

# 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征研究新进展

李辉凤<sup>1</sup> 王铭<sup>1</sup> 潘险峰<sup>2</sup>

[关键词] 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征;慢性危重病;炎症;免疫抑制

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.03.012

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

## New research progress of persistent inflammation-immunosuppression-catabolic syndrome

**Summary** Persistent inflammatory-immunosuppressive-catabolic syndrome(PICS) is a group of clinical syndromes characterized by persistent inflammatory response, immunosuppression and the protein catabolic responses, which develops into chronic critical illness(CCI) after severe trauma, infection, burn and other major diseases. Because its pathogenesis is complex and clinical prevention and treatment is difficult, PICS is the main cause of prolonged hospitalization and long-term death of patients in intensive care unit(ICU). The decline of their quality of life requires long-term acute cares(LTACs), and will eventually experience chronic failure and death. However, the pathogenesis of PICS is complex, clinicians are relatively lack of awareness and vigilance of PICS, resulting in a high incidence and poor long-term prognosis. Therefore, how to improve clinicians' vigilance to PICS and effectively improve the survival rate of patients after discharge has become a great challenge for contemporary medicine. The main purpose of this paper is to summarize the pathogenesis, diagnosis and treatment strategies of PICS by combing the understanding of PICS at home and abroad, and thus improve clinicians' understanding of PICS and provide new ideas for prevention and treatment.

**Key words** persistent inflammatory-immunosuppressive-catabolic syndrome; chronic critical illness; inflammation; immunosuppression

持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome,PICS)是指机体在严重创伤、感染、烧伤等重大疾病打击后发展为慢性危重病(chronic critical illness,CCI)阶段,表现出以持续性炎症反应、免疫抑制、蛋白质高分解代谢为特征的一组临床症候群。此类患者往往经历反复出现的感染并

发症,这些并发症会导致长时间住院、反复多次外科手术和频繁的再入院,出院后也需要长期紧急医疗护理(long term acute cares,LTACs)<sup>[1]</sup>。随着医疗水平的不断提升、循证医学的大力支持以及相关诊疗指南的发布,经历早期重大疾病打击的患者得以幸存,少数患者早期死亡,约有一半患者快速得到恢复,而另一半患者则进展为 CCI。PICS 作为 CCI 的一种新的临床表型,目前对其认识及研究相对不足,导致临床医师对 PICS 早期识别困难,警惕性不高。而且基于 PICS 复杂的病理生理机制,

<sup>1</sup>昆明医科大学(昆明,650000)

<sup>2</sup>联勤保障部队第九二〇医院急诊医学科

通信作者:潘险峰,E-mail:xianfengpan@outlook.com

- [10] Brubert J, Cahill TJ, Prendergast BD. How to prevent infective endocarditis in 2020? Practical issues [J]. *Kardiol Pol*,2020,78(10):959-966.
- [11] Olasiska-Wi newska A, Perek B, Katarzyński S, et al. Reim plantation of atricuspid valve bioprosthesis due to its thrombosis and recurrence of infective endocarditis[J]. *Kardiol Pol*,2021,79(1):83-84.
- [12] Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, et al. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population[J]. *Cardiol*,2017,70(6):607-614.
- [13] 石秀梅,刘妍,朱光发. 感染性心内膜炎栓塞事件危险

- 因素及风险预测的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2020,39(1):95-96,101-101.
- [14] 祝婉月,苏冠华,王祥,等. 近平滑念珠菌性心内膜炎致多发动脉栓塞 1 例并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*,2019,25(6):523-526.
- [15] Varela Barca L, Navas Elorza E, Fernández-Hidalgo N, et al. Prognostic factors of mortality after surgery in infective endocarditis: Systematic review and meta-analysis[J]. *Infection*, 2019,47(6):879-895.
- [16] 宋雨,吴龙,董念国. 感染性心内膜炎外科治疗新进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*,2021,28(6):740-749.

