

机械通气脓毒症患者应用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静前后免疫功能及细胞因子水平的变化*

赵千文¹ 李秋红¹ 谢玉萍¹

[摘要] 目的:通过对机械通气脓毒症患者采用舒芬太尼联合咪达唑仑的镇静效果进行详细评价,从而进一步优化和完善机械通气脓毒症患者的镇静方案。方法:选取2020年1月—2021年12月我院98例机械通气脓毒症患者作为研究对象,将入选患者随机分为观察组(49例)和对照组(49例),观察组患者采用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静,对照组患者则采用咪达唑仑镇静,观察两组患者镇静前后免疫功能、细胞因子水平的变化及临床效果。结果:两组镇静后24h和72h的CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均明显上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);镇静后24h观察组CD4⁺、CD8⁺水平均优于对照组,差异有统计学意义($t = 7.595, 13.621, 均 P < 0.05$);镇静72h观察组CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平上升均优于对照组,差异有统计学意义($t = 6.525, 19.338, 11.756, 均 P < 0.05$);镇静后24h观察组TNF- α 、IL-10较对照组明显下降,差异有统计学意义($t = 12.571, 5.713, 均 P < 0.05$);在镇静后72h观察组TNF- α 、IL-1、IL-6及IL-10较对照组均明显下降,差异有统计学意义($t = 10.389, 7.338, 7.101, 21.013, 均 P < 0.05$)。镇静后2h观察组SpO₂、Ramsay镇静评分优于对照组,差异有统计学意义($t = 8.481, 13.451, 均 P < 0.05$),且两组MAP、HR比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:舒芬太尼联合咪达唑仑镇静能更好地降低应激反应水平,调整免疫功能及减轻炎症反应强度,临床效果均优于单独使用咪达唑仑,且不增加不良反应,是机械通气脓毒症患者比较良好的镇静方案。

[关键词] 机械通气;脓毒症;舒芬太尼联合咪达唑仑;免疫功能;细胞因子

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.008

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

Changes of immune function and cytokine levels before and after sedation with sufentanil combined with midazolam in sepsis patients under mechanical ventilation

ZHAO Qianwen LI QiuHong XIE Yuping

(Department of Critical Care Medicine, Qiongzong County People's Hospital, Qiongzong Hospital, Zhengzhou University, Qiongzong, Hainan, 572900, China)

Corresponding author: ZHAO Qianwen, E-mail: 1248314638@qq.com

Abstract Objective: To further optimize and improve the sedation program of sepsis patients with mechanically ventilation by evaluating the sedative effect of sufentanil combined with midazolam. **Methods:** A total of 98 patients with sepsis under mechanical ventilation in our hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the research objects, and those patients were randomly divided into the observation group(49 cases) and the control group(49 cases). The observation group was treated with sufentanil combined with midazolam for sedation, and the control group was only used midazolam. The changes of immune function, cytokine levels and clinical effects were observed in the two groups before and after sedation. **Results:** The levels of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were elevated at 24 h and 72 h after sedation($P < 0.05$). However, the levels of CD4⁺ and CD8⁺ in the observation group were lower than those in the control group at 24 h after sedation($t = 7.595, 13.621, P < 0.05$); the levels of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly decreased in the observation group at 72 hours after sedation($t = 6.525, 19.338, 11.756, P < 0.05$). Additionally, TNF- α and IL-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group at 24 h after sedation($t = 12.571, 5.713, P < 0.05$). Compared with the control group, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-10 in the observation group was significantly decreased at 72 h after sedation($t = 10.389, 7.338, 7.101, 21.013, P < 0.05$). The SpO₂ and Ramsay sedation scores of the observation group were better than those of the control group at 2 h after sedation($t = 8.481, 13.451, P < 0.05$), and there was no difference in MAP and HR between the two groups($P > 0.05$). **Con-**

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(No:20A200005)

¹琼中县人民医院/郑州大学琼中医院重症医学科(海南琼中,572900)

通信作者:赵千文,E-mail:1248314638@qq.com

引用本文:赵千文,李秋红,谢玉萍.机械通气脓毒症患者应用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静前后免疫功能及细胞因子水平的变化[J].临床急诊杂志,2022,23(8):581-586. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.08.008.

clusion: Sufentanil combined with midazolam can better reduce the stress response, adjust immune function and down-regulate the inflammation. The clinical effect of sufentanil combined with midazolam is better than that of midazolam alone without increasing adverse reactions, which is a good sedation program for sepsis patients under mechanical ventilation.

