

## • 论著 •

# 非甾体抗炎药联合抗菌药物降低 创伤性脓毒症发生率

## ——一项单中心回顾性研究

谢开晶<sup>1</sup> 严军<sup>1</sup> 余静<sup>1</sup> 夏雨<sup>1</sup> 康露<sup>1</sup> 刘国昌<sup>1</sup> 陈代琦<sup>1</sup> 王震<sup>2</sup> 王耀丽<sup>2</sup>

<sup>1</sup>陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院野战外科研究部特殊环境战伤防治研究室,创伤与化学中毒全国重点实验室,重庆 400042;<sup>2</sup>陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院重症医学科,重庆 400042

通信作者:王耀丽,Email:wangylchen2005@aliyun.com

**【摘要】目的** 评估非甾体抗炎药(NSAID)与抗菌药物联合使用在创伤性脓毒症预防和治疗中的效果。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集2008年6月至2024年6月在陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院重症监护病房(ICU)治疗的创伤患者临床资料。根据药物治疗方案将患者分为对照组(仅接受抗菌药物治疗)和试验组(联合使用NSAID与抗菌药物治疗)。比较两组与治疗效果相关的一般资料及实验室指标的差异。**结果** 共纳入268例创伤患者,其中对照组72例,试验组196例。创伤类型和方式以开放性损伤(占67.5%)和交通事故伤(占44.0%)为主。呼吸道是最常见的感染部位(67.5%),鲍曼不动杆菌为最常见的致病菌(18.0%)。最常使用的NSAID为布洛芬(59.8%),最常使用的抗菌药物是头孢菌素类(30.5%)。治疗后,与对照组比较,试验组淋巴细胞比例(LYM%)显著升高[0.14(0.09, 0.20)比0.12(0.09, 0.15),  $P < 0.01$ ],而白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEU%)、D-二聚体、血糖和乳酸(Lac)水平均显著降低[WBC( $\times 10^9/L$ ):8.82(6.36, 12.96)比12.10(7.78, 15.54), NEU%:0.76(0.67, 0.81)比0.78(0.72, 0.83), D-二聚体( $\mu g/L$ ):2 208.0(889.5, 3 301.5)比2 943.9(1 735.4, 4 997.6),血糖(mmol/L):6.8(6.2, 7.9)比7.7(6.6, 9.2), Lac(mmol/L):0.9(0.6, 1.2)比1.1(0.8, 1.5),均 $P < 0.05$ ]。试验组创伤性脓毒症的发生率明显低于对照组[15.8%(31/196)比26.4%(19/72),  $P < 0.05$ ]。**结论** NSAID与抗菌药物联合治疗能通过减轻炎症和应激反应,恢复免疫平衡,纠正凝血功能障碍,优化组织灌注,从而有效降低创伤性脓毒症的发生率,并改善创伤患者预后。

**【关键词】** 非甾体抗炎药; 抗菌药物; 创伤性脓毒症; 单中心; 回顾性队列研究

**基金项目:**重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(CSTC2021jscx-gksb-N0007);陆军军医大学(第三军医大学)科技创新能力提升专项军事医学预研项目(2019XYY22)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.004

### The combination of nonsteroidal anti-inflammatory drug and antibiotics decreases the incidence of traumatic sepsis: a single-centre retrospective study

Xie Kaijing<sup>1</sup>, Yan Jun<sup>1</sup>, Yu Jing<sup>1</sup>, Xia Yu<sup>1</sup>, Kang Lu<sup>1</sup>, Liu Guochang<sup>1</sup>, Chen Daiqi<sup>1</sup>, Wang Zhen<sup>2</sup>, Wang Yaoli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Special War Wound, State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Research Institute of Surgery, Daping Hospital Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400042, China;

<sup>2</sup>Department of Intensive Care Unit, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400042, China

Corresponding author: Wang Yaoli, Email:wangylchen2005@aliyun.com

**【Abstract】Objective** To investigate the therapeutic potential and prophylactic value of concomitant administration of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and antimicrobial agents in mitigating the incidence and severity of trauma-induced sepsis. **Methods** A retrospective cohort study encompassed the collection of clinical records from trauma patients managed in the department of intensive care unit (ICU) of Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University) from June 2008 to June 2024. Based on administered therapeutic protocols, patients were stratified into a control group (receiving antibiotic monotherapy) and a experimental group (undergoing adjunctive therapy with NSAID in conjunction with antimicrobial agents). Intergroup comparisons were performed to elucidate differences in baseline clinical characteristics and laboratory indices pertinent to therapeutic outcomes. **Results** A total of 268 trauma patients were included, with 72 patients in the control group and 196 patients in the experimental group. The majority of cases involved open trauma (67.5%) and injuries sustained from traffic accidents (44.0%), reflecting the principal mechanisms of injury. The respiratory tract was the most common site of infection (67.5%), with *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) emerging as the leading causative microorganism (18.0%). Among therapeutic agents, ibuprofen represented the most frequently employed NSAID (59.8%), whereas cephalosporins constituted the predominant class of antimicrobials (30.5%). Following intervention, the lymphocyte percentage (LYM%) was markedly elevated in the experimental group relative to control group [0.14 (0.09, 0.20) vs. 0.12 (0.09, 0.15),  $P < 0.01$ ]. In contrast, the levels of white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NEU%), D-dimer, glucose (Glu), and lactic acid (Lac) were significantly reduced [WBC ( $\times 10^9/L$ ): 8.82 (6.36, 12.96) vs. 12.10 (7.78, 15.54); NEU%: 0.76 (0.67,

0.81) vs. 0.78 (0.72, 0.83); D-dimer ( $\mu\text{g/L}$ ): 2 208.0 (889.5, 3 301.5) vs. 2 943.9 (1 735.4, 4 997.6); Glu ( $\text{mmol/L}$ ): 6.8 (6.2, 7.9) vs. 7.7 (6.6, 9.2); Lac ( $\text{mmol/L}$ ): 0.9 (0.6, 1.2) vs. 1.1 (0.8, 1.5), all  $P < 0.05$ ]. The experimental group demonstrated a significantly reduced incidence of traumatic sepsis compared with the control group [15.8% (31/196) vs. 26.4% (19/72),  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** The combination of NSAID and antimicrobial agents exerts its protective effect by attenuating inflammatory and stress responses, reestablishing immune homeostasis, correcting coagulopathy, and enhancing tissue perfusion, thereby significantly decreasing the incidence of traumatic sepsis and contributing to improved prognostic outcomes in injured patients.

