

· 论 著 ·

基于脓毒症患者免疫功能状态 个体化应用免疫调节剂的疗效研究

孙玉景¹, 吴建华², 陈照家¹, 任建国², 王耀勇²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西省汾阳医院呼吸与危重症医学科, 山西 吕梁 032200

摘要: **目的** 通过检测细胞炎症因子,判断脓毒症患者的免疫功能状态,观察个体化应用免疫调节剂的疗效。**方法** 选取2019年1月至2020年12月山西省汾阳医院收治的70例脓毒症患者为研究对象,随机分为观察组(42例)和对照组(28例),剔除5d内死亡的观察组2例和对照组3例脓毒症患者。对照组25例脓毒症患者根据中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)进行诊疗。观察组40例脓毒症患者通过检测肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-2R、IL-6、IL-8、IL-10水平,判断免疫状态[全身炎症反应综合征(SIRS)、代偿性抗炎反应综合征(CARS)及混合性拮抗反应综合征(MARS)],其中,10例轻度脓毒症SIRS患者予以抗感染等常规治疗;12例SIRS伴休克患者,加用小剂量糖皮质激素治疗;18例CARS或者MARS患者,加用人免疫球蛋白治疗。比较两组患者治疗前及治疗12h、24h后平均动脉压(MAP)、心率(HR)、氧合指数(PO_2/FiO_2)及血乳酸(Lac)水平,治疗前及治疗5d后急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE-II)和序贯器官衰竭(SOFA)评分及不良反应发生率、28d死亡率。**结果** 治疗前两组患者各项指标无差异($P>0.05$);治疗12h、24h后两组患者MAP、 PO_2/FiO_2 高于治疗前,HR、Lac水平低于治疗前,随时间的延长各指标改善明显,且观察组改善更明显($P<0.05$);治疗5d后两组患者APACHE-II和SOFA评分低于治疗前,观察组改善更明显($P<0.05$);两组患者不良反应发生率及28d死亡率无显著差异($P>0.05$)。**结论** 通过检测细胞炎症因子,判断脓毒症患者的免疫功能状态,进而个体化应用免疫调节剂可提高治疗效果。

关键词: 脓毒症; 免疫调节剂; 细胞炎症因子; 免疫功能; 糖皮质激素; 免疫球蛋白

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1199-06

Individual application of immunomodulator based on the immune function status of patients with sepsis

SUN Yu-jing*, WU Jian-hua, CHEN Zhao-jia, REN Jian-guo, WANG Yao-yong

* Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: WANG Yao-yong, E-mail: sxwyy7520@126.com

Abstract: Objective Through the detection of cellular inflammatory factors, to judge the immune function status of sepsis patients and observe the curative effect of individual application of immunomodulator. **Methods** A total of 70 sepsis patients who received treatment at Fenyang Hospital, Shanxi Province from January 2019 to December 2020 were selected and divided into observation group ($n=42$) and control group ($n=28$). Two patients in the observation group and three patients in the control group who died within 5 days were excluded. Twenty-five patients with sepsis in control group were diagnosed and treated according to Chinese Guidelines for Emergency Treatment of Sepsis/Septic Shock (2018), and 40 patients with sepsis were selected as observation group, whose immune status [systemic inflammatory response syndrome(SIRS), compensatory anti-inflammatory response syndrome(CARS), mixed antagonistic response syndrome(MARS)] were judged by detecting the values of tumor necrosis factor alpha(TNF- α), interleukin(IL)-2R, IL-6, IL-8 and IL-10. In observation group, 10 SIRS patients with mild sepsis were treated with routine anti-infection

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.010

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2019154); 山西省卫生健康委科研课题(12); 山西省新型冠状病毒肺炎(2019-nCoV)疫情防控紧急科研攻关项目(202003D32001/GZ); 吕梁市科技重点研发项目(2018shfz65-2)

