

ICU 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征风险早期危险因素分析及预测

袁成¹ 邓晰明¹ 徐阳¹ 牛凯旋¹

[摘要] 目的:探讨重症医学科(intensive care unit,ICU)滞留患者发生持续炎症-免疫-代谢综合征(persistent inflammatory-immunosuppression-catabolic syndrome,PICS)的早期危险因素并构建预测模型。方法:回顾性分析 2021 年 7 月—2022 年 7 月蚌埠医学院第一附属医院 ICU 收治的住院时间 ≥ 14 d 患者(共计 242 例)的临床资料。根据是否发生 PICS 分为 PICS 组(107 例)和非 PICS 组(135 例)进行组间比较。再按照 4 : 1 比例,随机将 242 例患者分为模型建立组(194 例)和模型验证组(48 例),通过分析模型建立组的临床数据指标,构建 PICS 的早期预测模型。结果:纳入分析的 242 例患者中,PICS 发生率为 44.21%。对模型建立组数据进行单因素分析显示:年龄、手术、血小板计数、总胆红素、肌酐、C-反应蛋白、前白蛋白、高密度脂蛋白与 PICS 的发生有关($P < 0.05$)。筛选患者入院初期即可获得的危险因素并经二元 logistic 回归分析显示年龄、手术、肌酐、总胆红素、血小板为 PICS 发生的独立危险因素($P < 0.05$),依据早期数据构建 ICU 滞留患者发生 PICS 的列线图预测模型,并对预测模型进行评估,模型建立组与验证组的曲线下面积分别为:0.756(95%CI:0.588~0.824)、0.780(95%CI:0.650~0.910)。结论:年龄、手术、肌酐、总胆红素和血小板计数是急危重症患者早期即可获得的危险因素指标,基于此构建的 PICS 风险预测模型有着良好的区分度及校准度,可以有效评估急危重症患者 PICS 发病风险,为重症患者的治疗提供参考意见。

[关键词] 重症医学科;持续炎症免疫抑制分解代谢综合征;危险因素;列线图模型

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.12.03

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Early risk factor analysis and prediction of the risk of persistent inflammatory-immunosuppressive-catabolic syndrome in the ICU

YUAN Cheng DENG Ximing XU Yang NIU Kaixuan

(Department of Intensive Care Unit, the First Afiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China)

Corresponding author: NIU Kaixuan, E-mail: 208311685@qq.com

Abstract Objective: To explore the early risk factors of persistent inflammatory-immunosuppression-catabolic syndrome(PICS) in stranded patients in intensive care unit(ICU) and construct a prediction model. **Methods:** Clinical data of 242 patients(in total) admitted to the ICU of a large tertiary Class A hospital from July 1, 2021 to July 31, 2022 was retrospectively analyzed. They were divided into PICS group and non-PICS groups according to whether PICS had occurred. According to the ratio of 4 : 1, 242 patients were randomly divided into model building group($n=194$) and model verification group($n=48$). By analyzing the clinical data indicators of the model building group, construct the early prediction model of PICS was constructed. **Results:** The 242 patients included in the analysis were divided into the PICS group(107 patients) and in the non-PICS group(135 patients), and the incidence of PICS was 44.21%. Univariate analysis to the data of the model building group showed that age, surgery, platelet, total bilirubin, creatinine, C-reactive protein, pro-albumin, and high-density lipoprotein were related with the occurrence of PICS($P < 0.05$). Screen those risk factors that could be obtained at early admission period. Binary Logistic regression analysis showed that, age, surgery, creatinine, total bilirubin, and platelets were independent risk factors for PICS($P < 0.05$). Constructed the nomogram prediction model of PICS in ICU retention patients based on early data, and evaluated the prediction model. AUC of the model building group and the model verification group were 0.756(95%CI: 0.588—0.824), 0.780(95%CI: 0.650—0.910), respectively. **Conclusion:** Age, surgery, creatinine value, total bilirubin and platelet are risk factors that can be obtained in the early stage in patients with critical diseases. The PICS risk prediction model constructed based on this has good differentiation and calibration, which can effectively assess the risk of PICS in acute and critical patients and pro-

¹蚌埠医学院第一附属医院重症医学科(安徽蚌埠,233000)

通信作者:牛凯旋,E-mail:208311685@qq.com

vide reference for the treatment of severe patients.

