

# 基于 MIMIC-III 的脓毒症患者临床特点与预后相关性分析\*

汪雨贺<sup>1</sup> 王雪<sup>1</sup> 高山<sup>1</sup> 刘慧慧<sup>1</sup> 李萌<sup>1</sup> 李言<sup>1</sup> 张永<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析不同感染解剖来源、组织灌注和免疫状态的脓毒症患者的预后差异并探讨其与预后相关性。方法:回顾性分析重症监护医学信息数据库(MIMIC-III)中首次入住 ICU 的成人( $\geq 18$ 岁)初诊脓毒症患者的病历信息。共纳入 1540 例患者,根据脓毒症患者不同感染解剖来源、组织灌注和免疫状态将其分为不同亚组,采用多因素 Cox 回归分析,以确定不同感染解剖来源 28 d 病死率之间的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线,以显示不同免疫状态和组织灌注状态脓毒症患者 28 d 病死率。结果:①纳入研究的脓毒症患者 28 d 总体病死率为 20.5%,自发性腹膜炎病死率最高(61.9%),其次是肺、内脏穿孔,病死率分别为 26.4%、25.6%,肾盂肾炎病死率最低(7.7%),不同感染解剖来源病死率差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且校正差异仍有统计学意义( $P < 0.01$ )。②在纳入的免疫状态标准中[实体器官移植(SOT)、造血干细胞移植、糖皮质激素等],仅 SOT 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),SOT 与非 SOT 脓毒症患者病死率分别为 9.9%和 21.0%。③难治性低血压的脓毒症患者病死率为 29.8%,无难治性低血压者病死率为 14.2%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );高乳酸血症的脓毒症患者病死率为 26.0%,非高乳酸血症的脓毒症患者为 16.1%( $P < 0.01$ )。结论:不同感染解剖来源的脓毒症预后存在差异,组织灌注差提示更高的脓毒症病死率,而接受 SOT 的脓毒症患者病死率更低。脓毒症临床分型可减少异质性对脓毒症临床预后判断的影响,有助于提升其临床精准医疗和科学研究。

**[关键词]** 脓毒症;异质性;感染解剖来源;免疫状态;病死率;重症监护医学信息数据库

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.12.012

[中图分类号] R631.2 [文献标志码] A

## MIMIC-III-based analysis of clinical characteristics and prognostic correlation in patients with sepsis

WANG Yuhe WANG Xue GAO Shan LIU Huihui LI Meng LI Yan ZHANG Yong  
(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Province Key Laboratory of Clinical and Preclinical Research in Respiratory Disease, Bengbu, Anhui, 233004, China)

Corresponding author: ZHANG Yong, E-mail: zsuzy@126.com

**Abstract Objective:** To analyze the prognostic differences and explore their relevance to the prognosis of sepsis patients with different anatomical sources of infection, tissue perfusion, and immune status. **Methods:** The medical records of adult( $\geq 18$  years old) patients with primary sepsis who were admitted to the ICU for the first time in the Medical Information in Intensive Care database(MIMIC-III) were retrospectively analyzed. A total of 1540 patients were included, and sepsis patients were divided into subgroups according to their different anatomical sources of infection, tissue perfusion, and immune status, and multifactorial Cox regression analysis was used to determine the correlation between 28-day mortality rates for different anatomical sources of infection. Kaplan-Meier survival curves were used to show 28-day mortality in sepsis patients with different immune statuses and tissue perfusion statuses. **Results:** ①The overall 28-day mortality rate for sepsis patients included in the study was 20.5%. Spontaneous peritonitis had the highest mortality rate of 61.9%, followed by pulmonary and visceral perforation with 26.4% and 25.6%, respectively, and pyelonephritis had the lowest mortality rate(7.7%). The differences in mortality rates between anatomical sources of infection were significant( $P < 0.01$ ), no matter corrected or uncorrected. ②Of the included immune status criteria[solid organ transplantation(SOT), hematopoietic stem cell transplantation, glucocorticoids, etc. ], only SOT was statistically significant( $P < 0.05$ ), with mortality rates of 9.9% and 21.0% for SOT and non-SOT sepsis patients respectively. ③The mortality rate was 29.8% in sepsis patients with refractory hypotension and 14.2% in those without refractory hypotension( $P < 0.01$ ); the

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81673791);安徽省重点研究与开发计划项目(No:1804h08020287)

<sup>1</sup>蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 安徽呼吸系病临床基础省级重点实验室(安徽蚌埠,233004)

通信作者:张永,E-mail:zsuzy@126.com

mortality rate was 26.0% in sepsis patients with hyperlactatemia and 16.1% in sepsis patients without hyperlactatemia ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The prognosis of sepsis differs between anatomical sources of infection, and poor tissue perfusion correlates with higher mortality while SOT suggests lower mortality. sepsis clinical typing can reduce the impact of sepsis heterogeneity on the accuracy of prognosis judgment and improve the related precision medicine and scientific research.

