

血钙、毛细血管渗漏指数与脓毒性休克患者早期预后的相关性

储贻苗, 唐伟伟, 方长太, 查君敬, 程高翔

安徽医科大学安庆医学中心 安庆市立医院重症医学科, 安徽 安庆 246000

摘要: **目的** 探讨血钙、毛细血管渗漏指数 (CLI) 与脓毒性休克患者早期预后的相关性及血钙联合 CLI 对脓毒性休克早期预后的预测价值。**方法** 采用回顾性研究方法, 选取 2021 年 1 月至 2022 年 10 月收住安庆市立医院重症医学科的脓毒性休克患者 109 例, 记录患者的性别、年龄、感染部位和入科 24 h 内血钙、白蛋白 (ALB) 及 C 反应蛋白 (CRP) 检测值, 计算急性生理与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分和 CLI。根据患者 28 d 内的预后分为死亡组 ($n=39$)、存活组 ($n=70$), 比较两组患者各指标的差异; Spearman 相关分析血钙、CLI 与 APACHE II 的相关性; logistic 回归和受试者工作特征 (ROC) 曲线分别评价脓毒性休克患者早期预后的危险因素, 及各指标对患者早期预后的预测效能。**结果** 与存活组相比, 死亡组血钙 [(2.00 ± 0.22) mmol/L vs (2.14 ± 0.17) mmol/L, $t=3.414$, $P<0.01$] 和 ALB 水平更低 ($P<0.05$), APACHE II 评分、CLI 更高 ($P<0.01$); 血钙分别与 APACHE II 评分、CLI 呈负相关 ($r=-0.302$ 、 -0.371 , $P<0.01$), CLI 与 APACHE II 评分呈正相关 ($r=0.316$, $P<0.01$)。CRP、CLI、APACHE II 评分均是脓毒性休克患者 28 d 内死亡的独立影响因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血钙联合 CLI 对脓毒性休克患者 28 d 预后的预测价值最大, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.775 (95% CI: 0.685~0.866), 敏感度为 74.4%, 特异度为 70.0%。**结论** 血钙、CLI 是评估脓毒性休克患者早期预后的有效指标, 二者联合应用具有更高的预测价值。

关键词: 脓毒症; 脓毒性休克; 血钙; 毛细血管渗漏指数; 预后

中图分类号: R631⁺.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)10-1464-05

Correlation between serum calcium, capillary leakage index and early prognosis of patients with septic shock

CHU Yimiao, TANG Weiwei, FANG Changtai, ZHA Junjing, CHENG Gaoxiang

Department of Critical Care Medicine, Anqing Medical Center of Anhui Medical University, Anqing

Municipal Hospital, Anqing, Anhui 246000, China

Corresponding authors: TANG Weiwei, E-mail: 869389182@qq.com; ZHA Junjing, E-mail: 18055616091@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum calcium, capillary leakage index (CLI) and early prognosis of patients with septic shock, and the predictive value of serum calcium combined with CLI in early prognosis of septic shock. **Methods** A retrospective study was conducted to select 109 patients with septic shock admitted to the ICU of Anqing Municipal Hospital from January 2021 to October 2022. Gender, age, site of infection and serum calcium, albumin (ALB) and C-reactive protein (CRP) within 24 hours of admission were recorded, and the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores and CLI were calculated. According to their prognosis within 28 days, the patients were divided into death group ($n=39$) and survival group ($n=70$) to compare the differences of the above indexes between two groups. Spearman analysis was used to analyze the correlation between serum calcium, CLI and APACHE II. Logistic regression analysis and receiver's operating characteristics (ROC) curve were used to evaluate the risk factors of early prognosis of septic shock patients and the predictive efficacy of each indicator for early prognosis of

