

# 脓毒症并发ARDS的研究进展

彭佐州<sup>1</sup>, 石晓卉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月15日

## 摘要

脓毒症(sepsis)是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是临床常见的危重症, 具有很高的死亡率。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是急性肺部炎症性损伤疾病, 是脓毒症发生发展过程中最常见、最严重的并发症之一, 可引起脓毒症患者的病死率显著增加。目前治疗策略以器官功能支持为主, 病死率仍居高不下, 如今提倡对脓毒症相关ARDS患者实行精准的个体化治疗, 随着各种新型生物标准物的发现, 新型更精准化的治疗手段, 为改善患者预后带来希望。本文对目前脓毒症相关ARDS的研究进展予以介绍。

## 关键词

脓毒症, 急性呼吸窘迫综合征, 危险因素, 治疗

# Research Progress on Sepsis Complicated with ARDS

Zuozhou Peng<sup>1</sup>, Xiaohui Shi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Intensive Care Department of Xinjiang Uyghur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the dysfunctional response of the host to infection, and is a common critical illness in clinical practice with a high mortality rate. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute inflammatory injury to the lungs, which is one of

\*通讯作者。

the most common and serious complications in the development of sepsis, which can lead to a significant increase in the mortality rate of patients with sepsis. At present, the treatment strategy is mainly based on organ function support, and the case fatality rate remains high, and now the precise and individualized treatment of patients with sepsis-related ARDS is advocated, and with the discovery of various new biological standards, new and more precise treatment methods bring hope for improving the prognosis of patients. This article introduces the current research progress of sepsis-related ARDS.

## Keywords

Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, Risk Factors, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由各种肺内、外致病因素所致的急性弥漫性炎症性肺损伤疾病,其病因及发病机制复杂且尚未完全阐明;脓毒症是临床常见危重症[1],亦是 ARDS 最常见的病因之一,若脓症患者继发 ARDS 可导致病死率显著增加[2]。目前尚无针对 ARDS 特异性疗法,仍以器官支持策略为主,早期识别高危人群与及时干预,是避免脓症患者继发 ARDS 及改善患者预后的关键[3]。与此同时,随着科技进步,新型生物标志物,检查手段等的出现正不断揭示脓毒症并发 ARDS 的发病机制,有望实现精准化治疗,改善脓毒症并发 ARDS 患者的预后。本文对当前脓毒症并发 ARDS 的生物标志物予以介绍以及目前治疗进展进行综述。

## 2. 流行病学

脓毒症本身具有极高的病死率,每年可导致全球 1000 万人死亡[1],同时也是 ARDS 常见的病因,约 25%~50%的 ARDS 由脓毒症引起[4]。若脓症患者并发 ARDS 则病死率显著提升,ARDS 作为危急重症,近年来对其认识及管理已取得了巨大的进步,但病死率仍然高达 40% [2]。肺内源性感染脓毒症患者的 ARDS 发生率较肺外源性高, Bellani 等[5]的一项样本量为 3022 例脓毒症患者的研究中,约 59.4%的 ARDS 感染源为肺部,而肺外源性感染出现的 ARDS 仅占 16% [6]。由于医疗水平等差距的客观存在,脓毒症发病率在发达与发展中国家间呈现明显差异。既往流行病学研究主要依据 sepsis1.0 标准,与 sepsis3.0 相比,前者特异度高而灵敏度较低,因此流行病学研究亦有所差异。目前新标准下对于脓毒症合并 ARDS 的发病率及病死率相关的流行病学研究较少,缺乏可靠的统计数据及高质量的研究。因此,未来仍需对脓毒症相关 ARDS 的流行病学进行进一步调查。

## 3. 危险因素

脓症患者继发 ARDS 可导致病死率显著增加[2],早期识别与干预对改善脓症患者预后至关重要,通过分析总结脓症患者并发 ARDS 危险因素有助于临床早期识别及启动干预,从而改善患者预后。肺部感染时,病原体可直接损伤肺泡-毛细血管细胞引发 ARDS,对脓症患者而言,肺感染是诱发 ARDS 常见的危险因素[7]。肝脏具有清除细菌、调节炎症因子的功能,当脓症患者发生肝脏发生损伤时,可

