

# 脓毒血症的研究进展

王晨<sup>1,2</sup>, 张跃新<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院感染中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月22日

## 摘要

脓毒血症(Sepsis)是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 代表了从菌血症到感染性休克的一系列疾病严重程度。是机体感染后引起的一种全身性免疫反应, 进展到后期可发展为脓毒血症休克、多器官衰竭甚至是死亡。脓毒血症发病率和死亡率较高, 增加了基层医疗负担。脓毒血症的病因种类多, 且个体化差异, 如患者的性别、年龄、感染部位、感染来源及所患的基础疾病等, 所导致的症状及预后也有所不同, 因脓毒血症的病程发展迅速, 目前尚无特殊治疗方法; 其治疗策略主要为抗生素控制感染, 支持对症治疗。本文主要围绕脓毒血症的诊断、发生机制以及治疗的研究进展进行综述, 通过对国内外文献中脓毒血症的研究现状及进展的归纳, 进行进一步的思考, 以期为后续脓毒血症相关研究提供思路。

## 关键词

脓毒血症, 感染, 发病机制, 抗菌治疗

# Research Progress of Sepsis

Chen Wang<sup>1,2</sup>, Yuexin Zhang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Infection Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, representing a spectrum of disease severity from bacteremia to septic shock. It is a systemic immune response caused by infection, which can progress to septic shock, multiple organ failure and

\*通讯作者 Email: zhangyx3103@163.com

even death in the later stage. Sepsis has high morbidity and mortality, which increases the burden of primary medical care. There are many kinds of causes of sepsis, and individual differences, such as gender, age, site of infection, source of infection, and underlying diseases of patients, resulting in different symptoms and prognosis. Because the course of sepsis develops rapidly, there is no special treatment at present. The treatment strategy is mainly to control infection with antibiotics and support symptomatic treatment. This article mainly focuses on the diagnosis, pathogenesis and treatment of sepsis, and summarizes the research status and progress of sepsis in the domestic and foreign literature, in order to provide ideas for the follow-up research on sepsis.

## Keywords

Sepsis, Infection, Pathogenesis, Antimicrobial Therapy

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. 引言

脓毒血症(Sepsis)是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,代表了从菌血症到感染性休克的一系列疾病严重程度。是机体感染后引起的一种全身性免疫反应,进展到后期可发展为脓毒血症休克、多器官衰竭甚至是死亡。脓毒血症病情重、进展快,早期的发现、诊断对后期的及时治疗尤为重要。尽管脏器功能支持的水平不断提高,临床治愈率仍未有较大的提高,全球病死率居高不下[1],对于患者造成极大的身体、心理和经济负担。进一步加强对脓毒血症的理解和认识可以更好的帮助治疗。

## 2. 诊断标准

“脓毒血症”一词最先由希波克拉底提出,认为是有机物腐烂的过程[2] [3]。直到最近才被定义为“由感染引起的会引起生命危险的器官功能障碍”。截至2017年,世界卫生组织将脓毒血症的识别、预防及管理作为全球健康事业的优先发展选项[4]。

### 2.1. 脓毒血症 1.0

“脓毒血症”一词被应用了几十年,但是由于它的定义与多种疾病综合征相互重叠,概念比较模糊。为了更好的研究脓毒血症疾病,1992年西班牙专家会议进行巴塞罗那宣言达成共识,正式确定该术语的定义[5]。当时,“脓毒血症”定义为机体对感染的炎症反应失调引起的器官功能障碍,同时符合2项及2项以上全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)标准,结合疑似或确诊的传染源即可确定[6]。

### 2.2. 脓毒血症 2.0

随着时间的推移,认为“脓毒血症 1.0”只是提出炎症反应综合征仅仅是对炎症的一个适当反应,因此衍生出“严重脓毒血症”一词,反应脓毒血症状态下的器官功能障碍。2001年第二个专家组召开了会议,更新了定义[7]。基本定义保持不变,根据严重脓毒血症的症状表现,加入了序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)标准来评估器官功能障碍。

### 2.3. 脓毒血症 3.0

脓毒血症 1.0 标准定义使用了将近 20 年, 随着生活条件及医疗水平的提高, 标准不再适用。对于这个标准主要的批评就是 SIRS 的标准所显示的生理学反应主要体现在炎症反应上, 然而这些炎症反应确是许多严重疾病共有的特点, 比如说创伤、胰腺炎和术后反应等[8]。研究发现 90% 以上入住 ICU 的患者都符合脓毒血症的诊断标准[9]。另一点对这个定义最大的争议就是仍有 13% 的脓毒血症患者通过 SIRS 标准未能正确识别出来, 进而增加了死亡率[10]。最新的关于脓毒血症的定义已被第 45 届重症医学学会一致通过。