Key words mechanical ventilation; sepsis; sufentanil combined with midazolam; immune function; cytokines

脓毒症已经是目前人类社会需要面对的一个重大公共卫生问题,美国每年花费超过 200 亿美元用于脓毒症及脓毒性休克的救治(占总资本 5.2%)。脓毒症发病率的上升,很大程度上反映了人口老龄化及脓毒症对健康危害的情况,这已成为共识,在很多国家,因脓毒症用掉的消费占了家庭消费很高的比例^[1]。虽然真正发病率尚不清楚,但众多研究表明,脓毒症及脓毒性休克是导致全球死亡和致残的主要原因之一^[2]。目前在脓毒症机械通气患者的治疗过程中,镇痛镇静剂的使用是其中必备的一种综合治疗手段,镇痛镇静不仅可以减轻患者痛苦、改善患者应激状态,更重要的是可以减轻患者的炎症反应,从而改善其免疫功能^[3]。目前已有研究表明,在脓毒症的治疗过程存在免疫抑制情况,但针对镇痛镇静下脓毒症机械通气患者免疫力影响的研究目前较少,我们通过观察机械通气脓毒症患者应用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静前后免疫功能及细胞因子水平的变化,以期优化舒芬太尼联合咪达唑仑的镇静方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月我院 98 例机械通气脓毒症患者作为研究对象,采用随机数字表法将 98 例入选患者分为观察组(舒芬太尼联合咪达唑仑镇静组)和对照组(咪达唑仑镇静组),每组 49 例,两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有患者及家属均同意参加本研究并签署研究知情同意书。本研究经我院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018 年)》诊断标准^[1];②预计在重症监护室存活时间 >72 h;③气管插管肺保护性机械通气。排除标准:①长期大剂量使用糖皮质激素或

免疫抑制剂者;②合并胸腺瘤及格林巴利综合征等免疫性疾病者;③合并恶性肿瘤并长期使用抗肿瘤类药物者;④合并严重血液病及尿毒症者;⑤合并严重慢性心脏及肺部基础疾病者;⑥合并严重颅脑损伤及精神障碍者;⑦围产期或哺乳期妇女;⑧年龄 <18 岁者;⑨不能完成本研究者;⑩资料不完整者。

1.2 治疗方法

两组患者均行经口气管插管机械通气进行小潮气量肺保护性治疗,观察组采用舒芬太尼联合咪达唑仑进行镇痛镇静,对照组单独采用咪达唑仑进行镇静。舒芬太尼经微量注射泵持续注入,速度为 $0.1 \sim 0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,咪达唑仑亦经微量注射泵持续注入,速度为 $0.04 \sim 0.20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。镇静目标均为:白天 Ramsay 镇静评分 2~3 分,夜间评分 3~4 分,两组均给予早期(1 h 内)经验性抗生素抗感染,液体复苏、维持水电解平衡、纠正酸碱失衡;保护重要脏器功能及多参数监护仪监测患者的生命体征;有休克或组织低灌注者,液体复苏后血压未回升到目标值者适时使用血管活性药物治疗。

1.3 样本采集

采集所有患者镇静前后清晨空腹静脉外周血 3 mL,加入肝素抗凝管中保存,进行后续检测项目。

1.4 评价指标

记录两组患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO_2)、Ramsay 镇静评分。

所有患者外周血中 WBC、PCT 等相关指标采用全自动生化分析仪检测;外周血中 T 淋巴细胞亚群水平,包括 CD4^+ 、 CD8^+ 及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 采用 BD 流式细胞术检测;血清中 C 反应蛋白(CRP)水平、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-10 、 IL-1 、 IL-6 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。皮质醇(COR)水平采用 RIA 法检测。

表 1 两组患者一般临床资料比较

指标	观察组(49 例)	对照组(49 例)	t/χ^2	P
性别/例			0.169	0.837
男	30	28		
女	19	21		
年龄/岁	56.42 ± 10.31	57.34 ± 9.53	0.459	0.647
体重/kg	61.51 ± 8.72	60.30 ± 9.81	0.645	0.520
APACHE II 评分/分	24.32 ± 3.11	23.51 ± 4.27	1.073	0.286
SOFA 评分/分	3.94 ± 0.93	4.11 ± 0.71	1.017	0.312

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学指标及镇静评分比较

镇静后 2 h 观察组 SpO_2 、Ramsay 镇静评分优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组 MAP、HR 进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者不同时间点 TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IL-10 水平比较

