,根据既往抗菌药物暴露情况、过去 90 d 内住院时间、既往耐药菌株定植、局部生态和耐药模式进行多重耐药菌(MDR)评估,随后根据病原体培养结果缩小抗菌药物范围^[26]。临床上,PCT 是极为常见的感染非特异性生物标志物,PCT 指导的抗菌药物治疗策略缩短了抗菌药物使用时间。PCT < 0.5 $\mu\text{g/L}$ 或 PCT 最高峰水平降低 80% 被证明可支持停止抗菌药物的临床使用。理想状态下,抗菌药物治疗的持续时间应根据与宿主相关的因素而决定,如疾病严重程度、免疫抑制状态、临床反应与感染相关的因素以及生物标志物等^[27]。

2.4 抗炎治疗:脓毒症可分为两个连续阶段,先是以全身炎症反应综合征(SIRS)为特征的初始高炎症阶段,随后为免疫抑制阶段,通常以器官功能障碍为特征。由于 SIRS 是脓

毒症发展为多器官功能障碍综合征(MODS)的基础,因此抗炎治疗是治疗脓毒症的关键^[28]。抗炎治疗需要在脓毒症发生的最开始阶段进行,而不是在患者已经处于免疫抑制状态后进行。临床研究表明,在脓毒症的早期阶段,使用药物来阻断初始炎症反应,对脓毒症早期患者有一定益处,而对于已经处于免疫抑制状态的患者,体内促炎性细胞因子的抑制可能会带来不良的疗效^[29]。此外,由于一个炎症因子的功能是由一个或多个其他促炎介质相互作用起效的,因此单个细胞因子的抑制可能起不到理想的治疗效果,需要考虑广谱抗炎治疗。另一个重要问题是炎症抑制的强度,因为有效清除病原体需要机体内保留一定程度的炎症反应,如完全阻断炎症反应可能会因无法清除病原体而产生有害影响。总之,有效的抗炎治疗需要精细控制以及特定的时间和方式^[29]。目前有较多对抗炎药物及其机制的相关研究,利多卡因是临床常见的局部麻醉药,除了可用于麻醉和抗心律失常外,还可作用于炎症反应的多个方面,早期持续静脉泵注利多卡因可以有效降低脓毒症大鼠炎症因子(IL-6、TNF- α ,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1))的表达,抑制肺组织中 HMGB1 基因表达量,减轻脓毒症对肺的损伤,有效提高动物存活率^[30]。近年来,内质网在控制炎症反应中的作用也得到了越来越多的认可。内质网 Sigma-1 受体(Sig-1R)是内质网驱动炎症反应的关键调节剂,通过调节内质网应激通路肌醇需求酶 1(IRE1)的活性起到控制炎症的作用。Crunkhorn^[31]证实,抗抑郁药氟伏沙明作为一种 Sig-1R 激动剂,可以降低脂多糖诱导小鼠体内 IL-6、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-8(IL-8)的表达,明显降低死亡率,在脓毒症治疗中发挥重要作用。

2.5 免疫治疗:早期的动物研究证明了促炎介质、免疫细胞功能障碍和细胞凋亡对脓毒症预后的重要性,使免疫治疗成为治疗脓毒症的关键方法^[32]。脓毒症患者的免疫状态存在个体差异,与年龄、基础疾病、用药史、感染的病原微生物等因素有关,临床表现并不完全一致。脓毒症诱导的“免疫抑制”或“免疫麻痹”的状态现被认为是患者发病率和病死率升高的主要驱动因素之一,使得免疫刺激性药物成为一种潜在的新的治疗趋势^[33]。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 γ -干扰素(IFN- γ)等刺激可恢复单核细胞上的 HLA-DR 表达,并提高血液中白细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)的能力。最近也有研究表明,注射富含 IgM 的免疫球蛋白可降低脓毒症患者的死亡风险^[10]。但是通过活跃免疫反应来刺激免疫抑制状态或按需调节免疫系统,可能会导致不良结局。有研究证实,免疫刺激物可能使患者同时存在过度炎症反应和免疫抑制的状态,因此目前还不确定用免疫刺激物治疗脓毒症是否有效或会导致进一步的损伤,针对免疫调节药物的应用也未能达成一致意见^[33]。

2.6 调节内环境:微生物依赖的代谢途径可以驱动对入侵病原体的截然不同的免疫反应。肠道微生物组通过维持肠道屏障、调节白细胞功能、调节固有免疫和特异性免疫,在脓毒症中发挥保护作用。临床研究指出,脓症患者微生物组微生态失调的特征为菌群多样性丧失、优势菌群减少、条

件致病菌过度生长^[34]。尽管微生态失调的潜在机制尚不清楚,但显然与疾病不良结局有关。微生物调节在预防和治疗脓毒症患者中的潜力是巨大的,例如使用益生菌以及益生元与部分肠道和粪便菌群的再定植移植,这些治疗方案理论上可以抑制肠道菌群移位,预防脓毒症发生,改善脓毒症患者结局,降低晚期脓毒症患者病死率^[35]。

