

UTI Influence on Microcirculation in Patients with Acute Circulatory Failure Caused by Infection

Sai Zhang, Yunbo Sun, Bo Yao

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 1109297884@qq.com

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 6th, 2020; published: May 13th, 2020

Abstract

Objective: To explore whether Ulinastatin (UTI) can improve microcirculation in patients with acute circulatory failure caused by infection to improve their prognosis. **Methods:** 1) Collect 50 patients with acute circulatory failure caused by infection which were admitted to intensive care unit in Affiliated Hospital of Qingdao University during 2018-5 to 2019-12. They were randomly divided into 25 control group and 25 UTI group. The control group received conventional treatment, and the UTI group was on the basis of conventional therapy plus UTI. 2) Use LH-SDF-1 type SDF observer (Xuzhou Lihua Electronic Technology Development Co., Ltd.) to observe control group and UTI group patients' sublingual microcirculation at the time point of 0 h, 3 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h, then calculate microvascular flow index (MFI), total vessel density (TVD), perfused vessel density (PVD), proportion of perfused vessels (PPV). 3) The 72 hours of Δ Sequential Organ Failure Assessment (Δ SOFA) and 30 days of all-cause mortality in the two groups were calculated. 4) Independent samples t-test was performed for each group of quantitative data by the software of SPSS 22nd edition. χ^2 test was used to compare rates for each group. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** 1) The results show that 48 hours microcirculatory situation in the UTI group is higher than the control group ($P < 0.05$, see in the next). 2) The 72 hours Δ SOFA in the UTI group is higher than the control group ($P = 0.005$, $t = 2.980$). The 30-day mortality rate in the UTI group is 8% and in the control group is 24%. **Conclusion:** Compared with the conventional control group, plus UTI can improve all microcirculation indicators after dosing for 48 hours. It can also improve 72 hours SOFA scores obviously thereby improving the prognosis of 30 days.

Keywords

UTI, Infection, Acute Circulatory Failure, Shock, Septic Shock

乌司他丁对感染所致急性循环衰竭患者微循环的影响

张 赛, 孙运波, 姚 波

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: 1109297884@qq.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月6日; 发布日期: 2020年5月13日

摘要

目的: 探究乌司他丁能否通过改善感染所致急性循环衰竭患者的微循环灌注从而改善其预后。方法: 1) 收集2018~5至2019~12入住青岛大学附属医院综合ICU及急诊ICU感染所致急性微循环衰竭患者共50例, 随机将其分为对照组25例(仅接受常规治疗)和实验组25例(乌司他丁 + 常规治疗)。2) 分别用LH-SDF-1型SDF观测仪(徐州利华电子科技有限公司)观察对照组和实验组患者0 h、3 h、6 h、12 h、24 h、48 h、72 h的舌下微循环状态, 分别计算出相应微血管流动指数(MFI)、总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)。3) 分别统计出两组患者的各自的72小时 Δ SOFA、30天全因病死亡率。4) 所获得的数据采用SPSS22软件针对各组定量数据进行独立样本t检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 视为有统计学差异。结果: 1) 乌司他丁组的用药48小时后微循环指标明显高于常规对照组(P 均 < 0.05 , 详见正文)。2) 乌司他丁组的72小时 Δ SOFA要明显高于常规对照组($P = 0.005$, $t = 2.980$); 乌司他丁组中30天死亡率为8%, 常规对照组中30天死亡率为24%。结论: 与常规对照组治疗相比, 加用乌司他丁能够改善感染所致急性循环衰竭患者用药后48小时的所有微血管指标, 能够明显地改善72小时SOFA评分, 从而改善30天预后。

关键词

乌司他丁, 感染, 急性循环衰竭, 休克, 感染性休克

Copyright © 2020 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

急性循环衰竭(Acute circulatory failure, ACF)是各种原因导致的急性循环系统功能障碍, 主要的病理生理特点是微循环障碍、重要脏器灌注不足和细胞功能代谢障碍, 休克是其主要的临床表现, 常常导致多器官功能衰竭(MODS), 并且具有较高的病死率[1]。有研究[2]表明, 在所有住院的休克患者中, 分布性休克发生率为66%(其中感染性休克占62%, 其他类型分布性休克占4%), 心源性休克发生率为16%, 低血容量性休克发生率为16%, 梗阻性休克发生率为2%。微循环衰竭是休克的主要表现, 早期提高微循环灌注可降低脓毒症患者多器官功能障碍的发生率, 从而改善脓毒症患者的预后, 因此微循环的监测对脓毒症的早期诊断有重大意义[3]。已有研究表明, 在感染性休克的患者中, 即使整体的血流动力学指标(如尿量、MAP、CVP、ScvO₂)都得到改善, 其仍然可能存在微循环功能障碍, 进而影响局部组织细胞的氧供, 因此全身循环状态的参数并不能准确反映脓毒症微循环改变[4], 且微循环低灌注可持续至全身血流动力学参数及氧供恢复正常以后。