镇静后 24 h 两组 TNF- α 、IL-1、IL-6 较镇静前有所升高,但镇静后 72 h 两组 TNF- α 、IL-1、IL-6 较镇静后 24 h 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 IL-10 在镇静后 24 h、72 h 逐渐下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。镇静后 24 h 观察组 TNF- α 、IL-10 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);镇静后 72 h 观察组 TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IL-10 均较对照组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者血流动力学指标及镇静评分比较

指标	观察组(49 例)	对照组(49 例)	t	P
MAP/mmHg				
镇静前	73.12±3.11	72.91±4.13	0.284	0.777
镇静后 2 h	67.97±5.73	68.84±4.93	0.806	0.422
HR/(次·min ⁻¹)				
镇静前	121.94±11.77	123.17±10.69	0.542	0.589
镇静后 2 h	81.44±7.52	83.02±8.27	0.989	0.325
SpO ₂ /%				
镇静前	85.88±4.37	86.43±3.97	0.652	0.516
镇静后 2 h	96.81±2.10	91.11±4.21	8.481	<0.001
Ramsay 镇静评分/分				
镇静前	1.21±0.43	1.24±0.39	0.362	0.718
镇静后 2 h	3.42±0.53	2.21±0.34	13.451	<0.001

注:1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 两组患者不同时间点 TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IL-10 水平比较

指标	观察组(49 例)	对照组(49 例)	t	P
TNF- α /(ng·L ⁻¹)				
镇静前	163.24±22.67	162.47±20.89	0.052	0.958
镇静后 24 h	190.49±24.17 ¹⁾	253.94±25.77 ¹⁾	12.571	<0.001
镇静后 72 h	171.08±20.33 ¹⁾²⁾	223.34±28.67 ¹⁾²⁾	10.389	<0.001
IL-1/(ng·L ⁻¹)				
镇静前	64.53±11.06	62.73±13.37	0.726	0.470
镇静后 24 h	111.72±16.74 ¹⁾	116.71±18.74 ¹⁾	1.390	0.168
镇静后 72 h	71.87±16.46 ¹⁾²⁾	97.43±17.99 ¹⁾²⁾	7.338	<0.001
IL-6/(ng·L ⁻¹)				
镇静前	141.07±24.32	143.31±22.09	0.477	0.634
镇静后 24 h	189.65±31.54 ¹⁾	190.44±28.47 ¹⁾	0.130	0.897
镇静后 72 h	143.71±17.92 ²⁾	171.98±21.34 ¹⁾²⁾	7.101	<0.001
IL-10/(μ g·L ⁻¹)				
镇静前	66.47±10.43	67.39±11.39	0.417	0.678
镇静后 24 h	52.33±8.03 ¹⁾	61.53±7.91 ¹⁾	5.713	<0.001
镇静后 72 h	36.41±3.29 ¹⁾²⁾	54.73±5.14 ¹⁾²⁾	21.013	<0.001

与同组同指标镇静前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与同组同指标镇静后 24 h 比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者不同时间点 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 COR 比较

两组镇静后 24 h 和 72 h 的 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 镇静后 24 h 观察组 CD4⁺、CD8⁺ 水平优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 镇静

后 72 h 观察组 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平均较对照组明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者 COR 在镇静后 24 h 均高于镇静前, 但镇静后 72 h 明显低于镇静后 24 h, 观察组 COR 水平在镇静后 24 h、72 h 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不同时间点 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 COR 比较

指标	观察组(49 例)	对照组(49 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
$\bar{X} \pm S$				
CD4 ⁺ /%				
镇静前	25.91 ± 0.79	26.07 ± 0.81	0.990	0.325
镇静后 24 h	35.28 ± 3.21 ¹⁾	30.97 ± 2.34 ¹⁾	7.595	<0.001
镇静后 72 h	42.72 ± 4.26 ¹⁾²⁾	37.17 ± 4.16 ¹⁾²⁾	6.525	<0.001
CD8 ⁺ /%				
镇静前	24.23 ± 0.97	23.99 ± 1.01	1.200	0.233
镇静后 24 h	31.03 ± 1.45 ¹⁾	27.33 ± 1.23 ¹⁾	13.621	<0.001
镇静后 72 h	37.18 ± 1.49 ¹⁾²⁾	31.28 ± 1.53 ¹⁾²⁾	19.338	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
镇静前	1.61 ± 0.24	1.62 ± 0.21	0.220	0.827
镇静后 24 h	1.81 ± 0.32 ¹⁾	1.76 ± 0.23 ¹⁾	0.888	0.377
镇静后 72 h	2.23 ± 0.14 ¹⁾²⁾	1.82 ± 0.20 ¹⁾²⁾	11.756	<0.001
COR/(nmol · L ⁻¹)				
镇静前	188.32 ± 13.92	187.23 ± 14.38	0.338	0.736
镇静后 24 h	231.27 ± 17.44 ¹⁾	321.37 ± 16.23 ¹⁾	26.474	<0.001
镇静后 72 h	197.91 ± 13.94 ¹⁾²⁾	274.39 ± 17.37 ¹⁾²⁾	24.037	<0.001