**Key words** sepsis; heterogeneity; source of infection; immune status; mortality; MIMIC-III

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,具有广泛异质性<sup>[1-2]</sup>。脓毒症每年近 5000 万发病,病死率 5%~40%,是全球性公共卫生负担之一<sup>[3-4]</sup>,但目前脓毒症治疗效果不佳、临床研究推进困难。这种状况与其作为临床综合征的明显异质性特点有关,需要对其进行更精细的分层<sup>[5]</sup>。传统的脓毒症分层方法(如按严重程度分层)越来越难以满足需求。迄今为止,绝大多数脓毒症相关研究将所有符合诊断标准的脓毒症患者进行统一分析,因此未能确定可能从特定干预中获益的特定患者群体。探索更精细的脓毒症分层或分型成为相关领域的热点。结合更多的病理生理和临床特征将会对脓毒症特点进行更接近本质的描述,比如根据生物学特征、临床特征、分子标记等,有学者也做了相应尝试<sup>[6-7]</sup>。我们拟通过对 MIMIC 数据库治疗分析,探讨不同的感染解剖来源、不同的免疫状态、不同的组织灌注状态对脓毒症患者进行分型或分层,观察不同因素对短期预后的影响,以帮助临床医师准确评估患者病情,并及时采取个体化措施改善患者预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

研究数据来源于 MIMIC-III 数据库,所有的患者均在贝斯以色列女执事医疗中心接受治疗,该中心包含 5 万多例 2001—2012 年期间成年患者的 ICU 住院数据,如人口统计数据、实验室结果、护理进展记录、静脉注射药物、液体平衡和其他临床变量<sup>[8]</sup>,本研究获取相关机构授权的数据库访问权限(证书编号:39168475)。

### 1.2 数据收集

从 MIMIC-III 数据库中提取以下变量:人口统计学特征(年龄、性别、种族)、基本生命体征、入院后患者的病因诊断,各种实验室检查指标、合并症、治疗、简化急性生理学评分 II (SAPS II) 及序贯器官衰竭评分(SOFA)等资料。所有的数据脚本均从 github 网站(<https://github.com/MIT-LCP/mimic-code/tree/master/concepts>)获取。数据提取使用 PostgreSQL 工具中的结构化查询语言(SQL)执行。

### 1.3 数据提取和分组

制定研究人群纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②在 ICU 停留 $\geq 24$ h;③初始感染解剖来源(如肺脏、泌尿系感染等)明确的患者;④对于含有多次入住 ICU 的

患者,我们仅保留首次入住 ICU 的数据。脓毒症诊断标准:MIMIC-III 数据收集期早于 sepsis-3 的发布,本研究使用 sepsis-1 定义脓毒症队列<sup>[9]</sup>。

根据以下情况判断患者是否存在组织灌注不足,分为以下几种情况出现:①难治性低血压,即尽管进行了充分的液体复苏,但平均动脉压 $< 65$  mmHg,需要使用血管升压药;②高乳酸血症:乳酸值 $> 2$  mmol/L;③难治性低血压合并高乳酸血症;④以上两种情况均无<sup>[6,10]</sup>。根据以下情况判断患者是否免疫低下:①SOT;②造血干细胞移植;③化疗或免疫治疗中的恶性肿瘤治疗;④糖皮质激素(强的松用量每日 $> 20$  mg 并持续时间 $> 2$  周)<sup>[6,11]</sup>。

### 1.4 结局指标

不同初始感染解剖来源、免疫状态、组织灌注状态下患者的 28 d 病死率。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 Rv4.1.2 软件进行统计分析。对患者的一般资料、疾病评分、并发症、实验室指标等连续变量以  $\bar{X} \pm S$  或  $M(Q_1, Q_3)$  表示,分类数据以频率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验比较组间差异。描述性分析脓毒症患者各亚组所占比例、描述不同亚组之间患者的病死率、住院时间和评分之间的差异。解剖来源不同的亚组采用多因素 Cox 回归,并绘制森林图比较各组间死亡的差异。免疫状态,组织灌注不同的亚组,通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较各组间的差异,并使用对数秩检验进行检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口统计学基线特征

