

胸腺肽 α1 联合血必净对脓毒症患者免疫功能和炎症水平的影响*

詹燕春, 徐玫, 徐娅, 刘一诚**

(彭州市中医医院 重症医学科, 四川 成都 611930)

[摘 要] 目的: 观察胸腺肽 α1 联合血必净对脓毒症患者免疫功能和炎症水平的影响。方法: 选取重症加强护理病房(ICU)收治的脓毒症患者 96 例,分为研究组患者 52 例(给予胸腺肽 α1 联合血必净治疗)与对照组患者 44 例(给予胸腺肽 α1 治疗);采集所有患者治疗前和治疗后第 7 天时外周静脉血,采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞,自然杀伤(NK)细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值,采用化学发光法检测血清降钙素原(PCT),采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平;采用急性生理与慢性健康评分(APACHE II)和全身感染相关性器官功能衰竭评分(SOFA)评价患者治疗前和治疗后第 7 天时病情的严重程度,并收集患者 ICU 住院时间、住院期间多器官功能障碍综合征(MODS)发生情况及住院 28 d 内病死情况。结果: 2 组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞,NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值治疗后均较治疗前升高,且治疗后研究组患者均高于对照组($P<0.05$);2 组患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平治疗后均较治疗前降低,且治疗后研究组患者均低于对照组($P<0.05$);2 组患者 APACHE II、SOFA 评分治疗后均低于治疗前,且治疗后研究组患者均低于对照组($P<0.05$);患者治疗前、后外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞,NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值分别与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($P<0.05$);研究组患者 ICU 住院时间、MODS 发生率及 28 d 病死率均低于对照组($P<0.05$)。结论: 与单纯给予胸腺肽 α1 辅助治疗相比,胸腺肽 α1 联合血必净治疗可以更好地调节脓毒症患者免疫功能、减轻炎症水平、保护器官功能及改善患者预后。

[关键词] 脓毒症; 炎症; 血必净; 免疫功能; 病死率; 胸腺肽 α1

[中图分类号] R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)01-0102-06

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.01.020

Effects of Thymosin α1 Combined with Xuebijing on Immune Function and Inflammation Levels of Patients with Sepsis

ZHAN Yanchun, XU Mei, XU Ya, LIU Yicheng

(Department of Critical Care Medicine, Pengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611930, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of thymosin α1 combined with Xuebijing on immune function and inflammation levels of patients with sepsis. **Methods:** The clinical data of 96 patients with sepsis from ICU were collected, and the patients were divided into study group (52 cases) and control group (44 cases). Control group was given thymosin α1 on the basis of routine treatment, and study group was given Xuebijing on the basis of control group. The T cell CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio and natural killer cell (NK cell), serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were detected in the two groups before treatment and on the 7th day after treatment, and the acute physiology and chronic health evaluation (APACHEII) and systemic infection

*[基金项目]四川省干部保健科研课题(川干研2015-504)
**通信作者 E-mail:158397908@qq.com
网络出版时间:2020-01-09 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20200109.2011.020.html>

related organ failure score (SOFA) were used to evaluate the severity of disease, and the hospitalization data such as ICU stay, incidence rate of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and 28 d mortality rate were collected. **Results:** On the 7th day after treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK and scores of APACHEII and SOFA in the two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$) while the levels of serum PCT, CRP and IL-6 were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). Compared with control group, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK in study group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$) while the levels of PCT, CRP and IL-6 and scores of APACHEII and SOFA were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Pearson correlation coefficient showed that the levels of CD3⁺, CD4⁺, NK and CD4⁺/CD8⁺ were negatively correlated with APACHE II score and SOFA score before and after treatment ($P < 0.05$). The ICU stay, incidence rate of MODS and 28 d mortality rate in study group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Combined with Xuebijing on the basis of thymosin $\alpha 1$ for patients with sepsis can better regulate the immune function, reduce the inflammation levels, protect organ function and improve prognosis.