乌司他丁是一种在人和尿中发现的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 具有抗炎、调节免疫、改善微循环等作用, 有研究发现在严重脓毒症和感染性休克患者中, 乌司他丁的应用与生存获益有关[5]。所以我们猜想乌司他丁可以改善感染所致急性循环衰竭患者的微循环, 从而改善其预后。乌司他丁已经在中国大陆

的临床中得到广泛应用，特别是严重脓毒症和感染性休克患者，因此将乌司他丁和安慰剂进行比较以阐明其潜在获益和风险，这在伦理方面是合理的。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

- 1) 实验仪器：LH-SDF-1 型 SDF 观测仪(徐州利华电子科技发展有限公司)。
- 2) 实验用药：注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司)。

2.2. 实验方法

2.2.1. 实验对象

感染所致急性循环衰竭患者。收集 2018~5 至 2019~12 入住青岛大学附属医院综合 ICU 及急诊 ICU 感染所致急性微循环衰竭患者共 50 例。本实验已通过青岛大学附属医院伦理协会的批准，所有入组患者的家属均签署知情同意书。

入选标准：满足以下所有标准的患者可入组本研究。

- 1) 感染或疑似感染；
- 2) 组织低灌注临床表现(符合以下至少一项)：
 - A. 意识改变：包括烦躁、淡漠、谵妄、昏迷；
 - B. 尿量减少：充分补液尿量仍然 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ；
 - C. 皮肤：湿冷、发绀、苍白、花斑等；毛细血管充盈时间 $> 2 \text{ s}$ ；
- 3) 乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ 或低血压(收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$ ，或脉压 $< 20 \text{ mmHg}$ ，或原有高血压者收缩压自基线下降 $\geq 40 \text{ mmHg}$)。

排除标准：本研究入选患者不可符合下列任一标准。

- 1) 年龄小于 18 岁，或年龄大于 80 岁；
- 2) 舌下血管不能观察的患者：口腔手术、口腔出血等；
- 3) 怀孕及哺乳期妇女；
- 4) 使用活血化瘀中成药(血必净、参麦)、胸腺肽或糖皮质激素；
- 5) 感染控制不佳患者；
- 6) 化疗、放疗、器官移植术后、免疫抑制剂、发病前两天内应用过大剂量非甾体类抗炎药(如 $\geq 1 \text{ g}/\text{天}$ 阿司匹林)；
- 7) 放弃治疗患者；
- 8) 预计 48 h 内死亡患者；
- 9) 腹内压 $> 10 \text{ mmHg}$ ($13.3 \text{ cm H}_2\text{O}$)；
- 10) 既往有乌司他丁或任何成分或防腐剂过敏史；
- 11) 无法获得知情同意或授权；
- 12) 筛查前 6 个月内参加其他探索性临床试验；
- 13) 不同意全面、积极的生命支持治疗。

2.2.2. 一般资料统计

50 例患者中乌司他丁组和对照组各 25 例，两组年龄、性别、身高、体重，入院时基础血压、感染部位以及重症监护室中与预后相关的急性生理慢性健康评分(APACHE II 评分)、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分) [6]等差异无统计学意义(见表 1)。

2.3. 干预措施

将符合入选标准并不符合所有排除标准的患者随机分为实验组和对照组。

对照组：常规治疗。

实验组：常规治疗 + 乌司他丁治疗。

乌司他丁给药方法：注射用乌司他丁(规格：100,000 单位/瓶) 400,000 单位，采用 0.9%生理盐水 10 ml 复溶，再溶于 0.9%生理盐水 100 ml，每 8 小时一次，每次静脉输注 1 小时以上，疗程 7 天。

Table 1. General statistics of 50 patients when were admitted to hospital
表 1. 50 例患者入院时一般资料统计