与同组同指标镇静前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与同组同指标镇静后 24 h 比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒症及脓毒性休克患者通常会 出现心血管和呼吸系统的损害、中枢神经系统功能紊乱。拯救脓毒症运动:2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南指出,肺保护通气策略是脓毒症并发 ARDS 患者有效治疗措施,同时建议在脓症患者启动机械通气进行呼吸支持时应合理使用程序化镇痛镇静方案^[4]。临床上严重的脓毒症常常会导致急性呼吸窘迫,需要呼吸机的支持治疗。适当的镇痛镇静通常是需要气管插管或其他侵入性干预的脓毒症及脓毒性休克患者减轻压力和焦虑的必要条件^[5]。在脓毒症机械通气患者治疗过程中,镇痛镇静治疗已成为广泛应用的治疗手段之一^[6]。为了降低病死率,器官功能的支持治疗的地位在重症监护室(ICU)中得到了大大的提高。当机体受到外界的刺激时,神经-内分泌-免疫调节系统也被激活,机体启动保护性反应以对抗受影响组织的氧化和代谢应激^[7]。一般来说,短暂而轻微的刺激不会导致机体长时间的应激反应,或者在短时间内可恢复。而脓毒症的发病原因之一则是因为长期而严重的外界刺激并引起干扰机体功能紊乱的细胞

应激^[8]。

有大量研究表明,脓毒症患者 在病原菌入侵机体的早期阶段就可出现免疫功能紊乱。也有研究表明,连续而适度有效的镇静有助于生理平衡的恢复,在合理控制镇痛镇静药物的不良反应下,可改善脓毒症机械通气患者的预后及提高治愈率,提示镇痛镇静治疗可能改善脓毒症机械通气患者的免疫功能^[9]。CD4⁺细胞是人体免疫系统合成和产生的一种对入侵机体病原体具有较强杀伤或辅助杀伤作用的免疫细胞,在人体免疫系统对入侵病原菌杀伤中有着举足轻重的作用,CD4⁺细胞数量多少和人体免疫功能的强弱息息相关。众所周知,CD4⁺细胞是人类免疫缺陷病毒攻击人体免疫系统的靶点,其数量下降是艾滋病患者免疫系统遭受损害最客观的指标之一^[10]。同样在脓毒症机械通气患者中,CD4⁺细胞计数百分比亦可直接反映人体免疫功能,当病原菌入侵人体后,免疫系统的巨噬细胞首先作出反应并对入侵的病原菌进行吞噬,随后释放出入侵病原菌的抗原信息并将其传递给 CD4⁺细胞,抗原信息在传递过程中促使免疫系统分泌相应的抗体,这些抗体可以黏附在相对应的病

原菌的表面上,巨噬细胞迅速识别表面黏附有抗体的病原菌并进行捕获并吞噬^[11]。而当 CD4⁺ 细胞出现大量破坏,则直接中断了免疫反应链条的完整性,从而免疫功能出现紊乱^[12]。CD8⁺ 细胞是一种对入侵人体病原菌具有直接杀伤效果的免疫细胞,主要职责是杀伤和清除被病原菌感染的靶细胞,因此它在众多 T 淋巴细胞亚群中有着屠宰者的称号,在清除被病原菌感染的靶细胞及肿瘤细胞中起到极为关键的作用^[13]。CD8⁺ 细胞之所以有这么强劲的杀伤力和它的表面分子 MHC I 有关,表面分子 MHC I 与 CD4⁺ 细胞等免疫细胞的表面分子 MHC II 有很强的亲和力,两者相结合后可有效识别黏附在其他免疫细胞表面的抗原物质并对其进行高效杀伤及清除,血液中 CD8⁺ 细胞水平的异常波动可能直接导致免疫功能紊乱。正常人 CD4⁺ / CD8⁺ 细胞比值在 1.4~2.0 之间,若其比值超出这个范围表明体内的免疫功能紊乱^[14]。在本次研究中,给予镇静治疗后 24 h 和 72 h,两组患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 水平均明显上升,表明镇静之后患者的免疫力明显提高,有利于杀伤入侵人体的病原菌。观察组 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 分别在镇静治疗后 24 h 和 72 h 高于对照组,表明机械通气患者采用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静更能提高机体免疫力从而促进靶细胞的有效清除。