研究共纳入 1540 例脓毒症患者,患者的平均年龄为 69.8 岁,男性占 55.1%。绝大多数患者为白种人。SOFA 评分的平均数是 6.0, SAPS II 评分的平均数是 42。死亡组患者合并症更多,ICU 严重程度评分分数更高,不同临床终点结局类别下的人口基线资料见表 1。

### 2.2 脓毒症患者感染解剖来源

**2.2.1 感染来源构成比与病死率** 常见的感染解剖来源为肺部,占 36.1%,泌尿生殖道(包括肾盂肾炎、尿路感染)占 16.2%,胆道系统感染(胆囊炎、胆管炎等)占 8.9%。总体患者 28 d 病死率为 20.5%,不同感染解剖来源的院内病死率为 7.7%

~61.9%。其中,自发性腹膜炎的脓毒症患者 28 d 病死率最高(61.9%),肺来源的患者的病死率为 26.4%,梗阻性尿路感染和肾盂肾炎病死率最低(7.7%~10.0%)。见表 2。

表 1 人口统计学基线特征

M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)

指标	所有患者(n=1540)	生存组(n=1225)	死亡组(n=315)	P
年龄/岁	69.8(56.8,81.7)	68.6(55.5,80.6)	74.7(63.1,83.5)	<0.001
男性/例(%)	849(55.1)	667(54.4)	182(57.8)	0.319
白种人/例(%)	1129(73.3)	906(74.0)	223(70.8)	<0.05
基础生命体征				
心率/(次·min <sup>-1</sup> )	91.0(79.3,103.0)	90.3(78.4,102.8)	94.4(83.1,104.9)	0.002
平均动脉压/mmHg	71.6(66.4,77.5)	71.9(66.7,77.7)	70.0(64.8,76.6)	<0.001
呼吸/(次·min <sup>-1</sup> )	20.8(18.0,24.1)	20.7(17.9,23.7)	21.3(18.4,25.3)	0.003
体温/°C	36.9(36.5,37.4)	36.9(36.5,37.5)	36.7(36.2,37.1)	<0.001
氧饱和度/%	97.0(95.7,98.4)	97.0(95.7,98.3)	96.9(95.2,98.4)	0.099
实验室检查				
血红蛋白(g/dL)	11.0(9.9,12.5)	11.0(9.9,12.5)	11.0(10.0,12.3)	0.856
白细胞(10 <sup>3</sup> /μL)	15.0(10.2,21.7)	15.0(10.6,21.3)	15.2(9.1,23.6)	0.749
血小板(10 <sup>3</sup> /μL)	229.0(157.0,326.0)	234.0(162.0,326.0)	201.0(126.0,324.0)	0.001
血清钠(mEq/L)	140.0(137.0,143.0)	140.0(137.0,143.0)	140.0(137.0,144.0)	0.603
血清钾(mEq/L)	4.4(4.0,5.0)	4.3(4.0,4.8)	4.7(4.2,5.3)	<0.001
血清肌酐(mg/dL)	1.4(0.9,2.3)	1.3(0.9,2.1)	1.8(1.1,2.9)	<0.001
尿素氮(mg/dL)	29.0(19.0,47.0)	27.0(17.0,43.0)	38.0(25.0,58.5)	<0.001
血糖(mg/dL)	148.0(120.8,198.0)	145.0(120.0,195.0)	157.0(124.0,205.0)	0.008
合并症/例(%)				
充血性心力衰竭	510(33.1)	374(30.5)	136(43.2)	<0.001
急性肾功能损伤	834(54.2)	612(50.0)	222(70.5)	<0.001
ARDS	103(6.7)	73(6.0)	30(9.5)	0.033
治疗/例(%)				
连续性肾脏替代治疗	72(4.7)	39(3.2)	33(10.5)	<0.001
ICU 严重程度评分				
SAPS II	42.0(33.0,52.0)	40.0(31.0,49.0)	52.0(42.0,62.0)	<0.001
SOFA	6.0(3.0,8.0)	5.0(3.0,8.0)	8.0(5.0,11.0)	<0.001

表 2 感染解剖来源的种类及临床特点

M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)