patients. **Results** Compared with the survival group, the death group had lower serum calcium level [(2.00 ± 0.22) mmol/L vs (2.14 ± 0.17) mmol/L, $t=3.414$, $P<0.01$] and lower ALB level ($P<0.05$), higher APACHE II score and higher CLI ($P<0.01$). Serum calcium was negatively correlated with APACHE II score and CLI ($r=-0.302$, -0.371 , $P<0.01$), respectively, while CLI was positively correlated with APACHE II score ($r=0.316$, $P<0.01$). CRP, CLI and APACHE II scores were the independent influencing factors for death within 28 days in septic shock patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum calcium combined with CLI had the greatest prognostic value for 28-day prognosis of patients with septic shock. The area under ROC curve (AUC) was 0.775 (95%CI: 0.685–0.866), with sensitivity of 74.4% and specificity of 70.0%. **Conclusion** Serum calcium and CLI are effective indicators to evaluate the early prognosis of patients with septic shock, and their combined application has higher predictive value.

Keywords: Sepsis; Septic shock; Serum calcium; Capillary leakage index; Prognosis

Fund program: Emergency Medicine Clinical Research Project of Anhui Medical Association (Ky2021016)

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应失调,以多器官功能障碍为特征^[1],具有高致死性的重症医学科常见疾病,严重者可发展成脓毒性休克,其病死率达40%~50%^[2-3]。迄今为止,尚无明确的临床治疗手段可以逆转脓毒症期间的宿主反应失调。加强脓毒性休克早期诊断,及时准确评估病情、判断预后,对治疗有重要的指导意义。近年来,脓毒症病情及预后的评估指标一直是重症医学领域研究的热点,其中关于血钙与脓毒症的研究较为普遍,脓毒症患者常合并电解质紊乱,且出现低钙血症的风险尤其高^[4],同时低钙血症可显著增加危重患者的病死率,与脓毒症患者预后密切相关^[5-6]。血管渗漏是脓毒症发展为脓毒性休克的关键环节,内毒素刺激炎症细胞释放大量细胞因子,导致毛细血管内皮细胞损伤、细胞连接分离,进而血管通透性增加,即发生毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)^[7]。毛细血管渗漏指数(capillary leakage index, CLI)是反映血管渗漏严重程度的重要指标,有研究表明CLI可用于评估脓毒症严重程度及预后^[8],但研究数量有限。而关于血钙、CLI与脓毒性休克早期预后的相关性研究更少,故本研究探讨血钙、CLI与脓毒性休克早期预后的相关性,评估血钙联合CLI对脓毒性休克患者早期预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,选取2021年1月至2022年10月安庆市立医院重症医学科收治的109例脓毒性休克患者为研究对象,根据28 d生存情况分为存活组70例,死亡组39例。纳入标准:(1)年龄大于18周岁;(2)符合《第三版脓毒症与感染性休克定义的国际共识》的诊断标准^[9]。排除标准:(1)已有血钙异常的病史,或已补充钙剂治疗;(2)已在当地医院进行大量输血、补液等治疗;(3)有影响血钙代谢

的基础疾病,如恶性肿瘤、甲状旁腺疾病、骨病等;(4)免疫缺陷或自身免疫性疾病,长期应用免疫抑制药物、激素类药物;(5)严重肝肾功能不全;(6)住院时间小于24 h,或病历资料收集不全。本研究获得医院医学伦理委员会批准[医学伦审(2021)第13号]及患者或其家属知情同意。

1.2 研究方法 收集患者基本信息及临床诊疗信息,包括性别、年龄、感染部位、入科24 h内的血钙水平、C-反应蛋白(CRP)、白蛋白(ALB)、急性生理与慢性健康状况II(acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、28 d内生存情况,并计算CLI,计算公式为 $CRP(\text{mg/L})/ALB(\text{g/L})\times 1\ 000$ ^[10]。对存活组和死亡组各指标进行比较。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(IQR)$ 表示,两组比较采用秩和检验;计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Spearman检验;采用多因素logistic回归分析脓毒性休克患者28 d死亡的相关因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对脓毒性休克患者预后的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组与死亡组临床资料 本研究共纳入脓毒性休克患者109例,存活组70例,死亡组39例,病死率35.78%。存活组:男性37例,女性33例;年龄29~89岁,中位年龄62岁。死亡组:男性24例,女性15例;年龄53~82岁,中位年龄67岁。两组患者的性别、年龄及感染部位比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);存活组患者入科24 h内的血钙、ALB水平高于死亡组($P<0.05$),CRP、CLI、APACHE II评分均低于死亡组,差异有统计学意义