因免疫功能下降,使肺部炎症反应失调,导致诱发 ARDS 的风险增加[8]。乳酸(Lac)主要在机体细胞无氧呼吸时产生,因此可反映组织氧代谢和灌注情况,脓毒症时由于微循环障碍、线粒体功能异常,Lac 计数水平早期就可升高[9],有研究表明[10],血 Lac 水平与 ARDS 发生风险呈正相关,提示高乳酸为脓症患者并发 ARDS 的危险因素。机体缺氧时可因低氧血症及高  $\text{PCO}_2$  刺激呼吸中枢,导致呼吸频率(RR)增加,因此静息状态下 RR 频率的增加往往提示机体缺氧,ARDS 的特征是顽固性低氧血症,有研究[11]发现,过快的呼吸频率(尤其  $\text{RR} > 30$  次/min)及休克可以较好地预测 ARDS 的发展。

由于脓毒症并发 ARDS 发生机制复杂尚未明晰,且具有高度的异质性,单一因素或许预测价值有限,基于机体各种器官功能指标以评估患者整体情况的评分表,亦可作为脓毒症并发 ARDS 危险因素的临床参考。APACHEII 评分系统由急性生理学评分、年龄评分及慢性健康评分组成,可较好地评估危重患者病情严重程度及预后[12],有研究显示[7] APACHEII 评分为脓毒症并发 ARDS 的独立危险因素。

总之,随着对脓毒症并发 ARDS 发病机制的不断深入了解,以及相关研究进展提供的循证医学证据,未来对脓毒症并发 ARDS 的危险因素将会有更多认识。

## 4. 诊断

目前脓毒症诊断[13]是在感染基础上序贯器官衰竭评分(SOFA)变化程度  $\geq 2$  分,新的标准偏重于脓毒症患者的器官功能障碍,但由于疾病的异质性,仍缺乏诊断“金标准”。对于 ARDS 的诊断主要是依据柏林定义[14]:① 一周内出现急性或进展性的呼吸困难;② 氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) $\leq 300$  mmHg;③ 非心源性呼吸衰竭;④ 肺部影像学检查可见浸润阴影。

## 5. 治疗

### 5.1. 抗感染治疗

脓毒症(sepsis)是感染诱发失调的机体反应导致危及生命的器官功能障碍[15],拯救脓毒症运动(SSC) 2016 [1]中建议对新识别的脓毒症患者在 1 小时内使用覆盖所有可能的病原体的广谱抗菌剂,并尽早明确病原体以更换窄谱抗生素,足以见得抗感染对脓毒症患者的重要性。

脓毒症可通过脓毒症间接全身炎症反应间接造成肺损伤,或严重的肺部感染直接造成肺损伤,或因进而进展为 ARDS。且有研究证实[5],肺内源性脓毒症 ARDS 发生率较肺外源性 ARDS 高,因此对脓毒症患者早期应用抗生素可以降低 ARDS 的发生风险;且治疗效果可受给药方式影响,有研究表明,持续输注抗菌药物比间歇静脉给药效果更好,使用纳米药物[16]及体外雾化导管[17]靶向给药的方法可显著提高肺组织的抗生素浓度,达到更好的治疗效果,经呼吸道途径给予抗菌药物对严重肺部感染的治疗[18]亦有临床意义。发生脓毒症时,机体内药物吸收、分布与代谢情况均发生变化,然而,具体每例患者如何确定最佳治疗剂量尚缺乏循证医学证据[19]。

### 5.2. 支持治疗

ARDS 以肺部弥漫性肺泡损伤、肺泡毛细血管的破坏、肺水肿及肺不张为特点,临床表现为顽固性低氧血症、进行性呼吸窘迫和非心源性肺水肿[14]。目前仍是采取以肺保护性通气、体外膜肺氧合(ECMO)等器官支持为主的治疗策略。

不恰当的机械通气存在导致肺组织过度扩张,进而发生呼吸机相关性肺损伤的风险[20] [21]。2017 美国胸科协会年的指南[22]推荐机械通气时采用小潮气量和低吸气压;建议重度 ARDS 患者,俯卧位通气时间应不小于 12 h/d;反对中重度 ARDS 患者常规高频振荡通气,执行高呼气末正压(PEEP)和肺复张策略;《拯救脓毒症运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC):脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》

