

潜隐性弓形虫感染通过激活 TLR-4 加重老年脓毒症患者凝血功能和肾功能损伤*

沈丽娟¹ 周永华² 吴锡平¹ 戴红红¹ 邢清敏¹

[摘要] 目的:观察潜隐性弓形虫感染对老年脓毒症患者凝血功能和肾功能的影响,并探讨其可能的机制。方法:收集 2015 年 1 月—2019 年 12 月入住无锡市中医医院重症医学科的 92 例老年脓毒症患者,根据弓形虫血清学 IgG 抗体是否阳性分为弓形虫阳性组(21 例)和弓形虫阴性组(71 例)。记录入院时 APACHE II 评分、SOFA 评分。观察两组患者血小板计数、凝血功能(PT、APTT、纤维蛋白原)、肾功能水平、休克的发生率及 28 d 病死率情况。检测两组患者血清炎症细胞因子(TLR-4、TNF- α 、IL-6),分析炎症细胞因子与凝血功能、肾功能的相关性。**结果:**弓形虫阳性组入院时 APACHE II 评分、SOFA 评分高于弓形虫阴性组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);弓形虫阳性组感染性休克发生率[85.7% (18/21) vs. 63.4% (45/71)]及 28 d 病死率明显升高[57.1% (12/21) vs. 28.2% (20/71)]。弓形虫阳性组的脓毒症患者血小板计数较弓形虫阴性组低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);弓形虫阳性组 PT、APTT 水平与阴性组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);弓形虫阳性组纤维蛋白原水平较阴性组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);弓形虫阳性组血肌酐水平较阴性组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);血肌酐水平与血小板计数呈负相关($r = -0.3447, P = 0.0008$)、与纤维蛋白原水平呈正相关($r = 0.2309, P = 0.0268$)。弓形虫阳性组患者炎症细胞因子 TLR-4、TNF- α 、IL-6 水平较弓形虫阴性组明显升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。进一步分析发现血清 TLR-4 水平与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.2721, P = 0.0087$)、与 SOFA 评分亦呈正相关($r = 0.7589, P < 0.01$);血清 TLR-4 水平与纤维蛋白原水平呈正相关($r = 0.2167, P = 0.0038$)、与血肌酐水平呈正相关($r = 0.2280, P = 0.0288$)。**结论:**潜隐性弓形虫感染通过激活 TLR-4,诱导炎症因子过度表达促进有害的全身性炎症反应及凝血功能紊乱,导致老年脓毒症患者肾脏损害及不良预后。

[关键词] 潜隐性弓形虫感染;TLR-4;脓毒症;凝血功能;肾功能

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.002

[中图分类号] R382.5 **[文献标志码]** A

Latent Toxoplasma infection aggravates coagulation and renal dysfunction in elderly patients with sepsis by activating TLR-4

SHEN Lijuan¹ ZHOU Yonghua² WU Xiping¹ DAI Honghong¹ XING Qingmin¹

(¹Department of ICU, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, 214071, China; ²Key Laboratory of National Health Commission on Parasitic Disease Control and Prevention, Jiangsu Provincial Key Laboratory on Parasite and Vector Control Technology, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases)

Corresponding author: WU Xiping, E-mail: wxwpxp8@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of latent Toxoplasma infection on coagulation and renal function in elderly patients with sepsis and explore its possible mechanism. **Methods:** The medical records of patients diagnosed with sepsis in ICU of Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from January 2015 to December 2019 were retrospectively analyzed. Patients were divided into positive group and negative group according to the serological antibody IgG of Toxoplasma gondii. Coagulation, platelet and renal function, incidence of shock and 28 days mortality were observed. The serum inflammatory cytokines (TLR-4, TNF- α , IL-6) and coagulation function (PT, APTT, fibrinogen) of the two groups were detected, and the correlation between inflammatory cytokines and coagulation function and renal function were analyzed. **Results:** A total of 92 elderly patients