通信作者: 王耀勇, E-mail: sxwyy7520@126.com

treatment, 12 SIRS patients with shock were treated with low dose glucocorticoid based on routine treatment, and 18 patients with CARS or MARS were treated with human immunoglobulin based on routine treatment. The values of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), oxygenation index (PO_2/FiO_2) and blood lactic acid (Lac) before treatment and 12- and 24-hour after treatment, the scores of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II) and sequential organ failure assessment (SOFA) before and 5 days after treatment, the incidence of adverse reactions and 28-day mortality were compared between two groups. **Results** Before treatment, there was no significant difference in all indexes between two groups ($P>0.05$). At 12- and 24-hour after treatment, MAP and PO_2/FiO_2 increased, and HR and Lac decreased compared with those before treatment in two groups. With the lapse of time, all indexes improved significantly in both groups, and the improvement was more obvious in observation group than that in control group ($P<0.05$). After 5 days of treatment, APACHE-II and SOFA scores decreased compared with those before treatment in two groups and were lower in observation group than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions and 28-day mortality between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Based on the detection of inflammatory cellular factors for judging the immune function of patients with sepsis, the individual application of immunomodulator can improve the therapeutic effect.

Keywords: Sepsis; Immunomodulator; Inflammatory cellular factors; Immune function; Glucocorticoid; Immunoglobulin
Fund program: Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2019154); Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (12); Emergency Scientific Research Project for Epidemic Prevention and Control of New Coronary Disease (2019-ncov) in Shanxi Province (202003d32001/GZ); Key Research and Development Project of Luliang City (2018shfz65-2)

脓毒症是指因感染引起机体促炎反应与抗炎反应失衡导致免疫功能紊乱,进而导致器官功能衰竭^[1],全球每年有超过3 000万人被诊断为脓毒症,导致500万人死亡^[2],是重症监护病房患者的首要死亡原因。尽管近年来该领域的诊治技术不断提高,死亡率仍高达30%~70%^[3]。研究表明免疫功能紊乱是脓毒症主要的发病机制,但其免疫发展过程仍未形成统一共识,有研究认为先出现“细胞因子风暴”引起全身炎症反应综合征(system inflammatory response syndrome, SIRS),而后出现机体的免疫抑制状态,代偿性抗炎反应综合征(compensated anti-inflammatory response syndrome, CARS)或混合性拮抗综合征(mixed antagonist response syndrome, MARS)^[4]。有学者认为,脓毒症炎症亢进及免疫抑制两个时期并不是孤立或者先后发生的,脓毒症发病初期可同时出现^[5]。也有学者提出,部分脓症患者早期并未出现SIRS,而是直接表现出免疫抑制的症状^[6]。并且在脓症患者死亡病例中,36.7%的患者死于早期阶段的机体过度炎症反应,63.3%患者死于机体的免疫抑制状态^[7]。目前细胞因子被认为是监测脓症患者免疫功能状态的标志物^[8],董智旻等^[9]通过检测肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-2R、IL-6、IL-8、IL-10的值对脓毒症免疫状态进行定义及分型,为个体化应用免疫调节剂提供重要依据。免疫球蛋白可通过提高中性粒细胞、调节性T/B淋巴细胞、巨噬细胞的吞噬和杀菌能力达到免疫增强作用,但对脓

毒症中的治疗效果国内外学者持不同的意见,可能与没能精准把握脓毒症患者的免疫功能状态而应用免疫调节剂有关。因此,本研究参考文献[9]通过检测细胞因子判断脓症患者免疫功能状态,个体化应用免疫调节剂的方法,为脓症患者个体化应用免疫调节剂提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2020年12月山西省汾阳医院收治的70例脓症患者为研究对象,随机分为观察组(42例)和对照组(28例),观察组2例和对照组3例在5 d内死亡的脓症患者予以剔除。观察组40例、对照组25例进入研究。纳入标准:患者均符合2016年欧洲危重病医学会(ESICM)^[1]制定的脓毒症诊断标准;脓毒性休克为在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 ≥ 65 mm Hg以及血乳酸浓度 >2 mmol/L。排除标准:(1)入院前半个月内使用糖皮质激素 ≥ 2 周或其他免疫抑制剂;(2)明确诊断原发性或继发性肾上腺皮质功能不全者;(3)存在自身免疫性疾病、超敏反应性疾病、肿瘤、妊娠;(4)伴严重心、肝、肾等重要器官功能障碍;(5)不配合检查。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属均自愿签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清标本的收集和细胞因子浓度的检测 入