(收稿日期:2022-01-11)

一旦发展为 PICS 将难以逆转,所以预防 PICS 的关键在于早期识别;而对于已经发展为 PICS 阶段的患者,需要对患者炎症反应、免疫状态及代谢状况进行准确评估,才能进一步指导临床用药。本文的主要目的是通过梳理国内外对 PICS 的认识,总结 PICS 的发病机制及诊疗策略,旨在提高临床医师对 PICS 的认识及其防治提供新的思路。

## 1 PICS 概念的演变

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)已经困扰外科重症监护病房(ICU)40多年了。随着医疗水平的不断提升、循证医学的大力支持以及相关诊疗指南的发布,其流行病学已经演变,因为重症监护的标准操作程序使得遭受重大疾病打击的患者能够在早期重大打击中生存下来,但相当大比例患者会出现器官功能损伤,进而遗留单一器官或多器官功能不全,甚至进展为 MOF。1977 年 Eiseman 等<sup>[2]</sup>首次提出了“MOF”概念,用来定义多个器官的功能损伤。研究发现,MOF 早期表现为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[3]</sup>。随着对其研究的不断深入,其病理生理机制发生了变化,现在认为 MOF 同时存在 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)<sup>[4]</sup>。SIRS 和 CARS 的提出,最初被用来描述 MOF 的病理生理和双峰分布,SIRS 诱导的早期 MOF 被认为是由于过度的先天免疫(主要由中性粒细胞介导),而 CARS 为免疫抑制相关的晚期感染性 MOF 奠定了基础<sup>[1]</sup>。CARS 的概念最初是基于创伤和脓毒症的研究,这些研究表明,机体遭受重大创伤之后,早期的促炎细胞因子反应之后是晚期抗炎细胞因子反应,其目的被认为是恢复机体免疫稳态。然而,基础免疫学家将他们的研究重点放在 CARS 的特征上,并将其定义扩大到包括适应性免疫中的多种缺陷相关(主要与淋巴细胞有关)。当 SIRS 占据优势时,机体免疫系统被激活,免疫细胞对各脏器进行攻击,形成多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)早期死亡高峰;反之,机体则避免早期死亡,表现出持续低度炎症反应,为 MODS 晚期反复出现院内感染的主要原因。有数据指出,约 6% 的脓毒症患者早期死亡(<14 d),46% 的患者经历了快速恢复(6 个月存活率为 98%),而 49% 的患者进展为 CCI(6 个月存活率仅为 63%)。尽管 MODS 患者能够免于早期死亡,但是相当大比例的 MODS 高风险患者最终进入到 CCI 的阶段,这些患者生活质量显著下降且会经历慢性衰竭死亡<sup>[1,5]</sup>。目前 CCI 的临床定义为:ICU 持续时间 > 14 d,并伴有持续的器官功能障碍<sup>[6]</sup>。大部分 CCI 患者都表现出持续的低度炎症反应、严重的免疫抑

制及蛋白质高分解代谢状态。2012 年, Gentile 等<sup>[7]</sup>总结提炼了从严重疾病打击中生存下来但发展为 CCI 患者的表现,提出了一种新的临床综合征,即“PICS”,认为 PICS 为 CCI 的一种新的临床亚型。

## 2 PICS 的病理生理机制

目前 PICS 的潜在病因尚不清楚,但越来越多的证据表明,炎症反应、髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)扩增以及机体代谢紊乱在其病理生理机制中都起到了促进作用。