*基金项目:无锡市卫健委中青年医疗卫生拔尖人才资助计划(No:BJ2020067);无锡市卫生计生委“无锡市青年医学重点人才”项目(No:QNRC019)

¹无锡市中医医院重症医学科(江苏无锡,214071)

²国家卫生健康委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室 江苏省寄生虫与媒介控制技术重点实验室 江苏省血吸虫病防治研究所

通信作者:吴锡平, E-mail: wxwpxp8@163.com

引用本文:沈丽娟,周永华,吴锡平,等.潜隐性弓形虫感染通过激活 TLR-4 加重老年脓毒症患者凝血功能和肾功能损伤[J].临床急诊杂志,2022,23(9):614-619. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.002.

with sepsis were collected, of which 21 were serologically positive and 71 were serologically negative. The APACHE II score and SOFA score of positive group were higher than those of negative group (all $P < 0.05$). The incidence of septic shock and 28 days mortality were also significantly increased than the patients of negative group (18/21, 85.7% vs. 45/71, 63.4%; 12/21, 57.1% vs. 20/71, 28.2%). The platelet count of positive group had a downward trend than those of negative group, but there was no statistical difference ($P > 0.05$). The PT and APTT levels of the positive group had no difference than the patients of negative group (all $P > 0.05$); the fibrinogen level of the positive group was significantly higher than that of the negative group ($P < 0.05$); The serum creatinine level in patients of positive group was higher than the patients of negative group ($P < 0.05$). There was a negative correlation between serum creatinine level and platelet count ($r = -0.3447$, $P = 0.0008$), and there was a positive correlation between serum creatinine level and fibrinogen ($r = 0.2309$, $P = 0.0268$). The serum inflammatory cytokines such as TLR-4, TNF- α and IL-6 were significantly higher than that of the negative group (all $P < 0.05$). Further analysis showed that, the serum level of TLR-4 was positively correlated with APACHE II score and SOFA score ($r = 0.2721$, $P = 0.0087$; $r = 0.7589$, $P < 0.01$); the serum level of TLR-4 was positively correlated with fibrinogen level ($r = 0.2167$, $P = 0.0038$). **Conclusion:** Latent *Toxoplasma gondii* infection can induce excessive expression of inflammatory factors by activating TLR-4, promote harmful systemic inflammatory response and coagulation dysfunction, and lead to renal damage and poor prognosis in elderly patients with sepsis.

Key words latent *Toxoplasma* infection; TLR-4; sepsis; coagulation function; renal function

脓毒症是宿主对感染的反应失控引起的危及生命的器官功能障碍,是ICU中首位的死亡原因^[1]。大量研究表明^[2-3],炎症因子激活后引发的炎症级联反应是脓毒症发生发展的重要机制。脓毒症患者的全身性炎症反应,可激活凝血系统,引起凝血功能紊乱,而凝血功能紊乱又进一步加剧全身炎症反应,形成恶性循环^[4-5]。而脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发病机制主要与炎症反应、凝血功能紊乱等有关^[6]。

弓形虫感染约占世界人口的1/3,对于免疫力正常人群,弓形虫感染无特异性临床表现,呈潜隐性感染^[7]。潜隐性弓形虫感染时,IFN- γ 、TNF- α 及IL-6等水平上调,IL-10水平下调^[8]。潜隐性弓形虫感染患者在罹患脓毒症后是否会加重病情,目前暂不明晰。本研究通过观察潜隐性弓形虫感染的脓毒症患者的凝血功能和肾功能、休克发生率和28 d病死率,探讨潜隐性弓形虫感染对脓毒症患者凝血功能和肾功能的影响及可能的机制,为脓毒症的治疗提供更多的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年01月—2019年12月入住无锡市中医医院重症医学科的老年脓毒症患者92例,其中男58例,女34例;平均年龄(80.42 \pm 9.40)岁。感染源包括:肺部感染,腹腔感染,坏死性筋膜炎,扁桃体周围脓肿,泌尿性感染,肝脓肿。本研究得到了无锡市中医医院伦理审查委员会的批准(No: 2018011722),患者或其家属签署知情同意书。