中建议对于成年脓毒症相关 ARDS 患者, 若“常规机械通气失败, 则可在有条件且经验丰富的医学中心进行静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)治疗”, 因此该技术的应用和发展在有很大的空间[23]。然而 ECMO 操作难度较大、存在各种出血、感染等并发症的风险, 以及高昂的成本, 因此临床应用需要反复斟酌受益与风险之间的权重[6]。同时管理较困难, 高达 17.5%的充氧器故障发生率, 亦在一定程度上限制了临床运用。研究发现, 与仰卧位相比, 俯卧位通气可以减少肺通气的区域不均匀性, 优化肺内跨肺压的区域分布, 从而改善气体交换, 降低机械性肺损伤的风险[24], 显著提高生存率并缩短机械通气时间[25]。

总之, 由于脓毒症相关 ARDS 病情进展迅速, 常规支持治疗疗效捉襟见肘, 居高不下的死亡率警示亟待创新更加个体化与精准化的诊疗方案。

### 5.3. 免疫调节

机体的免疫功能紊乱是脓毒症发生、发展的基础。脓毒症时机体免疫亢进和免疫抑制可同时发生, 无论何种情况均对患者预后不利: 免疫亢进可通过炎症反应损伤肺组织, 免疫抑制肺部感染亦可造成肺损伤, 导致脓毒症患者并发 ARDS。有研究认为, 脓毒症时固有免疫激活、炎症反应亢进是介导感染性休克、急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征等器官损伤的关键因素[26] [27]。对脓毒症患者进行免疫调节治疗, 恢复免疫稳态[26] [28], 有望通过减少 ARDS 的发生, 改善脓毒症相关 ARDS 患者的预后。促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 被证明与诱发 ARDS 相关, 可作为脓毒症治疗的靶点, 然而目前相关临床试验尚未取得令人满意的疗效[29]; 与此同时, 通过阻断 IL-6 和 IL-6R、中和 gp130 以及干扰 JAK-STAT 信号传导有望阻滞脓毒症并发 ARDS 的发生[30]; 此外, 对于免疫抑制状态的脓毒症患者, 可通过干扰素- $\gamma$  [31]、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子[32]或抗 PD-1 抗体[33]等细胞因子进行免疫刺激治疗[34], 以抵御病原体的侵袭, 避免其对肺部的直接损伤。

由于脓毒症具有高度异质性, 且尚缺乏相关循证医学证据, 免疫调节治疗在临床的实际运用仍“路漫漫其修远兮”。

### 5.4. 白蛋白的应用

人血白蛋白对维持血浆胶体渗透压至关重要, 低白蛋白血症时, 血管内胶体渗透压下降, 导致水分子向组织间隙扩散, 形成组织水肿。已有研究证明, 低蛋白血症是严重感染患者发生 ARDS 的独立危险因素, 且可导致 ARDS 患者病情进一步恶化, 病死率显著升高[35]。

输注白蛋白以纠正低蛋白血症, 可通过提高血浆渗透压减少渗出, 改善肺部症状。但 ARDS 急性期时肺毛细血管管壁的通透性增加, 可造成白蛋白渗漏到肺组织间隙, 有学者认为此时输注白蛋白疗效较差[36], 且增加肺间质水肿的风险。SAFE 等的一项 RCT 研究发现, 急性期予以蛋白组与对照组输注盐水相比, 病死率、器官衰竭、机械通气时间、肾脏替代治疗时间、ICU 停留时间和住院时间并无明显差别, 证实白蛋白在危重患者容量复苏时应用的安全性[37]。

### 5.5. 线粒体保护

线粒体是细胞内产生能量的重要场所, 若其功能障碍可使细胞因缺乏维持结构与功能的完整的能量而死亡, 引起组织损伤。线粒体内膜解耦联蛋白(uncoupling proteins, UCPs)可使线粒体呼吸解耦联, 导致 ATP 生成减少, 有研究显示脓毒症患者血中 UCP2 表达水平增加[38], 提示在脓毒症时可对线粒体结构功能造成影响[39], 诸如影响氧化磷酸化、ATP 生成减少、ROS 产生增加、细胞凋亡增加等。肺组织内线粒体功能受损导致 ATP 的缺乏, 依赖 ATP 酶的肺液清除过程受阻, 致使肺水肿发生[40], 或许为脓毒



症并发 ARDS 的病因之一。

脓毒症时对线粒体予以及时干预, 恢复氧化磷酸化反应, 或可避免细胞死亡通路启动, 及由此引发的器官功能障碍。Zhang 等的研究发现线粒体移植增强可脓毒症小鼠的免疫状态, 证明线粒体靶向治疗对于脓毒症患者的可行性[41]。