一般资料	乌司他丁组	对照组
年龄(岁)	63.8 ± 11.4	62.2 ± 11.7
性别(男/女)	14/11	15/10
身高(cm)	168.9 ± 6.6	167.6 ± 6.3
体重(Kg)	72.4 ± 5.8	71.2 ± 6.4
MAP (mmHg)	72.1 ± 6.5	71.1 ± 5.7
APACHE II 评分	19.4 ± 4.3	18.5 ± 4.8
SOFA 评分	6.2 ± 2.1	6.5 ± 1.8
感染部位(例)		
肺部感染	7	6
腹部感染	10	9
血行感染	4	5
颅内感染	1	0
关节感染	0	1
其他感染	3	4

注：两组患者入院时一般统计资料差异无统计学意义。

2.4. 观察内容

主要终点：治疗 24 h 后 MFI (微血管流动指数)。

次要终点：

1) 治疗 3 h、6 h、12 h、48 h、72 h 后 MFI (微血管流动指数)。

治疗 3 h、6 h、12 h、24 h、48 h、72 h 后 PPV (灌注血管比例)、TVD (总血管密度)、PVD (灌注血管密度)。

2) 治疗 72 h 的 Δ SOFA、30 天全因病死率。

2.5. 数据采集

微循环数据采集方法：所有入组患者分别于 0 小时、3 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时这几个时间点采集 SDF 视频片段，利用 SDF 半定量分析：血管直径(小血管(S)：10~15 μ m；中血管(M)：26~50 μ m；大血管(L)：50~100 μ m)、血流(0：无血流；1：间歇流动；2：缓慢流动；3：持续流动)，计数尽量多的血管。根据血管直径和血流速度，给每个象限评分。采用中文微循环高级分析对比系统(C-AVA-C)分析计算出各个时间点的 MFI (微血管流动指数)、TVD (总血管密度)、PVD (灌注血管密度) 及 PPV (灌注血管比例)。分别记录出两组患者的各自的 72 小时 Δ SOFA、30 天全因病死率。

3. 统计学分析

数据分析采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析，正态性计量资料的分析以平均值 \pm 标准偏差表示，两组间的差异性采用独立样本 t 检验，组内的差异性比较采用配对 t 检验；率的比较采用 χ^2 检验。

4. 结果

4.1. 乌司他丁组与常规对照组基线、3 h、6 h、12 h 微循环结果比较

最终统计结果表明乌司他丁组与常规对照组基线(0 小时)、3 小时、6 小时、12 小时的微循环参数即

微血管流动指数(MFI)、总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)均无统计学差异, 详见表 2~5。

Table 2. The baseline, 3 hours, 6 hours, 12 hours MFI between Ulinastatin group and control group

表 2. 乌司他丁组与常规对照组基线、3 小时、6 小时、12 小时 MFI 比较

组别	基线	3 小时	6 小时	12 小时
乌司他丁组	2.20 ± 0.25	2.25 ± 0.25	2.39 ± 0.23	2.56 ± 0.19
常规对照组	2.34 ± 0.32	2.37 ± 0.35	2.35 ± 0.29	2.43 ± 0.32

注: 各个时间点乌司他丁组与常规对照组 MFI 无统计学差异, 其中基线 $P=0.237$, $t=1.718$; 3 小时 $P=0.081$, $t=1.403$; 6 小时 $P=0.195$, $t=-0.543$; 12 小时 $P=0.090$, $t=-1.740$ 。

Table 3. The baseline, 3 hours, 6 hours, 12 hours TVD between Ulinastatin group and control group

表 3. 乌司他丁组与常规对照组基线、3 小时、6 小时、12 小时 TVD 比较

组别	基线	3 小时	6 小时	12 小时
乌司他丁组	9.23 ± 1.61	9.98 ± 0.87	10.39 ± 0.88	10.78 ± 0.88
常规对照组	9.98 ± 1.13	10.22 ± 0.96	10.23 ± 0.89	10.51 ± 0.82

注: 各个时间点乌司他丁组与常规对照组 TVD 无统计学差异, 其中基线 $P=0.327$, $t=1.896$; 3 小时 $P=0.698$, $t=0.911$; 6 小时 $P=0.985$, $t=-0.658$; 12 小时 $P=0.806$, $t=-1.139$ 。

Table 4. The baseline, 3 hours, 6 hours, 12 hours PVD between Ulinastatin group and control group