1.2 诊断与排除标准

以《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[9]及2016年拯救脓毒症运动:国际脓毒症与感染性休克治疗国际指南^[1]作为本研究的诊断标准。排除标准:①慢性肾功能不全;②6个月内

使用过免疫调节剂;③合并自身免疫系统疾病。

1.3 分组

收集所有患者入院后最初24 h的血液标本,通过间接免疫荧光测定法检测弓形虫血清抗体。根据患者弓形虫血清IgG抗体是否阳性分为弓形虫阳性组和弓形虫阴性组。92例脓毒症患者根据弓形虫血清IgG抗体分为弓形虫阳性组21例,平均年龄(80.54 \pm 9.97)岁;弓形虫阴性组71例,平均年龄(80.05 \pm 7.30)岁。两组在年龄方面差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.4 观察指标

①记录所有患者入院时的一般信息,包括:性别、年龄、感染部位等。②记录患者入院时APACHE II评分、SOFA评分,病程中休克的发生率及28 d病死率。③使用血常规仪器检测血小板计数,使用磁珠法检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原水平。④记录患者肾功能情况(血肌酐值)。⑤记录所有患者白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)水平;使用酶联免疫吸附法(ELISA试剂盒,欣博盛生物科技有限公司)检测Toll样受体-4(toll-like receptors, TLR-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)的水平。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间均数比较采用两样本 t 检验,率之间的差异性检验采用 χ^2 检验,采用Pearson相关分析进行指标的相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疾病严重程度及预后比较

弓形虫阳性组入院时APACHE II评分

[(29.14±8.67)分]高于弓形虫阴性组[(24.37±4.94)分],差异有统计学意义($P<0.05$);弓形虫阳性组入院时 SOFA 评分[(19.05±1.56)分]高于弓形虫阴性组[(10.23±1.85)分],差异有统计学意义($P<0.05$)。

弓形虫阳性组的休克发生率(18/21,85.7%)高于弓形虫阴性组(45/71,63.4%),差异有统计学意义($P<0.05$)。追踪患者 28 d 病死率发现,弓形虫阳性组的病死率(12/21,57.1%)高于弓形虫阴性组(20/71,28.2%),差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

2.2 两组患者凝血功能比较

两组患者血小板计数、血 PT、APTT 和纤维蛋白原水平进行比较,弓形虫阳性组患者血小板计数

较弓形虫阴性组有下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);弓形虫阳性组的 PT 和 APTT 水平与弓形虫阴性组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);弓形虫阳性组的纤维蛋白原水平高于弓形虫阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

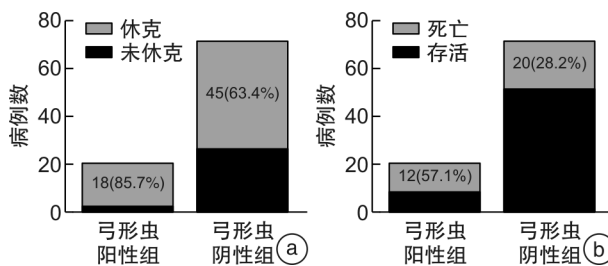


图 1 两组患者休克发生率和 28 d 病死率

表 1 两组患者血小板计数及凝血功能

组别	例数	血小板/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	PT/s	APTT/s	纤维蛋白原/($g \cdot L^{-1}$)
弓形虫阳性组	21	152.80±75.37	15.59±4.85	37.41±11.15	4.74±1.91 ¹⁾
弓形虫阴性组	71	175.00±94.34	15.89±9.56	37.90±12.36	3.85±1.58