还有研究倾向于“线粒体复苏”疗法, 如使用抗氧化剂保护线粒体的功能, 目前已证实维生素 C、皮质类固醇和硫胺素的联合用药, 有望改善脓毒症器官功能障碍, 可减少 ARDS 的发生, 从而改善脓毒症患者的预后[39]。

## 5.6. 内皮细胞的保护

内皮细胞对维持微循环的稳定至关重要, ARDS 的特征是血管内皮细胞、肺泡上皮细胞的损伤, 使毛细血管通透性增加, 导致组织水肿和氧合功能障碍, 以及微循环灌注不足, 持续的微循环功能障碍可引起组织灌注不足、器官功能障碍。脓毒症早期, 白细胞黏附至内皮并引起一系列的炎症级联反应, 造成微循环障碍进而导致器官功能障碍。

糖萼是内皮细胞表面的蛋白聚糖, 作为介于内皮细胞与血液成分间的屏障, 可阻止内皮细胞表面的相应受体与白细胞结合, 以减少炎症的发生及保护血管内皮; 糖萼被破坏后可导致血管通透性增加、白细胞黏附增加、血管紧张度改变、凝血功能异常, 是内皮细胞功能障碍的重要病因[42]。脓毒症时, 病原相关分子模式释放可活化血管内皮中的内源性肝素酶, 导致糖萼主要成分糖胺聚糖降解[43], 引发细胞因子风暴和血管渗漏, 对脓毒症的发生发展有重要影响。

以糖萼为治疗靶点以保护血管内皮, 实现维持微循环的稳定、减轻器官损伤, 为脓毒症并发 ARDS 的治疗提供了一个具有广阔的前景新的思路[44] [45]。迄今尚无针对糖萼的特异性治疗, 受损糖萼本身具有一定修复能力, 但实现功能的恢复却是漫长的过程, 如何实现糖萼的快速恢复有望成为未来的研究热点; 与此同时防止糖萼降解方案已被运用于临床[46], 如使用抗凝血酶、舒洛地特(SDX)、肝素、黄连素(BBR)及氨甲环酸(TXA)等药物, 具体疗效需要进一步研究证实。

## 5.7. 精准化治疗

目前 ARDS [47]的治疗方案仍以保守的器官功能支持为主, 快速进展的病情导致病死率居高不下。美国胸科学会在 2021 年发布的脓毒症和急性呼吸窘迫综合征精准医学的研究议程中倡议, 精准医学的核心是通过纳入样本的临床表现进行大数据分析, 指导对特定特征的患者给予针对性的治疗方案, 且广泛可靠[48]。

对 ARDS 患者根据基于基因组或转录组的生物标志物及临床特征进行亚表型分型, (例如, 循环 microRNA 和表观遗传变异等生物标志物被发现与脓毒症相关 ARDS 诊断或预后潜在相关[49])有助于建立脓毒症相关 ARDS 的预测或预后分层方法, 有利于新治疗靶点的开发并实现个体化治疗方案[50]。

然而由于疾病的异质性, 复杂且尚未明确的发病机制, 需要大量科研经费的投入与科研的进步创新, 目前对于脓毒症相关 ARDS 的精准治疗在临床上的实际应用还任重道远。

## 6. 小结

脓毒症作为常见的危急重症, 具有易并发 ARDS 的特点, 由于病理生理机制复杂且尚未明晰, 目前仍以支持治疗策略为主; 新标准下的脓毒症诊断更偏重于器官功能不全, 而 ARDS 的诊断主要依据柏林定义; 因为疾病的异质性, 对脓毒症并发 ARDS 难以实现精准化与个体化治疗, 病死率居高不下。

随着对发病机制的进一步了解, 新型生物标志物的相继发现, 目前已探索出免疫调节、线粒体保护、

内皮保护等新型靶向治疗手段, 以及临床上开始注重对患者进行亚表型分型从而有助于实现个体化治疗, 有望实现对脓毒症相关 ARDS 的精准治疗。未来随着进一步临床研究, 对脓毒症并发 ARDS 发病机制的深入揭示, 并不断探究治疗靶点, 为预防和控制脓毒症相关 ARDS 的发生发展, 降低病死率提供新的治疗思路。