Key words intensive care unit; persistent inflammation immunosuppression catabolic syndrome; risk factor analysis; nomogram

持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 (persistent inflammatory-immunosuppression-catabolic syndrome, PICS) 是指患者遭受危重症疾病打击后在疾病后期进展以持续的低度炎症、严重的免疫抑制和高分解代谢状态为特征的一组临床综合征^[1]。有研究表明, PICS 在重症医学科 (intensive care unit, ICU) 中的发生率为 30%~50%, 晚期病死率高达 28%, 而 PICS 患者中 80% 以上需要长期紧急医疗支持 (long term acute care, LTAC)^[2-3]。由于目前缺乏针对 ICU 患者早期便捷准确的 PICS 风险预测模型, 导致对初入院的急危重症患者在免疫调节、营养支持、物理康复等方面未予以分类治疗。为此, 本研究选取近年收住于我院 ICU 的滞留患者病例资料做回顾性分析, 旨在探讨基于急危重症患者入院早期可快速获得的信息, 预测重症患者 PICS 的发病率, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 7 月 1 日—2022 年 7 月 1 日期间收住我院 ICU 的重症患者病历资料行回顾性分析。本研究经我院医学伦理委员会审核批准 (No: 2023YJS078), 符合赫尔辛基宣言。

纳入标准: ① ICU 住院时间 ≥ 14 d; ② 签署知情同意书者。排除标准: ① 患者基本资料或实验室指标不完整或缺失者; ② 年龄 < 18 岁。

PICS 诊断标准: 参考文献 [1, 4-5] 关于 PICS 诊断标准: 患者入住 ICU 时间 ≥ 14 d, 且同时满足以下 3 条标准即可诊断为 PICS: ① C 反应蛋白 > 15 mg/L; ② 淋巴细胞计数 $< 0.8 \times 10^9$ /L; ③ 血清白蛋白 < 30 g/L 和 (或) 血清前白蛋白 < 100 mg/L, 上述实验室指标应为同一天检测结果。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 通过医院的病案查询系统, 查阅并记录纳入研究患者的年龄、性别、原发病、既往病史等一般病历资料; 记录患者入住 ICU 24 h 内最差急性生理学与慢性健康状况评分 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II); 记录入院时是否合并脓毒症、是否手术; 记录入院 24 h 的血常规指标、生化指标等相关指标。

1.2.2 质量管控 本项目由 2 名研究者调阅 2021 年 7 月 1 日—2022 年 7 月 31 日收入我院 ICU (开放床位 43 张) 患者的病历资料, 严格按照纳入、排除标准收集数据。所收集数据均可于本院病例、医嘱系统中查阅。病历资料的记录采用统一的 Excel

表格, 数据收集结束后, 由相关人员抽查其中 15% 的数据, 验证数据的完整性、真实性。

1.2.3 构建列线图 and 验证 本研究将纳入的 242 例重症患者按 4:1 比例分为模型建立组 194 例和外部验证组 48 例。在模型建立组, 将单因素回归分析筛选出的有统计学意义自变量 ($P < 0.05$) 代入多因素回归分析中, 依据多因素回归分析中有统计学意义的自变量 ($P < 0.05$) 建立列线图预测模型, 并结合外部验证组数据, 验证其预测效能。

1.3 统计学方法

本研究数据运用 SPSS 26.0 和 R 语言 (R 3.6.3) 软件进行统计分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 以例 (%) 表示; 计量资料根据是否满足正态分布, 正态分布以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 偏态分布以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 进行独立样本 t 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。依据单因素和多因素 Cox 回归分析确定重症患者继发 PICS 的独立危险因素, 并将其纳入 R 软件中, 绘制 nomogram 图 (survival、rms、ROC 等软件包) 并通过绘制 ROC 曲线和校准曲线等进行模型的评价, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例纳入情况