与弓形虫阴性组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 两组患者肾功能比较

由于缺乏患者入院前后 6 h 及 12 h 尿量的准确数据,我们通过观察血肌酐值了解患者肾功能情况。弓形虫阳性组的血清肌酐水平[(165.00±124.60) $\mu mol/L$]明显高于弓形虫阴性组[(90.68

±49.46) $\mu mol/L$],差异有统计学意义($P<0.05$)。

我们进一步分析了凝血功能与肌酐水平之间的相关性,发现血小板计数与血肌酐水平呈负相关($r=-0.3447, P=0.0008$);纤维蛋白原水平与肌酐水平呈正相关($r=0.2309, P=0.0268$),见图 2。

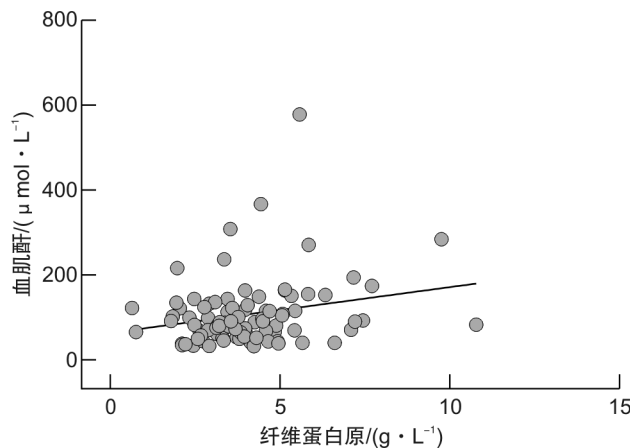
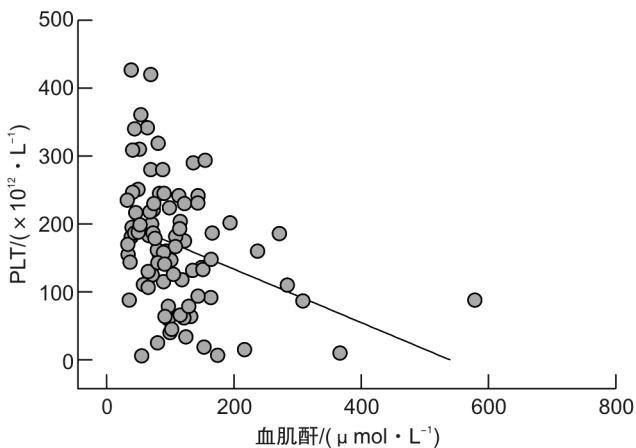


图 2 凝血功能与血肌酐的相关性

2.4 两组患者炎症介质比较

比较分析两组患者白细胞总数、CRP 水平、血清 TLR-4、TNF- α 和 IL-6 水平。弓形虫阳性组的白细胞总数、CRP 水平与弓形虫阴性组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。弓形虫阳性组的 TLR-4、TNF- α 和 IL-6 水平均高于弓形虫阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

进一步分析发现,血清 TLR-4 水平与 A-PACHE II 评分呈正相关($r=0.2721, P=0.0087$),与 SOFA 评分亦呈正相关($r=0.7589, P<0.01$);血清 TLR-4 水平与纤维蛋白原水平呈正相关($r=0.2167, P=0.0038$),与血肌酐水平呈正相关($r=0.2280, p=0.0288$),见图 3。

表 2 两组患者炎症介质

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	白细胞总数/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	CRP/ ($mg \cdot L^{-1}$)	TLR-4/ ($ng \cdot mL^{-1}$)	TNF- α / ($ng \cdot mL^{-1}$)	IL-6/ ($ng \cdot mL^{-1}$)
弓形虫阳性组	21	12.14 \pm 5.73	123.40 \pm 106.3	10.05 \pm 0.96 ¹⁾	531.20 \pm 61.49 ¹⁾	182.80 \pm 15.16 ¹⁾
弓形虫阴性组	71	12.42 \pm 6.89	101.00 \pm 85.82	6.92 \pm 0.79	419.70 \pm 79.53	100.00 \pm 12.98