### 2.1 模式识别与炎症反应在 PICS 中的作用

警报素已被证明是 CCI 和 PICS 持续炎症反应的重要递质<sup>[5]</sup>。警报素有 2 种来源,都是由免疫细胞和组织细胞上相同的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别的,这 2 种受体都会使持续的炎症持续下去。第 1 个来源是在医院感染和潜伏病毒感染重新激活期间的外源性致病相关分子模式;第 2 个来源是受损器官和炎性细胞不断释放的内源性物质<sup>[8]</sup>。无独有偶, Cecconi 等<sup>[9]</sup>也认为导致 CCI 和 PICS 的严重损伤或感染是始于机体对内源性警报素的识别,主要由微生物产物和受损组织细胞产生。机体遭受感染或损伤时,通过 PRRs 感知微生物和危险信号,即微生物产生的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)<sup>[10]</sup>。PRRs 主要包括 Toll 样受体(TLRs)、C 型凝集素受体(CLRs)、核苷酸结合寡聚结构域(Nod)样受体(NLRs)、维甲酸诱导基因 I (RIG-I)样受体(RLRs)和晚期糖基化终产物受体(RAGE)<sup>[11]</sup>。PRRs 与 PAMPs 或 DAMPs 之间的相互作用触发了细胞内信号通路,一旦宿主识别 PAMPs 或 DAMPs, PRRs 就会启动一系列复杂的下游信号事件,诱导宿主产生保护性反应,这些信号通路通过协调基因表达,建立体液免疫和产生抗炎细胞,控制炎症反应的发展,从而遏制或消除病原体以便恢复机体动态平衡。若早期炎症反应不能被局限或控制时,机体即出现慢性持续炎症反应。慢性持续性炎症反应被认为是一个复杂的、自我延续的循环,其驱动因素是器官和组织无法适应持续存在的炎症反应。此外,内源性警报素的持续释放和 MDSCs 的扩增为其发生、发展奠定了基础。

### 2.2 MDSCs 扩增与 PICS 免疫抑制的关系

MDSCs 是一种未成熟的髓样细胞,在 CCI 患者中得到了广泛的研究,主要参与免疫炎症的调控,在慢性和急性炎症条件下都会扩增。Mathias 等<sup>[12]</sup>早期研究证实,MDSCs 的长时间扩增为 PICS 患者的病理生理和不良预后提供了主要机制。在

一项小鼠试验模型中,发现 MDSCs 占据了所有白细胞的 10%~20%,更有高达 95%的骨髓细胞是髓样细胞,而且大多数是未成熟的和功能类似的 MDSCs。这些细胞的表型会随着时间的推移而演变,髓系细胞也会随着时间的推移而变得更加抑制免疫功能。这些细胞不仅能抑制骨髓细胞功能,还能渗透到脾脏、淋巴结、网状内皮组织(如肺和肝脏),可能还有骨骼肌和脑<sup>[13]</sup>。在 PICS 患者的脾脏中,MDSCs 在 3~5 d 内快速扩增,在 10~14 d 后达到顶峰,并保持高水平至少 12 周<sup>[10]</sup>。MDSCs 不仅对巨噬细胞、CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞有免疫抑制作用,而且还具有促炎作用,产生氧化和过氧化产物以及一氧化氮,所有这些产物都有可能损害组织细胞并促进炎症反应。尽管 MDSCs 被证明可以改善细菌的清除,但持续的激活也会导致无法解决的急性炎症和免疫抑制,最终导致病死率增加。减弱或改变 MDSCs 的激活、扩增和迁移可能是治疗脓毒症的另一方法<sup>[14]</sup>。研究表明,在严重脓毒症和感染性休克后,循环中的 MDSCs 持续升高到 28 d,并与继发感染增加、ICU 住院时间增加和功能状态不良有关<sup>[15]</sup>。

### 2.3 分解代谢

有研究证实,严重创伤患者入住 ICU 时间 > 25 d,即使将其置于早期正的热量和氮平衡状态,这些患者瘦体重也会下降约 16%<sup>[16]</sup>。另外,Puttuchary 等<sup>[17]</sup>在第 10 天通过超声检测 ICU 患者股直肌横断面积,发现减少 20%,而 MOF 下降了 30%。同样,在 PICS 患者身上也存在瘦体重下降的情况。现有观点认为 PICS 患者的持续低度炎症反应促使机体释放大量的儿茶酚胺、反向代谢激素,结果导致分解代谢强于合成代谢,从而使机体发生供能物质利用障碍、营养不耐受等,进而需要机体提供更多的能量来氧化供能,主要表现为以肌肉分解为主、体重下降的营养不良<sup>[18]</sup>。PICS 患者出现肌肉萎缩与瘦体重下降主要与三大营养物质合成有关,PICS 患者本身为一种高消耗状态,晚期容易出现恶病质,这也成为了 PICS 患者晚期死亡的一大诱因。