[**Key words**] sepsis; inflammation; Xuebijing; immune function; mortality rate; thymosin $\alpha 1$

脓毒症是指感染所致的全身炎性反应综合征,是感染、大手术、严重创伤、烧伤等常见且严重并发症,严重时可发展为脓毒性休克,引起全身多器官功能衰竭,致使患者死亡^[1]。据相关报道显示,全球每年新增脓毒症患者达数百万,导致 25% 以上患者死亡^[2]。免疫功能异常、炎症失衡是脓毒症患者死亡的重要原因,因此免疫调节已成为脓毒症的一大治疗方向^[3]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是一种提取自小牛胸腺的多肽,可通过促进外周 T 细胞成熟,刺激干扰素和白细胞介素分泌的免疫调节药物,目前在肿瘤、肝病、感染等疾病中均有应用^[4]。近年来,中药方剂或中药制剂治疗脓毒症在临床受到重视,并取得了较好疗效^[5]。血必净是基于“菌、毒、炎并治”理论研制的一种中药静脉制剂,有拮抗内毒素、调节免疫功能、控制炎性反应等多种作用,在感染、外伤、烧伤、器官功能受损时均有应用^[6],然而将胸腺肽 $\alpha 1$ 与血必净联合用于脓毒症辅助治疗的研究较少。因此,本研究将二者联合用于脓毒症患者治疗中,旨在观察其对患者免疫功能和炎症水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月 - 2018 年 6 月重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)收治的脓毒症患者,

符合《2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[7]的脓毒症诊断标准且临床资料完整;排除合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、发病前已存在肝肾等器官功能不全者,排除入组前 3 个月内有激素、免疫抑制剂使用者、对本研究药物过敏者、入院后短时间内(< 72 h)死亡者及临床资料不全者。纳入脓毒症患者 96 例,分为研究组 52 例(给予胸腺肽 $\alpha 1$ 联合血必净治疗)与对照组 44 例(给予胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗)。研究组患者男 29 例、女 23 例,年龄 38 ~ 74 岁、平均(59.42 ± 8.13)岁,肺部感染 24 例、腹腔感染 17 例、外伤感染 5 例及其他感染 6 例;对照组患者男 26 例、女 18 例,年龄 36 ~ 73 岁、平均(58.15 ± 9.42)岁,肺部感染 19 例、腹腔感染 16 例、外伤感染 6 例及其他感染 3 例。2 组患者以上资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者在常规治疗(抗生素控制感染,液体复苏、维持血流动力学及内环境稳定、营养支持、控制血糖、纠正酸碱平衡紊乱等)基础上,给予胸腺肽 $\alpha 1$ (美国赛生药品香港股份国际有限公司,批号 H20080079,规格 1.6 mg/支),皮下注射,1 次/d,1.6 mg/次;研究组患者在对照组治疗方式基础上,合并给予血必净(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033,规格 10 mL/支),将 50 mL 血必净注射液溶于 100 mL 生理盐水,静脉滴注,30 ~ 40 min 内滴完,2 次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 免疫功能 分别于治疗前和治疗后第 7 天时采集所有患者外周静脉血 4 mL,制备白细胞悬液,行荧光标记,采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺T 细胞,自然杀伤细胞(natural killer cell,NK 细胞)计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3.2 炎性指标 分别于治疗前和治疗后第 7 天时采集所有患者外周静脉血 4 mL,离心后分离血清,采用化学发光法检测血清降钙素原(procalcitonin,PCT),采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)水平。

1.3.3 临床评分 治疗前和治疗后第 7 天对所有患者进行急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation,APACHE II)和全身感染相关性器官功能衰竭评分(sepsis-related organ failure assessment,SOFA)。APACHE II 评分包括 A、B、C、D 四项内容,A 项含腋温、平均动脉压、心率、呼吸频率、氧合指数、动脉血 pH、血清钠、血清钾、血清肌酐、血细胞比容、白细胞计数、碳酸氢根离子等 12 项生理学指标,各项指标根据其临床值大小,评分范围在 0~4 分;B 项为年龄,规定<44 岁、45~54 岁、55~64 岁、65~74 岁及≥75 岁分别计 0、2、3、5 及 6 分;C 项为格拉斯哥昏迷评分,规定运动反应、语言反应和睁眼反应评分范围分别为 1~6 分、1~5 分和 1~4 分;D 项为慢性健康评分,规定无器官损害计 0 分,常规手术前存在免疫或器官损害计 2 分,急诊手术或无手术且存在免疫或器官损害计 5 分,总分越高病情越重^[8]。SOFA 评分包括呼吸(氧合指数)、凝血(血小板)、肝脏(胆红素)、循环(平均动脉压或相关血管活性药物使用剂量)、神经(格拉斯哥评分)、肾脏(肌酐或 24 h 尿量)不同系统,根据相应数值,对应 0~4 分评分,总分越高病情越重^[9]。