与弓形虫阴性组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

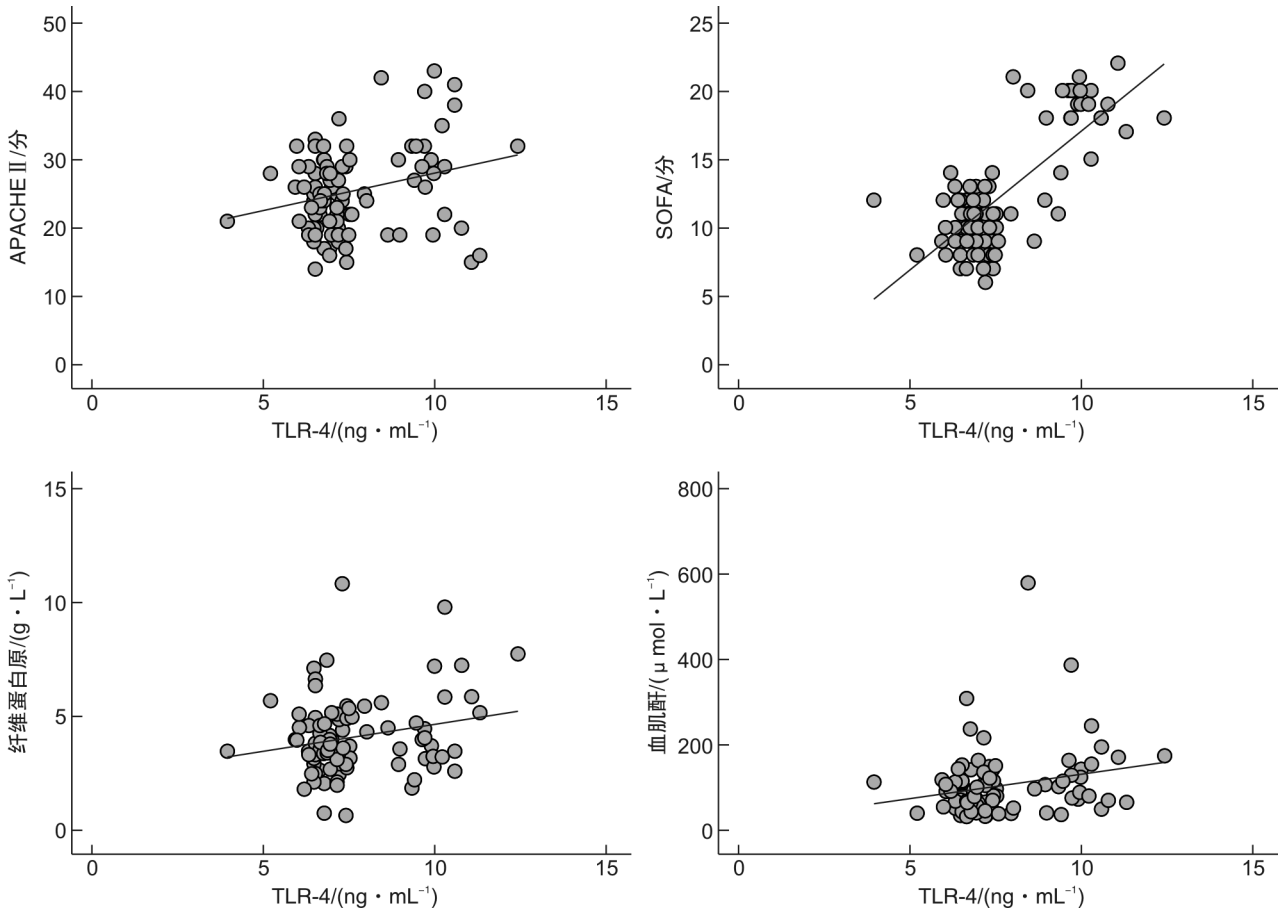


图 3 血清 TLR-4 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分及纤维蛋白原、肌酐水平之间的相关性分析