## 3. 发病机制

脓毒血症在细胞分子水平上的发病机制复杂, 包括炎症失衡、免疫功能紊乱、凝血功能障碍、线粒体损伤及自噬等一系列病理生理过程, 最终导致器官功能障碍。

### 3.1. 炎症失衡

炎症失衡作为最关键的基础环节贯穿于脓毒血症发生发展的整个过程。病原体入侵宿主, 被吞噬细胞吞噬, 并产生一系列促炎细胞因子, 促发细胞因子风暴激活先天免疫系统[11] [12]。由模式识别受体 (PRRs) 介导的免疫系统, 从而上调炎症基因的表达[13]。

在炎症应答中, 来自病原体的外源因子和细胞损伤释放的内源性因子可与各种 PRRs 相互作用[14] [15]。最为广泛研究的就是 Toll 样受体 (TLRs), TLRs 通过 TIR 结构域诱导与配体结合激活相关信号通路产生炎症因子[16]。再者, 可溶性胞质 PRRs (如 NOD 样受体 NLRs) 也参与脓毒血症诱导的炎症失衡。除了上述 PRRs, 还有其他参与脓毒血症免疫障碍的受体。PRRs 在内源性脓毒血症的情况下, 也可导致细胞的死亡, 并导致休克、多器官功能衰竭和死亡[17] [18]。

### 3.2. 免疫功能紊乱

脓毒血症发生炎症应答时, 单核/巨噬细胞受到细胞因子、病原微生物或者化学介质等刺激时被激活, 可吞噬多种病原体。树突状细胞 (DC) 可引起先天免疫细胞快速积累以对抗病原体, 脓毒血症过程中, DC 成熟过程受到阻碍[19]; 单核细胞代谢缺陷会出现以广泛抑制代谢过程为特征的免疫抑制现象[20]。虽然大部分脓毒血症患者可能会在最初的细胞因子风暴中死亡, 但在这一阶段中存活下来的患者可能会出现免疫抑制, 包括无法清除的原发感染、继发机会性感染和潜在病毒的重新激活。

### 3.3. 凝血功能障碍

炎症和凝血二者的相互作用被认为是脓毒血症发病机制的关键, 炎症可以诱导凝血反应, 激活的凝血反应可以促进炎症反应的发生[21]。

在正常情况下, 凝血激活过程受三种关键的生理抗凝途径系统的调节。在脓毒血症发生过程中, 蛋白质合成受损, 三种凝血抑制剂途径的持续消耗和蛋白质降解水平较低, 均表现出一定程度的紊乱。此外, 在凝血的最大激活过程中, 内源性纤维蛋白溶解显著减少, 当纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物从血管内皮细胞储存位点释放时, 纤溶酶原激活物刺激和亚定量纤溶酶产生增加, 而纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 持续增加则使这种作用消失[22]。

### 3.4. 线粒体损伤

线粒体是主要的参与能量产生、蛋白质合成和分解代谢的微细胞器。脓毒血症发展过程中, 由于氧气供应有限引起氧化反应不全或者缺氧, 自由基急剧增加, 抗氧化系统的机制受到严重破坏[23], 当暴露

于损伤相关分子模式(DAMPs)或病原体相关分子模式(PAMPs)时, 被激活的白细胞释放炎症细胞因子, 触发 NADPH 氧化酶的表达[24]。最终, 线粒体基质膨胀, 线粒体膜破裂, 细胞凋亡开始。通过使用半胱天冬酶抑制剂抑制凋亡可提高脓毒血症患者的存活率[25]。

### 3.5. 自体吞噬

自体吞噬是指自噬小体吞噬胞质或病原体后, 与溶酶体融合并降解的自然过程, 通过“清除病原体、中和微生物毒素、细胞因子的释放、细胞凋亡的减少以及促进抗原表达”在脓毒血症中发挥重要作用[26]。在诱导和调节自然免疫细胞炎症反应中起着关键作用, 作为影响脓毒血症发展的关键因素存在[27]。

## 4. 治疗

### 4.1. 抗菌治疗

最新的指南建议在做出脓毒血症或脓毒性休克的诊断后, 尽可能在一个小时内给予适当的静脉注射抗生素[27] [28]。尽管最近的一项荟萃分析发现在诊断后 1 小时内或 3 小时内使用抗菌药物治疗没有显著降低死亡率, 证明了目前关于时间指标的建议没有强有力的证据支持[29], 人们普遍认为及时治疗对增加获得最佳结果的机会至关重要。与其他需要长时间输注的抗生素相比, 可一次性注射或快速输注(如  $\beta$ -内酰胺类)的抗菌药物具有迅速达到治疗水平的优势。抗生素治疗的适当时间建议为 7~10 天, 能够有效避免不必要地延长抗生素治疗的不利后果, 如抗生素耐药现象的增加和药物副作用的风险。但是每个患者的适当治疗时间必须根据临床状况和具体情况决定。所以, 建议免疫缺陷或感染病灶不能排出的患者治疗时间较长, 但感染过程能快速解决临床症状的患者治疗时间较短[28]。