感染解剖来源或相关疾病	例(%)	年龄/岁	28 d 死亡	SOFA	SAPS II
所有患者	1540	68±16	315(20.5)	6(3,8)	42(33,52)
肺脏感染	556(36.1)	70±16	147(26.4)	6(3,8)	43(34,53)
尿路感染	159(10.3)	73±14	16(10.0)	5(3,7)	42(34,50)
胆囊炎/胆管炎	137(8.9)	75±14	20(14.6)	7(5,9)	44(36.5,55)
蜂窝织炎/皮肤脓肿/ 坏死性筋膜炎/褥疮性 溃疡	125(8.1)	64±16	16(12.8)	4(3,7)	37(29,47)
肾盂肾炎	91(5.9)	66±19	7(7.7)	3(2,5)	33(23,45)
内脏穿孔	78(5.1)	64±17	20(25.6)	7(5,10)	45.5(36,54)
腹腔脓肿/小肠梗阻	68(4.4)	66±15	11(16.2)	5(3,8)	45(34.5,55)
胰腺炎	65(4.2)	65±15	10(15.4)	7(5,10)	45(31,54)
心脏	52(3.4)	64±19	12(23.1)	6(3.5,8)	40.5(29.5,50.5)
小肠结肠炎/憩室炎	46(3.0)	69±16	10(21.7)	4(3,7)	38(31,48)
手术部位感染	44(2.9)	63±15	10(22.7)	6(3,8)	40(29.5,54)
血行感染	39(2.5)	62±12	9(23.1)	6(3,9)	39(31,46)
神经系统感染	34(2.2)	63±15	5(14.7)	6(4,7)	35.5(24,46)
其他	25(1.6)	68±17	9(36.0)	6(4,11)	46(38,58)
自发性腹膜炎	21(1.4)	59±13	13(61.9)	10(8,12)	52(36,61)

**2.2.2 不同感染解剖来源的脓毒症患者 28 d 死亡风险的 Cox 回归分析** 在 28 d 病死率的单因素 Cox 回归模型中(图 1),不同感染解剖来源是 ICU 中脓毒症患者 28 d 病死率的危险因素,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。将单因素分析中  $P < 0.05$  的变量(包括:年龄、种族、心率、平均动脉压、呼吸、体温、血氧饱和度、白细胞、血清钾、血清肌酐、尿素氮、充血性心力衰竭、急性肾损伤、连续性肾脏替代治疗、SAPS II、SOFA 等)纳入多因素 Cox 回归模型进一步分析发现其 28 d 病死率差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),不同感染解剖来源死亡风险仍存在明显差异(图 2)。

**2.3 不同免疫状态脓毒症患者 28 d 生存率分析**

通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,可以看到患者在因严重脓毒症或脓毒症而住院的患者中,接受 SOT 的患者的住院病死率低于未接受 SOT 的患者( $P < 0.05$ ),见图 3。

**2.4 不同组织灌注状态脓毒症患者 28 d 生存率分析**

根据不同的组织灌注状态绘制 Kaplan-Meier 生存曲线以显示脓毒症患者 28 d 生存率,并使用对数秩检验(Log-Rank Test)比较进行检验,结果显示,当患者出现组织灌注不足时,病死率明显增加( $P < 0.01$ )。当难治性低血压和高乳酸血症同时存在时,患者的病死率为 37.6%。见图 4~图 6。