1.3.4 住院情况 收集 2 组患者 ICU 住院时间、住院期间多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)发生情况及住院 28 d 内病死情况。符合下述 2 个及以上条件者即视为发生 MODS^[10]:(1)心血管功能障碍诊断条件为收缩压<90 mmHg、平均动脉压<70 mmHg,或发生室速、室颤、休克等;(2)呼吸功能障碍诊断条件为氧合指数<300 mmHg;(3)中枢神经系统障碍诊断条件为意识出现淡漠、躁动、嗜睡、浅昏迷、深昏迷,或格拉斯哥昏迷评分≤14 分;(4)凝血系统功能障碍诊断条件为血小板计数<100×10⁹/L,凝血时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶原时间延长或缩短,且 3P 试验阳性;(5)肝脏功能障碍诊断条件为总胆红素>20.5 μmol/L 或白蛋白<28 g/L;(6)肾功能障碍诊断条件为血肌酐>123.76 μmol/L 或 24 h 尿量<500 mL;(7)胃肠系统功能障碍诊断条件为肠鸣音减弱或消失,或胃引流液、便潜血阳性,或见呕血、黑便,或腹内压≥11 cm H₂O。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 19.0 软件,计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料用频数(*n*)、率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫功能

2 组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 细胞,NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值治疗后均较治疗前升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后研究组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺T 细胞,NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 CD3⁺、CD4⁺T 细胞,NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of CD3⁺, CD4⁺, NK count and CD4⁺/CD8⁺ before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组(<i>n</i> =52)		对照组(<i>n</i> =44)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ /(个/μL)	504.46±109.65	694.28±128.36 ⁽¹⁾⁽²⁾	513.72±108.14	598.52±119.95 ⁽¹⁾
CD4 ⁺ /(个/μL)	305.35±74.22	399.41±87.73 ⁽¹⁾⁽²⁾	314.76±68.53	352.28±75.69 ⁽¹⁾
NK/(个/μL)	173.35±32.47	276.52±62.38 ⁽¹⁾⁽²⁾	180.26±39.28	204.15±58.34 ⁽¹⁾
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.89±0.22	2.25±0.35 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.87±0.26	1.73±0.31 ⁽¹⁾

注:与治疗前同组比较,⁽¹⁾*P*<0.05;与对照组同时点比较,⁽²⁾*P*<0.05。

2.2 炎性相关指标

治疗前,2 组患者血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of levels of serum PCT, CRP and IL-6 before and after treatment between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组($n=52$)		对照组($n=44$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PCT/($\mu\text{g/L}$)	5.38 \pm 1.04	2.08 \pm 0.42 ⁽¹⁾⁽²⁾	5.29 \pm 0.98	3.35 \pm 0.55 ⁽¹⁾
CRP/(mg/L)	77.56 \pm 10.34	19.32 \pm 4.58 ⁽¹⁾⁽²⁾	77.35 \pm 10.12	33.46 \pm 7.41 ⁽¹⁾
IL-6/(ng/L)	326.2 \pm 31.44	232.5 \pm 29.21 ⁽¹⁾⁽²⁾	322.39 \pm 34.75	268.44 \pm 29.33 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P<0.05$;⁽²⁾与对照组同时点比较, $P<0.05$ 。