本研究共计纳入 1 334 例重症患者, ICU 住院时间 ≥ 14 d 的患者共有 271 例, 因临床资料不全、年龄 < 18 岁等原因剔除部分患者, 共计 242 例纳入临床研究。其中 PICS 组患者共 107 例, 非 PICS 患者共 135 例, PICS 发病率为 44.21%。

2.2 两组患者的一般情况及预后分析结果

PICS 组患者年龄、APACHE II 评分明显高于非 PICS 组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PICS 组患者平均机械通气时间、平均住院时间、平均住院费用、28 d 继发感染比例、病死率明显高于非 PICS 组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PICS 组患者的性别、合并高血压、糖尿病、脓毒症与非 PICS 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 PICS 发生情况的单因素分析

对模型建立组患者的临床数据进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示 PICS 组与非 PICS 组患者年龄、是否手术、血小板计数、总胆红素、肌酐、C-反应蛋白、前白蛋白、高密度脂蛋白等变量进行比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、白蛋白计数、降钙素原水平等方面组间比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 多因素 logistic 回归分析确定 PICS 发生的危险因素

将上述的单因素 logistic 回归分析筛选出的潜在危险因素进行多因素 logistic 回归分析(表 3), 继而得出表 4 中 4 个变量为重症患者继发 PICS 的独立危险因素, 分别为: 年龄、是否手术、血清肌酐值、血清总胆红素、血小板计数。其中是否手术的回归系数最大, 表明其对重症患者继发 PICS 的重

要影响因素。

2.5 列线图预测模型的建立

依据多因素回归分析确定的年龄、手术、总胆红素、血小板计数、肌酐这 5 个独立危险因素, 创建重症患者在疾病发生发展过程中继发 PICS 的个体化列线图预测模型。列线图中总得分来源于列线图中每个预测变量被赋予的相应分值之和。见图 1。

表 1 纳入患者一般情况分析

组别	总例数(242 例)	PICS 组(107 例)	非 PICS 组(135 例)	$\bar{X} \pm S$	P
男/例(%)	143(59.09)	68(63.55)	75(55.55)		0.209
年龄/岁	61.45±15.49	66.12±13.03	57.76±16.31		<0.001
APACHE II 评分/分	21.12±6.10	23.28±5.34	19.47±6.08		<0.001
高血压/例(%)	118(48.76)	47(43.93)	71(52.59)		0.180
糖尿病/例(%)	51(21.07)	27(25.23)	24(17.77)		0.158
脓毒症/例(%)	105(43.39)	55(51.4)	50(37.03)		0.025
机械通气时间/h	237.50±274.55	328.71±271.49	165.21±255.65		<0.001
ICU 住院时间/d	25.81±14.26	28.21±14.17	23.90±14.10		0.019
ICU 住院费用/千元	176.85±120.34	229.16±135.13	135.39±87.67		<0.001
28d 继发感染/例(%)	166(68.60)	82(76.64)	84(62.22)		0.016
28d 存活/例(%)	174(71.90)	65(60.75)	109(80.74)		0.001