组时观察组抽取静脉血 5 ml,于室温下静置 30 min,然后将其置入 4 ℃ 离心机中进行离心,转速 3 000 r/min,10 min 后取上清液,用化学发光法对血清中细胞因子(TNF- α 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10)进行检测。使用 IMMULITE/IMMULITE 1000 分析仪,购于德国西门子子公司。

1.2.2 治疗方法 对照组脓毒症患者根据中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)进行常规诊疗^[10]。观察组参考董智旻等^[9]对脓毒症免疫状态的定义、分型构建的研究,判断脓毒症患者免疫功能状态。通过检测 TNF- α 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 水平,并将其中位数作为临界值,高于中位数的记为“阳性(+)”,低于中位数的记为“阴性(-)”,其中位水平分别为 16.15 ng/L、1 325.5 ng/L、37.55 ng/L、32.75 ng/L 和 11.1 ng/L。根据以上因子是否阳性及阳性个数,将脓毒症患者分为:SIRS(0~4 个炎性因子阳性/IL-10 阴性)、CARS(0~2 个炎性因子阳性/IL-10 阳性)、MARS(3~4 个炎症介质阳性/IL-10 阳性)。40 例观察组患者中,10 例处于 SIRS 状态的轻度脓毒症患者予以抗感染等常规治疗;12 例 SIRS 伴休克状态者在常规治疗的基础上加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(重庆华邦制药,国药准字:H20143136)1 次 40 mg/d,连用 5 d;8 例 CARS 和 10 例 MARS 状态者,在常规治疗的基础上加用人免疫球蛋白(山西康宝生物制品,国药准字:S19994004)1 次 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 5 d。

1.2.3 疗效评价 (1)比较两组患者治疗前、治疗 12 h、24 h 后的平均动脉压(MAP)、心率(HR)、氧合指数(PO₂/FiO₂)及血乳酸(Lac)水平;(2)比较两组患者治疗前、治疗 5 d 后急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)、序贯器官衰竭(SOFA)评分;(3)比较两组患者不良反应发生率;(4)比较两组患者 28 d 死亡率。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 *t* 检验,自身前后比较采用配对 *t* 检验;两组不同时间段,采用两因素重复测量方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或者率表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者性别、年龄、身高、体重及感染部位比较差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 1。

2.2 观察组和对照组 MAP 指标比较 观察组和对照组治疗前 MAP 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12 h、24 h 后两组患者 MAP 高于治疗前($P < 0.01$),随时间的延长 MAP 改善明显,且观察组改善更明显($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 观察组和对照组 HR 指标比较 观察组和对照组治疗前 HR 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12 h、24 h 后两组患者 HR 低于治疗前($P < 0.01$),随时间的延长 HR 改善明显,且观察组改善更明显($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

因素	观察组($n=40$)	对照组($n=25$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.78 \pm 13.86	70.20 \pm 13.90	0.686	0.496
性别(男/女,例)	23/17	16/9	0.068	0.795
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	165.18 \pm 68.68	166.20 \pm 6.65	0.593	0.556
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	62.50 \pm 6.64	61.64 \pm 7.55	0.482	0.632
感染部位(例)				
肺部	29	16		
腹部	6	6	1.171	0.862
尿路	3	2		
不明	2	1		