3 讨论

脓毒症是宿主对感染的免疫反应失调引起的威胁器官功能的综合征^[1]。炎症细胞及细胞因子在脓毒症的发病机制中起着关键作用。病原体进入机体后被模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)识别,巨噬细胞等分泌细胞因子,激活先天免疫系统,对抗病原体^[10]。PRRs 中最典型的的就是 TLRs,其中 TLR-4 在细胞先天免疫系统的启动中起着重要作用。TLR-4 可识别革兰阴性菌胞壁成分脂多糖,激活信号通路,启动 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子,参与炎症反应。这些炎症因子又进一步激活机体的防御系统,两者互为因果,形成炎症瀑布,造成炎症介质持续过度激活,导致失控的全身炎症反应,最终导致多器官功能损伤^[11]。

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是一种专性胞内寄生原虫,可引起人畜共患弓形虫病^[12]。全

世界超过 10 亿人感染弓形虫^[13],弓形虫感染后,宿主先天性免疫和细胞免疫被激活,细胞免疫应答在抗弓形虫感染中发挥着重要作用,以 T 细胞、自然杀伤细胞(NK)、TNF- α 、IFN- γ 和 CD8⁺ 细胞毒淋巴细胞的生成和巨噬细胞的活化为重^[13]。急性感染后,急性期速殖子分化成潜伏的缓殖子形式,留在肌肉和中枢神经系统中,并且对免疫清除具有抵抗力,从而导致终身隐性感染^[14]。大量研究证实,弓形虫隐性感染时,TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等水平上调^[8]。本研究亦证实,弓形虫抗体阳性的患者血清 TLR-4、TNF- α 和 IL-6 水平明显高于阴性患者。这提示弓形虫感染诱导的炎症在慢性期持续存在。

潜隐性弓形虫感染的患者存在持续的炎症反应,当此类患者罹患全身炎症反应剧烈的脓毒症时,是否会加剧脓毒症患者的炎症反应从而加重患者病情呢?我们对两组患者 APACHE II 评分、

SOFA 评分、凝血功能、肾功能、休克发生率和 28 d 病死率进行了比较,发现弓形虫阳性组患者血小板计数较阴性组有下降趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);弓形虫阳性组的纤维蛋白原水平、肌酐水平、APACHE II 评分、SOFA 评分、休克发生率和 28 d 病死率均明显高于阴性患者。提示潜在性弓形虫感染的脓毒症患者预后更差,脏器损伤风险更高。

凝血功能障碍是脓毒症的常见并发症,与患者不良预后密切相关^[15]。研究证实,脓毒症表现为不同程度的凝血功能紊乱,如 APTT 和 PT 的延长,纤维蛋白原增多,血小板下降等,更甚者发展为弥散性凝血功能障碍 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[16]。脓毒症患者的全身性炎症反应可激活凝血系统,导致血小板下降、纤维蛋白产生增加,降解减少,引起凝血功能紊乱,而凝血功能紊乱又进一步加剧全身炎症反应,形成恶性循环^[4-5]。血小板是炎症反应和凝血之间复杂关系的关键点,血小板下降是脓毒症死亡的独立危险因素^[17]。TLR-4 是脓毒症炎症反应的关键炎症因子,阻断 TLR-4 信号转导通路,可调节炎症免疫反应,抑制炎症介质的表达,提高脓毒症患者的生存率^[18]。除了各种免疫细胞表面表达 TLR-4 外,血小板亦可表达 TLR-4^[19]。研究发现,脓毒症血小板减少依赖于 TLR-4 的存在^[19]。本研究显示,弓形虫阳性脓毒症患者的血小板水平有下降趋势;纤维蛋白原水平高于阴性患者,TLR-4 水平高于阴性患者,且 TLR-4 水平与纤维蛋白原呈正相关关系,提示 TLR-4 是脓毒症凝血功能障碍的关键因子。