**【Key words】** Nonsteroidal anti-inflammatory drug; Antimicrobial therapeutics; Traumatic sepsis; Single-institution; Retrospective cohort analysis

**Fund program:** The Key Project of Technological Innovation and Application Development in Chongqing (CSTC2021jscx-gksb-N0007); Science and Technology Innovation Enhancement Project of Army Medical University (Third Military Medical University) (2019XY22)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.004

创伤性脓毒症是严重创伤后机体对感染的免疫反应失调,表现为危及生命的器官功能障碍综合征,是住院患者晚期死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。该病发病机制复杂,病情进展迅速,常伴有休克和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),临床治疗难度极大,且有较高的发生率和病死率<sup>[3]</sup>。在当前临床实践中,创伤性脓毒症主要依赖于经验性抗感染和综合支持治疗,抗菌药物在其中发挥着核心作用。然而,过度炎症反应对创伤患者预后的不良影响常被忽视<sup>[4-6]</sup>。虽然合理应用抗菌药物能有效清除细菌,但细菌死亡后释放的内外毒素、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)及细胞壁等成分可能诱发过度炎症反应,引发“炎症因子风暴”,从而导致 MODS,甚至死亡<sup>[7]</sup>。因此,在合理应用抗菌药物的基础上,同时兼顾抗炎治疗,即实施“菌毒炎并治”联合防治策略,可能是有效防治创伤性脓毒症、改善患者预后的关键举措<sup>[8]</sup>。

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID),亦称为解热镇痛药,同时还有抗炎和抗风湿等作用<sup>[7]</sup>。研究表明,NSAID通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX),包括 COX-1 和 COX-2 的过度表达,从而下调前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的生成,有效缓解机体过度的炎症反应<sup>[9-10]</sup>。最近的动物研究显示,NSAID 中的吲哚美辛(indomethacin, IND)与抗菌药物环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)联合使用,可显著提高小鼠存活率、降低炎症细胞因子水平,减少细菌载量,保护肝脏、肾脏和心脏等重要器官功能<sup>[11-12]</sup>。其机制可能与巨噬细胞生物学功能的调控及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路的激活密切相关。因此,NSAID 有望成为“菌毒炎并治”联合防治策略中的关键候选药物,在防治严重创伤相关并发症,尤

其是创伤性脓毒症方面有巨大的潜力。然而,目前尚缺乏有力的临床证据支持,亟需进一步深入研究。

为更深入了解重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治严重创伤患者的临床特征及其感染和脓毒症的发生情况,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院重症医学科团队设计并开展了一项基于严重创伤患者的单中心、回顾性队列研究,旨在全面分析重症创伤患者的基本人口学特征、创伤后主要感染部位、病原分布特点和 NSAID 及抗菌药物的使用模式,同时,进一步观察脓毒症的发生率和住院病死率,评估 NSAID 与抗菌药物联合使用在防治创伤性脓毒症中的潜在优势,从而为前期基础研究结果提供重要的临床验证和数据支持。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用单中心回顾性队列研究方法,选择 2008 年 6 月至 2024 年 6 月陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院 ICU 收治的重症创伤患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**① 年龄  $\geq 15$  岁;② 创伤后 48 h 内入住 ICU;③ ICU 住院时间  $\geq 5$  d;④ 损伤严重程度评分(injury severity score, ISS)  $\geq 15$  分或任一简明损伤评分(abbreviated injury scale, AIS)  $\geq 3$  分;⑤ 至少使用一类 NSAID、抗菌药物或两者均有使用。

**1.1.2 排除标准:**① ICU 住院时间  $< 5$  d;② 未使用 NSAID 和抗菌药物;③ 存在免疫系统功能缺陷(包括患有原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷、长期服用免疫抑制剂或糖皮质激素、器官移植术后等);④ 患有慢性肝、肾功能终末期疾病;⑤ 恶性肿瘤活动期;⑥ 患有严重血液病(如骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤、白血病等);⑦ 妊娠或哺乳期女性;⑧ 病例资料不完整。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并已获得陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院伦理

委员会批准(审批号:2019-129)。本研究为回顾性队列研究,患者豁免知情同意。

**1.2 研究分组:**共纳入入住 ICU 的 365 例重症创伤患者,由于临床信息缺失等原因,最终纳入 268 例患者,其中 72 例仅接受抗菌药物治疗为对照组,196 例联合使用 NSAID 和抗菌药物为试验组。

**1.3 诊断方法:**创伤性脓毒症的诊断依据 2016 年欧洲危重病医学会/美国危重病医学会(European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine, ESICM/SCCM)发布的脓毒症 3.0 和感染性休克的定义及诊断标准,对感染或疑似感染患者,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)  $\geq 2$  分<sup>[13]</sup>即可诊断。

**1.4 数据收集:**使用结构化电子问卷建立数据库,并收集以下信息:①人口统计学特征:性别、年龄、各类评分系统、既往史和创伤方式及类型;②感染相关数据:感染部位、类型及病原体分布;③药物使用情况:NASID 和抗菌药物的种类及使用情况;④联合治疗前后指标:生命体征、血常规、炎症指标、凝血功能、心肌损伤标志物、肝肾功能指标、血脂指标、电解质以及动脉血气分析等;⑤结局变量:创伤性脓毒症的发生率及病死率。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。数据可视化采用 GraphPad Prism 8.4.3 软件进行。数据的正态性与方差齐性采用 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验评估:对于正态分布的连续变量以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。分类变量以例(百分数)表示,组间比较采用