表 2 两组患者治疗前、后 MAP 比较 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 12 h	治疗后 24 h
观察组	40	59.98 \pm 7.45	69.38 \pm 8.12	77.08 \pm 10.43
对照组	25	59.32 \pm 6.94	65.16 \pm 8.19 ^a	69.68 \pm 8.79
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$ 值			83.108/ <0.001	
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$ 值			4.814/0.032	
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$ 值			4.916/0.010	

注:与观察组同时点相比,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前、后 HR 比较 (次/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 12 h	治疗后 24 h
观察组	40	120.43 \pm 17.67	107.38 \pm 13.11	94.22 \pm 17.09
对照组	25	124.72 \pm 12.04	117.48 \pm 13.11 ^a	107.96 \pm 16.07 ^a
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$ 值			68.059/ <0.001	
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$ 值			7.103/0.101	
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$ 值			3.361/0.041	

注:与观察组同时点相比,^a $P < 0.05$ 。

2.4 观察组和对照组血 Lac 水平比较 观察组和对照组治疗前血 Lac 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12 h、24 h 后两组患者 Lac 水平低于治疗前,随时间的延长 Lac 改善明显,且观察组改善更明显($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 观察组和对照组 PaO₂/FiO₂ 指标比较 观察组和对照组治疗前 PaO₂/FiO₂ 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12 h、24 h 后两组患者 PaO₂/FiO₂ 高于治

疗前($P<0.01$),随着时间的延长 PaO₂/FiO₂改善明显,且观察组改善更明显($P<0.05$)。见表5。

2.6 两组患者 APACHE- II 和 SOFA 评分的比较 治疗前两组 APACHE- II 和 SOFA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗 5 d 后的 APACHE- II 和 SOFA 评分均较治疗前明显下降($P<0.01$),观察组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

2.7 两组不良反应发生率比较 两组消化道出血、二重感染及高血糖(>10 mmol/L)的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表7。

表 4 两组患者治疗前、后 Lac 水平比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 12 h	治疗后 24 h
观察组	40	4.26±1.28	2.43±0.54	1.68±0.59
对照组	25	4.36±1.34	3.21±0.72 ^a	2.12±0.65 ^a
$F_{时间}/P_{时间}$ 值		119.689/ <0.001		
$F_{组间}/P_{组间}$ 值		6.622/0.012		
$F_{交互}/P_{交互}$ 值		4.854/0.011		

注:与观察组同时时间点相比,^a $P<0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前、后 PaO₂/FiO₂ 比较 (mm Hg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 12 h	治疗后 24 h
观察组	40	199.45±18.87	238.60±23.37	262.95±31.58
对照组	25	195.04±18.51	222.84±23.98 ^a	239.16±31.40 ^a
$F_{时间}/P_{时间}$ 值		88.529/ <0.001		
$F_{组间}/P_{组间}$ 值		8.558/0.005		
$F_{交互}/P_{交互}$ 值		3.195/0.048		

注:与观察组同时时间点相比,^a $P<0.05$ 。

表 6 两组治疗前、后 APACHE- II、SOFA 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	APACHE- II	SOFA	
观察组	治疗前	40	18.50±5.94	8.15±2.65
	治疗 5 d 后	40	10.08±3.17	4.28±2.00
t 值		11.03		13.59
P 值		<0.01		<0.01
对照组	治疗前	25	20.76±6.52	9.28±3.45
	治疗 5 d 后	25	13.16±3.58 ^a	5.92±2.74 ^a
t 值		7.61		7.93
P 值		<0.01		<0.01

注:与观察组同时时间点相比,^a $P<0.05$ 。

表 7 两组患者不良反应发生情况比较 (例)

组别	例数	消化道出血	二重感染	高血糖(>10 mmol/L)
观察组	40	3	2	5
对照组	25	2	2	2
χ^2 值		0.164	0.002	0.025
P 值		0.686	0.968	0.874

