

中国脓毒症十年研究回顾及展望

刘峰宇 李想 孙同文

郑州大学第一附属医院综合 ICU 河南省重症医学重点实验室 河南省重症医学工程研究中心 河南省脓毒症诊疗中心 郑州市脓毒症重点实验室, 郑州 450052

通信作者: 孙同文, Email: suntongwen@163.com

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目(U2004110); 国家自然科学基金面上项目(82172129);

中央引导地方科技发展基金(Z20221343037); 河南省医学科技攻关计划省部共建重大项目

(SBGJ202101015); 郑州大学第一附属医院科研创新(卓越)团队(CYCXTD202306)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.002

近十年来,我国在脓毒症方向的研究数量逐年上升,研究质量也逐步提高。根据 Chict.org.cn 及 Clinicaltrials.gov 网站数据,截至 2022 年 11 月,我国注册的脓毒症相关临床试验有 683 项。高质量基础及临床研究成果推动脓毒症诊疗不断进步,受到国际瞩目。本文对我国近十年在脓毒症方向的研究进行总结、分析,期望能给研究者帮助。

1 中国脓毒症研究快速发展

1.1 发文量分析

使用万方数据库,以“脓毒症”为主题,发表时间设为“2012 年至 2022 年”,文献类型选择期刊论文,共检出 17 476 篇文献,发表量逐年上升(见附图 1)。《中华危重病急救医学》、《中国急救医学》与《中华急诊医学杂志》等发表脓毒症相关文章较多(见附表 1)。使用 Web of Science 数据库检索文献,选择 Web of Science 核心合集,限定科学引文索引(Science Citation Index Expanded, SCI-Expanded)数据库,以“sepsis”为主题词,发表时间设为“2012-01-01”到“2022-12-31”,文献类型为论文和综述,语种限定为 English,检索出 58 001 篇文献,中国发表了 10 430 篇,发表量逐年上升。2012 至 2018 年为缓慢增长期,2019 至 2021 年为快速增长期,全球发文平均年增长率为 14.12%,中国则高达 30.61%(见附图 2)。在 183 个国家和地区中,中国学者近十年发文量居全球第二,占 17.98%(见附图 3),美国(17 174 篇,占 29.61%)和德国(4 080 篇,占 7.03%)分别居第一和第三。发文机构中,法国研究型大学发文量居全球第一(1724 篇,占 2.97%),哈佛大学居第二(1701 篇,占 2.93%)(见附图 4A)。中国上海交通大学居第 23 名(594 篇,占 1.02%),是中国发文量最多的机构(见附图 4B)。

在 Web of Science 数据库中,中国发表的脓毒症相关文章涵盖实验研究(1 665 篇,占 15.96%)、免疫学(1 456 篇,

占 13.96%)、药理学(1 331 篇,占 12.76%)和细胞生物学(1 124 篇,占 10.78%)等,重症医学(588 篇,占 5.64%)居第七。全球脓毒症相关文献发表杂志排名前三的是 Plos One (IF =3.7)、Critical Care (IF =15.1)和 Critical Care Medicine (IF =8.8);中国排名前三的分别是 Experimental and Therapeutic Medicine (IF =2.7)、Medicine (IF =1.6) 和 International Immunopharmacology (IF =5.6)(见附图 5)。全球脓毒症发文量前十的期刊平均影响因子为 5.5,其中 Critical Care、Critical Care Medicine 是中科院 1 区期刊;中国脓毒症发文量前十的期刊平均影响因子为 3.7,其中无中科院 1 区期刊。中国脓毒症研究在国际四大顶级临床医学期刊发文量较少,在重症医学顶级期刊发文量占比较低(见附表 2、3)。