### 3 PICS 的诊断标准及其争议

PICS 概念自 2012 年提出以来,其诊断标准一直不断更新改进,当前 PICS 的诊断标准主要包括:ICU 住院时间 > 14 d;持续炎症反应,C-反应蛋白(CRP) > 150 mg/L,视黄醇结合蛋白 < 10 mg/L;免疫抑制,总淋巴细胞计数(TLC) <  $0.8 \times 10^9/L$ ;分解代谢综合征,血清白蛋白(Alb) < 30 g/L,前白蛋白 < 100 g/L,肌酐/身高指数 < 80%,住院期间体重下降 > 10%或 BMI < 18<sup>[7]</sup>。虽然目前 PICS 的诊断标准得到了大多数学者的认可,但尚未形成统一的专家共识。PICS 被认为是一种临床诊断,

主要通过 ICU 住院时间、反复院内感染、代谢紊乱及体重下降等判断,其诊断指标在临床中容易获得,但其特异性、敏感性较差,如感染指标 CRP 作为在肝脏中产生的一种急性期蛋白,会因为创伤、感染和外科手术等许多原因而升高<sup>[19]</sup>;尽管白蛋白(半衰期 14~20 d)被广泛用于评估机体营养状况,但当患者经历感染、手术或创伤时其含量也会减少<sup>[20]</sup>;其他标记物如前白蛋白、视黄醇结合蛋白和肌酐/身高指数都能较好评估机体代谢情况,但其含量受肾功能、感染和创伤的影响较大<sup>[21]</sup>。而体重指标因每天出入量变化波动较大,无法依靠 BMI 来评估患者的营养状况<sup>[22]</sup>。当前 PICS 的诊断指标较多,但这些指标都不具备专一性和特异性,而且评估机体营养状况的指标在临床中操作性不强。因此,以后需要更具特异性及代表性的生物学标记物来识别和诊断 PICS<sup>[23]</sup>。2019 年,Spijker 等<sup>[24]</sup>提出通过流式细胞仪对单核细胞的 HLA-DR 和 Th1、Th2 直接进行检测,可以快速和定点分析免疫细胞的受体表达,能更加客观地诊断 PICS。另外,可以通过尿 3-甲基组氨酸和专用超声来检测不成比例的肌肉丢失情况<sup>[25-26]</sup>。基于基因组学或分子生物学成为近几年的研究热点<sup>[27]</sup>,而 mRNAs 作为分子生物学常见的标志物,未来有望通过 mRNAs 标记特异性诊断 PICS。另外,我们身处“大数据”时代,通过“大数据”建立多中心、随机、双盲的临床试验,也有助于科研和医疗的进步发展。综上,将来 PICS 的诊断会是专用检查结合特异性实验室指标、临床检查以及患者的临床表现综合进行。