表 4. 乌司他丁组与常规对照组基线、3 小时、6 小时、12 小时 PVD 比较

组别	基线	3 小时	6 小时	12 小时
乌司他丁组	4.60 ± 1.11	5.30 ± 1.14	5.59 ± 0.93	5.97 ± 0.93
常规对照组	5.02 ± 0.93	5.20 ± 0.78	5.22 ± 0.73	5.56 ± 0.77

注: 各个时间点乌司他丁组与常规对照组 PVD 无统计学差异, 其中基线 $P=0.337$, $t=1.422$; 3 小时 $P=0.109$, $t=-0.365$; 6 小时 $P=0.181$, $t=-1.585$; 12 小时 $P=0.189$, $t=-1.733$ 。

Table 5. The baseline, 3 hours, 6 hours, 12 hours PPV between Ulinastatin group and control group

表 5. 乌司他丁组与常规对照组基线、3 小时、6 小时、12 小时 PPV 比较

组别	基线	3 小时	6 小时	12 小时
乌司他丁组	0.494 ± 0.046	0.527 ± 0.077	0.509 ± 0.038	0.551 ± 0.049
常规对照组	0.500 ± 0.042	0.507 ± 0.038	0.535 ± 0.050	0.526 ± 0.039

注: 各个时间点乌司他丁组与常规对照组 PPV 无统计学差异, 其中基线 $P=0.388$, $t=0.481$; 3 小时 $P=0.055$, $t=-1.165$; 6 小时 $P=0.152$, $t=-2.065$; 12 小时 $P=0.121$, $t=-1.964$ 。

4.2. 乌司他丁组与常规对照组 24 h 微循环结果比较

有意思的是, 统计结果显示, 在 24 小时的微循环参数中, 乌司他丁组与常规对照组微血管流动指数(MFI)之间有显著差异, 有统计学意义, 但是其他参数即总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)仍无统计学差异, 详见表 6。

4.3. 乌司他丁组与常规对照组 48 h、72 h 微循环结果比较

我们统计了乌司他丁用药 48 小时、72 小时后实验组与对照组的微循环参数, 最终发现乌司他丁组 48 小时、72 小时的微循环参数, 即 MFI (微血管流动指数)、TVD (总血管密度)、PVD (灌注血管密度) 及 PPV (灌注血管比例) 均明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义, 详见表 7、表 8。

Table 6. The 24 hours microcirculatory parameters between UTI group and control group**表 6.** 乌司他丁组与常规对照组 24 小时微循环参数比较

组别	MFI	TVD	PVD	PPV
乌司他丁组	2.85 ± 0.14	11.30 ± 0.73	6.65 ± 0.94	0.586 ± 0.054
常规对照组	2.44 ± 0.31	10.64 ± 0.83	5.67 ± 0.78	0.531 ± 0.040

注: 乌司他丁组 24 小时 MFI 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.009$, $t = -6.018$); 乌司他丁组与常规对照组 24 小时 TVD 之间无统计学差异($P = 0.291$, $t = -3.014$); 乌司他丁组与常规对照组 24 小时 PVD 之间无统计学差异($P = 0.179$, $t = -3.983$); 乌司他丁组与常规对照组 24 小时 PPV 之间无统计学差异($P = 0.106$, $t = -4.083$)。

Table 7. The 48 hours microcirculatory parameters between UTI group and control group**表 7.** 乌司他丁组与常规对照组 48 小时微循环参数比较

组别	MFI	TVD	PVD	PPV
乌司他丁组	2.92 ± 0.17	11.58 ± 0.61	7.00 ± 0.95	0.603 ± 0.057
常规对照组	2.49 ± 0.30	10.70 ± 0.87	5.73 ± 0.71	0.532 ± 0.034

注: 乌司他丁组 48 小时 MFI 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.043$, $t = -6.185$); 乌司他丁组 48 小时 TVD 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.030$, $t = -4.114$); 乌司他丁组 48 小时 PVD 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.027$, $t = -5.336$); 乌司他丁组 48 小时 PPV 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.004$, $t = -5.333$)。

Table 8. The 72 hours microcirculatory parameters between UTI group and control group**表 8.** 乌司他丁组与常规对照组 72 小时微循环参数比较