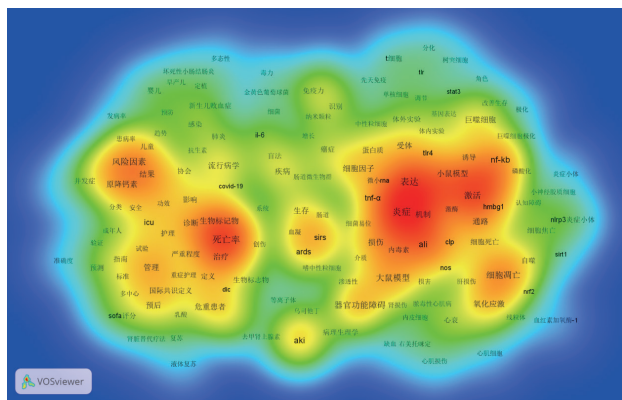
1.2 关键词密度可视化

选择出现频次 >50 次的关键词,剔除高频检索词“sepsis”、“septic shock”、“bacteremia”、“shock”(“脓毒症”、“脓毒症休克”、“菌血症”、“休克”)及无意义检索词后,使用软件 VOSviewer 1.6.18 绘制关键词的密度视图以探究脓毒症的研究热点(见图 1)。中国近十年脓毒症的研究热点主要集中在两方面,一是以炎症、表达、机制、急性肺损伤等热度词为代表的基础研究,还包括盲肠结扎穿孔术、脂多糖、小鼠模型、大鼠模型等动物实验,细胞死亡、细胞凋亡等细胞表型, NF- κ B 通路、激酶等机制研究;二是以病死率、生物标志物、治疗、诊断等热度词为代表的临床研究,风险因素、降钙素原、管理、预后、国际共识等关键词热度较高。

1.3 关键词聚类时间线分析

使用 Citespace 6.1.R3 软件绘制关键词聚类时间线图,以明晰每个聚类中关键词的发展情况(见附图 6)。中国近十年脓毒症研究形成 5 个聚类,分别为 #0(病死率)、#1(降钙素原)、#2(免疫抑制)、#3(癌症)和 #4(脓毒症相关脑病)。“病死率”“降钙素原”“免疫抑制”3 个聚类关键词

的时间跨度较长, 相关研究较多。聚类关键词“癌症”的时间跨度为 2012—2016 年, 近几年来热度渐冷; “脓毒症相关脑病”时间跨度为 2019—2022 年, 是近 3 年的新兴热点。



红色区域关键词为核心研究热点; 黄色区域、绿色区域、蓝色区域关键词的研究热度依次减低; 蓝色区域为边缘化主题

图 1 2012—2022 年中国脓毒症研究的关键词密度视图

1.4 关键词突显分析

用 Citespace 软件的关键词突现分析可显示脓毒症领域某一时间段频次显著增加的关键词, 可明确研究热点和前沿趋势 (见图 2)。经分析, TNF- α 、细胞因子、内毒素、Toll 样受体、失血性休克、脂多糖、HMGB1、一氧化碳合酶、细菌易位、IL-10 等为持续的研究热点, 近三年来, COVID-19、细胞外囊泡、非编码 RNA 等研究较多且仍在突现。见图 2。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2012 - 2022
肿瘤坏死因子	2012	27.75	2012	2016	[Red bar]
细胞因子	2012	23.54	2012	2017	[Red bar]
hmgb1	2012	21.81	2012	2015	[Red bar]
内毒素	2012	19.82	2012	2016	[Red bar]
出血性休克	2012	17.84	2012	2015	[Red bar]
基因表达	2012	16.32	2012	2017	[Red bar]
一氧化碳合酶	2012	15.62	2012	2016	[Red bar]
mediator	2012	14.86	2012	2015	[Red bar]
Toll 样受体	2012	13.9	2012	2016	[Red bar]
美国	2012	13.1	2012	2015	[Red bar]
渗透性	2013	13.15	2013	2016	[Red bar]
坏死因子	2013	13.12	2013	2016	[Red bar]
一氧化氮	2013	12.86	2013	2017	[Red bar]
改善生存	2012	18.27	2014	2017	[Red bar]
meta 分析	2015	16.8	2015	2017	[Red bar]
多微生物脓毒症	2013	15.81	2015	2019	[Red bar]
细菌感染	2015	14.93	2015	2017	[Red bar]
金黄色葡萄球菌	2013	12.32	2016	2017	[Red bar]
Toll 样受体 4	2013	12.95	2017	2018	[Red bar]
先天免疫	2013	12.52	2017	2018	[Red bar]
国际共识定义	2017	13.89	2019	2022	[Red bar]
扩散	2019	12.52	2019	2022	[Red bar]
脓毒症相关脑病	2020	20.7	2020	2022	[Red bar]
肺炎	2020	17.02	2020	2022	[Red bar]
标准	2020	14.92	2020	2022	[Red bar]