$\chi^2$  检验;若数据不满足  $\chi^2$  检验假设条件,则使用 Fisher 确切概率法。所有检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表 1):**纳入的 268 例重症创伤患者中男性 206 例,女性 62 例;年龄 15 ~ 85 岁,中位年龄为 47.0(36.3, 57.8)岁。有 27 例患有高血压,创伤方式以交通事故伤为主,而开放性损伤为最常见创伤类型。与试验组比较,对照组中交通事故伤和开放性损伤患者比例均明显升高(均  $P < 0.05$ )。两组性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、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 ISS 评分、既往史(高血压、糖尿病、肝硬化、慢性肾衰竭、其他)患者比例、创伤方式(高处坠落伤、重物砸伤、爆炸伤、火器伤、挤压伤、其他)患者比例等其他人口学资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.2 感染类型、部位及相关病原体(表 2;图 1 ~ 2):**本研究 173 例(64.6%)患者发生了多重病原体感染,其中 149 例(55.6%)涉及多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)感染。呼吸道是最常见的感染部位,发生率达到 67.5%。鲍曼不动杆菌为最常见病原体。

**2.3 NASID 和抗菌药物使用情况(图 3 ~ 5):**本研究中,布洛芬是最常联用的 NSAID(占 59.8%),其次为赖氨匹林(占 18.8%)。头孢菌素类是最常联用的抗菌药物(占 30.5%),其次为  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(占 15.3%)。纳入的所有患者均未接受单独使用 NSAID 的治疗。单独使用抗菌药物的趋势与联用

表 1 不同治疗方法两组重症创伤性脓毒症患者的流行病学特征

| 参数                              | 全体<br>(268 例)         | 对照组<br>(72 例)          | 试验组<br>(196 例)        | $\chi^2 / Z / t$ 值 | $P$ 值 | 参数         | 全体<br>(268 例) | 对照组<br>(72 例) | 试验组<br>(196 例) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|------------|---------------|---------------|----------------|------------|-------|
| 男性[%(例)]                        | 76.9(206)             | 76.4(55)               | 77.0(151)             | 0.013              | 0.911 | 慢性肾衰竭      | 0.4(1)        | 0.0(0)        | 0.5(1)         | 0.367      | 0.544 |
| 年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$ ]           | 47.0(36.3, 57.8)      | 46.5(32.0, 57.5)       | 48.0(37.3, 57.8)      | -1.238             | 0.216 | 其他         | 26.1(70)      | 22.2(16)      | 27.6(54)       | 0.775      | 0.379 |
| 评分                              |                       |                        |                       |                    |       | 创伤方式[%(例)] |               |               |                |            |       |
| GCS 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$ ]       | 9.00<br>(5.00, 11.75) | 10.00<br>(4.00, 13.75) | 9.00<br>(5.00, 11.00) | -0.779             | 0.436 | 交通事故伤      | 44.0(118)     | 55.6(40)      | 39.8(78)       | 5.307      | 0.021 |
| APACHE II 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$ ] | 20.0<br>(16.0, 25.0)  | 18.0<br>(15.0, 22.0)   | 20.5<br>(16.0, 26.0)  | -1.860             | 0.063 | 高处坠落伤      | 26.5(71)      | 34.7(25)      | 23.5(46)       | 3.424      | 0.064 |
| SOFA 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$ ]      | 9.00<br>(6.00, 11.00) | 8.00<br>(6.00, 10.75)  | 9.00<br>(7.00, 11.00) | -1.808             | 0.071 | 重物砸伤       | 8.2(22)       | 4.2(3)        | 9.7(19)        | 1.464      | 0.226 |
| ISS 评分[分, $\bar{x} \pm s$ ]     | 31.14 $\pm$ 10.34     | 30.21 $\pm$ 10.54      | 31.48 $\pm$ 10.27     | -0.881             | 0.380 | 爆炸伤        | 2.2(6)        | 0.0(0)        | 3.1(6)         | 2.246      | 0.134 |
| 既往史[%(例)]                       |                       |                        |                       |                    |       | 火器伤        | 1.1(3)        | 2.8(2)        | 0.5(1)         | 0.826      | 0.363 |
| 高血压                             | 10.1(27)              | 6.9(5)                 | 11.2(22)              | 1.065              | 0.302 | 挤压伤        | 1.5(4)        | 1.4(1)        | 1.5(3)         | 0.000      | 1.000 |
| 糖尿病                             | 2.2(6)                | 0.0(0)                 | 3.1(6)                | 2.246              | 0.134 | 其他         | 4.1(11)       | 2.8(2)        | 4.6(9)         | 0.100      | 0.752 |
| 肝硬化                             | 0.7(2)                | 0.0(0)                 | 1.0(2)                | 0.737              | 0.390 | 创伤类型[%(例)] |               |               |                |            |       |
|                                 |                       |                        |                       |                    |       | 开放伤        | 67.5(181)     | 80.6(58)      | 62.8(123)      | 7.610      | 0.006 |
|                                 |                       |                        |                       |                    |       | 闭合伤        | 32.5(87)      | 19.4(14)      | 37.2(73)       |            |       |

相似, 头孢菌素类(占 25.4%)和  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(占 17.3%)是最常见的两类抗菌药物。

**2.4 实验室基线特征(表 3):** 两组生命体征〔体温、脉搏、呼吸频率、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)〕、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、炎症指标〔超敏 C-反应蛋白(hypersensitivity C-reactive

protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)〕、凝血功能指标〔凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体〕、心肌损伤标志物〔肌红蛋白(myoglobin, MYO)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)〕、肝功能指标〔白蛋白(albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)〕、肾功能指标〔血