表 2 对模型建立组数据进行单因素 logistic 回归分析

危险因素	β	SE	χ^2	OR	95%CI	P
降钙素原	0.009	0.006	1.466	1.009	0.998~1.023	0.143
高密度脂蛋白	-1.301	0.464	-2.805	0.272	0.104~0.640	0.005
前白蛋白	-0.005	0.002	-2.685	0.995	0.991~0.999	0.007
血磷	0.094	0.210	0.447	1.098	0.724~1.667	0.655
C-反应蛋白	0.004	0.002	2.064	1.004	1.000~1.008	0.039
肌酐	0.002	0.001	2.085	1.002	1.000~1.003	0.037
白蛋白计数	-0.028	0.019	-1.444	0.972	0.935~1.009	0.149
总胆红素	0.015	0.007	2.231	1.015	1.004~1.030	0.026
血小板计数	-0.005	0.002	-3.094	0.995	0.992~0.998	0.002
淋巴细胞计数	-0.163	0.140	-1.162	0.849	0.630~1.102	0.245
中性粒细胞计数	0.010	0.021	0.474	1.010	0.968~1.054	0.636
白细胞计数	0.010	0.019	0.506	1.010	0.972~1.049	0.613
脓毒症	0.349	0.293	1.191	1.418	0.799~2.526	0.234
手术	0.769	0.295	2.606	2.158	1.216~3.875	0.009
年龄	0.031	0.010	3.026	1.031	1.011~1.053	0.002

表 3 多因素 logistic 回归分析确定 PICS 发生的危险因素

危险因素	β	SE	χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.038	0.012	3.253	1.039	1.016~1.064	0.001
手术	0.842	0.335	2.512	2.321	1.212~4.527	0.012
总胆红素	0.015	0.007	2.317	1.016	1.004~1.031	0.020
血小板计数	-0.004	0.002	-2.059	0.996	0.993~1.000	0.039
肌酐	0.002	0.001	2.013	1.002	1.000~1.003	0.044

2.6 重症患者继发 PICS 列线图模型预测能力评估

图 2a 为模型建立组数据代入列线图模型得到的受试者工作特征曲线图(ROC 曲线), 列线图预测重症患者继发 PICS 的截断值为 0.538, 对应的

灵敏度为 57.6%, 特异度为 82.6%, 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.756(95%CI: 0.588~0.824)。图 2b 为模型验证组数据代入列线图模型得到的 ROC 曲线图, 列线图预测重症患者继发

PICS 的截断值为 0.538,对应的灵敏度为 50.0%,特异度为 76.9%,AUC 为 0.780(95%CI:0.650~0.910),ROC 曲线结果表明建立的列线图模型有着良好的预测价值。见图 2。

2.7 绘制校准曲线评估列线图模型预测效能

图 3a 模型建立组的校准曲线,理想曲线、预测曲线、矫正曲线 3 条曲线的重合度较高,说明列线图在模型组数据中对于重症患者继发 PICS 预测概率与实际概率的拟合度较高。图 3b 模型验证组的校准曲线,理想曲线、预测曲线、矫正曲线 3 条曲线的重合度比模型验证组校准曲线略差,但仍接近对角线,说明依照模型建立组建立的列线图模型在预测 ICU 重症患者继发 PICS 方面有着较高的准确率。见图 3。