图 2 2012-2022 年中国脓毒症领域前 25 个突现强度关键词

2 脓毒症流行病学研究进展

2018 年, 一项基于国家病死率监测系统 (National Mortality Surveillance System, NMSS) 数据的研究显示, 2015 年中国 1 937 299 例死亡患者中, 脓毒症相关死亡占 12.6%, 根据人口普查数据计算的标化病死率为 66.7 例 /10 万。据此估计, 全国当年死于脓毒症的病例约为 100 万 [1]。

2019 年, CHESS 研究统计 2015 年 12 月至 2016 年 1 月间, 中国 44 家医院 ICU 2 322 例脓毒症患者流行病学特征, 其中严重脓毒症 2 250 例, 脓毒症休克 1 238 例。ICU 脓毒症发病率为 20.6%, ICU 病死率和住院病死率分别为 29.6% 和 32.1%, 90 d 病死率为 35.5% [2]。

2023 年, 中国最新脓毒症流行病学研究显示, 2017-2019 年发生的 6 178 318 例死亡中, 共有 806 728 例 (13.1%) 为脓毒症相关死亡。在脓毒症相关死亡中, 228 852 例 (28.4%) 发生在住院期间, 且院内死亡比例逐年上升 [3]。

3 脓毒症生物标志物研究进展

十年间, 全球共发表 5 367 篇脓毒症生物标志物相关研究, 共有 258 个生物标志物 [4]。中国学者在脓毒症生物标志物方面也进行了多项研究, 但目前较少进行系统验证, 部分研究间存在争议, 需要进一步的探索与整合。

2013 年, 孙胜男等 [5] 研究发现降钙素原 (procalcitonin, PCT) 对诊断细菌性脓毒症具有高度特异性及敏感性, 其与病原学证据相辅相成, 但不可相互替代。2021 年, Wu 等 [6] 首次发现入院时血清 IL-37 预测脓毒症的价值明显高于 PCT 及高敏 C 反应蛋白, 表明 IL-37 可能是一种新型生物标志物, 指导脓症患者早期临床决策。2022 年, Chu 等 [7] 研究首次探讨了乳酸化组蛋白 H3K18 表达与炎症水平的关系, 其在脓症患者外周血单核细胞中表达水平明显升高, 可反应炎症的存在及疾病的严重程度。

2017 年, 尚跃丰等 [8] 研究发现血清及尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白是预测脓症患者发生脓毒症相关急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的有效早期生物标志物。2020 年, Liu 等 [9] 研究表明 miR-452 表达水平与脓毒症密切相关, 且 AKI 患者尿液 miR-452 检测脓毒症相关 AKI 的敏感性达 87.23%, 特异性达 78.00%, 可能成为脓毒症相关 AKI 早期检测生物标志物。

2019 年, Gao 等 [10] 研究发现, 与 ICU 对照组及健康对照组相比, 脓症患者入院血清巨噬细胞凋亡抑制因子 (apoptosis inhibitor of macrophage, AIM) 水平明显增加, 且高 AIM 表达水平的患者 28 d 病死率明显上升, 提示 AIM 可能成为预测脓症病死率的生物标志物。2022 年,

王娜等^[11]研究发现肾上腺髓质中段肽(MR-proADM)是脓毒症患者 28 d 死亡的危险因素,对低风险患者(SOFA \leq 7 分)的预后有良好的预测价值。