表 2 不同治疗方法两组重症创伤性脓毒症患者感染类型比较

| 组别         | 例数<br>(例) | 未发生感染<br>〔%(例)〕 | 单种病原体<br>感染〔%(例)〕 | 多重病原体感染<br>〔%(例)〕 | MDRO 感染<br>〔%(例)〕 |
|------------|-----------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 对照组        | 72        | 22.2(16)        | 18.1(13)          | 61.1( 44)         | 55.6( 40)         |
| 试验组        | 196       | 17.9(35)        | 15.8(31)          | 65.8(129)         | 55.6(109)         |
| $\chi^2$ 值 |           | 0.651           | 0.192             | 0.173             | 0.000             |
| P 值        |           | 0.420           | 0.661             | 0.678             | 0.993             |

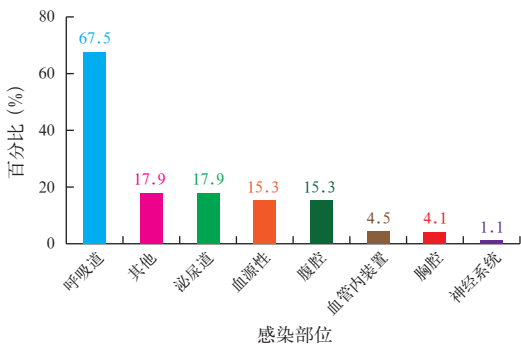


图 1 268 例重症创伤性脓毒症患者感染部位分成(含多部位感染样本)

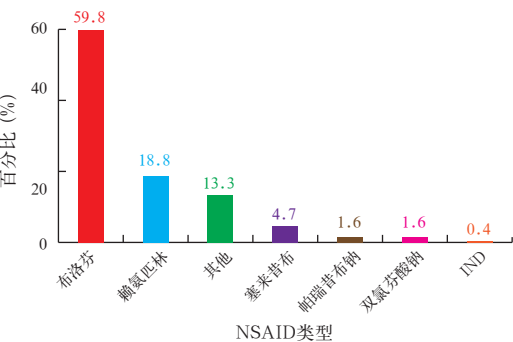


图 3 重症创伤性脓毒症患者联用 NSAID 类型(256 例次, 含多种 NASID 使用样本)

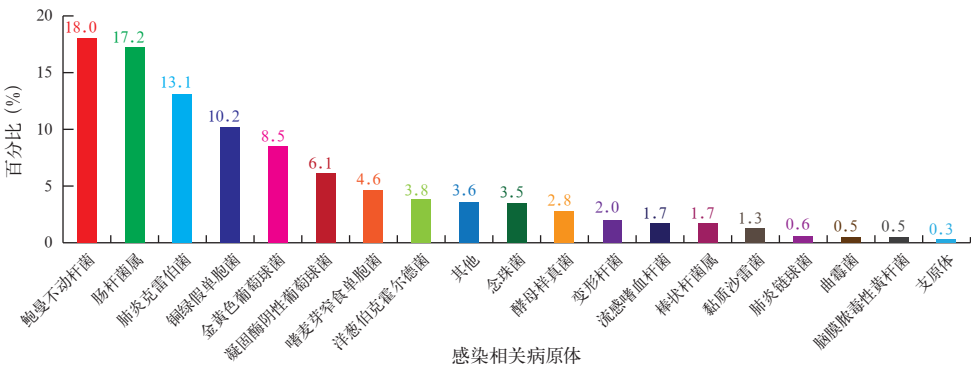


图 2 重症创伤性脓毒症患者感染相关病原体分布特点(635 例次, 含多重感染样本)

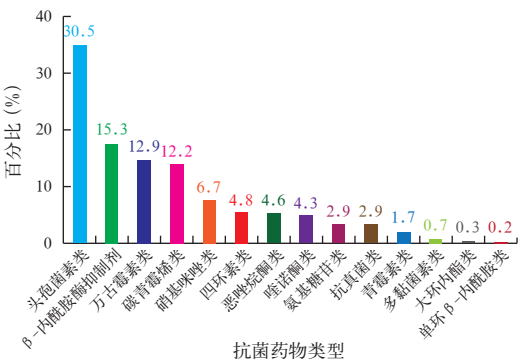


图 4 重症创伤性脓毒症患者联用抗菌药物类型(583 例次, 含多种抗菌药物使用样本)

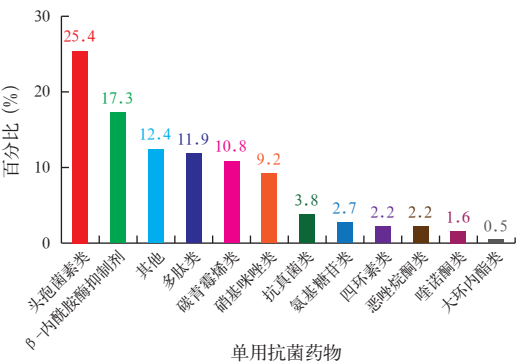


图 5 重症创伤性脓毒症患者单用抗菌药物类型(185 例次, 含多种抗菌药物使用样本)

尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、血脂指标〔总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、电解质( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3+}$ )、动脉血气〔动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide,  $\text{PaCO}_2$ )、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen,  $\text{PaO}_2$ )、血乳酸(lactic acid, Lac)]水平比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。治疗前对照组淋巴细胞比例(lymphocyte percentage, LYM%)、pH 值均明显高于试验组,中性粒细胞比例(neutrophil percentage, NEU%)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,

NLR)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、尿酸(uric acid, UA)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)及血糖水平均明显低于试验组(均  $P>0.05$ )。