($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 脓毒性休克患者各指标间的相关性分析

Spearman 相关分析结果显示,血钙与 APACHE II 评分呈显著负相关($r = -0.302, P < 0.01$), CLI 与 APACHE II 评分呈显著正相关($r = 0.316, P < 0.01$)、与血钙呈显著负相关($r = -0.371, P < 0.01$)。

表 1 两组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the two groups

| 项目 | 存活组 (n=70) | 死亡组 (n=39) | $\chi^2/Z/t$ 值 | P 值 |
|---------------------------|---------------|---------------|----------------|--------|
| 性别 ^a | | | | |
| 男 | 37(52.86) | 24(61.54) | 0.766 | 0.381 |
| 女 | 33(47.14) | 15(38.46) | | |
| 年龄(岁) ^b | 62(24) | 67(13) | 1.898 | 0.058 |
| 感染部位 ^a | | | | |
| 肺部 | 33(47.14) | 15(38.46) | 2.268 | 0.687 |
| 泌尿系 | 20(28.57) | 10(25.64) | | |
| 腹腔 | 9(12.86) | 9(23.08) | | |
| 血流 | 7(10.00) | 4(10.26) | | |
| 其他 | 1(1.43) | 1(2.56) | | |
| 血钙(mmol/L) ^c | 2.14±0.17 | 2.00±0.22 | 3.414 | 0.001 |
| ALB(g/L) ^c | 31.83±5.17 | 29.57±5.31 | 2.158 | 0.033 |
| CRP(mg/L) ^c | 177.36±94.96 | 230.80±87.95 | 2.890 | 0.005 |
| CLI ^c | 5.65±3.11 | 7.87±2.80 | 3.696 | <0.001 |
| APACHE II(分) ^b | 15(7) | 22(8) | 4.052 | <0.001 |

注: ^a 表示数据为例(%); ^b 表示数据为 $M(IQR)$; ^c 表示数据为 $\bar{x} \pm s$ 。

表 3 各指标预测脓毒性休克患者 28 d 预后的 ROC 曲线分析

Tab. 3 ROC curve analysis of each index predicting 28-day prognosis of patients with septic shock

| 指标 | 截断值 | AUC | P 值 | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|-----------|-------------|-------|--------|-------------|-------|-------|-------|
| CRP | 143.69 mg/L | 0.653 | 0.008 | 0.054~0.759 | 0.897 | 0.414 | 0.311 |
| ALB | 31.30 g/L | 0.616 | 0.045 | 0.505~0.727 | 0.641 | 0.557 | 0.198 |
| 血钙 | 1.91 mmol/L | 0.679 | 0.002 | 0.569~0.789 | 0.436 | 0.914 | 0.350 |
| CLI | 4.415 | 0.700 | 0.001 | 0.600~0.800 | 0.923 | 0.429 | 0.352 |
| APACHE II | 20.5 分 | 0.734 | <0.001 | 0.630~0.839 | 0.615 | 0.829 | 0.444 |
| 血钙+CLI | | 0.775 | <0.001 | 0.685~0.866 | 0.744 | 0.700 | 0.444 |