2.8 两组患者 28 d 死亡率比较 观察组死亡 3 例,分别死于第 1、3、10 天;对照组死亡 5 例,分别死于第 1、2、2、8、9 天。两组 28 d 死亡率差异无统计学意义

($P>0.05$)。

3 讨论

脓毒症发病机制复杂,关键机制是免疫功能紊乱和免疫反应失调^[11-12],与不良预后密切相关。细胞因子风暴是一种脓毒症潜在的致命免疫反应,由细胞因子和免疫细胞之间的正反馈循环组成,一旦这种正反馈循环失去控制,大量的免疫细胞就会在一个空间被激活,引起失控性过度炎症反应,损害组织器官^[13]。促炎反应的同时也激活了抗炎反应,持续或强烈的抗炎反应会造成机体长期而广泛的免疫抑制,可导致脓毒症患者免疫麻痹,使宿主杀死入侵病原体的能力降低^[14]。临床有研究表明促炎因子 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 对脓毒症早期诊断、预后判断具有重要意义^[15-17]。IL-10 具有免疫抑制作用,细胞因子风暴发生之后,循环中 IL-10 的大量产生是免疫抑制的一个重要标志^[18]。董智旻等^[9]通过检测 TNF- α 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 水平,构建脓毒症免疫功能状态的分子,这为个体化应用免疫调节剂提供了重要依据。

研究表明脓毒性休克中发生危重病相关皮质类固醇激素不足高达 60%,一旦发生,病死率增加 10%~35%^[19]。外源性糖皮质激素在脓毒症中的应用主要通过许多效应分子介导其多重抗炎作用,稳定溶酶体膜,并加强血管收缩作用,改善脓毒性休克时机体的血管麻痹状态^[20],但其具有很强的抑制免疫功能作用,当脓毒症患者机体处于抑炎反应占主导时的免疫抑制状态,此时使用糖皮质激素无疑是双重打击^[5]。具影响力的两项随机对照试验 APROCCHSS^[21]和 ADRENAL^[22],前者报道了应用糖皮质激素能降低感染性休克患者 90 d 死亡率,而后的研究表明不能减低 90 d 死亡率。因此糖皮质激素对脓毒症患者的疗效尚存在争议。免疫球蛋白通过与 B 细胞表面受体结合,抑制自身抗原诱导的 B 细胞活化、增殖和自身抗体的产生来调节免疫反应,另外,免疫球蛋白通过提高中性粒细胞、调节性 T/B 淋巴细胞、巨噬细胞的吞噬和杀菌能力达到免疫增强作用。卿琪等^[23]荟萃分析结果显示,免疫球蛋白能降低严重脓毒症患者的病死率,可作为严重脓毒症患者重要的辅助治疗手段之一。而 Werdan 等^[24]研究的结果证明静脉免疫球蛋白并不能降低脓毒症患者的 28 d 死亡率。免疫球蛋白对脓毒症的疗效仍存在较大争议。笔者认为上述免疫调理治疗争议可能与没能精准把握脓毒症患者的免疫功能状态有关。

本研究观察组根据董智旻等^[9]的研究进行细胞

因子检测,根据检测结果对患者免疫状态分型,对10例SIRS状态的轻度脓毒症患者予以抗感染等常规治疗,12例SIRS伴休克状态者在常规治疗的基础上加用糖皮质激素,8例CARS和10例MARS状态在常规治疗的基础上加用人免疫球蛋白。结果显示,治疗12 h、24 h后两组MAP、 PO_2/FiO_2 均高于治疗前,HR、Lac水平均低于治疗前,随时间的延长各指标改善明显,且观察组改善更明显,这说明观察组经治疗后血流动力学恢复更佳。其中,当观察组患者处于抗炎反应占主导时,及时予以糖皮质激素,发挥糖皮质激素对促炎介质的抑制作用,以抑制内皮细胞、中性粒细胞激活,阻止了急性期反应,避免了对自身器官组织的损伤。并且,糖皮质激素通过与肾脏中的盐皮质激素受体结合^[25],保持机体钠和水,有助于恢复有效血流量,还改善了脓毒性休克的微循环和组织灌注^[26-27],这一作用可能是通过激活丝裂原活化蛋白激酶和蛋白Akt通路、上调内皮一氧化氮合酶来实现的。同时,糖皮质激素有助于降低心肌抑制因子量,增强心肌收缩力,并提升机体对细菌内毒素的耐受力,从而改善血流动力学指标^[28]。另外,当观察组患者处于免疫功能抑制或进一步发展为免疫麻痹时,及时予以免疫球蛋白治疗,可增强其免疫功能,从而避免因免疫功能下降导致继发性感染的发生。