**2.5** 不同治疗方法两组重症创伤患者治疗后实验室指标比较(表 4):对照组治疗后 WBC、NEU%、D-二聚体、血糖、Lac 水平均明显高于试验组,LYM% 明显低于试验组(均  $P<0.05$ )。

**2.6** 治疗后指标和结局(表 5):50 例(18.7%)患者被诊断为脓毒症,9 例(3.4%)死亡。试验组脓毒症发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。两组病死率比较差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

表 3 不同治疗方法两组重症创伤性脓毒症患者实验室基线特征〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕

| 参数                            | 全体<br>(268 例)                 | 对照组<br>(72 例)                 | 试验组<br>(196 例)                | Z 值    | P 值   | 参数                                                             | 全体<br>(268 例)           | 对照组<br>(72 例)           | 试验组<br>(196 例)          | Z 值    | P 值   |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|-------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|-------|
| 生命体征                          |                               |                               |                               |        |       | TBil( $\mu\text{mol/L}$ )                                      | 22.2(13.6, 35.5)        | 22.7(15.3, 37.2)        | 20.7(13.0, 25.6)        | -1.322 | 0.186 |
| 体温( $^{\circ}\text{C}$ )      | 37.0(36.7, 37.7)              | 37.1(36.7, 37.5)              | 37(36.6, 37.8)                | -0.917 | 0.751 | AST(U/L)                                                       | 71.9(39.4, 158.5)       | 73.4(44.0, 138.8)       | 71.4(37.1, 168.0)       | -0.132 | 0.895 |
| 脉搏(次/min)                     | 107(88, 121)                  | 101(90, 120)                  | 108(88, 122)                  | -0.178 | 0.859 | ALT(U/L)                                                       | 50.5(27.5, 124.5)       | 52.4(33.6, 98.0)        | 48.7(25.8, 135.8)       | -0.536 | 0.592 |
| 呼吸频率(次/min)                   | 18(15, 21)                    | 16(15, 22)                    | 18(15, 20)                    | -0.287 | 0.774 | LDH<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 8.9<br>(5.6, 16.9)      | 7.8<br>(5.6, 14.3)      | 9.3<br>(5.7, 18.4)      | -0.676 | 0.499 |
| MAP(mmHg)                     | 91(81, 102)                   | 88(83, 100)                   | 91(81, 102)                   | -0.452 | 0.651 | 肾功能指标                                                          |                         |                         |                         |        |       |
| 血常规                           |                               |                               |                               |        |       | BUN(mmol/L)                                                    | 7.3(5.3, 10.3)          | 7.0(4.9, 9.9)           | 7.4(5.5, 10.4)          | -0.781 | 0.435 |
| WBC( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 12.0(9.2, 17.0)               | 11.8(8.4, 16.9)               | 12.1(9.3, 17.2)               | -0.163 | 0.871 | Cr( $\mu\text{mol/L}$ )                                        | 71.7(56.7, 109.6)       | 69.8(59.5, 99.9)        | 71.9(53.8, 114.7)       | -0.242 | 0.809 |
| LYM%                          | 0.07(0.05, 0.10)              | 0.08(0.06, 0.13)              | 0.07(0.05, 0.10)              | -2.570 | 0.010 | UA( $\mu\text{mol/L}$ )                                        | 238.9<br>(155.7, 360.8) | 190.9<br>(142.1, 316.7) | 251.1<br>(178.0, 370.4) | -2.685 | 0.007 |
| NEU%                          | 0.86(0.82, 0.90)              | 0.83(0.80, 0.89)              | 0.87(0.83, 0.90)              | -3.339 | 0.001 | 血脂指标                                                           |                         |                         |                         |        |       |
| NLR                           | 12.5(8.0, 17.2)               | 11.3(6.3, 15.0)               | 13.3(8.8, 18.3)               | -2.637 | 0.008 | TC(mmol/L)                                                     | 3.17 $\pm$ 1.26         | 2.94 $\pm$ 1.30         | 3.23 $\pm$ 1.26         | -0.923 | 0.358 |
| 炎症指标                          |                               |                               |                               |        |       | TG(mmol/L)                                                     | 1.54(0.90, 1.96)        | 1.13(0.74, 1.49)        | 1.50(0.93, 1.99)        | -0.912 | 0.362 |
| hs-CRP(mg/L)                  | 88.4<br>(27.0, 132.1)         | 89.1<br>(53.8, 120.7)         | 81.0<br>(9.7, 136.0)          | -1.049 | 0.294 | HDL(mmol/L)                                                    | 0.93 $\pm$ 0.49         | 0.79 $\pm$ 0.23         | 0.96 $\pm$ 0.53         | -2.195 | 0.031 |
| IL-6(pg/L)                    | 96.6<br>(46.4, 293.3)         | 83.1<br>(32.4, 412.9)         | 100.4<br>(47.3, 293.7)        | -0.266 | 0.790 | LDL(mmol/L)                                                    | 1.71 $\pm$ 0.87         | 1.75 $\pm$ 0.99         | 1.70 $\pm$ 0.84         | 0.241  | 0.810 |
| PCT(ng/L)                     | 1.44(0.38, 8.96)              | 1.52(0.32, 8.26)              | 1.43(0.38, 9.84)              | -0.026 | 0.979 | 电解质                                                            |                         |                         |                         |        |       |
| 凝血功能                          |                               |                               |                               |        |       | $\text{Na}^+$ (mmol/L)                                         | 139(136, 144)           | 139(135, 144)           | 139(137, 142)           | -0.468 | 0.640 |
| PT(s)                         | 13.3(11.9, 15.2)              | 13.0(11.8, 15.5)              | 13.4(12.0, 15.0)              | -0.627 | 0.531 | $\text{K}^+$ (mmol/L)                                          | 3.8(3.4, 4.0)           | 3.7(3.3, 4.0)           | 3.9(3.4, 4.0)           | -0.810 | 0.418 |
| TT(s)                         | 15.4(13.7, 17.9)              | 15.3(14.0, 18.0)              | 15.4(13.7, 17.9)              | -0.183 | 0.855 | $\text{Cl}^-$ (mmol/L)                                         | 111(107, 116)           | 111(106, 117)           | 112(110, 112)           | -1.391 | 0.164 |
| APTT(s)                       | 30.7(27.3, 35.7)              | 31.3(27.3, 36.6)              | 30.6(27.3, 35.2)              | -0.468 | 0.640 | $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/L)                                      | 1.09(1.02, 1.16)        | 1.09(1.07, 1.15)        | 1.09(1.01, 1.16)        | -1.890 | 0.059 |
| Fib(g/L)                      | 3.55(2.09, 5.29)              | 3.76(2.05, 4.77)              | 3.50(2.09, 5.49)              | -0.986 | 0.324 | $\text{Mg}^{2+}$ (mmol/L)                                      | 0.76(0.66, 0.89)        | 0.66(0.49, 0.87)        | 0.75(0.63, 0.81)        | -1.404 | 0.160 |
| D-二聚体<br>( $\mu\text{g/L}$ )  | 3 844.8<br>(2 193.5, 7 296.8) | 3 777.7<br>(2 463.5, 8 056.7) | 3 851.0<br>(2 032.1, 7 112.4) | -0.284 | 0.776 | $\text{P}^{3+}$ (mmol/L)                                       | 0.93(0.68, 1.21)        | 0.76(0.54, 1.07)        | 0.94(0.72, 1.13)        | -1.271 | 0.204 |
| 心肌损伤标志物                       |                               |                               |                               |        |       | 动脉血气分析                                                         |                         |                         |                         |        |       |
| CK-MB( $\mu\text{g/L}$ )      | 11.1(2.8, 29.9)               | 7.2(2.5, 23.1)                | 14.7(3.5, 30.0)               | -2.313 | 0.021 | pH 值                                                           | 7.44(7.34, 7.49)        | 7.46(7.39, 7.51)        | 7.43(7.32, 7.48)        | -2.685 | 0.007 |
| MYO( $\mu\text{g/L}$ )        | 532.4<br>(132.7, 1 312.0)     | 434.6<br>(138.3, 1 253.9)     | 575.4<br>(124.5, 1 350.0)     | -0.244 | 0.807 | $\text{PaCO}_2$ (mmHg)                                         | 37.0(31.0, 42.0)        | 36.0(29.3, 40.0)        | 37.0(31.3, 42.0)        | -1.288 | 0.198 |
| cTnl( $\mu\text{g/L}$ )       | 0.04(0.02, 0.20)              | 0.03(0.02, 0.20)              | 0.05(0.02, 0.20)              | -0.449 | 0.653 | $\text{PaO}_2$ (mmHg)                                          | 106.5<br>(80.0, 143.8)  | 106.0<br>(80.5, 149.5)  | 106.5<br>(79.3, 141.0)  | -0.172 | 0.864 |
| 肝功能指标                         |                               |                               |                               |        |       | 血糖(mmol/L)                                                     | 7.6(7.1, 8.9)           | 7.1(5.4, 8.8)           | 7.6(7.2, 10.2)          | -2.253 | 0.024 |
| Alb(g/L)                      | 30.0(25.4, 34.3)              | 24.7(29.3, 33.6)              | 30.1(25.8, 34.8)              | -1.289 | 0.197 | Lac(mmol/L)                                                    | 1.8(1.1, 2.8)           | 1.6(1.0, 2.8)           | 1.8(1.2, 2.9)           | -1.661 | 0.097 |