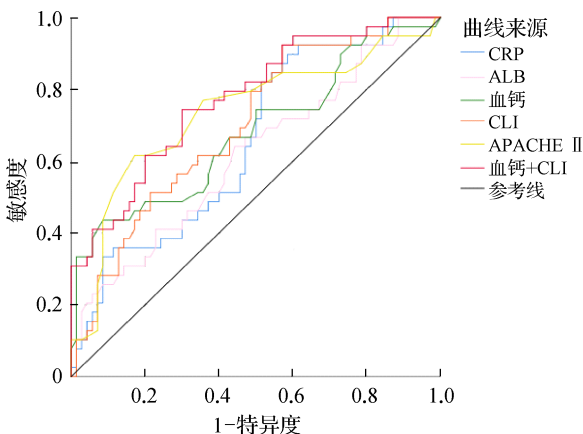


图 1 各指标预测脓毒性休克患者 28 d 预后的 ROC 曲线分析

Fig. 1 ROC curve analysis of each index predicting 28-day prognosis of patients with septic shock

2.3 脓毒性休克患者预后的多因素 logistic 回归分析 对两组差异有统计学意义的指标 CRP、ALB、血钙、CLI、APACHE II 评分进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 CRP、CLI、APACHE II 评分高可增加脓毒性休克患者 28 d 死亡的风险($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 不同指标预测脓毒性休克患者 28 d 预后的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,CRP、ALB、血钙、CLI、APACHE II 评分单独检测及血钙联合 CLI 对脓毒症休克患者的预后均有一定的预测价值。其中,血钙联合 CLI 的预测价值最大 [ROC 曲线下面积(AUC) = 0.775, 95% CI: 0.685~0.866], 敏感度为 74.4%, 特异度为 70.0%。见表 3、图 1。

表 2 影响脓毒性休克患者 28 d 预后的多因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of factors influencing 28-day prognosis of patients with septic shock

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 | OR 值 | P 值 | 95% CI |
|-----------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| CRP | 0.005 | 0.003 | 3.931 | 1.005 | 0.047 | 1.000~1.011 |
| ALB | -0.066 | 0.046 | 2.059 | 0.936 | 0.151 | 0.855~1.025 |
| 血钙 | -2.180 | 1.272 | 2.938 | 0.113 | 0.087 | 0.009~1.367 |
| CLI | 0.164 | 0.080 | 4.210 | 1.178 | 0.040 | 1.007~1.377 |
| APACHE II | 0.103 | 0.037 | 7.676 | 1.109 | 0.006 | 1.031~1.193 |

3 讨论

脓毒症由于机体对感染的反应失调、抗炎-促炎失衡^[11],进而导致机体各个脏器功能损害,预后极差^[12],若发展成脓毒性休克,其病死率进一步提高,本研究脓毒性休克患者 28 d 病死率为 35.78%,与既往相关研究一致^[2-3]。脓症患者常合并有低钙血症,可能由于内毒素和细胞因子协同作用,使细胞膜通透性增加,细胞外钙内流到细胞间隙或细胞内^[13]。研究表明低钙血症与脓毒症患者的器官功能障碍及病死率显著相关,血钙可作为判断脓症患者预后的指标^[14-16]。本研究结果显示,死亡组血钙水平明显低于存活组,差异有统计学意义,且 ROC 曲线分析结果显示血钙水平预测脓毒性休克预后的 AUC 为

0.679,与上述研究结果一致,表明血钙对脓毒性休克严重程度及预后有一定的评估价值。多因素 logistic 回归显示血钙不是脓毒性休克患者死亡的独立影响因素,与费明明等^[14]的研究结果不同,可能与纳入研究的指标不同有关。

毛细血管渗漏是脓毒症进展为脓毒性休克的重要病理过程,血管内物质主要通过跨细胞途径和细胞旁途径向组织间隙转移,毛细血管渗漏主要通过细胞旁途径完成大分子物质的转移^[17]。CLI 是反映血管渗漏严重程度的重要指标,其综合了 CRP、ALB 两项指标的优势,全面的反映全身炎症反应程度及机体营养与免疫状态。已有研究证实 CLI 与多器官功能衰竭数目呈正相关,是脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者 28 d 内死亡的独立影响因素^[18]。本研究结果显示死亡组 CLI 显著高于存活组,且 CLI 高为脓毒性休克患者早期死亡的独立影响因素,ROC 曲线分析显示 CLI 对于脓毒性休克的早期预后具有一定的评估价值。