2.3 APACHE II、SOFA 评分

治疗前,2 组患者 APACHE II、SOFA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者 APACHE II、SOFA 评分均低于治疗前($P<0.05$),观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 APACHE II 和 SOFA 评分($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Comparison of scores of APACHEII and SOFA before and after treatment between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组($n=52$)		对照组($n=44$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
APACHE II/分	21.42 \pm 4.63	11.26 \pm 3.35 ⁽¹⁾⁽²⁾	21.51 \pm 4.77	14.42 \pm 3.61 ⁽¹⁾
SOFA/分	9.11 \pm 2.54	2.53 \pm 0.46 ⁽¹⁾⁽²⁾	9.23 \pm 2.87	4.05 \pm 0.62 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P<0.05$;⁽²⁾与对照组同时点比较, $P<0.05$ 。

2.4 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关分析

Pearson 相关分析显示,所有患者治疗前、后外周血 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值分别均与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关分析(r)
Tab.4 Correlation between levels of CD3⁺, CD4⁺, NK and CD4⁺/CD8⁺ and scores of APACHEII and SOFA(r)

指标	APACHE II		SOFA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺	-0.814 ⁽¹⁾	-0.802 ⁽¹⁾	-0.412 ⁽¹⁾	-0.406 ⁽¹⁾
CD4 ⁺	-0.577 ⁽¹⁾	-0.546 ⁽¹⁾	-0.502 ⁽¹⁾	-0.514 ⁽¹⁾
NK	-0.481 ⁽¹⁾	-0.469 ⁽¹⁾	-0.374 ⁽¹⁾	-0.365 ⁽¹⁾
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.646 ⁽¹⁾	-0.681 ⁽¹⁾	-0.529 ⁽¹⁾	-0.497 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾为 $P<0.05$ 。

2.5 预后

研究组患者 ICU 住院时间、MODS 发生率及住院 28 d 内病死率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者 ICU 治疗 28 d 内的结局
Tab.5 Comparison of hospitalization situation between the two groups

组别	n	ICU 住院时间	MODS 发生率	28 d 病死率
		/d	/[$n(\%)$]	/[$n(\%)$]
研究组	52	13.42 \pm 3.16 ⁽¹⁾	8(15.38) ⁽¹⁾	6(11.54) ⁽¹⁾
对照组	44	16.15 \pm 4.48	15(34.09)	13(29.55)

注:⁽¹⁾与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

脓毒症是一个持续炎症-免疫抑制-分解代谢相结合的复杂危重病,其本质是机体对细菌感染做出的过度反应,一方面机体可因内毒素血症及大量炎性介质释放诱发全身性炎症反应和 MODS,另

一方面患者体内天然免疫亢奋与获得性免疫抑制同时存在,使机体免疫平衡紊乱,导致患者不良预后^[11]。现代医学治疗脓毒症涉及抗感染治疗、液体复苏、维持血流动力学稳定、器官功能支持、免疫调节等多个环节,但几乎没有药物能同时涵盖多个靶点、环节治疗^[12]。中医药可对机体进行综合调理、参与多靶点治疗,与脓毒症病理生理特征相符,近年来在脓毒症治疗中已显示独特优势^[13]。胸腺肽 $\alpha 1$ 是当前临床应用最广泛的免疫调节剂,其本身是由 28 种氨基酸组成的小分子肽,多提取自牛胸腺,有着很强的免疫刺激及免疫调节作用,其主要作用在于能促进 T 细胞分化、成熟,增强其功能^[14];还能增加 T 细胞表面淋巴因子受体,并促进 T 细胞分泌干扰素 α 、干扰素 γ 以及 IL-2、淋巴因子^[15];也可通过对 CD4 细胞的激活恢复胸腺中 CD4/CD8 双阳性 T 细胞比例^[16];此外,干扰素可使胸腺肽 $\alpha 1$ 细胞毒性增强,胸腺肽 $\alpha 1$ 则可增加 NK 细胞的聚集,并通过降低谷胱甘肽消耗、延迟自由基产生等过程减少淋巴细胞成熟过程中的凋亡,抑制特异性免疫细胞凋亡^[17]。血必净是经现代工艺由血府逐瘀汤中提取制成的中药静脉制剂,原材料主要由当归、丹参、红花、赤芍川芎等中药组成,有疏经通络、溃散毒邪、活血化瘀及清热解毒功效,经现代药理分析其有效成分包括原儿茶醛、阿魏酸、红花黄色素、芍药苷、川芎嗪,可综合发挥拮抗内毒素、调节免疫功能、抑制炎症反应、改善微循环及克服凝血功能障碍等多种作用,从多靶点治疗脓毒症,但具体机制不详^[18]。既往有报道指出,血必净可通过拮抗脂多糖,抑制其结合蛋白复合物形成,从而阻断脓毒症炎症反应信号通路^[19];还有研究认为,血必净能通过介导脓毒症 Treg 凋亡和抑制调节性树突细胞活性来改善机体免疫紊乱状态^[20];也有研究显示,血必净可以下调单核细胞组织因子分泌,改善外周血中性粒细胞趋化、吞噬功能,从而改善单核细胞介导的炎症反应及凝血功能紊乱,最终抑制了脓毒症病理中炎症反应与凝血紊乱的“交汇作用”,有效遏制病情进展^[21]。