2015 年,刘波等^[12]研究发现血浆 Presepsin 水平随脓毒症患者器官功能障碍数量增加而增加,在预测脓毒症患者发生多器官功能障碍方面优于 PCT 和 SOFA 评分。

4 脓毒症发病机制研究进展

近十年来,中国脓毒症基础研究领域快速发展,取得了系列成果。2018 年, Deng 等^[13]研究首次阐明脓毒症中 Caspase-11 激活途径。肝脏细胞在脓毒症时向循环释放大量的 HMGB1,与循环中内毒素结合,通过血管内皮细胞和巨噬细胞膜 RAGE 受体将内毒素转运至胞浆中,从而引发 Caspase-11 介导的细胞焦亡。2021 年, Tang 等^[14]发现肝素可预防脓毒症中 Caspase-11 依赖的凝血活化和致死性,且与其直接的抗凝特性无关。上述发现揭示了脓毒症致死的重要病理生理机制,为临床脓毒症治疗提供潜在方向。

木犀草素是一种天然的生物类黄酮。2021 年, Zhang 等^[15]研究发现,木犀草素剂量依赖性减弱脂多糖诱导的肝脏巨噬细胞及中性粒细胞募集,可能通过 P2X7R-RAGE-TLR4 轴调节 NLRP3 介导的 HMGB1 释放,减轻脓毒症急性肝损伤和炎症浸润,可能成为治疗脓毒症和药物性肝损伤的新药物。

2019 年, Lin 等^[16]发现 IL-34 在脓毒症患者及脓毒症动物中表达显著升高,研究首次报道了 IL-34 治疗可降低脓毒症小鼠病死率、提高细菌清除率,表明 IL-34 可能成为脓毒症治疗药物开发的新靶点。2020 年,王雪松等^[17]研究发现 IL-37 能够通过自噬途径增强调节性 T 细胞免疫功能,进而维持免疫稳态,改善脓毒症预后。

肠道菌群稳态失调参与脓毒症病理进程,可能通过破坏肠道屏障及诱导黏膜免疫功能障碍导致细菌移位^[18]。2014 年, Li 等^[19]首次报道脓毒症休克患者经粪菌移植后 1 d 内临床症状好转。2016 年, Wei 等^[20]报道了 2 例卒中后脓毒症休克患者经 FMT 后临床症状好转。2020 年, Liu 等^[21]研究发现,益生菌丁酸梭菌可以改善脓毒症小鼠认知障碍,其保护作用可能是通过调节肠道菌群介导的。2022 年,笔者团队应用 16S rDNA 测序,发现脓毒症大鼠早期肠道中拟普雷沃菌属等益生菌丰度显著降低,螺杆菌属等机会致病菌丰度显著升高^[22];西维来司他钠可改善脓毒症大鼠肠道菌群及代谢物,降低脓毒症大鼠病死率^[23];二甲双胍可以通过调节脓毒症大鼠肠道菌群,减轻脓毒症相关肝损伤^[24]。

5 脓毒症治疗研究进展

5.1 液体治疗

脓毒症及脓毒症休克患者的液体复苏应以动态监测结果为指导。脉搏指示连续心输出量监测(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)是通过动脉脉搏轮廓监测连续心输出量与经肺热稀释非连续心输出量监测两项技术联合应用的血流动力学监测技术。2015 年, Zhang 等^[25]进行了基于 PiCCO 参数的危重脓毒症休克患者治疗有效性研究,结果显示基于 PiCCO 并未优于基于中心静脉压的液体管理策略。

2018 年,高雪花等^[26]研究发现,中心静脉-动脉二氧化碳分压差与动脉-中心静脉氧含量差的比值 \leq 1.8 和乳酸清除率 \geq 30% 组患者预后较好,二者联合可更好判断脓毒症休克患者病情并指导液体复苏。