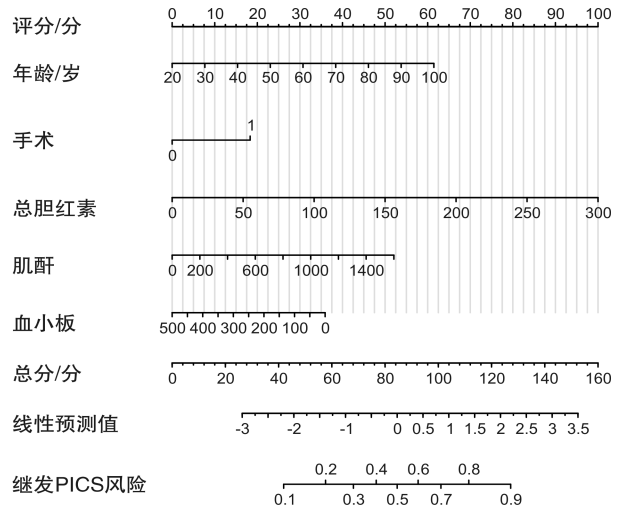
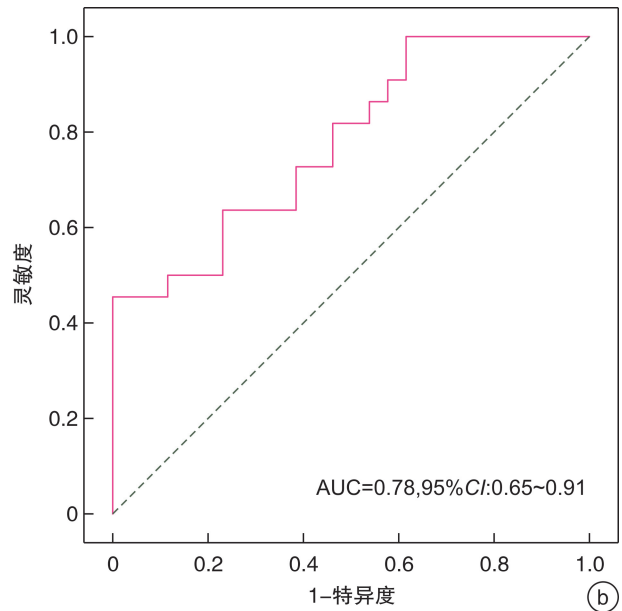
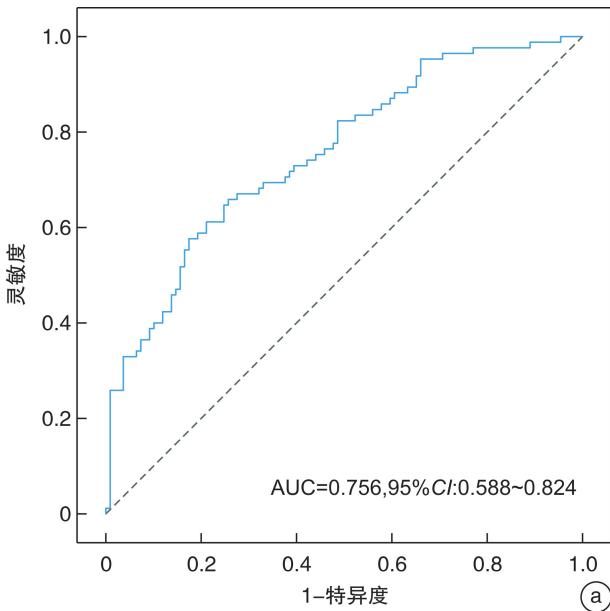
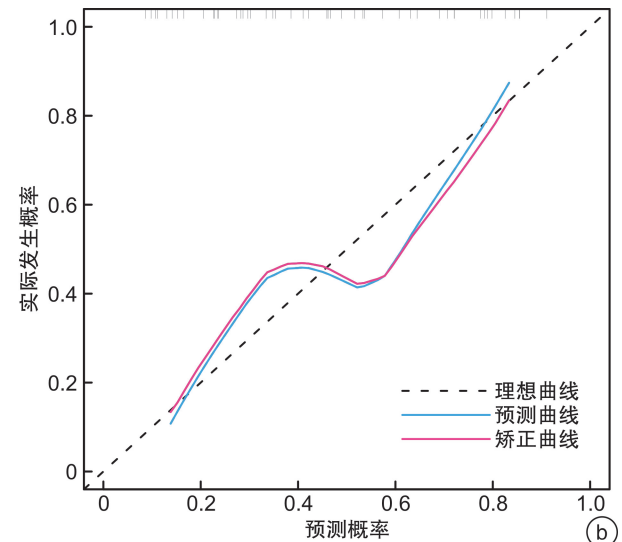
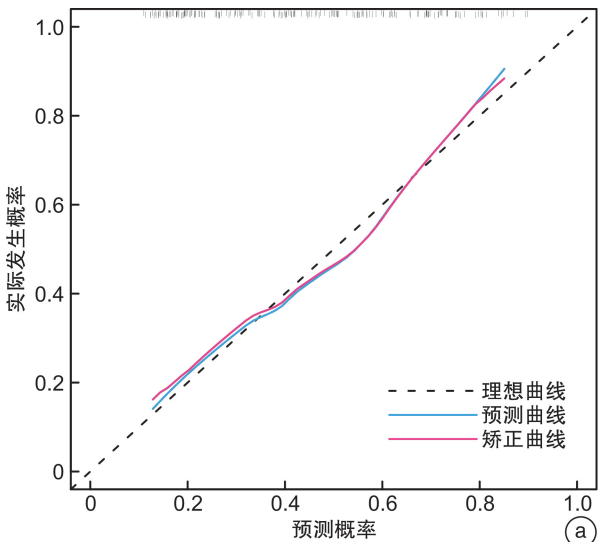