脓毒症是各种炎性因子爆发性释放并相互作用,抗炎反应及促炎反应同时进行,有研究显示镇痛镇静下脓毒症机械通气患者综合治疗过程中各炎症细胞因子的释放有所抑制,免疫功能亦有所变化^[15]。炎性细胞因子及炎症介质在脓毒症的发生发展以及转归过程中有着举足轻重的作用,它可促进相关抗炎性因子大量合成和分泌,导致炎症反应不断升级^[16]。有研究发现,IL-1、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子在脓毒症促炎-抗炎反应中扮演着相当重要的角色,这些炎症细胞因子水平的上下波动与脓毒症的临床预后和疾病严重程度息息相关^[2]。因此,抑制细胞因子的合成和分泌在脓毒症患者临床治疗过程中具有极为重要的意义。有研究表明,机械通气脓毒症患者采用舒芬太尼联合咪达唑仑镇痛镇静不仅获得意想不到的临床效果,还能下调交感神经兴奋性,从而抑制儿茶酚胺的合成和释放,有效地控制机体的炎症反应和免疫应答,有利于脓毒症患者组织器官的修复和保护^[17-18]。本次研究发现两组患者 COR 在镇静后 24 h 均高于镇静前,镇静后 72 h 明显低于镇静后 24 h,表明机械通气脓毒症及脓毒性休克患者存在着强烈的应激反应,且有可能随着病情的进展而进一步增强,需要一个强大有效的镇静过程才能降低患者的应激反应。观察组 COR 在镇静后 24 h、72 h 明显低于对照组,表明对机械通气脓毒症及脓毒性休克患者采用

舒芬太尼联合咪达唑仑更能有效地降低机体的应激反应,对组织器官有较好的保护作用。同时研究发现,患者在炎症反应方面的表现和应激反应亦有着类似的过程,镇静后 24 h 两组 TNF- α 、IL-1、IL-6 较镇静前有所升高,镇静治疗后 72 h,两组患者炎症细胞因子包括 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10 在内的水平均低于镇静后 24 h,表明机械通气脓毒症及脓毒性休克患者存在级联放大的炎症反应,需要持续镇静才能有效遏制患者炎症反应的扩大。在组间比较中,镇静后 72 h 这些炎症细胞因子在观察组的水平明显低于对照组,表明应用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静的患者炎症反应水平在治疗 72 h 后较单独应用咪达唑仑下降更为明显。在临床治疗效果方面观察发现,镇静治疗后 2 h,观察组血流动力学指标 SpO₂ 以及镇静深度指标 Ramsay 镇静评分均明显优于对照组,与此同时,MAP 和 HR 这两个关键血流动力学指标在组间比较中无优劣之分,表明机械通气脓毒症患者采用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静临床效果较单独使用咪达唑仑具有较大的优越性,且两药合用没有增加血流动力学不良反应的风险。

综上所述,机械通气脓毒症患者存在严重的外界刺激、免疫功能紊乱及炎症反应失控,舒芬太尼联合咪达唑仑镇静能更好地降低应激反应水平,调整免疫功能及减轻炎症反应强度,临床效果均优于单独使用咪达唑仑,且不增加不良反应,是机械通气脓毒症患者比较良好的镇静方案,值得临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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,中国人民解放军总医院第一附属医院创伤研究中心,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.
- [2] 赵千文,吴海华,谢玉萍.舒芬太尼联合咪达唑仑对机械通气脓毒症患者镇静效果及炎性因子的影响[J].临床肺科杂志,2019,24(8):1446-1449,1469.
- [3] 侯静静,徐慕娟,黄俊城,等.黄芪注射液治疗脓毒症患者前后免疫细胞及细胞因子水平变化[J].辽宁中医杂志,2018,45(9):1876-1878.
- [4] 齐文旗,张斌,郑忠骏,等.拯救脓毒症运动:2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J].中华急诊医学杂志,2021,11(30):1300-1304.
- [5] 陈小花.镇痛镇静下脓毒症机械通气患者血清 CD4⁺ / CD8⁺ 的变化[D].湖南:南华大学,2018.
- [6] 欧寿六,何茹,杨元立,等.镇静唤醒结合早期活动指导在 ICU 机械通气患者中的效果及对机体免疫功能的影响[J].护理实践与研究,2020,17(9):46-47.
- [7] 陈玉妹,林卉丽.咪达唑仑联合枸橼酸舒芬太尼注射液用于 ICU 镇静镇痛治疗中的效果[J].临床合理用

药,2020,13(12):68-70.