### 4 PICS 的治疗

目前对 PICS 的治疗尚缺乏靶向目标,主要根据患者病理生理机制及其所表现出的临床症状予以对症支持治疗,临床上早期进行药物治疗、物理康复和营养支持是必要的。

#### 4.1 药物治疗

药物干预旨在中断炎症、免疫抑制和蛋白质分解代谢的循环。PICS 主要表现出持续性慢性低度炎症反应,早期清除炎症递质、控制炎症反应对其预后至关重要。蛋白酶抑制剂乌司他丁被证明具有清除氧自由基及抑制炎症递质释放的作用<sup>[28]</sup>。中成药血必净注射液能降低炎症因子 CRP 水平发挥抗炎作用<sup>[29]</sup>。MDSCs 扩增为 PICS 免疫抑制的主要机制。免疫抑制反映在急性淋巴细胞计数和单核细胞表面人类白细胞抗原(HLA-DR)的表达减少,而可溶性程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)的表达增加现象在 PICS 后持续数周。全反式维甲酸能有效抑制 MDSCs 扩增,而且能诱导其分化为中性粒细胞、单核-巨噬细胞和树突状细胞,从而提高患者的免疫能力<sup>[30]</sup>。免疫调节剂胸腺肽  $\alpha$ -1 能促

进淋巴细胞分化成熟,减少免疫细胞凋亡,发挥免疫调节作用,增强机体的免疫功能。研究证实,用胸腺肽  $\alpha$ -1 治疗 2 周后的 PICS 患者,其免疫功能较前明显改善,免疫细胞数量较前明显升高<sup>[31]</sup>。另外,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)被证实能促进淋巴细胞中肿瘤坏死因子的产生,明显降低感染率<sup>[32]</sup>。干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )也是炎症性疾病免疫调节治疗的靶点。IFN- $\gamma$  治疗降低了严重创伤患者的感染相关病死率和总病死率。而且 IFN- $\gamma$  治疗与脓毒症患者单核细胞表面 HLA-DR 表达增加和单核细胞功能改善相关<sup>[33]</sup>。PD-L1 抑制剂能减少 T 细胞凋亡和改善中性粒细胞及单核细胞功能,在癌症治疗中显示出良好的效果<sup>[34]</sup>。因为 PICS 患者与癌症患者同样存在 MDSCs 扩增和免疫抑制,因此 PD-L1 抑制剂同样可以用于 PICS 患者的治疗。针对同时存在的代谢紊乱及营养不良,补充激素疗法也被证实有效,如睾酮、氧雄酮、生长激素、胰岛素样生长因子、脱氢表雄酮等<sup>[35]</sup>。其他抗肿瘤药物如吉西他滨、5-氟尿嘧啶和阿西替尼等也被用于 PICS 治疗,但其治疗效果有待进一步研究<sup>[36]</sup>。普萘洛尔被证实可在重大疾病打击下,可降低高代谢并逆转肌肉蛋白分解代谢,进一步改善患者的营养不良<sup>[37]</sup>。遗憾的是,上述药物治疗的安全性和有效性尚未得到临床大数据及循证医学的支持,仍需进一步研究。

#### 4.2 物理康复

肌肉萎缩与瘦体重下降为 PICS 患者的一大特征,其出院后将因为肌肉萎缩而无法独自生活,虽然某些抗分解代谢药被证实能够逆转肌肉蛋白分解,但物理训练能更直接刺激肌纤维生长,延缓肌肉蛋白质消耗。因此指导 PICS 患者早期进行肌肉功能锻炼对抵抗肌肉消耗将大有裨益,如联合抗阻运动治疗、神经肌肉电刺激疗法、抗阻训练等对恢复患者自主生活能力及改善长期预后尤为重要<sup>[38]</sup>。长期住在 ICU 病房的患者,大多需佩戴呼吸机辅助呼吸,而对于那些未能脱离呼吸机的 PICS 患者,早期进行自主呼吸训练对改善其预后有很大帮助<sup>[39]</sup>。

#### 4.3 营养支持

肠道是机体一个重要的免疫器官。研究发现,通过肠内营养可以减轻全身免疫抑制,主要是通过肠道内黏膜相关淋巴组织产生人体 70% 的分泌性免疫球蛋白 A 而发挥免疫作用<sup>[40]</sup>。早期进行肠内营养、补充蛋白质及氨基酸能显著提高 PICS 患者的免疫能力及预防晚期感染。癌症恶病质患者的代谢变化与 PICS 患者非常相似,因此对癌症恶病质有效的方法应该适用于 PICS 患者。指南建议癌症患者每天至少摄入 1.2~2.0 g/kg 的蛋白质,而 PICS 患者每日摄入 1.5 g/kg 蛋白质对预防晚期