## 参考文献

- [1] Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., *et al.* (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, **43**, 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- [2] Biehl, M., Ahmed, A., Kashyap, R., Barwise, A. and Gajic, O. (2018) The Incremental Burden of Acute Respiratory Distress Syndrome: Long-Term Follow-Up of a Population-Based Nested Case-Control Study. *Mayo Clinic Proceedings*, **93**, 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.025>
- [3] 王晓晖, 徐云海, 张波. 毛细血管渗漏指数对脓毒症合并 ARDS 早期诊断及预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(5): 350-354.
- [4] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(2): 253-256.
- [5] Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., *et al.* (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, **315**, 788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- [6] 郑永信, 桑岭, 黎毅敏. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 580-583.
- [7] 赵春玲, 李玉叶, 王秋义, 等. 脓毒症患者并发急性呼吸窘迫综合征的风险预测列线图模型建立[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(7): 714-718.
- [8] Ren, Y., Zhang, L., Xu, F., *et al.* (2022) Risk Factor Analysis and Nomogram for Predicting In-Hospital Mortality in ICU Patients with Sepsis and Lung Infection. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01809-8>
- [9] 罗钰填, 吕常艳, 刘振密, 等. 高迁移率族蛋白 1、乳酸及降钙素原对脓毒症患者病情及预后评估价值研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(5): 322-325.
- [10] 乔良, 刘志. 按柏林新标准分析急诊脓毒症患者发生急性呼吸窘迫综合征的危险因素[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(7): 558-562.
- [11] Xie, J.F., Liu, L., Yang, Y., *et al.* (2018) A Modified Acute Respiratory Distress Syndrome Prediction Score: A Multi-center Cohort Study in China. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 5764-5773. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.117>
- [12] Cardoso, L.G. and Chiavone, P.A. (2013) The APACHE II Measured on Patients' Discharge from the Intensive Care Unit in the Prediction of Mortality. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, **21**, 811-819. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000300022>
- [13] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, **49**, e1063-e1143.
- [14] Ferguson, N.D., Fan, E., Camporota, L., *et al.* (2012) The Berlin Definition of ARDS: An Expanded Rationale, Justification, and Supplementary Material. *Intensive Care Medicine*, **38**, 1573-1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- [15] Poston, J.T. and Koyner, J.L. (2019) Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *BMJ*, **364**, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- [16] Niederman, M.S., Alder, J., Bassetti, M., *et al.* (2020) Inhaled Amikacin Adjunctive to Intravenous Standard-of-Care Antibiotics in Mechanically Ventilated Patients with Gram-Negative Pneumonia (INHALE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3, Superiority Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **20**, 330-340. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30574-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30574-2)
- [17] Rello, J., Sole-Lleonart, C., Rouby, J.J., *et al.* (2017) Use of Nebulized Antimicrobials for the Treatment of Respiratory Infections in Invasively Mechanically Ventilated Adults: A Position Paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 629-639. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.011>
- [18] Kollef, M.H., Ricard, J.D., Roux, D., *et al.* (2017) A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*, **151**, 1239-1246.