组别	MFI	TVD	PVD	PPV
乌司他丁组	3.03 ± 0.13	11.86 ± 0.58	7.41 ± 1.01	0.623 ± 0.059
常规对照组	2.54 ± 0.29	10.83 ± 0.84	5.89 ± 0.75	0.543 ± 0.036

注: 乌司他丁组 72 小时 MFI 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.001$, $t = -7.591$); 乌司他丁组 72 小时 TVD 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.024$, $t = -5.083$); 乌司他丁组 72 小时 PVD 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.032$, $t = -6.073$); 乌司他丁组 72 小时 PPV 要明显高于常规对照组, 且差异有统计学意义($P = 0.006$, $t = -5.812$)。

4.4. 乌司他丁组与常规对照组 72 h Δ SOFA、30 天全因病死率比较

我们统计了乌司他丁用药后 72 小时所有入组患者的 Δ SOFA (与基线 SOFA 值比较, 较基线下降记录为负值, 较基线上升记录为正值) 以及所有入组患者的 30 天全因死亡率, 最终结果发现, 与常规对照组相比, 乌司他丁组能够明显降低入院时基线 SOFA 值 (-1.92 ± 1.38 VS -0.48 ± 1.98), 且差异有统计学意义 ($P = 0.005$, $t = 2.980$); 而关于 30 天全因死亡率, 对感染所致急性循环衰竭的患者使用乌司他丁能够降低其 30 天全因死亡率: 乌司他丁组死亡 2 例 (死亡率为 8%, 其中腹腔感染 1 例, 肺部感染 1 例), 常规对照组死亡 6 例 (死亡率为 24%, 其中腹腔感染 3 例, 肺部感染 2 例, 颅内感染 1 例), 但是差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.38$, $P = 0.123$), 详见表 9。

Table 9. The 30 conventional Vincent-cause mortality between UTI group and control group**表 9.** 乌司他丁组与常规对照组 30 天全因死亡率的比较

组别	死亡/例	存活/例	总计/例	死亡率/%
对照	6	19	25	24%
试验	2	23	25	8%
总计	8	42	50	16%

注: 乌司他丁组死亡 2 例分别为腹腔感染 1 例, 肺部感染 1 例, 常规对照组死亡 6 例分别为腹腔感染 3 例, 肺部感染 2 例, 颅内感染 1 例, 但是差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.38$, $P = 0.123$)。

5. 讨论

近年来, 感染性休克越发地受到我们医务工作者的关注, 这主要是因为感染性休克在临床上存在着较高的死亡率和发病率[7]。微循环衰竭是感染性休克的主要病理生理特点, 且微循环的血流异常可持续存在到感染性休克患者在经过积极的液体复苏恢复宏观血流参数之后, 且感染性休克患者会因此导致更为严重的器官衰竭[8]。而一项针对感染性休克死亡危险因素的回顾性研究表明, 更为严重的器官衰竭增加了感染性休克患者的死亡率, 序贯器官衰竭评分(SOFA 评分) > 12 分会增加死亡风险, OR 为 6.8 [9]。所以, 本实验将感染性休克患者治疗的关注点放在了微循环上。而乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂, 具有较强的抗氧化剂抗炎作用, 可以抑制各种炎症因子的释放, 阻止炎症因子对机体的损伤, 保护重要脏器组织, 目前已被用于感染性休克的临床治疗, 且取得了较为满意的效果[10]。近年发表的一篇纳入了 263 名患者的回顾性调查研究发现[11], 使用乌司他丁能够明显降低重症监护室中脓毒症和/或脓毒性休克患者的顺序器官衰竭评估评分(SOFA), 进而降低该类患者的死亡风险。但是遗憾的是上述两项研究并没有说明乌司他丁治疗脓毒症和/或脓毒性休克患者的作用机制, 所以我们做出大胆推测, 使用乌司他丁能够改善感染性休克患者的微循环状况, 进一步改善其预后。

本研究的实验组是在感染性休克的常规治疗的基础上加用了乌司他丁, 采用 40 万单位, Q8h 的剂量连用 7 天, 通过观察感染所致急性循环衰竭患者的舌下微循环来预测其全身微循环变化情况, 从而评估乌司他丁的疗效, 这是因为已有研究表明舌下微循环与肠粘膜的微循环具有同源性, 且舌下微循环改变可以代表内脏微循环的改变并预测患者的死亡率[12], 所以本实验用患者舌下微循环图像来代替全身微循环。至于微循环灌注的图像分析, 我们遵循了 2007 年微循环评估指导圆桌会议[13], 使用了微血管流动指数(microvascular flow index, MFI)、总血管密度(total vessel density, TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density, PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels, PPV)来进行图像分析以及评估微循环状况。在图像采集上, 我们使用的是 LH-SDF-1 型 SDF (旁流暗视野)观测仪来获得感染性休克患者的舌下微循环, 这种仪器在人体体内微循环血流图像分析指南[14]中有详细的介绍, 且该指南也介绍了 MFI、TVD、PVD、PPV 这四种微循环灌注指标。