目前临床上常用APACHE-II、SOFA评分系统来判断脓毒症的预后及器官衰竭情况,在脓毒症的预后评价中具有重要意义,两个评分均为分值越高提示患者病情越严重^[29-30]。本研究结果显示观察组APACHE-II、SOFA评分均较对照组明显降低,可见,根据不同的免疫状态应用免疫调节剂治疗可以改善脓毒症休克患者的病情危重程度及脏器功能。治疗后两组患者不良反应发生率及28 d死亡率差异无统计学意义,说明个体化应用免疫调节剂的观察组较常规治疗的对照组疗效更好,但不能降低28 d死亡率。

由于脓毒症病程进展中免疫功能状态可能存在转变,如果能实时动态进行监测,及时调整治疗方案,可能更有助于提高疗效。另外,本研究参考董智旻等^[9]通过检测TNF- α 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10构建脓毒症免疫状态分型,是否有更为敏感、精准、简单的检测指标判断脓毒症患者的免疫状态,为临床提供有效的个体化免疫调节治疗,有待进一步探讨。本研究样本量较小,观察组死亡率稍低于对照组,但无统计学差异,因此仍需进一步大样本的研究证实。综上所述,本研究通过检测细胞炎症

因子,判断脓毒症患者的免疫功能状态、个体化应用免疫调节剂,可以更快地恢复脓毒症患者的血流动力学及组织灌注,保护脏器功能,为通过判断脓毒症患者的免疫功能状态、个体化应用免疫调节剂提供了临床基础数据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Carballo C, Jaimes F. Organ dysfunction in Sepsis: an ominous trajectory from infection to death [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4): 629-640.
- [3] Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(7): 409-418.
- [4] 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.
- [5] 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(5): 434-439.
- [6] Yadav H, Cartin-Ceba R. Balance between hyperinflammation and immunosuppression in Sepsis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(1): 42-50.
- [7] 张江茜, 廖雪莲, 康焰. 脓毒症患者免疫功能抑制状态的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(9): 769-772.
- [8] Jang DH, Orloski CJ, Owiredo S, et al. Alterations in mitochondrial function in blood cells obtained from patients with Sepsis presenting to an emergency department [J]. *Shock* Augusta Ga, 2019, 51(5): 580-584.
- [9] 董智旻, 童朝阳, 姚晨玲, 等. 脓毒症患者细胞因子动态变化和免疫状态分型 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 15(2): 149-154.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1): 3-22.
- [11] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016; i1585.
- [12] 杨雅, 肖曙芳. 脓毒症免疫紊乱与免疫监测 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34(3): 393-397.
- [13] Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving Sepsis campaign: research priorities for Sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(8): 1334-1356.
- [14] Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, et al. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of Sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 56-66.
- [15] 李洪, 蒋红英, 庄乐, 等. 血必净注射液联合低分子肝素对脓毒症患者效果观察及对免疫功能和炎症因子的影响 [J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43(12): 1069-1073.