图 1 重症患者继发 PICS 列线图预测模型



a: 模型建立组列线图的 ROC 曲线; b: B 模型验证组列线图的 ROC 曲线。

图 2 重症患者继发 PICS 列线图的 ROC 曲线



a: 模型建立组的校准曲线; b: 外部验证组的校准曲线。黑丝虚线为理想曲线,红色实线为预测曲线,蓝色实线为矫正曲线。

图 3 校准曲线评估列线图

3 讨论

PICS 患者的突出表现为住院时间延长、肌肉萎缩、易继发院内感染,呼吸机脱机困难和精神心理障碍等,其远期死亡率居高不下,长期预后不佳^[6-7]。本研究纳入的 1 334 例重症患者中,20.31% 的患者住院时间 ≥ 14 d,在纳入 242 例患者中,PICS 发生率则高达 44.21%,这与以往研究报道的发病率情况相似^[8-9],这一结果表明在长期住院的重症患者中,PICS 的发病率较高,并且 PICS 组患者的 APACHE II 评分、合并脓毒症及继发感染的比例明显高于非 PICS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而高 APACHE II 评分已被证明与患者免疫功能低下状态,高分解代谢有关^[10-11]。在预后方面,PICS 组相比于非 PICS 组患者经历着更长的机械通气时间与住院时间,这无疑将大大增加重症患者继发 ICU 获得性衰弱综合征发生的可能性,加重了重症患者的不良预后^[12],并且继发 PICS 的重症患者 28 d 的病死率(39.3%)明显高于未继发 PICS 的患者(19.7%),这一结果与 Nakamura 等^[13]研究结果相似。

多因素分析结果表明年龄、手术、血小板计数、总胆红素、肌酐是重症患者继发 PICS 的独立危险因素。近期美国一项单中心研究结果表明,与年轻患者相比,老年重症患者合并慢性危重症状态的比例更高(20% vs. 42%)^[14],这与老年重症患者更易合并心、脑、肾等重要脏器功能的损伤有关^[15-16]。唐庭轩等^[17]的研究结果显示多发伤患者继发 PICS 的发生率为 11.7%。本研究结果显示手术相较于其他 4 个危险因素对于重症患者继发 PICS 的贡献值较高,模型建立组 194 例患者中,术后患者占比 50.5%,其中 53.1% 的术后患者进展为 PICS,结合单因素与多因素回归分析的结果,表明在评估重症患者进展为 PICS 风险时,是否手术是一个重要的评价指标。近年来,血小板在机体炎症和免疫反应中的作用越来越被重视^[18-19],本研究的结果表明,血小板水平的降低会增加重症患者继发 PICS 的概率,这可能与重症患者骨髓功能受损、机体炎症、免疫反应等会导致血小板数量减少有关^[20-21]。血清肌酐水平反映着重症患者肾功能损伤的严重程度,王娜等^[22]的研究表明,脓毒症患者普遍存在营养不良情况,并且脓毒症相关肾损伤患者营养风险更高,这与肾功能损伤对碳水化合物、蛋白质、脂质代谢均有着负面影响有关,并且肾功能损伤会促进机体炎症反应^[23],这与本研究结果相符合,即随着肌酐水平的提高,发生 PICS 的概率也会随之增大。有研究表明,血清总胆红素具有较强的抗炎与抗氧化作用,被认为是反映肝功能的最佳选择之一^[24-26],本研究结果显示,PICS 组患者总胆红素水平相较非 PICS 组患者明显升高,差异有统计学意