### 4.2. 控制感染源

在存在特定感染部位、可行的基础及脓毒血症、脓毒性休克诊断的情况下, 尽快实施源头控制干预措施。这些控制措施包括: 感染坏死组织的清创、脓肿引流和清除感染装置(包括导管)等[30]。

### 4.3. 静脉注射免疫球蛋白治疗

因为脓毒血症患者常常出现免疫抑制, IgG 一类免疫调节剂作用有限, 所以尽管指南不建议在脓毒血症患者中使用静脉注射免疫球蛋白(IVIg), 但在部分患者中, 刺激免疫反应和免疫因子的替代治疗仍可能是一种有用的治疗手段[28]。目前有几个生物学优势支持使用 IVIg 治疗脓毒血症和脓毒性休克。首先, 免疫球蛋白作为调理素发挥重要作用, 促进病原体的识别和清除, 而且 IVIg 制剂对超抗原介导的 T 细胞和单核细胞的激活具有抑制作用。其次, IVIg 降低了 IL-1 介导的外周血单核细胞的激活, 这是脓毒血症中炎症反应的关键机制。IVIg 可能具有重要的抗炎作用, 可以中和促炎细胞因子。最后, 对比由淋巴细胞和树突细胞丧失诱导免疫“无反应”现象, 发现 IVIg 可以减少免疫细胞的凋亡途径, 从而维持淋巴细胞在细菌清除中的关键作用[31]。最近的科克伦综述和高质量试验报告说, 标准多克隆 IVIg 并不能显著降低成人和新生儿脓毒血症的死亡率, 因此指导方针仍然不建议对脓毒血症患者使用免疫球蛋白。然而, 有研究荟萃分析表明, 在成人和儿童败血症患者中, 使用富含 IgM 的多克隆 IVIg 与降低死亡风险相关[32]。一些研究比较了含有 IgG 或 IgG、IgA 和 IgM 混合物的免疫球蛋白制剂, 以评估哪一种对引起脓毒血症最常见的病原体具有较高的调理活性和保护作用: 富含 IgM 的制剂对某些革兰氏阴性菌和某些革兰氏阳性菌的抑制率相比纯 IgG 制剂具有更高的杀伤力; 但 IgG 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、粪肠球菌的杀死活性高于 IgM 制剂[33]。

## 5. 总结

脓毒血症修订定义已发表并广泛用于研究和临床实践。尽管已经形成较为系统的临床诊断、治疗策略取得了进步, 包括具有诊断和预后价值的新生物标志物的发现, 但脓毒血症和脓毒性休克仍然是全球重症监护病房的主要原因, 尽管与这些综合征相关的死亡率在过去几年在发达国家有所下降。适当、及时地给予抗生素治疗对于脓毒症和感染性休克患者取得良好的预后起着至关重要的作用。此外, 较高的发病率也直接导致了病原体对现有药物的耐药性增加, 未来将面临新型药物亟待发现及应用和超级细菌出现的双重挑战。

## 参考文献

- [1] Timmermans, S. and Libert, C. (2018) Learning Lessons in Sepsis from the Children. *Molecular Systems Biology*, **14**, e8335. <https://doi.org/10.15252/msb.20188335>
- [2] Majno, G. (1991) The Ancient Riddle of Sigma Eta Psi Iota Sigma (Sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*, **163**, 937-945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- [3] Kumar, V. (2018) Targeting Macrophage Immunometabolism: Dawn in the Darkness of Sepsis. *International Immunopharmacology*, **58**, 173-185. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.005>
- [4] Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., et al. (2017) Recognizing Sepsis as a Global Health Priority—A WHO Resolution. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>
- [5] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Critical Care Medicine*, 1992, **20**, 864-874. <https://doi.org/10.1097/00003246-199206000-00025>
- [6] Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., et al. (1992) Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, **101**, 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- [7] Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, **31**, 1250-1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- [8] Vincent, J.L., Opal, S.M., Marshall, J.C., et al. (2013) Sepsis Definitions: Time for Change. *The Lancet*, **381**, 774-775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7)
- [9] Balk, R.A. (2014) Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Where Did It Come from and Is It Still Relevant Today? *Virulence*, **5**, 20-26. <https://doi.org/10.4161/viru.27135>
- [10] Kaukonen, K.M., Bailey, M., Pilcher, D., et al. (2015) Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1629-1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- [11] Huang, M., Cai, S. and Su, J. (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- [12] Takeuchi, O. and Akira, S. (2010) Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, **140**, 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- [13] D'Elia, R.V., Harrison, K., Oyston, P.C., et al. (2013) Targeting the "Cytokine Storm" for Therapeutic Benefit. *Clinical and Vaccine Immunology*, **20**, 319-327. <https://doi.org/10.1128/CVI.00636-12>
- [14] Raymond, S.L., Holden, D.C., Mira, J.C., et al. (2017) Microbial Recognition and Danger Signals in Sepsis and Trauma. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 2564-2573. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.013>
- [15] Lamkanfi, M. (2011) Emerging Inflammasome Effector Mechanisms. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 213-220. <https://doi.org/10.1038/nri2936>
- [16] Kawai, T. and Akira, S. (2010) The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-Like Receptors. *Nature Immunology*, **11**, 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- [17] Hagar, J.A., Powell, D.A., Aachoui, Y., et al. (2013) Cytoplasmic LPS Activates Caspase-11: Implications in TLR4-Independent Endotoxic Shock. *Science*, **341**, 1250-1253. <https://doi.org/10.1126/science.1240988>
- [18] Deng, M., Tang, Y., Li, W., et al. (2018) The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity*, **49**, 740-753. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.016>
- [19] Efron, P.A., Martins, A., Minnich, D., et al. (2004) Characterization of the Systemic Loss of Dendritic Cells in Murine