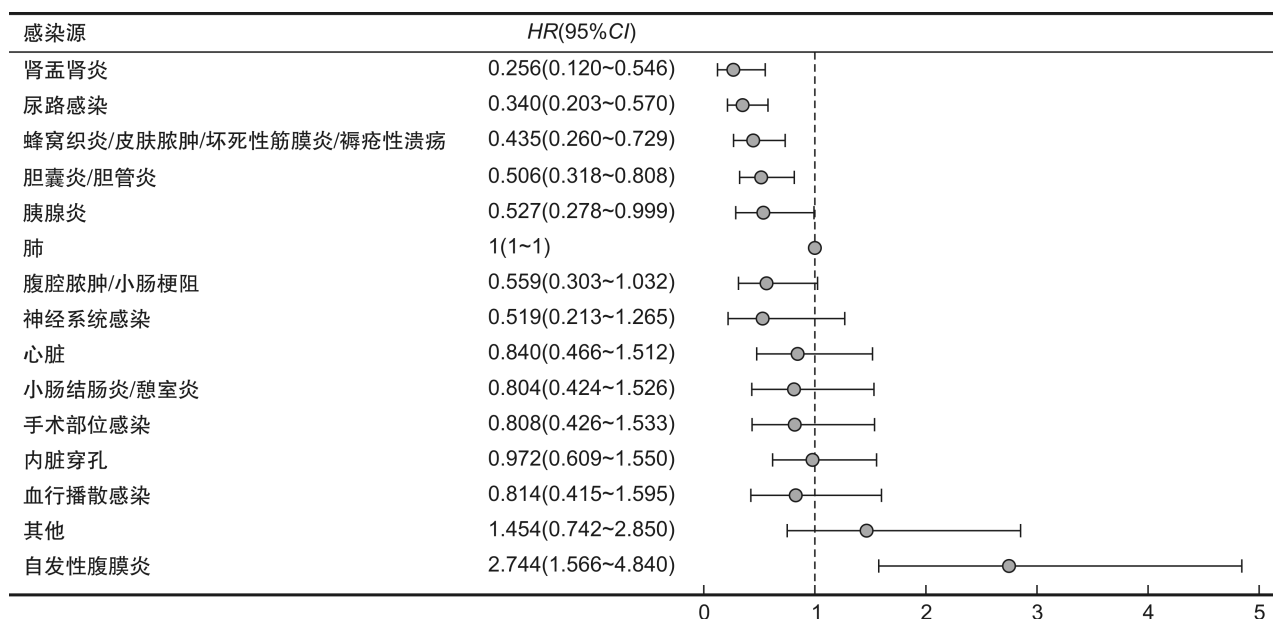


图 1 不同感染解剖来源脓毒症患者 28 d 死亡风险的单因素 Cox 回归

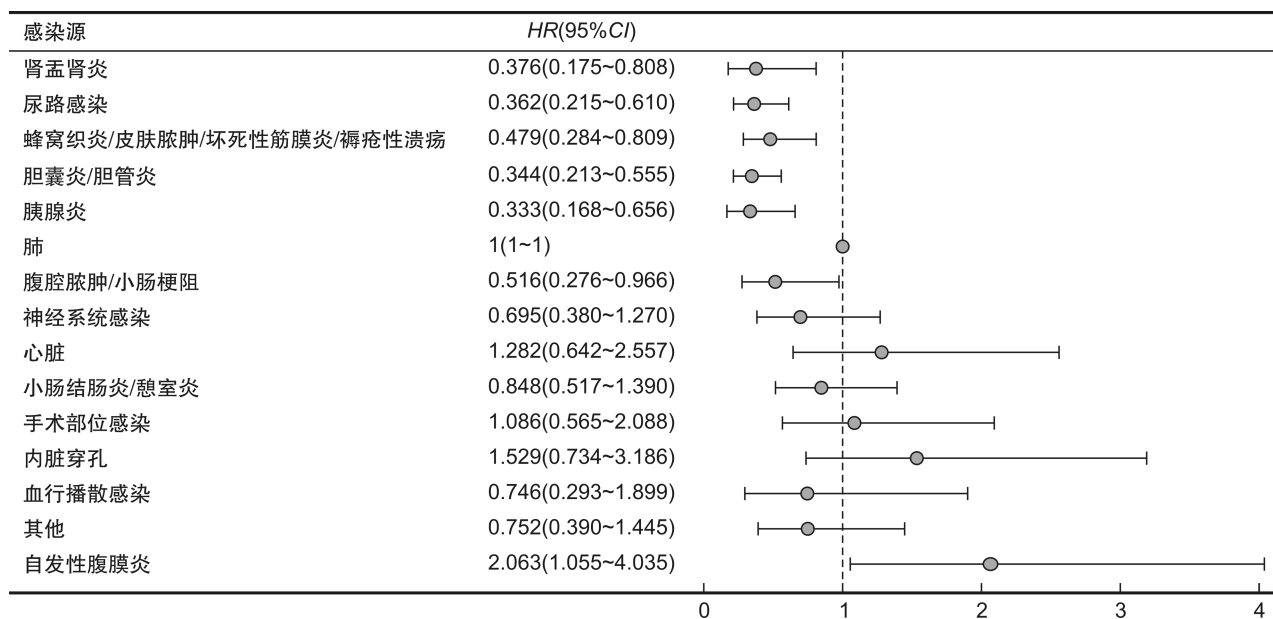


图 2 不同感染解剖来源脓毒症患者 28 d 死亡风险的多因素 Cox 回归分析

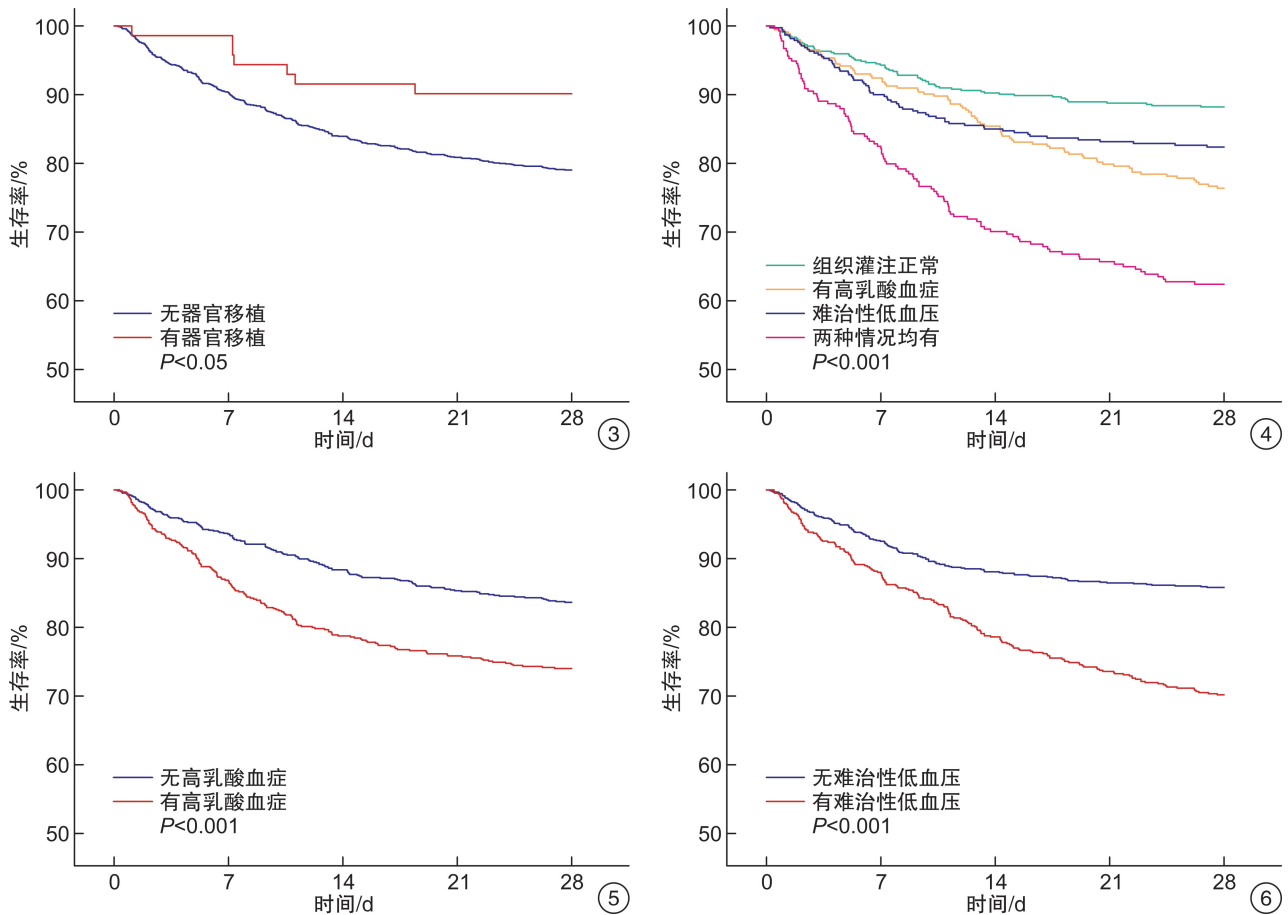


图 3 实体器官移植与非实体器官移植患者脓毒症生存曲线；图 4 组织灌注正常与组织灌注异常患者脓毒症生存曲线；图 5 高乳酸血症与无高乳酸血症患者脓毒症生存曲线；图 6 难治性低血压与无难治性患者脓毒症生存曲线

### 3 讨论

本研究从脓毒症最受关注的感染解剖来源、免疫状态、组织灌注等方面对脓毒症患者进行分型。现有的指南和已应用的治疗方法有助于降低脓毒症患者的病死率<sup>[12-13]</sup>，虽然脓毒症死亡的主要原因是系统性的炎症反应，但这种反应的触发因素是来自特定解剖部位的失控感染。因此，感染的解剖学来源可能影响临床结局。感染的解剖学来源作为脓毒症的独立危险因素已在之前的研究中得到证实<sup>[14-15]</sup>，但这些研究样本来自不同医疗机构，我们的单中心研究发现某些感染解剖来源与脓毒症患者的短期病死率相关，如自发性腹膜炎和血行播散感染的患者 28 d 病死率最高，阻塞性尿路感染等导致的脓毒症患者病死率较低，在调整了患者年龄、生命体征、并发症、相关评分后，感染解剖来源导致的病死率的差异仍然存在。这表明，即使直接针对这些因素的干预措施降低了病死率，但不同解剖感染解剖来源的病死率仍存在异质性。