感染有效<sup>[40]</sup>。精氨酸是一种促进淋巴细胞和成纤维细胞增殖的半必需氨基酸,也是一种促分泌剂<sup>[41]</sup>。PICS 患者中,精氨酸酶-1 (ARG1) 的过度表达导致机体免疫抑制,从而损害淋巴细胞增殖。因此,适当补充精氨酸有利于恢复精氨酸水平并促进淋巴细胞增殖。亮氨酸是几种支链氨基酸之一,能降低肌肉蛋白质分解代谢,诱导蛋白质合成。最近的研究表明,补充亮氨酸可以通过刺激哺乳动物的雷帕霉素途径来改善老年人和癌症患者的肌肉蛋白质合成<sup>[42]</sup>。

#### 4.4 微生物疗法

自 20 世纪 80 年代以来,人们假设上皮细胞、免疫系统和肠道微生物区系之间的失调串扰与脓毒症和 MOF 的发生有关<sup>[43]</sup>。肠道上皮细胞和微生物区系之间通过 TLR 和 NLR 等 PRRs 及微生物区系衍生的短链脂肪酸(SCFA)的信号相互作用似乎影响了局部免疫和系统免疫。微生物区系影响多个器官和组织中髓系细胞的发育、成熟和功能,包括肺、肠、骨髓和循环中的髓系细胞。因此,L-谷氨酰胺<sup>[44]</sup>、粪便微生物区系移植<sup>[45]</sup>和磷酸盐<sup>[46]</sup>被用于治疗脓毒症及 MOF。目前,支持这些疗法用于 PICS 患者的治疗缺少数据证实,还需要进一步的研究。

#### 5 展望

PICS 实质上是 CCI 的一种新的临床表型,持续存在的慢性低度炎症反应、免疫抑制及蛋白质高分解代谢为其主要特征。尽管我们对创伤和脓毒症的病理生理学及自然病史的理解取得了显著进展,但对于改善创伤和脓毒症患者预后的 2 个主要目标仍然存在:即 CCI 和 PICS 导致的早期死亡和晚期死亡。充分理解 CCI 和 PICS 的病理生理机制将有助于确定新的治疗策略和治疗靶点。基于当前对 CCI 及 PICS 的研究,未来应该继续研究抗炎药、免疫调节剂、肠道微生物区系支持,以及营养和运动疗法对 PICS 的治疗效果。虽然目前还没有针对 MDSCs 治疗 PICS 的临床试验,但未来的试验应该考虑 MDSCs 的调节治疗时机,因为 MDSCs 的免疫抑制功能要在 PICS 后第 14 天才能看到。我们正身处“大数据”时代,未来有望通过大数据及动物实验模型来明确 PICS 患者的精准治疗和靶向治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(2): 245-258.
- [2] Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure [J]. Surg Gynecol Obstet, 1977, 144(3): 323-326.
- [3] Simpson SQ. SIRS in the Time of Sepsis-3[J]. Chest,