有研究证实低钙血症是 CLS 的易患因素^[19],这可能与钙离子参与构成血管内壁生理结构相关,血管内皮屏障的完整性由细胞间连接介导,黏附连接是血管内皮细胞连接的主要形式^[20],血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)-连环蛋白(catenin)复合体是黏附连接的基本结构,VE-cadherin 依赖 Ca^{2+} 介导细胞连接完成其正常的生理功能^[21]。Guo 等^[22]研究中,降低细胞内外钙离子浓度不仅可以抑制 VE-cadherin mRNA 的表达,还降低了 VE-cadherin 的半衰期。本研究中,死亡组患者血钙较存活组明显下降,CLI 较存活组明显升高,而相关性分析显示血钙与 CLI 呈显著负相关,即血钙越低,毛细血管渗漏程度越重,可见低钙血症可能是导致毛细血管通透性增加的重要因素,但还需更多的相关性研究进一步证实。

评估脓毒症预后的生物指标很多,单一指标的敏感性不高,APACHE II 评分常用来评估危重患者病情严重程度,其评估价值已得到广泛证实和认可^[23]。本研究中,死亡组患者 APACHE II 评分显著高于存活组,而多因素 logistic 回归分析显示 APACHE II 评分是脓毒性休克患者 28 d 内死亡的独立影响因素,ROC 曲线分析表明 APACHE II 评分对于脓毒性休克早期预后具有良好的预测效能,进一步验证了 APACHE II 评分的临床价值。以 APACHE II 评分作为参考标准进行相关性分析,显示 CLI 与 APACHE II 评分呈显著正相关,而血钙与 APACHE II 评分呈

显著负相关,即 APACHE II 评分越高,CLI 越高,血钙越低,提示血钙、CLI 对于脓毒性休克早期预后可能同样具有一定的预测价值。本研究采用 ROC 曲线对各指标的预测效能进行分析,结果显示血钙联合 CLI 较血钙、CLI、APACHE II 评分单独预测效能更高,其 AUC 为 0.775,且有较好的敏感度(74.4%)及特异度(70.0%)。

然而,本研究为单中心研究,纳入的病例数较少,疾病涉及范围较小,具有单一性,且未能动态监测治疗期间血钙及 CLI 的变化水平,随访时间较短,研究结果可能存在偏倚,需扩大样本量进一步行多中心的前瞻性研究。

综上所述,血钙和 CLI 均可用于评估脓毒症休克患者预后,二者联合的预测价值更高,有助于早期准确识别疾病危重程度,对脓毒症休克的治疗有一定的指导意义。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.
- [2] Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management [J]. Cleve Clin J Med, 2020, 87(1): 53-64.
- [3] Castaño P, Plaza M, Molina F, et al. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock [J]. Trop Med Int Health, 2019, 24(2): 175-184.
- [4] Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, et al. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness [J]. Crit Care, 2013, 17(3): R106.
- [5] Liu YL, Chai YN, Rong ZH, et al. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis [J]. Ann Nutr Metab, 2020, 76(3): 193-200.
- [6] 孙才智,魏晶晶,朱进,等.血钙水平联合降钙素原清除率对 ICU 脓毒症休克患者短期预后的价值 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(7): 899-902.
Sun CZ, Wei JJ, Zhu J, et al. Predictive value of serum calcium combined with procalcitonin clearance in the short-term prognosis of patients with septic shock in ICU [J]. J Pract Med, 2021, 37(7): 899-902.
- [7] Siddall E, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: a cytokine and catecholamine storm? [J]. Kidney Int, 2019, 95(5): 1009-1011.
- [8] 刘向耿,符秋红,陈洋.C 反应蛋白、白蛋白比值与多评分系统对脓毒症严重程度和预后的评估价值比较 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 301-303.
Liu XG, Fu QH, Chen Y. Comparison of C-reactive protein, albumin ratio and scoring system in evaluating severity and prognosis