重症监护超声(critical care ultrasonography, CCUS)在血流动力学评估中起到关键作用,在脓毒症休克的血流动力学评估中有着重要作用。Yu 等^[27]进行了 CCUS 目标引导液体管理(critical care ultrasound goal-directed, CCUGDT)与早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)在脓毒症休克患者中有效性的研究,结果表明 CCUGDT 与 EGDT 相比,可有效改善脓毒症休克患者 6 h 乳酸清除率,减少脓毒症休克患者 12 及 24 h 累积液体输入量。2022 年,王润泽等^[28]研究发现超声检测颈内静脉扩张指数(Δ IJV)是预测脓毒症患者容量反应性的可靠性指标,且操作相对简单便捷,有助于对脓毒症及脓毒症休克患者进行有效的容量管理。

5.2 血管活性药物

在脓毒症患者血管活性药物应用方面,2012 年、2016 年和 2021 年拯救脓毒症运动指南均建议应用去甲肾上腺素作为首选药物。2014 年, Bai 等^[29]进行了脓毒症休克去甲肾上腺素早期与延迟给药的对比研究,表明脓毒症休克患者早期给予去甲肾上腺素与生存率增加显著相关,且去甲肾上腺素首次应用时间越晚,病死风险越高,提示脓毒症休克患者应早期积极、及时应用去甲肾上腺素。

脓毒症患者具有较强异质性,2021 年, Ma 等^[30]研究根据临床表现及实验室检查将脓毒症休克患者分为 5 种表型,这些表型有助于指导个体化复苏策略及后续脓毒症休克实验的设计,同时验证了早期给予去甲肾上腺素对脓毒症休克患者有益的结论。

特利加压素是一类合成长效加压素类似物,2018 年, Liu 等^[31]对比了特利加压素和去甲肾上腺素用于脓毒症休克患者的有效性及安全性,结果发现特利加压素组与去甲肾上腺素组患者病死率无明显差异,且特利加压素组不良事件发生率增加。

5.3 脏器支持及辅助治疗

糖皮质激素被广泛用于脓毒症的治疗,但其益处与风险尚有争议。2020 年,Chang 等^[32]进行了氢化可的松、维生素 C 和硫胺素联合治疗脓毒症及脓毒症休克的随机对照临床研究(HYVCITSS 研究),结果发现联合治疗可以降低 SOFA 评分,但未观察到 28 d 全因病死率差异。2021 年,笔者团队荟萃分析结果显示小剂量皮质类固醇可降低住院病死率^[33];皮质类固醇治疗对脓毒症 28 d 及长期病死率无明显影响^[34],表明皮质类固醇治疗脓毒症的有效性仍有待进一步研究。

氨茶碱是一种支气管扩张剂,通过调节促炎细胞因子的产生发挥抗炎作用,同时,氨茶碱可以增加糖皮质激素的抗炎作用。2022 年,笔者团队多中心随机对照研究发现氨茶碱作为辅助治疗可显著降低脓毒症患者的死亡风险,延长患者的生存时间^[35]。

AKI 是脓毒症常见且危重的并发症,肾脏替代疗法(renal replacement therapy, RRT)已广泛用于 AKI 危重患者,但启动时机仍有争议。2021 年, Li 等^[36]荟萃分析显示早期启动 RRT 与 AKI 危重患者的生存获益无关。提示需要明确适应证才能从早期 RRT 中获益。2022 年, Feng 等^[37]研究表明儿童脓毒症早期,髓系来源免疫抑制性细胞(PMN-MDSCs)比例明显升高,接受持续 RRT(continuous renal replacement therapy, CRRT)第 7 天 PMN-MDSCs 比例降低,可能改善脓毒症预后。