注:1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

表 4 不同治疗方法两组重症创伤性脓毒症患者治疗后实验室指标比较〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕

| 组别  | 时间  | 例数(例) | WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )  | LYM%                          | NEU%                          | D-二聚体( $\mu\text{g/L}$ )             | 血糖(mmol/L)                 | Lac(mmol/L)                |
|-----|-----|-------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 72    | 11.80(8.40, 16.90)             | 0.08(0.06, 0.13)              | 0.83(0.80, 0.89)              | 3 777.7(2 463.5, 8 056.7)            | 7.1(5.4, 8.8)              | 1.6(1.0, 2.8)              |
|     | 治疗后 | 72    | 12.10(7.78, 15.54)             | 0.12(0.09, 0.15) <sup>b</sup> | 0.78(0.72, 0.83)              | 2 943.9(1 735.4, 4 997.6)            | 7.7(6.6, 9.2)              | 1.1(0.8, 1.5)              |
| 试验组 | 治疗前 | 196   | 12.10(9.30, 17.20)             | 0.07(0.05, 0.10) <sup>c</sup> | 0.87(0.83, 0.90) <sup>c</sup> | 3 851.0(2 032.1, 7 112.4)            | 7.6(7.2, 10.2)             | 1.8(1.2, 2.9)              |
|     | 治疗后 | 196   | 8.82(6.36, 12.96) <sup>a</sup> | 0.14(0.09, 0.20) <sup>a</sup> | 0.76(0.67, 0.81) <sup>a</sup> | 2 208.0(889.5, 3 301.5) <sup>a</sup> | 6.8(6.2, 7.9) <sup>a</sup> | 0.9(0.6, 1.2) <sup>a</sup> |

注:与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗前比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 5 不同治疗方法两组重症创伤患者临床结局比较

| 组别         | 例数(例) | 脓毒症发生率[% (例)] | 病死率[% (例)] |
|------------|-------|---------------|------------|
| 对照组        | 72    | 26.4 (19)     | 4.2 (3)    |
| 试验组        | 196   | 15.8 (31)     | 3.1 (6)    |
| $\chi^2$ 值 |       | 3.878         | Fisher 检验  |
| P 值        |       | 0.049         | 0.950      |