3 结 语

目前,临床上有许多筛查和诊断脓毒症的手段,但特异性和敏感性均较低,因此需要更可靠、简便的手段来迅速筛查和诊断脓毒症,并进行早期干预。近年来,有关脓毒症的病理生理学研究不断地扩展更新,为脓毒症的诊断和个性化治疗铺平了道路,使脓毒症患者的护理过程得到极大改善。但仍有许多未解的难题需要更多的研究来解决,因脓毒症患者促炎细胞因子反应、免疫反应的 PRRs 启动、补体激活、凝血因子激活、白细胞募集等多途径的异质性和多样性,使脓毒症的诊断和治疗仍难以捉摸,克服上述挑战并制定个体化管理方案,对于进行精确的诊断和治疗至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郝昱芳,耿立霞.脓毒症中介质的最新研究进展[J].中华危重病急救医学,2016,28(2):188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021.
- [2] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
- [3] Zhao HL, Kuang L, He JJ, et al. Role of Tumor Necrosis Factor- α in vascular hyporeactivity following endotoxin shock and its mechanism [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87 (6): 1346-1353. DOI: 10.1097/TA.0000000000002490.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识[J].中华危重病急救医学,2020,32(5):518-530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [5] 李燕,卢彩兰,刘鸿,等.肾上腺髓质素在脓毒症早期诊断中的价值[J].中华危重病急救医学,2015,27(9):739-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.008.
- [6] Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM, Carcillo JA. The endothelial glycocalyx: a fundamental determinant of vascular permeability in sepsis [J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21 (5): e291-e300. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002266.
- [7] Goligorsky MS, Sun D. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis [J]. Am J Pathol, 2020, 190 (4): 791-798. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.06.017.
- [8] Angus DC, Opal S. Immunosuppression and secondary infection in sepsis: part, not all, of the story [J]. JAMA, 2016, 315 (14): 1457-1459. DOI: 10.1001/jama.2016.2762.
- [9] Steinhagen F, Schmidt SV, Schewe JC, et al. Immunotherapy in sepsis: brake or accelerate? [J]. Pharmacol Ther, 2020, 208: 107476. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107476.
- [10] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19 (12): e422-e436. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
- [11] Schlapbach LJ, Trück J, Roger T. Editorial: the immunology of sepsis—understanding host susceptibility, pathogenesis of disease, and avenues for future treatment [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1263. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01263.
- [12] Sganga G. Surgical sepsis [J]. Urologia, 2015, 82 (2): 75-83. DOI: 10.5301/uro.5000113.
- [13] Sganga G. From infection to sepsis and organ(s) dysfunction. The surgical point of view [J]. Minerva Anesthesiol, 2001, 67 (1-2): 7-22.
- [14] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [15] Sethi M, Owyang CG, Meyers C, et al. Choice of resuscitative fluids and mortality in emergency department patients with sepsis [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36 (4): 625-629. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.09.042.
- [16] Jozwiak M, Chambaz M, Sentenac P, et al. Assessment of tissue oxygenation to personalize mean arterial pressure target in patients with septic shock [J]. Microvasc Res, 2020, 132: 104068. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104068.
- [17] Antonucci E. Something to drink? A personalized approach to fluids in sepsis [J]. Minerva Anesthesiol, 2018, 84 (8): 896-897. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12942-7.
- [18] Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, et al. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (2): 257-264. DOI: 10.1007/s00134-014-3593-0.
- [19] Berger RE, Rivers E, Levy MM. Management of septic shock [J]. N Engl J Med, 2016, 376 (23): 2282-2285. DOI: 10.1056/NEJMe1705277.
- [20] Chow JH, Abuelkasem E, Sankova S, et al. Reversal of vasodilatory shock: current perspectives on conventional, rescue, and emerging vasoactive agents for the treatment of shock [J]. Anesth Analg, 2020, 130 (1): 15-30. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004343.
- [21] 杨艳丽. 感染性休克时“血管瀑布”的血流动力学基础与临床研究 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2013: 1-87.
- [22] Du W, Liu DW, Long Y, et al. The β -blocker esmolol restores the vascular waterfall phenomenon after acute endotoxemia [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (12): e1247-e1253. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002721.
- [23] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310 (16): 1683-1691. DOI: 10.1001/jama.2013.278477.
- [24] Perner A, Gordon AC, De Backer D, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (12): 1958-1969. DOI: 10.1007/s00134-016-4577-z.
- [25] Husabo G, Nilsen RM, Flaatten H, et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: an observational study [J]. PLoS One, 2020, 15 (1): e0227652. DOI: 10.1371/journal.pone.0227652.
- [26] Plata-Menchaca EP, Ferrer R, Ruiz Rodríguez JC, et al. Antibiotic treatment in patients with sepsis: a narrative review [J]. Hosp Pract (1995), 2020: 1-11. DOI: 10.1080/21548331.2020.1791541.
- [27] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 375 (9713): 463-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
- [28] Nedeva C, Menassa J, Puthalakath H. Sepsis: inflammation is a necessary evil [J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 108. DOI: 10.3389/fcell.2019.00108.
- [29] Tsigotis P, Chondropoulos S, Gkirkas K, et al. Balanced control of both hyper and hypo-inflammatory phases as a new treatment paradigm in sepsis [J]. J Thorac Dis, 2016, 8 (5): E312-E316. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.47.
- [30] 徐桂萍,李青青,张宇轩,等.持续静脉泵注利多卡因对脓毒症大鼠急性肺损伤及炎症反应的影响 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2019, 12 (3): 145-151. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2019.03.001.
- [31] Crunkhorn S. New route to sepsis therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019. DOI: 10.1038/d41573-019-00034-7.
- [32] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (12): 1287-1293. DOI: 10.1164/ajrccm.201301-0036CP.
- [33] Zijlstra JG, van Meurs M, Moser J. Commentary: precision immunotherapy for sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 20. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00020.
- [34] Kim D, Kang H. Exercise training modifies gut microbiota with attenuated host responses to sepsis in wild-type mice [J]. FASEB J, 2019, 33 (4): 5772-5781. DOI: 10.1096/fj.201802481R.
- [35] Crapser J, Ritzel R, Verma R, et al. Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice [J]. Aging (Albany NY), 2016, 8 (5): 1049-1063. DOI: 10.18632/aging.100952.

(收稿日期: 2020-09-04)