- Lymph Nodes during Polymicrobial Sepsis. *The Journal of Immunology*, **173**, 3035-3043.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3035>
- [20] Cheng, S.C., Scicluna, B.P., Arts, R.J., *et al.* (2016) Broad Defects in the Energy Metabolism of Leukocytes Underlie Immunoparalysis in Sepsis. *Nature Immunology*, **17**, 406-413. <https://doi.org/10.1038/ni.3398>
- [21] Ma, Y., Zhou, Y., Wu, F., *et al.* (2019) The Bidirectional Interactions between Inflammation and Coagulation in Fracture Hematoma. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **25**, 46-54. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0157>
- [22] Biemond, B.J., Levi, M., Ten, C.H., *et al.* (1995) Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor I Release during Experimental Endotoxaemia in Chimpanzees: Effect of Interventions in the Cytokine and Coagulation Cascades. *Clinical Science (London)*, **88**, 587-594. <https://doi.org/10.1042/cs0880587>
- [23] Rocha, M., Herance, R., Rovira, S., *et al.* (2012) Mitochondrial Dysfunction and Antioxidant Therapy in Sepsis. *Infectious Disorders—Drug Targets*, **12**, 161-178. <https://doi.org/10.2174/187152612800100189>
- [24] Quoilin, C., Mouithys-Mickalad, A., Lecart, S., *et al.* (2014) Evidence of Oxidative Stress and Mitochondrial Respiratory Chain Dysfunction in an *in Vitro* Model of Sepsis-Induced Kidney Injury. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1837**, 1790-1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.07.005>
- [25] Hotchkiss, R.S., Swanson, P.E., Freeman, B.D., *et al.* (1999) Apoptotic Cell Death in Patients with Sepsis, Shock, and Multiple Organ Dysfunction. *Critical Care Medicine*, **27**, 1230-1251.  
<https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
- [26] Maurer, K., Reyes-Robles, T., Alonzo, F.R., *et al.* (2015) Autophagy Mediates Tolerance to *Staphylococcus aureus* Alpha-Toxin. *Cell Host & Microbe*, **17**, 429-440. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.001>
- [27] Qiu, P., Liu, Y. and Zhang, J. (2019) Review: The Role and Mechanisms of Macrophage Autophagy in Sepsis. *Inflammation*, **42**, 6-19. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0890-8>
- [28] 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>
- [29] Sterling, S.A., Miller, W.R., Pryor, J., *et al.* (2015) The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, **43**, 1907-1915.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001142>
- [30] Salmeri, M., Sorbello, M.G., Mastrojeni, S., *et al.* (2016) Infections of Cardiovascular Implantable Electronic Devices: 14 Years of Experience in an Italian Hospital. *Le Infezioni in Medicina*, **24**, 131-136.
- [31] Shankar-Hari, M., Spencer, J., Sewell, W.A., *et al.* (2012) Bench-to-Bedside Review: Immunoglobulin Therapy for Sepsis—Biological Plausibility from a Critical Care Perspective. *Critical Care*, **16**, 206.  
<https://doi.org/10.1186/cc10597>
- [32] Alejandria, M.M., Lansang, M.A., Dans, L.F., *et al.* (2013) Intravenous Immunoglobulin for Treating Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2013**, D1090.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001090.pub2>
- [33] Rossmann, F.S., Kropec, A., Laverde, D., *et al.* (2015) *In Vitro* and *in Vivo* Activity of Hyperimmune Globulin Preparations against Multiresistant Nosocomial Pathogens. *Infection*, **43**, 169-175.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-014-0706-1>