有研究表明,随着脓毒症发展,机体出现免疫抑制状态,可表现为淋巴细胞凋亡、T 淋巴细胞有丝分裂活性减弱、NK 细胞活力下降、单核细胞人类白细胞分化抗原减少等状态^[22]。CD3⁺ 表示总 T 细胞,反映机体免疫功能^[23];CD4 淋巴细胞表达的分子及分泌的细胞因子对免疫系统其他细胞生物活性有调节作用,在脓毒症患者抗微生物过

程中起重要作用^[24];CD8⁺ T 细胞可抑制 CD4⁺ 细胞核 B 细胞,有免疫抑制作用,CD4⁺/CD8⁺ 降低与免疫功能下降有关^[25];NK 细胞见于外周血颗粒细胞中,其数量及活性也可反映免疫功能^[26]。本研究表明,2 组患者外周血 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平治疗后均较治疗前升高($P < 0.05$),且治疗后研究组患者高于对照组($P < 0.05$),提示胸腺肽 $\alpha 1$ 联合血必净治疗对脓毒症患者免疫功能改善效果更好,与韦茵等^[27]研究结果一致。PCT、CRP、IL-6 是临床常见且重要的炎症指标,PCT 水平对细菌感染敏感性高,CRP 是一种急性时相反应蛋白,主要由 IL-6 诱导肝脏合成产生,IL-6 参与炎症级联反应^[28]。本研究表明,2 组患者血清 PCT、CRP 及 IL-6 水平治疗后均较治疗前降低($P < 0.05$),且治疗后研究组患者低于对照组($P < 0.05$),提示血必净的应用对脓毒症患者炎症反应控制更好,与康福新等^[29]研究结果一致。APACHE II、SOFA 是 ICU 评价患者预后的重要评分系统^[30],本研究表明治疗后研究组患者 APACHE II、SOFA 评分均低于对照组($P < 0.05$),提示胸腺肽 $\alpha 1$ 联合血必净治疗脓毒症可以改善患者预后。此外,本研究成果还表明,研究组患者的 ICU 住院时间、MODS 发生率及住院 28 d 内病死率均低于对照组($P < 0.05$),进一步表明胸腺肽 $\alpha 1$ 联合血必净在缩短脓毒症患者住院时间、降低 MODS 发生率及病死率方面有着积极意义。

综上所述,与单纯给予胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗相比,胸腺肽 $\alpha 1$ 联合血必净治疗可以更好地调节患者免疫功能、减轻炎症水平、保护器官功能及改善预后,效果明显,值得临床推广。

4 参考文献

- [1] 张文杰,何英丽,王涛,等. 脓毒症新常态及其治疗研究进展[J]. 中国全科医学, 2017,20(35):4470-4474.
- [2] LEVYM M, EVANS L E, RHODES A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update [J]. Intensive Care Medicine, 2018,46(11):1-4.
- [3] 杨利华,冯梅. rhGH 对脓毒症患者肠黏膜屏障、肠道菌群及炎症因子的影响[J]. 西南国防医药, 2017,27(3):234-236.
- [4] SCHMIDT M, TOPLAK A, ROZEBOOM H J, et al. Design of a substrate-tailored peptidase variant for the efficient synthesis of thymosin- $\alpha 1$. [J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2018,16(4):609-618.