义($P < 0.05$),这可能与 PICS 患者存在持续低度炎症刺激其生成,以及合并较高比例的肝功能损伤有关。

本研究依据年龄、手术、总胆红素、血小板计数、肌酐这 5 个独立危险因素对重症患者继发 PICS 贡献值的大小(回归系数数值),建立了 ICU 重症患者继发 PICS 的列线图预测模型。由图可以看出随着年龄增长、肌酐和总胆红素水平的升高、血小板水平降低以及合并手术均会加重重症患者继发 PICS 的风险。对模型建立组建立的列线图进行评价结果显示,模型建立组与验证组的 ROC 曲线下面积分别为 0.756、0.780,表明模型预测价值较高。

本研究存在一定局限性,本研究为观察性研究,并且样本量较小,因此很难从生物标志物结果中得出因果机制结论,同时也没有检测临床指标在重症患者住院过程中的变化趋势,致使本研究结果是否适用于连续动态评估重症患者继发 PICS 的风险有待于进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): 253-262.
- [3] 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.
- [4] 夏然,童兴瑜,张成密,等.持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征研究进展[J].*中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13(2): 149-153.
- [5] 李娅,李辉凤,王铭,等.严重创伤并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的研究进展[J].*中国急救医学*, 2021, 41(4): 365-368, 封 3.
- [6] Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, et al. The Development of Chronic Critical Illness Determines Physical Function, Quality of Life, and Long-Term Survival Among Early Survivors of Sepsis in Surgical ICUs [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(4): 566-573.
- [7] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014 [J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1241-1249.
- [8] Rosenthal MD, Vanzant EL, Moore FA. Chronic Critical Illness and PICS Nutritional Strategies [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2294.

- [9] Suzuki G, Ichibayashi R, Masuyama Y, et al. Association of red blood cell and platelet transfusions with persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome in critically ill patients [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):629.
- [10] 徐蓉, 刘军. ICU 滞留患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2021, 14(2): 137-141.
- [11] 吴媛, 王小闯, 侯彦丽, 等. 脓毒症患者并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素分析 [J]. *浙江医学*, 2019, 41(16):1772-1775, 1787.
- [12] Chen X, Lei X, Xu X, et al. Intensive Care Unit-Acquired Weakness in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Frequency and Clinical Characteristics [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:792201.
- [13] Nakamura K, Ogura K, Ohbe H, et al. Clinical Criteria for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome: An Exploratory Analysis of Optimal Cut-Off Values for Biomarkers [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19):5790.
- [14] Mankowski RT, Anton SD, Ghita GL, et al. Older Adults Demonstrate Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS) After Sepsis [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(1):188-196.
- [15] 杨艳梅, 杨栋梁, 赵文涛, 等. 加重老年急性心肌梗死患者冠状动脉病变风险的列线图预测模型建立 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8):967-972.
- [16] 王晶晶, 李竞, 王勇强. 老年脓毒症患者急性肾损伤的临床特征和预后 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(7):837-841.
- [17] 唐庭轩, 张聪, 李松波, 等. 多发伤并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(7):862-865.
- [18] Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients [J]. *Blood*, 2016, 127(24):3062-3072.
- [19] Koyama K, Katayama S, Muroi T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e192064.
- [20] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, et al. Correction to: Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically ill patients? [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):32.
- [21] Ghimire S, Ravi S, Budhathoki R, et al. Current understanding and future implications of sepsis-induced thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(3): 301-305.
- [22] 王娜, 秦卓, 刘慧珍, 等. 营养风险评分对脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(3):245-249.
- [23] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5):1083-1099.
- [24] Moreno R, Rhodes A, Singer M, et al. Real-world inter-observer variability of the sequential organ failure assessment (SOFA) score in intensive care medicine: the time has come for an update: authors' reply [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):182.
- [25] Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, et al. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(3):140-150.
- [26] Gazzin S, Vitek L, Watchko J, et al. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(9):758-768.

(收稿日期:2023-07-19)