免疫功能紊乱是脓毒症发生发展的重要特征，越来越多的证据支持免疫系统在脓毒症中的核心作用<sup>[16]</sup>。研究不同免疫状态下的脓毒症结果，有

助于为预防和管理策略提供依据，也有利于改善其预防、诊断和预后<sup>[17]</sup>。因此，我们在 MIMIC-III 中研究了患者免疫功能低下和 28 d 病死率之间的关系。我们对目前公认的引起免疫功能异常的因素进行分析<sup>[6]</sup>，发现 SOT 的脓毒症患者病死率与非 SOT 的脓毒症患者病死率相比更低，而其他免疫影响因素相关的脓毒症患者病死率无差别。相比免疫正常患者，免疫抑制患者对脓毒症的免疫应答和临床预后显著差异<sup>[11-17]</sup>。这种差异表明，临床上需要评估所有脓毒症患者的宿主免疫状态。一般认为，接受 SOT 的患者存在免疫抑制、脓毒症发生风险更高、致病微生物范围更广、炎症反应标志物更难被发现、预后也更差<sup>[18]</sup>。然而一项单中心研究比较了既往接受 SOT 的脓毒症患者和非 SOT 患者，发现先前有 SOT 的患者的生存率更高<sup>[19]</sup>。这一争议性结果目前很少有国家或机构开展相关研究予以证实。我们利用现有数据库 (MIMIC-III) 回顾性分析发现了类似的结果。同时，我们分析了最近更新的 MIMIC 数据库 (MIMIC-IV) 中一万余例患脓毒症患者，也发现 SOT 患者在患脓毒症时的生存率更高 (未发表资料)。对

于这种接受 SOT 者脓毒症病死率更低的机制可能的解释是：SOT 患者应用了许多免疫抑制药物防止宿主对移植器官的排斥，使得脓毒症免疫紊乱处于较低水平。脓毒症早期高炎症期的衰减可以通过防止脓毒症晚期的早期死亡以及通过减少相互抗炎反应来保护 SOT 受体。特别是通过阻止主要的炎症/凝血反应的进展，伴随 CD4 和 CD8、T、B 和树突状细胞的大量丢失，最终降低继发性感染炎症反应的风险<sup>[11]</sup>。

脓毒性休克是脓毒症的一个亚型，几乎是脓症患者死亡的必然路径，其生物学和临床特征与无休克的脓症患者存在明显不同<sup>[20-21]</sup>，因此，其病死率也远远高于后者<sup>[22]</sup>，但相关研究数据量不如现有 MIMIC-III/IV 丰富，因此利用现有数据库分析脓症患者短期病死率与不同组织灌注状态更具说服力也更便捷。本研究通过比较 3 种不同组织灌注状态和无休克患者的病死率，发现无休克患者的病死率为 11.8%，存在难治性低血压脓毒症患者的病死率为 17.6%，存在高乳酸血症的脓毒症患者的病死率为 23.6%，当难治性低血压和高乳酸血症同时存在时，患者的病死率为 37.6%。在这项研究中观察到的脓毒症的总病死率与之前的 Shankar-Hari 等<sup>[2]</sup>研究报告的数字相似。

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致器官功能障碍的状态或综合征<sup>[23]</sup>。这种异质性主要体现在病因的多样性、宿主对脓毒症以及对治疗反应性的多维差异，给临床治疗策略带来多样性、不确定性，从而影响了临床疗效和预后判断，并对相关临床和基础研究带来挑战。最近 Seymour 等<sup>[24]</sup>利用统计和机器学习等手段回顾性分析了脓毒症相关研究数据，揭示并验证了脓毒症分型有助于临床治疗和预后判断。

本研究中，我们为避免再次入院前护理和治疗措施的干扰，排除了多次入院确诊脓毒症的患者，只保留第一次确诊脓毒症的患者。此外，所有病例都在贝斯以色列迪康医学中心，这可能更符合当前的脓毒症治疗指南，并可以更好地管理复杂的病例。我们研究发现的病死率具备并反映了医院脓毒症病死率的时间趋势<sup>[25]</sup>。目前研究的优势包括大样本量和多种方法验证结局。然而，我们的研究结果也存在以下限制：我们使用 Sepsis-1 来定义脓毒症、既往器官移植、组织灌注，可能存在一些错误分类。尽管我们最大限度调整或平衡了一些潜在混杂因素的干扰，但未能获得脓毒症住院期间炎症反应或之前移植相关因素的详细临床信息，这些无法获取的信息可能会影响我们的估计。其次，由于我们使用的是管理数据，我们也无法客观判断感染特征或抗菌药物方案的适当性，以及疾病临床表现等其他信息。