- 治疗[J].中国普通外科杂志,2019,28(1):107-116.
- [9] Carneiro FO, Retes FA, Matuguma SE, et al. Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(3):400-407.
- [10] 张媛媛, 陈国栋, 王智峰, 等. 肝硬化患者静脉曲张出血的临床和内镜特点分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(2):134-137.
- [11] 王亚洁, 艾迎春, 朱艳丽, 等. 肝硬化消化道出血及出血后并发症治疗的临床研究[J]. *肝脏*, 2019, 24(1):35-39.
- [12] El-Demerdash E, Abdel-Sattar SA, El-Bakly WM, et al. Antifibrotic effects of carvedilol and impact of liver fibrosis on carvedilol pharmacokinetics in a rat model [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(5):767-779.
- [13] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):574-582.
- [14] 谢俊锋, 顾秋平, 朱方擎, 等. 卡维地洛对肝硬化食管胃静脉曲张再出血的预防作用[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(36):35-37, 41.
- [15] Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Gut*, 2017, 66(10):1838-1843.
- [16] Mandorfer M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Prevention of progression from small to large varices: are we there yet? An updated meta-analysis [J]. *Gut*, 2017, 66(7):1347-1349.
- [17] 周小平, 周新明. 普奈洛尔联合安体舒通预防肝硬化门静脉高压性再出血的临床疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(6):665-667.
- [18] 侯君, 皮志杰. 心得安联合螺内酯预防肝硬化门静脉高压再出血的临床观察[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2014, 28(4):306-307.
- [19] Luo W, Meng Y, Ji HL, et al. Spironolactone lowers portal hypertension by inhibiting liver fibrosis, ROCK-2 activity and activating NO/PKG pathway in the bile-duct-ligated rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e34230.
- [20] 许钰波, 耿束华. 肝硬化门静脉高压临床研究现状及进展[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(31):140-143.
- [21] 王传芳, 樊丽娟. 内镜治疗后口服卡维地洛预防肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者再出血的效果分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(10):755-758.
- [22] Chen S, Wang JJ, Wang QQ, et al. The effect of carvedilol and propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a meta-analysis [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9:961-970.

收稿日期:2021-05-24 修回日期:2021-08-11 编辑:叶小舟

(上接第 1203 页)

- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [17] 陈师林, 王兰, 邓亚萍. 脓毒症早期识别及评估预后的生物标志物的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(10):58-61.
- [18] 郑燕华, 吴莹莹, 冯凯, 等. 白介素-10 家族成员 IL-10、IL-22 与脓毒症的关系[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2018, 4(4):243-246.
- [19] Tsai MH, Huang HC, Peng YS, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding: risk factors and association with outcome [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12):2546-2555.
- [20] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe Sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. *JAMA*, 2009, 301(22):2362-2375.
- [21] Annane D, Buisson CB, Cariou A, et al. Design and conduct of the activated protein C and corticosteroids for human septic shock (APROCCHSS) trial [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):43.
- [22] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9):797-808.
- [23] 卿琪, 罗燕, 严山珊, 等. 静脉注射免疫球蛋白辅助治疗严重脓症患者有效性的 meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(5):407-412.
- [24] Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with Sepsis: The SBITS study [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12):2693-2701.
- [25] 孙响. 糖皮质激素在感染性休克中的应用研究进展[J]. *中国急救医学*, 2014, 34(4):297-301.
- [26] Lemieux SM, Levine AR. Low-dose corticosteroids in septic shock: Has the pendulum shifted? [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76(8):493-500.
- [27] 颜瑶, 王小娟, 刘璐, 等. ICU 脓症患者液体平衡与预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(12):1600-1604, 1613.
- [28] Sadaka F, Grady J, Organti N, et al. Ascorbic acid, thiamine, and steroids in septic shock: propensity matched analysis [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(11):1302-1306.
- [29] 丘自挺, 唐玮欣, 段雯, 等. 脓症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 水平与 APACHE II 评分的相关性[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(9):1189-1191.
- [30] 赵会必, 文晓宏, 周志菁. NLR 比值, APACHE III 评分, SOFA 评分在急诊脓症患者预后评估中的价值[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(4):516-519.

收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-06-24 编辑:王娜娜