5.4 免疫治疗

免疫球蛋白富含多种抗体,能有效中和菌体释放的内毒素和外毒素而调节免疫反应,但免疫球蛋白治疗脓毒症尚存在争议。2021 年, Liu 等^[38]进行了静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗重症新型冠状病毒感染(COVID-19)的回顾性研究,结果显示 IVIG 与对照组相比并未提高患者 28 d 生存率,表明 IVIG 治疗重症 COVID-19 患者的有效性仍需进一步研究。2013 年, ETASS 研究发现,胸腺肽 $\alpha 1$ 组与对照组相比 28 d 全因病死率明显降低^[39]。间充质干细胞是一种多能干细胞,已被发现具有组织修复、免疫调节等功能,2019 年研究发现脂肪间充质干细胞治疗可以降低脓毒症大鼠炎症及水肿,改善脓毒症相关肺损伤^[40];间充质干细胞治疗可降低脓毒症动物的病死率^[41],表明其在脓毒症治疗领域存在潜力。未来需要高质量临床研究检验间充质干细胞在脓症患者治疗中的有效性及安全性。

6 中国脓毒症研究不足与展望

近十年,中国脓毒症领域研究取得了长足进步,但缺乏阐明脓毒症发病机制的基础研究和足以改写指南的临床研究。未来中国脓毒症研究应着眼于以下方面:①脓毒症发生发展的分

子病理机制;②脓毒症早期诊断和预后评估的生物标志物;③脓毒症的精准分型和个体化治疗。在未来研究中,多学科交叉,大数据应用和人工智能有助于脓毒症的早期识别和精准治疗,希望更多的临床和科研工作者,关注脓毒症研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

本文附图、附表可登录中华急诊网(www.cem.org.cn)浏览本文(HTML 格式全文)

参 考 文 献

- [1] The China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCTG), Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intens Care Med*, 2018, 44(7): 1071-1080. DOI: 10.1007/s00134-018-5203-z.
- [2] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. 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.
- [3] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [4] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
- [5] 孙胜男, 吕菁君, 魏捷. 脓症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(10): 1136-1141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.10.015.
- [6] Wu C, Ma J, Yang H, et al. Interleukin-37 as a biomarker of mortality risk in patients with sepsis[J]. *Infection*, 2021, 49(3): 346-354. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.019.
- [7] Chu X, Di C, Chang P, et al. Lactylated histone h3k18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock[J]. *Frontiers Immun*, 2022, 12: 786666. DOI: 10.3389/fimmu.2021.786666.
- [8] 尚跃丰, 李家瑞, 张继翱, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓症患者发生急性肾损伤的诊断研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(5): 538-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.05.011.
- [9] Liu Z, Yang D, Gao J, et al. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 11963-11975. DOI: 10.7150/thno.50093.
- [10] Gao X, Liu Y, Xu F, et al. Assessment of apoptosis inhibitor of macrophage/cd51 as a biomarker to predict mortality in the critically ill with sepsis[J]. *Chest*, 2019, 156(4): 696-705. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.134.
- [11] 王娜, 商娜, 李俊玉, 等. 肾上腺髓质中段肽对低风险脓症患者预后的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(9): 1210-1215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.09.010.
- [12] 刘波, 陈云霞, 李薇, 等. 血浆 Presepsin 水平对急诊室脓症患者