[8] 王颖,朱浩,顾维立,等.早期目标导向镇静与标准镇静对重症机械通气患者预后及出科后心理状况的比较[J].临床急诊杂志,2018,19(5):294-298.

[9] 姜莉,咪达唑仑与芬太尼在小儿机械通气中的镇静效果[J].中国继续医学教育,2018,10(11):64-66.

[10] 肖骏,李德科.舒芬太尼联合咪达唑仑对颅脑损伤患者的镇静镇痛效果及安全性分析[J].解放军医药杂志,2018,30(3):66-69.

[11] 肖文,姚园场.枸橼酸芬太尼联合咪达唑仑对 ICU 重症脓毒症患者镇痛镇静的效果[J].临床医学,2020,40(9):97-99.

[12] 卫夏迪,刘虹,李福东,等.脓毒症 T 淋巴细胞的研究进展[J].中华危重症医学杂志(电子版),2021,14(4):327-330.

[13] 张思也,侯黎,钟燕军,等.脓毒症 T 淋巴细胞亚群免疫监测的研究进展[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2021,7(1):48-54.

[14] 郭伟,李平,陈翠,等.脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展[J].临床急诊杂志,2020,21(9):758-762.

[15] 钟坚,张伟,陈丹,等.抗炎及免疫调理治疗对脓毒症患者 T 淋巴细胞及细胞因子的影响[J].中国实用医药,2021,16(24):144-147.

[16] 张义堂,王中晓,张伟东,等.脓毒症休克患儿血清炎症因子表达水平及与免疫功能和转归的相关性[J].热带医学杂志,2021,21(11):1409-1416.

[17] 姜莉,咪达唑仑与芬太尼在小儿机械通气中的镇静效果[J].中国继续医学教育,2018,10(11):64-66.

[18] 黄鑫波,刘端绘,莫旻龙,等.脓毒症患者 T 淋巴细胞亚群水平与炎症状态动态变化的关系及对预后的影响[J].广西医学,2021,43(23):2779-2784.

(收稿日期:2022-04-13)

(上接第 580 页)

[16] Genç F, Peker EGG. Does Short-Term and Low-Dose N-Acetylcysteine Affect Oxidative Stress and Inflammation in The Liver Tissues of Diabetic Rats? [J]. Biol Res Nurs, 2021, 23(4): 568-574.

[17] 刘连杰,杜然,王心妹,等.经纤维支气管镜灌洗联合乙酰半胱氨酸治疗重症肺炎患儿的效果及对细胞间黏附分子 1 和肾上腺髓质素水平的影响[J].中国医药,2021,16(6):845-848.

[18] 吴琳琳,黄晗,沈照波,等.儿童闭塞性细支气管炎支气管肺泡灌洗液基质金属蛋白酶 9、抗菌肽 37、中性粒细胞与气道炎症程度的关系[J].安徽医药,2021,25(3):520-523.

[19] Levy BD, Abdulnour RE, Tavares A, et al. Cysteinyl maresins regulate the proinflammatory lung actions of cysteinyl leukotrienes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(1): 335-344.

[20] 司永华,王美玲,高阳,等.呼吸道合胞病毒致毛细支气管炎患儿血清白细胞介素-18、白细胞介素-33 和呼出气一氧化氮水平变化的研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(3):225-230.

[21] 徐梦,卢瑞萍,朱丽,等.外周血单核细胞中 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 及 IL-18 表达水平与重症肺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1110-1114, 1120.

[22] 邹娜娜,张志颖,周俊,等.支气管哮喘合并支原体感染患儿 IL-32 和 CYSLTS 及 CD25 与哮喘发作的相关性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(19):3026-3030.

[23] Inamoto Y, Martin PJ, Onstad LE, et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(9): 759-759.

[24] 康平,孙晓敏,赵少聪,等.基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂 1 在呼吸道合胞病毒毛细支气管炎进展为哮喘中的意义[J].实用医学杂志,2020,36(22):3135-3139.

(收稿日期:2022-03-07)