### 3 讨论

脓毒症仍是重症创伤患者的重大临床风险,且是该群体晚期死亡的主要原因。一项针对 29 829 例创伤患者的大数据分析显示,住院期间有 3 043 例(10.2%)患者发生脓毒症,脓毒症患者的住院病死率显著高于非脓毒症患者(19.5% 比 12.5%)<sup>[14]</sup>。这与本研究的结果一致,进一步强调了脓毒症在创伤患者中的高致死性。因此,减轻或预防重症创伤患者并发脓毒症,从而提高其长期生存率,已成为创伤医学和重症医学领域的一项重大挑战。

现有的创伤性脓毒症防治策略主要侧重于控制原发性损伤、纠正缺血和缺氧、确保足够的营养支持以及免疫调节治疗等,且过度依赖于抗菌药物。然而,在实施这些干预措施时,过度炎症反应对患者预后的负面作用往往被低估<sup>[3, 15-16]</sup>。尽管临床实践中已使用多种炎症调节治疗手段,包括前列腺素(prostaglandin, PG)、抗氧化剂、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、抗 L 选择素、抗凝血酶Ⅲ、他汀类药物和皮质醇等,但这些治疗方法在降低创伤患者感染率方面的效果仍然有限<sup>[4]</sup>。因此,结合抗感染和抗炎治疗的双重策略,即“菌毒炎并治”,逐渐成为防治创伤性脓毒症的新兴治疗途径<sup>[7]</sup>。

“菌毒炎并治”概念最早由王今达教授团队提出,旨在通过中西医结合的治疗策略,干预伤病介导的病原体感染和过度炎症反应,重建免疫平衡,从而达到救治急危重症的目标<sup>[17-18]</sup>。这一概念经过不断修订完善,已广泛应用于创伤性脓毒症的特征性临床综合征治疗,包括严重感染、凝血功能障碍、急性营养衰竭和严重免疫功能紊乱等。治疗策略包括使用强效抗菌药物进行杀菌、抑菌,采用有清热解暑功能的传统中药解毒、抗毒,抑制过度炎症介质的释放,应用 CRRT 去除循环中过多的炎症介质<sup>[19-21]</sup>。尽管中西医结合治疗方案在创伤性脓毒症的防治中已得到广泛应用,但仍鲜见针对 NSAID 与抗菌药物联合使用的研究。

NSAID 通过抑制 COX 活性,减少 PG 合成,从

而发挥抗炎、止痛、退热及抗血小板等的作用。代表药物包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、IND、萘普生、萘普酮、双氯芬酸和布洛芬等<sup>[22]</sup>。这些药物被广泛用于治疗各种疾病,包括炎症、轻中度疼痛、发热、恶性肿瘤及中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病<sup>[7]</sup>。然而,在临床中,创伤性脓毒症的防治历来依赖抗菌药物的使用。NSAID 主要根据症状,如发热或疼痛进行选择使用,尚未被纳入“菌毒炎并治”策略中的核心药物。研究表明,IND 是目前已知的最强 PG 合成抑制剂,其抗炎效力是阿司匹林的 10~40 倍。此外,IND 的成本效益和易于推广性增加了其在临床上的应用<sup>[23-24]</sup>。CIP 是一种常用的氟喹诺酮类抗菌药物,其良好的安全性和对革兰阳性菌超过 70% 的敏感性使其在临床上广泛应用<sup>[25]</sup>。在此背景下,本研究团队前期将 IND 和 CIP 作为候选药物,评估了二者联合使用对严重创伤感染小鼠的影响,结果表明,IND 和 CIP 联合治疗显著降低了小鼠的死亡率,减轻了过度的炎症反应和病原体负担,具有良好的安全性<sup>[11-12]</sup>。尽管这些结果初步表明 NSAID 与抗菌药物联合使用来防治创伤性脓毒症可能有潜力,但仍需要进一步临床验证才能得出确切结论。

本研究结果表明,试验组 LYM 明显高于对照组,WBC、NEU%、D-二聚体、血糖和 Lac 水平明显低于对照组。更重要的是,试验组创伤性脓毒症的发病率显著低于对照组。这些实验室指标和临床结局与创伤后机体的炎症反应及免疫功能密切相关,能真实反映创伤性脓毒症的病理演变过程。

创伤后,大量成熟的中性粒细胞从骨髓中动员进入血液循环,迅速迁移至感染部位,并分泌大量炎症介质<sup>[26-28]</sup>。此过程还引发 T 细胞功能障碍及 LYM 凋亡<sup>[29-30]</sup>。D-二聚体为纤维蛋白特异性降解产物,主要反映凝血和纤溶系统的激活情况。D-二聚体作为创伤性脓毒症的非特异性生物标志物<sup>[31-32]</sup>,与预后独立相关<sup>[33]</sup>。创伤性脓毒症可引发强烈的应激反应,显著增加儿茶酚胺和糖皮质激素的分泌,这些激素可促进糖异生并激活糖酵解酶,加速肝糖原分解,显著提高血糖水平<sup>[34]</sup>。此外,创伤性脓毒症由于组织缺氧、线粒体功能障碍、代谢紊乱及过度的儿茶酚胺分泌,增强了糖酵解过程,促进丙酮酸转化为 Lac,从而使 Lac 水平显著升高<sup>[35-37]</sup>。