- 发生多器官功能障碍的预测作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(8): 819-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.08.003.
- [13] Deng M, Tang Y, Li W, et al. The endotoxin delivery protein hmgb1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis[J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 740-753.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.016.
- [14] Tang Y, Wang X, Li Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 454-467.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.01.007.
- [15] Zhang Z, Yang H, Jin Q, et al. Luteolin attenuates hepatic injury in septic mice by regulating P2X7R-based HMGB1 release[J]. *Food Func*, 2021, 12(21): 10714-10727. DOI: 10.1039/d1fo01746b.
- [16] Lin X, Luo H, Yan X, et al. Interleukin-34 ameliorates survival and bacterial clearance in polymicrobial sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6): e584-e590. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003017.
- [17] 王雪松, 李婉丽, 王大伟, 等. 白细胞介素 37 对脓毒症小鼠调节性 T 细胞免疫功能影响及机制[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 188-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.02.0012.
- [18] Sun T, Wang L, Zhang H. Intestinal microbiota in sepsis[J]. *Intens Care Res*, 2022, 2(1-2): 1-7.
- [19] Li Q, Wang C, Tang C, et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient[J]. *Am J Gast*, 2014, 109(11): 1832-1834. DOI: 10.1038/ajg.2014.299.
- [20] Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 332. DOI: 10.1186/s13054-016-1491-2.
- [21] Liu J, Jin Y, Li H, et al. Probiotics exert protective effect against sepsis-induced cognitive impairment by reversing gut microbiota abnormalities[J]. *J Agr Food Chem*, 2020, 68(50): 14874-14883. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06332.
- [22] 李弘毅, 翟瑞卿, 梁火燕, 等. 基于 16S rDNA 测序分析脓毒症大鼠早期肠道微生物生态的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 28-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00754.
- [23] Sun Y, Ding X, Cui Y, et al. Positive effects of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on gut microbiome and metabolite profiles of septic rats[J]. *Front Cell Infect Micr*, 2022, 12: 818391. DOI: 10.3389/fcimb.2022.818391.
- [24] Liang H, Song H, Zhang X, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota[J]. *Emerg Mic Infect*, 2022, 11(1): 815-828. DOI: 10.1080/22221751.2022.2045876.
- [25] Zhang Z, Ni H, Qian Z. Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Intens Care Med*, 2015, 41(3): 444-451. DOI: 10.1007/s00134-014-3638-4.
- [26] 高雪花, 李培杰, 曹雯. 中心静脉 - 动脉二氧化碳分压差与动脉 - 中心静脉氧含量差的比值联合乳酸清除率指导脓毒症休克早期复苏治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (7): 508-513. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.07.005.
- [27] Yu K, Zhang S, Chen N, et al. Critical care ultrasound goal-directed versus early goal-directed therapy in septic shock[J]. *Intens Care Med*, 2022, 48(1): 121-123. DOI: 10.1007/s00134-021-06538-4.
- [28] 王润泽, 张琳, 张峰 等. 颈内静脉扩张指数预测脓毒症休克容量反应性的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(9): 1216-1222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.09.011.
- [29] Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 532. DOI: 10.1186/s13054-014-0532-y.
- [30] Ma P, Liu J, Shen F, et al. Individualized resuscitation strategy for septic shock formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 243. DOI: 10.1186/s13054-021-03682-7.
- [31] Study Group of investigators, Liu Z M, Chen J, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial[J]. *Intens Care Med*, 2018, 44(11): 1816-1825. DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9.
- [32] Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin c, and thiamine for sepsis and septic shock[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 174-182. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.065.
- [33] Cui Y, Ding X, Liang H, et al. Efficacy and safety of low-dose corticosteroids for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(3): 207-213. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.008.
- [34] Liang H, Song H, Zhai R, et al. Corticosteroids for treating sepsis in adult patients: a systematic review and meta-analysis[j]. *Front Imm*, 2021, 12: 709155. DOI: 10.3389/fimmu.2021.709155.
- [35] Zhang R, Liu H, Dai D, et al. Adjunctive sepsis therapy with aminophylline (STAP): a randomized controlled trial[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(23): 2843-2850. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002282.
- [36] Li X, Liu C, Mao Z, et al. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 15. DOI: 10.1186/s13054-020-03451-y.
- [37] Feng S, Cui Y, Zhou Y, et al. Continuous renal replacement therapy attenuates polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell expansion in pediatric severe sepsis[J]. *Front Imm*, 2022, 13: 990522. DOI: 10.3389/fimmu.2022.990522.
- [38] Liu J, Chen Y, Li R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: a retrospective multicentre study[J]. *Clin Mic Infect*, 2021, 27(10): 1488-1493. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.012.
- [39] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [40] Ding X, Liang H, Sun J, et al. Adipose - derived mesenchymal stem cells ameliorate the inflammatory reaction in CLP - induced septic acute lung injury rats via sTNFR1[J]. *J Cell Phys*, 2019, 234(9): 16582-16591. DOI: 10.1002/jcp.28329.
- [41] Sun X, Ding X, Liang H, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 214. DOI: 10.1186/s13287-020-01730-7.

(收稿日期: 2023-08-22)

(本文编辑: 何小军)