综上所述，脓毒症是一种高度异质性的临床综

合征，其临床治疗和科学研究不可能一劳永逸 (one-size-fits-all)，对其异质性进行深入分型或分层将有助于深入审视目前因应策略。利用 MIMIC-III 数据库可以充分发挥其潜能，以便更快捷、更有效引导或促进相关领域的进步。我们的研究发现不同的解剖学感染来源、免疫状态和组织灌注状态的脓毒症患者的短期病死率存在明显差异。更科学的脓毒症临床分型或分层可大大减少异质性对脓毒症临床预后判断的影响，有助于提升脓毒症相关的临床精准医疗和科学研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 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] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [3] 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.
- [4] 黄昆鹏, 张进祥. 脓毒症的定义、诊断与早期干预: 不可分割的三要素[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(3): 221-226.
- [5] Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed?[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(4): 195-203.
- [6] Kalil AC, Sweeney DA. Should we manage all septic patients based on a single definition? an alternative approach[J]. Crit Care Med, 2018, 46(2): 177-180.
- [7] DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(5): 748-759.
- [8] Rogers P, Wang D, Lu ZY. Medical information mart for intensive care: a foundation for the fusion of artificial intelligence and real-world data[J]. Front Artif Intell, 2021, 4: 691626.
- [9] Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(4): e8595.
- [10] Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R. Early, goal-directed therapy for septic shock-A patient-level meta-analysis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 995.
- [11] Hotchkiss RS, et al. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(3): 260-268.
- [12] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 517-529.

- [13] 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.
- [14] Chou EH, Mann S, Hsu TC, et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: a nationwide study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0227752.
- [15] Chen YS, Liao TY, Hsu TC, et al. Temporal trend and survival impact of infection source among patients with sepsis: a nationwide study [J]. *Crit Care Resusc*, 2020, 22(2):126-132.
- [16] 何雪梅, 薄禄龙, 姜春玲. 脓毒症免疫抑制与免疫刺激治疗的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(12):1202-1205.
- [17] Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2):186-194.
- [18] Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2015, 17(6):32.
- [19] Kalil AC, Syed A, Rupp ME, et al. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensity-adjusted study [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 60(2):216-222.
- [20] Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, et al. Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(4):607-614.
- [21] Kellum JA, Pike F, Yealy DM, et al. Relationship between alternative resuscitation strategies, host response and injury biomarkers, and outcome in septic shock: analysis of the protocol-based care for early septic shock study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3):438-445.
- [22] Group SCCT. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12):1980-1989.
- [23] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87.
- [24] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321(20):2003-2017.
- [25] Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications [J]. *JAMA*, 2014, 311(13):1295-1297.

(收稿日期:2022-06-23)

(上接第 862 页)

- [15] Downes KJ, Barreto EF. Estimating renal function for drug dosing in critically ill patients with persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(7):1751-1753.
- [16] Zhang JL, Luo WC, Miao CH, et al. Hypercatabolism and anti-catabolic therapies in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome [J]. *Front Nutr*, 2022, 9:941097.
- [17] 刘东全, 胡金龙, 李敏, 等. 简易 PICS 评分在评价急性胰腺炎严重程度中的价值 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(11):1852-1856, 1861.
- [18] Yang H, Andersson U, Brines M. Neurons are a primary driver of inflammation via release of HMGB1 [J]. *Cells*, 2021, 10(10):2791.
- [19] Lee JH, Song WJ, An JH, et al. Role of serum high-motility group box-1 (HMGB1) concentration as a prognostic factor in canine acute pancreatitis: a pilot study [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 141:26-32.
- [20] Gao YZ, Wang LM, Niu ZQ, et al. miR-340-5p inhibits pancreatic acinar cell inflammation and apoptosis via targeted inhibition of HMGB1 [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2):140.
- [21] Ye LS, Zhang Q, Cheng YS, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1<sup>+</sup> regulatory B cell expansion [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):145.
- [22] Watanabe H, Son M. The immune tolerance role of the HMGB1-RAGE axis [J]. *Cells*, 2021, 10(3):564.
- [23] 苏兆亮, 张永健, 倪萍, 等. 重组高迁移率族蛋白 1 (rHMGB1) 体外诱导小鼠骨髓细胞向髓源性抑制性细胞 (MDSC) 分化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10):1362-1365, 1371.

(收稿日期:2022-09-16)