- 2018,153(1):34-38.
- [4] Bone RC, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [J]. *Crit Care Med*,1996,24(7):1125-1128.
- [5] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome [J]. *Front Immunol*,2018,9:1511.
- [6] Nelson JE, Cox CE, Hope AA, et al. Chronic critical illness[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,182(4):446-454.
- [7] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care[J]. *J Trauma Acute Care Surg*,2012,72(6):1491-1501.
- [8] Stortz JA, Raymond SL, Mira JC, et al. Murine Models of Sepsis and Trauma; Can We Bridge the Gap? [J]. *Ilar J*,2017,58(1):90-105.
- [9] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*,2018,392(10141):75-87.
- [10] Schrijver IT, Th roude C, Roger T. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis[J]. *Front Immunol*,2019,10:327.
- [11] Savva A, Roger T. Targeting toll-like receptors: promising therapeutic strategies for the management of sepsis-associated pathology and infectious diseases [J]. *Front Immunol*,2013,4:387.
- [12] Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Human Myeloid-derived Suppressor Cells are Associated With Chronic Immune Suppression After Severe Sepsis/Septic Shock[J]. *Ann Surg*,2017,265(4):827-834.
- [13] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis[J]. *J Exp Med*,2007,204(6):1463-1474.
- [14] Loftus TJ, Mohr AM, Moldawer LL. Dysregulated myelopoiesis and hematopoietic function following a acute physiologic insult[J]. *Curr Opin Hematol*,2018,25(1):37-43.
- [15] Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, et al. Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis[J]. *J Clin Med*,2021,10(8):1742.
- [16] Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, et al. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma[J]. *Ann Surg*,1996,223(4):395-405.
- [17] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. *Jama*,2013,310(15):1591-1600.
- [18] Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity [J]. *Cell Res*,2015,25(7):771-784.
- [19] Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, et al. Serum albumin levels and inflammation[J]. *Int J Biol Macromol*,2021,184:857-862.
- [20] Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment[J]. *Gastroenterol Rep(Oxf)*,2016,4(4):272-280.
- [21] Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders[J]. *Nutr J*,2008,7:2.
- [22] You JW, Lee SJ, Kim YE, et al. Association between weight change and clinical outcomes in critically ill patients[J]. *J Crit Care*,2013,28(6):923-927.
- [23] Hesselink L, Hoepelman RJ, Spijkerman R, et al. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome(PICS)after Polytrauma: A Rare Syndrome with Major Consequences [J]. *J Clin Med*,2020,9(1):191.
- [24] Spijkerman R, Hesselink L, Hellebrekers P, et al. Automated flow cytometry enables high performance point-of-care analysis of leukocyte phenotypes [J]. *J Immunol Methods*,2019,474:112646.
- [25] Hagen IV, Helland A, Bratlie M, et al. TMAO, creatine and 1-methylhistidine in serum and urine are potential biomarkers of cod and salmon intake: a randomised clinical trial in adults with overweight or obesity[J]. *Eur J Nutr*,2020,59(5):2249-2259.
- [26] Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities [J]. *Muscle Nerve*,2021,63(4):455-466.
- [27] Groot M, Lee H. Sorting Mechanisms for MicroRNAs into Extracellular Vesicles and Their Associated Diseases[J]. *Cells*,2020,9(4):1044.
- [28] 王韞文,赵敏.乌司他丁对脓毒症休克导致多器官功能衰竭的保护作用[J].*医学综述*,2020,26(1):101-106.
- [29] 刘霖云,楚尧娟,师莹莹,等.血必净注射液研究现状和热点的可视化分析[J].*中国医院药学杂志*,2021,41(15):1573-1580,1590-1590.
- [30] Liang C, Qiao G, Liu Y, et al. Overview of all-trans-retinoic acid(ATRA)and its analogues: Structures, activities, and mechanisms in acute promyelocytic leukaemia[J]. *Eur J Med Chem*,2021,220:113451.
- [31] 苏和毅,莫泽珣,陈蕊,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 干预治疗对脓毒症后的 PICS 老年患者免疫、代谢功能及预后的影响 [J]. *实用医学杂志*,2018,34(1):119-123.
- [32] Monaghan KL, Wan ECK. The Role of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Murine Models of Multiple Sclerosis [J]. *Cells*,2020,9(3):611.
- [33] Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, et al. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion[J]. *Front Immunol*,2018,9:847.
- [34] Khairil Anwar NA, Mohd Nazri MN, Murtadha AH, et al. Prognostic prospect of soluble programmed cell death ligand-1 in cancer management [J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*,2021,53(8):961-978.
- [35] 李盼,马莉.持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征发病机制及诊疗的新进展[J].*中华重症医学电子杂志(网络版)*,2020,6(3):318-321.
- [36] Xiao Z, Li J, Yu Q, et al. An Inflammatory Response