- of sepsis[J]. *J Intern Intensive Med*, 2020, 26(4): 301-303.
- [9] 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.
- [10] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 803-810.
- [11] Cao C, Yu MM, Chai YF. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 782.
- [12] 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.
- [13] He WC, Huang L, Luo H, et al. Hypocalcemia in sepsis: analysis of the subcellular distribution of Ca^{2+} in septic rats and LPS/TNF- α -treated HUVECs[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(8): 908-917.
- [14] 费明明,李平,陶小根,等.血钙水平对脓毒症患者预后的影响[J].*中华危重病急救医学*,2019,31(4):418-421.
Fei MM, Li P, Tao XG, et al. Influence of hypocalcemia on the prognosis of septic patients[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2019, 31(4): 418-421.
- [15] Li H, Chen JJ, Hu YH, et al. Clinical value of serum calcium in elderly patients with sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 52: 208-211.
- [16] Liu YL, Chai YN, Rong ZH, et al. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76(3): 193-200.
- [17] Alves NG, Motawe ZY, Yuan SY, et al. Endothelial protrusions in junctional integrity and barrier function [J]. *Curr Top Membr*, 2018, 82: 93-140.
- [18] 邵强,蔺增斌.血清血红素加氧酶-1、毛细血管渗漏指数与脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的相关性研究[J].*中国医刊*,2022,57(11):1269-1273.
Shao Q, Lin ZB. Correlation between serum heme oxygenase-1, capillary leakage index and the severity and prognosis of sepsis-related acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Med*, 2022, 57(11): 1269-1273.
- [19] 苏俊,王锦权,陶晓根,等.毛细血管渗漏综合征的易患因素分析[J].*中国急救医学*,2011,31(10):872-875.
Su J, Wang JQ, Tao XG, et al. Analysis of risk factors for capillary leak syndrome in ICU [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2011, 31(10): 872-875.
- [20] Komarova Y, Malik AB. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 463-493.
- [21] Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular endothelial (VE)-cadherin, endothelial adherens junctions, and vascular disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(10): a029322.
- [22] Guo X, Rao JN, Liu L, et al. Regulation of adherens junctions and epithelial paracellular permeability: a novel function for polyamines [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 285(5): C1174-C1187.
- [23] Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients [J]. *Medicine*, 2019, 98(26): e16204.
- 收稿日期:2023-06-18 修回日期:2023-07-22 编辑:王海琴

(上接第 1463 页)

- [13] Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MHA, et al. GLP-1-based therapies have no microvascular effects in type 2 diabetes mellitus: an acute and 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(10): 2125-2132.
- [14] Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26): 2590-2604.
- [15] Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2008, 118(9): 968-976.
- [16] Bell JS, Adio AO, Pitt A, et al. Microstructural characterization of resistance artery remodelling in diabetes mellitus [J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(1): 50-60.
- [17] Kashani K, Omer T, Shaw AD. The intensivist's perspective of shock, volume management, and hemodynamic monitoring [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(5): 706-716.
- [18] Huber W, Findeisen M, Lahmer T, et al. Prediction of outcome in patients with ARDS: a prospective cohort study comparing ARDS-definitions and other ARDS-associated parameters, ratios and scores at intubation and over time [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232720.
- [19] Su LX, Pan P, Li DK, et al. Central venous pressure (CVP) reduction associated with higher cardiac output (CO) favors good prognosis of circulatory shock: a single-center, retrospective cohort study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 216.
- [20] Frydrych LM, Fattahi F, He K, et al. Diabetes and sepsis: risk, recurrence, and ruin [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 271.
- 收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-03-21 编辑:石嘉莹