本研究也存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性队列研究,样本量相对较少,可能存在选

择偏倚和信息偏倚。此外,研究还限制了进行更为细致的分层分析的可行性。如最常用的联用方案布洛芬与头孢菌素联合使用的疗效尚未在分层分析中探讨。其次,NSAID 的使用依据临床表现和创伤的严重程度,可能导致对照组和试验组基线病情严重程度差异,从而影响最终结果。最后,由于药物联用的选择、剂量及给药频次不一致可能影响结果的精确性。因此,未来的多中心回顾性研究和前瞻性临床试验对于验证、完善研究结果至关重要。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] da Silva KLC, Camacho AP, Mittetainer FC, et al. Atorvastatin and diacerein reduce insulin resistance and increase disease tolerance in rats with sepsis [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15: 8. DOI: 10.1186/s12950-018-0184-9.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (16): 1546–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [3] Dickmann P, Bauer M. Sepsis 2019—new trends and their implications for multiple trauma patients [J]. *Z Orthop Unfall*, 2020, 158 (1): 81–89. DOI: 10.1055/a-0853–2054.
- [4] 朱俊宇, 梁华平. 创伤后感染 / 脓毒症预防值得注意的几个问题 [J]. *创伤外科杂志*, 2023, 25 (7): 485–490. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2023.07.002.
- [5] Koch C, Edinger F, Fischer T, et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15 (1): 63. DOI: 10.1186/s13017-020-00343-y.
- [6] Kaushik R, Gupta M, Sharma M, et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22 (9): 660–663. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM\_59\_18.
- [7] 刘可, 余静, 刘一佳, 等. 非甾体抗炎药在严重战创伤并发症救治中应用的研究进展 [J]. *中华创伤杂志*, 2020, 36 (12): 1140–1145. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20200702-00477.
- [8] 谢开品, 余静, 夏雨, 等. “菌毒炎并治”防治创伤性脓毒症的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (5): 625–629. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.019.
- [9] Ferrer MD, Busquets-Cortés C, Capó X, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (18): 3225–3241. DOI: 10.2174/0929867325666180514112124.
- [10] Meara AS, Simon LS. Advice from professional societies: appropriate use of NSAIDs [J]. *Pain Med*, 2013, 14 Suppl 1: S3–S10. DOI: 10.1111/pme.12282.
- [11] Liu K, Xia Y, Zhang LT, et al. Indomethacin combined with ciprofloxacin improves the prognosis of mice under severe traumatic infection via the PI3K/Akt pathway in macrophages [J]. *Inflammation*, 2024, 47 (5): 1776–1792. DOI: 10.1007/s10753-024-02008-3.
- [12] Liu K, Yu J, Xia Y, et al. The combination of ciprofloxacin and indomethacin suppresses the level of inflammatory cytokines secreted by macrophages *in vitro* [J]. *Chin J Traumatol*, 2022, 25 (6): 379–388. DOI: 10.1016/j.cjtee.2022.05.002.
- [13] 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.
- [14] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29 829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (4): 621–628. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206d3df.
- [15] Gupta DL, Sharma A, Soni KD, et al. Changes in the behaviour of monocyte subsets in acute post-traumatic sepsis patients [J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 65–72. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.005.
- [16] Lee CC, Marill KA, Carter WA, et al. A current concept of trauma-induced multiorgan failure [J]. *Ann Emerg Med*, 2001, 38 (2): 170–176. DOI: 10.1067/mem.2001.114313.
- [17] 王今达. 中西医结合治疗急性危重症的诊治思路与实践历程 [J]. *天津中医*, 1998, 15 (6): 241–242.
- [18] 李志军, 任新生, 李银平, 等. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (6): 321–323. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.06.001.
- [19] Heinbockel L, Marwitz S, Barcena Varela S, et al. Therapeutic administration of peptide Pep19–2.5 and ibuprofen reduces inflammation and prevents lethal sepsis [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0133291. DOI: 10.1371/journal.pone.0133291.
- [20] Mas-Celis F, Olea-López J, Parroquin-Maldonado JA. Sepsis in trauma: a deadly complication [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52 (8): 808–816. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.10.007.
- [21] Tseng CH, Chen TT, Wu MY, et al. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 693. DOI: 10.1186/s13054-020-03419-y.
- [22] Grösch S, Niederberger E, Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26 (1): 51–61. DOI: 10.1080/13543784.2017.1260544.
- [23] Hain EG, Sparenberg M, Rasińska J, et al. Indomethacin promotes survival of new neurons in the adult murine hippocampus accompanied by anti-inflammatory effects following MPTP-induced dopamine depletion [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 162. DOI: 10.1186/s12974-018-1179-4.
- [24] Tomida S, Aizawa K, Nishida N, et al. Indomethacin reduces rates of aortic dissection and rupture of the abdominal aorta by inhibiting monocyte/macrophage accumulation in a murine model [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 10751. DOI: 10.1038/s41598-019-46673-z.
- [25] Rehman A, Patrick WM, Lamont IL. Mechanisms of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: new approaches to an old problem [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68 (1): 1–10. DOI: 10.1099/jmm.0.000873.
- [26] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79 (8): 992–1000. DOI: 10.4065/79.8.992.
- [27] Kubers P. The enigmatic neutrophil: what we do not know [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371 (3): 399–406. DOI: 10.1007/s00441-018-2790-5.
- [28] 潘萌萌, 宋维, 廖明喻, 等. 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值在脓毒症中的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40 (1): 70–73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.01.014.
- [29] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current Estimates and Limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [30] 孙成栋, 张淑文, 董军. 脓毒症临床实验免疫指标研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17 (12): 760–763. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2005.12.018.
- [31] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management [J]. *Med J Aust*, 2019, 210 (11): 516–524. DOI: 10.5694/mja.2.50201.
- [32] Boss K, Kribben A, Tyczynski B. Pathological findings in rotation thromboelastometry associated with thromboembolic events in COVID-19 patients [J]. *Thromb J*, 2021, 19 (1): 10. DOI: 10.1186/s12959-021-00263-0.
- [33] Semeraro F, Colucci M, Caironi P, et al. Platelet drop and fibrinolytic shutdown in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (3): e221–e228. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002919.
- [34] Aleman L, Guerrero J. Sepsis hyperglycemia in the ICU: from the mechanism to the clinic [J]. *Rev Med Chil*, 2018, 146 (4): 502–510. DOI: 10.4067/s0034-98872018000400502.
- [35] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (17): eabm8965. DOI: 10.1126/sciadv.abm8965.
- [36] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [37] Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (3): 567–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.

(收稿日期: 2024-12-31)

(责任编辑: 邸美仙)