脓毒症是导致患者发生 AKI 的重要原因^[20]。脓毒症 AKI 的发病机制主要与肾脏血流动力学改变、炎症反应、凝血功能紊乱等有关^[6]。研究发现,TLR-4 介导的炎症反应参与了脓毒症 AKI 的发生发展^[21]。TLR-4 能够通过核因子- κ B (NF- κ B) 途径激活促炎细胞因子 (TNF- α , IL-1 β 和 IL-6) 的表达^[21]。TNF- α 是 TLR-4 炎症信号通路激活后启动众多炎症细胞因子的重要因子,在脓毒症炎症反应过程中发挥重要作用,同时也能促进黏附因子表达,增强黏附因子与内皮细胞的黏附作用,进一步放大炎症反应,促进 IL-1、IL-6 及 IL-8 等产生,导致炎症迅速扩散,最终造成肾脏细胞功能障碍,引发 AKI^[22]。另外,内毒素可以直接作用于肾小管上皮细胞和肾脏内皮细胞,激活 TLR,直接造成肾小管损伤。上述炎性细胞因子通过介导微血管舒缩功能紊乱、内皮细胞功能紊乱引起肾脏低灌注、肾血流异常分布、肾小球毛细血管微血栓形成以及肾组织炎症细胞浸润,从而引起肾小管及肾小球功能障碍,导致 AKI。

凝血功能紊乱与脓毒症 AKI 密切相关,我们

发现血小板计数与血肌酐水平呈负相关,纤维蛋白原水平与肌酐水平呈正相关,提示血小板的下降及纤维蛋白原的增加进一步加重了肾损伤。有研究发现,炎症细胞因子的过度释放激活凝血因子 VII,触发一系列凝血反应,最终导致纤维蛋白酶原被激活形成大量纤维蛋白堆积在肾小球毛细血管管腔^[23]。纤维蛋白的大量堆积导致肾脏血流变差、肾小球滤过率下降继而发生 AKI。

本研究结果显示,阳性患者的血清 TLR-4、TNF- α 和 IL-6 水平高于阴性患者,同时 TLR-4 与肌酐水平呈正相关。提示潜在性弓形虫感染患者存在炎症持续状态可以影响脓毒症患者肾功能,并与 TLR-4 介导的炎症反应及凝血功能紊乱密切相关。

综上所述,潜在性弓形虫感染期患者罹患脓毒症后凝血功能紊乱、肾功能损伤和休克的发生率高,预后差。其机制可能与 TLR-4 介导的炎症细胞因子的过度激活有关。关注脓毒症患者的患病前状态,可更好的判断预后,也为寻找有效药物作用靶点,降低脓毒症患者病死率,改善预后提供更多的理论基础。

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] Tu H, Lai X, Li J, et al. Interleukin-26 is overexpressed in human sepsis and contributes to inflammation, organ injury, and mortality in murine sepsis [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 290.
- [3] He F, Zhang C, Huang Q. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of sepsis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(32): e16470.
- [4] Popescu NI, Silasi R, Keshari RS, et al. Peptidoglycan induces disseminated intravascular coagulation in baboons through activation of both coagulation pathways [J]. Blood, 2018, 132(8): 849-860.
- [5] Busch D, Kapoor A, Rademann P, et al. Delayed activation of PPAR- β/δ improves long-term survival in mouse sepsis: effects on organ inflammation and coagulation [J]. Innate Immun, 2018, 24(4): 262-273.
- [6] 张志雄, 姜南, 赵忠岩, 等. 脓毒症所致急性肾损伤的发病机制研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23 (10): 1853-1857.
- [7] Fox BA, Guevara RB, Rommereim LM, et al. Toxoplasma gondii Parasitophorous Vacuole Membrane-Associated Dense Granule Proteins Orchestrate Chronic Infection and GRA12 Underpins Resistance to