在我们这项前瞻性临床实验中, 我们最终证实了对于感染性休克的患者, 在常规治疗的基础上加用乌司他丁(采用 40 万单位、Q8h 的剂量连用 7 天后停药)能够明显改善其 48 小时后的微循环状况(MFI、TVD、PVD、PPV), 且在用药 72 小时后, 能够更为显著地降低 SOFA 评分(与入院时相比), 从而降低感染性休克患者的 30 天全因死亡率, 改善其预后。但是遗憾的是, 虽然乌司他丁组的 30 天全因死亡率要明显低于常规对照组, 但是我们最终统计分析表明, 这个差异并没有统计学意义; 而且我们也发现加用乌司他丁能够改善感染性休克患者用药后 24 小时的 MFI, 且差异有统计学意义, 但是 24 小时的其他微循环指标(TVD、PVD、PPV)并没有差异, 这可能与我们的总体样本量 N 偏少有关。总之, 在我们这项研究中, 使用乌司他丁能够改善感染性休克患者用药 48 小时后的微循环状况以及更为明显地降低用药 72 小时后的 SOFA 评分, 这两点是毋庸置疑的, 至于能否降低远期死亡率这可能需要将来更多样本量、更进一步的研究。

参考文献

- [1] Cecconi, M., Debacker, D., Antonelli, M., *et al.* (2014) Consensus on Circulatory Shock and Hemodynamic Monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, **40**, 1795-1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
- [2] Vincent, J.L. and De Backer, D. (2013) Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1726-1734.
- [3] Namkje, A.R., Vellinga, M.D., *et al.* (2015) International Study on Microcirculatory Shock Occurrence in Acutely Ill Patients*. *Clinical Investigations*, **11**, 48-52.

-
- [4] Leone, M., Bliidi, S., Antonini, F., *et al.* (2009) Oxygen Tissue Saturation Is Lower in Nonsurvivors Than in Survivors after Early Resuscitation of Septic Shock. *Anesthesiology*, **111**, 366-371. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181aae72d>
- [5] Xiao, S.H., *et al.* (2018) Curative Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine Xuebijing Injections Combined with Ulinastatin for Treating Sepsis in the Chinese Population: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e10971. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010971>
- [6] 丘文凤, 温小敏. 动态检测降钙素原、急性生理与慢性健康评分及序贯器官衰竭评估评分在严重脓毒症患者中的预后评估及相关性研究[J]. 中国当代医药, 2019. 26(33): 83-86.
- [7] Singer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810.
- [8] Hariri, G., *et al.* (2019) Narrative Review: Clinical Assessment of Peripheral Tissue Perfusion in Septic Shock. *Annals of Intensive Care*, **9**, 37.
- [9] Medam, S., *et al.* (2017) Risk Factors for Death in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study Comparing Trauma and Non-Trauma Patients. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e9241. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009241>
- [10] 高静, 刘磊, 王亮亮. 血必净联合乌司他丁治疗感染性休克临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2019. 38(4): 33-36.
- [11] Xu, Q., Yan, Q. and Chen, S. (2019) Use of Ulinastatin Was Associated with Reduced Mortality in Critically Ill Patients with Sepsis. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, 1911-1918. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.03>
- [12] Pan, P., *et al.* (2018) Role of Combining Peripheral with Sublingual Perfusion on Evaluating Microcirculation and Predicting Prognosis in Patients with Septic Shock. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1158-1166. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.231524>
- [13] De Backer, D., *et al.* (2007) How to Evaluate the Microcirculation: Report of a Round Table Conference. *Critical Care*, **11**, R101. <https://doi.org/10.1186/cc6118>
- [14] Massey, M.J. and Shapiro, N.I. (2016) A Guide to Human *In Vivo* Microcirculatory Flow Image Analysis. *Critical Care*, **20**, 35. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1213-9>