- [5] 李鹏,鲁召欣,张毅. 脓毒症的中医药治疗进展[J]. 国际中医中药杂志, 2016,38(2):187-189.
- [6] 冯燕燕,谢媛媛,汪艳平,等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J]. 药学报, 2017,52(4):556-562.
- [7] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013,25(8):501-505.
- [8] 王盛标,李涛,李云峰,等. 4 种评分系统对脓毒症患者预后的评估价值:附 311 例回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017,29(2):133-138.
- [9] 叶焯,黎永琳,王大伟,等. 热证脓毒症患者热证积分与 APACHE II 评分、SOFA 评分相关性研究及预后影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016,18(8):95-97.
- [10] 赵鹏飞,付小萌,王超,等. 多器官功能障碍综合征诊断标准及评分系统现状[J]. 临床和实验医学杂志, 2013,12(8):630-636.
- [11] 姚咏明,张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报, 2017,30(7):678-683.
- [12] 董丽华,吕娟,丁黎莉,等. 脓毒症免疫治疗的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017,29(2):184-187.
- [13] 赵国桢,郭玉红,李博,等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017,42(8):1423-1429.
- [14] 苏和毅,莫泽珣,陈蕊,等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 干预治疗对脓毒症后的 PICS 老年患者免疫、代谢功能及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2018,34(1):119-123.
- [15] 吴英林,陈强,覃桦. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对老年脓毒症患者的免疫调理作用[J]. 中国临床医生杂志, 2017,45(2):55-58.
- [16] 王雅芹. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合氢化可的松治疗脓毒症休克的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017,32(10):1942-1945.
- [17] 胡华元,黄顺伟,朱志德,等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗脓毒症的临床疗效分析[J]. 中国急救医学, 2016,36(5):397-400.
- [18] 董天俾,张桂萍,董凯,等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016,23(5):554-557.
- [19] 姜启栋,张雪梅,伍长学. 连续肾替代治疗加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者的影响[J]. 中国药房, 2017,28(8):1087-1091.
- [20] 陈云霞,李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2013,22(2):130-135.
- [21] 康健,周雯慧,沈景桂,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者免疫调理机制的影响[J]. 大连医科大学学报, 2017,39(4):329-333.
- [22] 刘杰,李虎年,赵旭,等. 脓毒症患者免疫功能障碍与炎症的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,34(9):39-41.
- [23] 龙盼,李响,姜丽静,等. 脓毒症休克患者临床免疫功能分析[J]. 重庆医学, 2017,46(2):198-200.
- [24] 张苜,甯议万,范晶,等. 早期临床免疫学监测在脓毒症患者预后评估中的价值探讨[J]. 重庆医科大学学报, 2019,44(1):86-90.
- [25] 孔令宇,席璠,马文婷,等. 连续性肾替代治疗对脓毒症患者 CD8⁺ T 淋巴细胞功能的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2018,17(11):974-978.
- [26] 费苗苗,郭玉,王嘉锋,等. 脓毒症早期恒定自然杀伤 T 细胞活化对预后的影响[J]. 第二军医大学学报, 2017,38(9):1139-1145.
- [27] 韦茵,吕光宇,蒋文芳,等. 胸腺肽联合血必净注射液对老年脓毒症患者炎症状态及免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016,20(13):70-72.
- [28] 钟俊,杨国辉. 连续血液净化对脓毒症患者的 IL-6、TNF- α 及 PCT 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2018,43(11):94-97.
- [29] 康福新,王小智,刘润,等. 血必净注射液对脓毒症的临床疗效以及对血清炎症因子水平和血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017,35(9):250-252.
- [30] 汪颖,王迪芬,付江泉,等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017,29(8):700-704.

(2019-10-14 收稿,2019-12-20 修回)

中文编辑: 严 征; 英文编辑: 张文龙