- <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.026>
- [19] 刘军. 脓毒症免疫调节治疗的共识与争议[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(45): 3597-3600.
- [20] Grüber, M.R., Wigger, O., Berger, D., *et al.* (2017) Basic Concepts of Heart-Lung Interactions during Mechanical Ventilation. *Swiss Medical Weekly*, **147**, w14491. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14491>
- [21] Pham, T., Brochard, L.J. and Slutsky, A.S. (2017) Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clinic Proceedings*, **92**, 1382-1400. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.004>
- [22] Papafilippou, L., Claxton, A., Dark, P., *et al.* (2021) Nanotools for Sepsis Diagnosis and Treatment. *Advanced Healthcare Materials*, **10**, e2001378. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001378>
- [23] 章梦丽, 李文强. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. 中国急救医学, 2017, 37(10): 883-888.
- [24] Gattinoni, L., Busana, M., Giosa, L., Macri, M.M. and Quintel, M. (2019) Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 94-100. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685180>
- [25] Guérin, C., Reignier, J., Richard, J.C., *et al.* (2013) Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2159-2168. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>
- [26] Peters van Ton, A.M., Kox, M., Abdo, W.F. and Pickkers, P. (2018) Precision Immunotherapy for Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1926. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01926>
- [27] 刘军. 对脓毒症免疫与炎症关系的思考[C]//中国免疫学会. 第十一届全国免疫学学术大会摘要汇编. 2016: 114.
- [28] Cawcutt, K.A. and Kalil, A.C. (2019) Saved from Sepsis: Can Immunotherapy Improve Acute and Postacute Outcomes? *Critical Care Medicine*, **47**, 733-735. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003702>
- [29] Marshall, J.C. (2014) Why Have Clinical Trials in Sepsis Failed? *Trends in Molecular Medicine*, **20**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.01.007>
- [30] McElvaney, O.J., Curley, G.F., Rose-John, S. and McElvaney, N.G. (2021) Interleukin-6: Obstacles to Targeting a Complex Cytokine in Critical Illness. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 643-654. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
- [31] Leentjens, J., Kox, M., Koch, R.M., *et al.* (2012) Reversal of Immunoparalysis in Humans *In Vivo*: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Pilot Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 838-845. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0645OC>
- [32] Meisel, C., Schefold, J.C., Pischowski, R., *et al.* (2009) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor to Reverse Sepsis-Associated Immunosuppression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 640-648. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0363OC>
- [33] Hotchkiss, R.S., Colston, E., Yende, S., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nivolumab. *Intensive Care Medicine*, **45**, 1360-1371. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05704-z>
- [34] Delano, M.J. and Ward, P.A. (2016) Sepsis-Induced Immune Dysfunction: Can Immune Therapies Reduce Mortality? *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 23-31. <https://doi.org/10.1172/JCI82224>
- [35] 何超, 王虑, 李文放, 等. 大剂量人血白蛋白快速滴注治疗重度 ARDS 的临床观察[J]. 中国急救医学, 2011, 31(5): 475-477.
- [36] Matthy, M.A., Fukuda, N., Frank, J., *et al.* (2000) Alveolar Epithelial Barrier. Role in Lung Fluid Balance in Clinical Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*, **21**, 477-490. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70160-X](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70160-X)
- [37] Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., *et al.* (2004) A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 2247-2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040232>
- [38] Jiang, Z.M., Yang, Q.H. and Zhu, C.Q. (2017) UCP2 in Early Diagnosis and Prognosis of Sepsis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 549-553.
- [39] Mantzaris, K., Tsolaki, V. and Zakynthinos, E. (2017) Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 5985209. <https://doi.org/10.1155/2017/5985209>
- [40] 张琪. 脓毒症线粒体功能障碍及复苏[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(7): 507-512.
- [41] Zhng, Z., Yan, C., Miao, J., *et al.* (2021) Muscle-Derived Mitochondrial Transplantation Reduces Inflammation, Enhances Bacterial Clearance, and Improves Survival in Sepsis. *Shock*, **56**, 108-118. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001681>
- [42] Martin, L., Kocera, P., Zechendorf, E. and Schuerholz, T. (2016) The Endothelial Glycocalyx: New Diagnostic and Therapeutic Approaches in Sepsis. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 3758278.

<https://doi.org/10.1155/2016/3758278>

- [43] Anand, D., Ray, S., Srivastava, I.M. and Bhargava, S. (2016) Evolution of Serum Hyaluronan and Syndecan Levels in Prognosis of Sepsis Patients. *Clinical Biochemistry*, **49**, 768-776. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.02.014>
- [44] 应佳云, 陆国平. 内皮细胞表面糖萼在脓毒症中的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(18): 1435-1437.
- [45] Schött, U., Solomon, C., Fries, D. and Bentzer, P. (2016) The Endothelial Glycocalyx and Its Disruption, Protection and Regeneration: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **24**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0239-y>
- [46] 林源希, 李真玉. 糖萼在脓毒症血管内皮损伤中的变化及其修复策略研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(10): 1049-1056.
- [47] Toner, P., McAuley, D.F. and Shyamsundar, M. (2015) Aspirin as a Potential Treatment in Sepsis or Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care*, **19**, Article No. 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1091-6>
- [48] Shah, F.A., Meyer, N.J., Angus, D.C., *et al.* (2021) A Research Agenda for Precision Medicine in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **204**, 891-901. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1908ST>
- [49] Zheng, F., Pan, Y., Yang, Y., *et al.* (2022) Novel Biomarkers for Acute Respiratory Distress Syndrome: Genetics, Epigenetics and Transcriptomics. *Biomarkers in Medicine*, **16**, 217-231. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0749>
- [50] Mokra, D. (2020) Acute Lung Injury—From Pathophysiology to Treatment. *Physiological Research*, **69**, S353-S366. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934602>