- Host Gamma Interferon [J]. *mBio*, 2019, 10 (4): e00589-19.
- [8] Souza MC, Fonseca DM, Kanashiro A, et al. Chronic *Toxoplasma gondii* Infection Exacerbates Secondary Polymicrobial Sepsis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017,7:116.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (6):557-581.
- [10] 刁一芮,丁奇,史渊源. 模式识别受体 PRRs 在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制中的作用研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(2):227-233.
- [11] Jekarl DW, Kim KS, Lee S, et al. Cytokine and molecular networks in sepsis cases: a network biology approach[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2018, 29(3):103-111.
- [12] Alhusseiny SM, Saleh NE, El-Zayady WM, et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and coronary atherosclerosis[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2021, 115(10):1190-1197.
- [13] Wang AW, Avramopoulos D, Lori A, et al. Genome-wide association study in two populations to determine genetic variants associated with *Toxoplasma gondii* infection and relationship to schizophrenia risk [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92:133-147.
- [14] Bhadra R, Gigley JP, Khan IA. The CD8 T-cell road to immunotherapy of toxoplasmosis[J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(6):789-801.
- [15] 郭晓芳,梁培,尤勇,等. 腹腔感染相关脓毒症患者凝血功能障碍发病及危险因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(4):260-264.
- [16] 周醒,谢剑锋,杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(2):224-228.
- [17] 李晋,王燕,曾亚薇,等. 脓毒症相关凝血功能紊乱与免疫反应相关机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12):1519-1523.
- [18] Anderberg SB, Luther T, Frithiof R. Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3):573-588.
- [19] Andonengi G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4[J]. *Blood*, 2005, 106(7):2417-2423.
- [20] 蒋伟,郑瑞强. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1):105-109.
- [21] Jin YH, Li ZT, Chen H, et al. Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- κ B/iNOS signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):5020-5025.
- [22] Yu Y, Li M, Su N, et al. Honokiol protects against renal ischemia/reperfusion injury via the suppression of oxidative stress, iNOS, inflammation and STAT3 in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2):1353-1360.
- [23] Klenzack J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney[J]. *Crit Care Clin*, 2005, 21(2):211-222.

(收稿日期:2022-06-16)

(本文编辑:张蓉)

新书推荐 | 《急诊抗感染治疗指导手册》顺利出版

急性感染性疾病是急诊科最常见的疾病之一,涉及各个系统,如中枢神经系统感染、呼吸系统感染、消化系统感染、泌尿生殖系统感染,甚至是全身感染如脓毒症等。

近几年来,感染成为急诊患者就诊的主要病因之一。随着国家不断推进抗生素的规范使用,急诊抗感染现状已有较大改观。但重症感染病死率居高不下和细菌耐药性不断增长的严峻现状,对急诊医师的抗感染治疗整体能力和水平又提出了新挑战。因此抗感染治疗亟需更加科学化、规范化。

在这样的背景下,由郭伟教授、张国强教授、赵志刚教授担任主编,急诊医学领域、药学领域、微生物和抗感染领域的多位专家共同编写的《急诊抗感染治疗指导手册》,历时两年最终面世。

内容简介:

《急诊抗感染治疗指导手册》汇集急诊科、感染科、药学及微生物学等多学科专家,于 2020 年共同

启动《急诊抗感染治疗指导手册》一书的编著,经过多次工作会议,确定了整体框架和编著内容;结合国内外最新的研究进展和相关指南共识,经广泛征求意见和反复讨论编写而成。本书分为七章,从药理学、微生物学、急性感染性疾病以及多重耐药菌感染的治疗等全方位展开介绍,并附有八个内容详实的附表。本书立足急诊科常见急性感染性疾病,聚焦经验性抗感染治疗,力求简洁实用,希望能够成为急诊科医生的好助手,这是编者共同的希冀和期盼!