- Related Gene Signature Associated with Survival Outcome and Gemcitabine Response in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:778294.
- [37] Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, et al. Propranolol [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2017,42:287-338.
- [38] Weijs PJM. Protein nutrition and exercise survival kit for critically ill[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017,23(4):279-283.
- [39] Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial [J]. *Crit Care*, 2011,15(2):R84.
- [40] Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017,32(1\_suppl):121s-127s.
- [41] Morris SM Jr. Arginine Metabolism Revisited[J]. *J Nutr*, 2016,146(12):2579s-2586s.
- [42] Hernandez-García AD, Columbus DA, Manjarín R, et al. Leucine supplementation stimulates protein synthesis and reduces degradation signal activation in muscle of newborn pigs during acute endotoxemia[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016,311(4):e791-e801.
- [43] Thaiss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity[J]. *Nature*, 2016,535(7610):65-74.
- [44] Fan J, Wu J, Wu LD, et al. Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and Peyer's patch apoptosis in severely burned rats[J]. *Nutrition*, 2018,47:97-103.
- [45] Seufferlein T, Kleger A, Nitschmann S. Recurrent Clostridium difficile infection. Treatment with duodenal infusion of donor feces[J]. *Internist(Berl)*, 2014,55(4):455-459.
- [46] Zaborin A, Defazio JR, Kade M, et al. Phosphate-containing polyethylene glycol polymers prevent lethal sepsis by multidrug-resistant pathogens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014,58(2):966-977.

(收稿日期:2021-10-19)

## “脓毒症预防与阻断”主题征文通知

《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》已在《临床急诊杂志》2020年第7期正式刊登。本共识由急诊医学领域的4个学(协)会和5个相关杂志社共同倡导、探讨、撰写,来自急诊医学、重症医学、感染病学、药学及检验医学等专业学科的40余名专家多次讨论形成。共识内容包括急性感染患者的确定识别、抗感染治疗、脓毒症高危患者的排查筛查、炎症风暴和免疫失调的发现和应对、血管内皮细胞的保护和凝血功能的调控、液体支持方案及器官功能保护策略等,不仅总结归纳了临床常用的西医诊断治疗措施,也将祖国医学在脓毒症防治中的优势融入共识,期望能为临床医生提供一个全面的诊疗参考,为降低感染患者发展为脓毒症提供可靠的诊疗依据。

脓毒症的预防与阻断工作还有赖于所有临床工作者和基础研究人员的共同努力,为进一步加强学术交流,以期通过早期干预实现脓毒症的预防和阻断,降低脓毒症的发病率及病死率。“中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会”联合其官方媒体《临床急诊杂志》开展“脓毒症预防与阻断”主题征文活动。现将有关事项通知如下:

### 一、征文范围(包括但不限于)

- 1、急性感染:急诊感染的确定与抗感染治疗;
- 2、细胞因子与免疫:感染相关炎症因子风暴、免疫失调与调控;
- 3、血管内皮损伤与凝血异常:感染相关内皮细胞损伤、毛细血管渗漏及凝血功能障碍等,严重感染患者液体支持策略和手段;
- 4、中医药治疗:脓毒症中医药应对;
- 5、器官功能:器官功能损害早期判断及器官功能保护策略;
- 6、“脓毒症及脓毒性休克的诊断和治疗”的相关性研究。

### 二、投稿须知

- 1、论文形式:研究论文(包括临床研究和实验研究)。
- 2、来稿请用 Word 排版,格式、摘要、作者信息等参照《临床急诊杂志》论文模板。
- 3、请登录《临床急诊杂志》网站投稿,网址: <http://www.whuhzss.com>,来稿请注明“脓毒症预防与阻断征文”。
- 4、论文投稿截止日期:2022年6月30日。

中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会  
《临床急诊杂志》编辑部