

脓毒症休克患者外周血 HMGB1 及 PCT 水平与疾病严重程度及预后的关系*

郑晓晶¹ 胡周全² 虎琼华¹ 崔巍¹ 张鸣¹

(成都市第二人民医院 1. ICU; 2. 急诊科, 四川 成都 610000)

【摘要】 目的 探讨脓毒症休克患者外周血迁移率蛋白-1(HMGB1)、降钙素原(PCT)水平与疾病严重程度及预后的关系。方法 选取 2017 年 3 月~2021 年 3 月本院重症监护室收治的脓毒症休克患者 72 例为研究对象,采集患者外周血,采用酶联免疫吸附试验检测样本 HMGB1、PCT 水平,分析其与急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分的关系。根据患者 28 d 存活情况,分为死亡组与生存组,对影响脓毒症休克患者预后的因素行回归分析。结果 脓毒症休克患者外周血 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈线性正相关($r=0.275, P=0.019$); PCT 与 APACHE II 评分呈线性正相关($r=0.469, P<0.001$); 生存组 HMGB1、PCT 显著低于死亡组($P<0.05$); Logistic 回归分析结果显示,年龄、APACHE II 评分、Alb、HMGB1、PCT 是脓毒症休克患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。Alb 与 HMGB1、PCT 均呈负相关($r=-0.398, r=-0.274, P<0.05$)。结论 脓毒症休克患者外周血 HMGB1、PCT 水平不仅与疾病严重程度密切相关,也是脓毒症休克患者死亡的独立危险因素。

【关键词】 脓毒症; 休克; 迁移率蛋白-1; 降钙素原

【中图分类号】 R459.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.022

Relationship of peripheral blood HMGB1 and PCT levels with the severity and prognosis of septic shock

ZHENG Xiaojing¹, HU Zhouquan², HU Qionghua¹, CUI Wei¹, ZHANG Ming¹

(1. ICU, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610000, China;

2. Emergency Department, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610000, China)

【Abstract】 **Objective** To detect the levels of peripheral blood high mobility group box 1 (HMGB1) and procalcitonin (PCT) in patients with septic shock, and analyze their relationship with the severity and prognosis of the disease. **Methods** 72 patients with septic shock admitted to the intensive care unit of the hospital were selected as the research subjects from March 2017 to March 2021. Peripheral blood samples were collected from the patients to test the levels of HMGB1 and PCT by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between the levels and the Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score was analyzed. According to 28-day survival, the patients were divided into death group and survival group. Multivariate regression analysis was performed to screen the prognostic factors in patients with septic shock. **Results** The peripheral blood HMGB1 level was positively correlated with APACHE II score in patients with septic shock ($r=0.275, P=0.019$), and PCT was positively correlated with APACHE II score ($r=0.469, P=0.000$). HMGB1 and PCT in the survival group were significantly lower than those in the death group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that HMGB1, PCT, age, APACHE II score, and serum albumin were risk factors for poor prognosis of patients with septic shock ($P<0.05$). The plasma albumin level was negatively correlated with HMGB1 and PCT ($r=-0.398, r=-0.274, P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood HMGB1 and PCT levels in patients with septic shock are not only closely related to the severity of the disease, but also independent risk factors for death of such patients.

【Key words】 Sepsis; Shock; High mobility group box 1; Procalcitonin

基金项目:四川省医学会科研课题(Q1601897)

引用本文:郑晓晶,胡周全,虎琼华,等.脓毒症休克患者外周血 HMGB1 及 PCT 水平与疾病严重程度及预后的关系[J].西部医学,2022,34

(10):1517-1521. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.022

脓毒症是由感染引起宿主反应失调所致的多器官功能障碍综合征^[1]。严重脓毒症患者可发生脓毒症休克,严重危害患者生命健康^[2]。近年随着多器官功能支持技术的进步,脓毒症休克死亡率较早期有所下降,但部分地区仍高达 50%。有效的病情评估和预后恢复预测对于患者治疗方案的确立及预后的改善具有重要作用^[3]。急性生理与慢性健康状况(Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分是目前针对脓毒症休克患者应用最为广泛的评分系统,但其获得完整参数时限较长,评分类目计算复杂,部分特异性指标如尿酸值增加、血小板降低等无法在评分表中体现,严重制约其使用效果^[4]。因此寻找有效反映脓毒症休克患者病情及预后的生物学指标成为近年来研究的热点。过度的炎症反应是脓毒症所致宿主反应失调的表现之一。通过查阅文献^[5-6]发现,迁移率蛋白-1(High mobility group box-1, HMGB1)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)与过度炎症反应存在关联。HMGB1 在多种炎症疾病和损伤性疾病晚期发挥促炎作用^[7]。临床研究^[8]发现,外周血 HMGB1 在脓毒症可作为炎症级联反应的启动者,在脓毒症后期的疾病进展中扮演重要角色。PCT 是血浆中约 13 kD 的蛋白质,发生细菌、真菌及脓毒症所致的全身炎症时,其外周血浓度显著升高^[9]。近年来有研究^[10]指出 PCT 与危重患者疾病进展及器官衰竭程度存在密切联系。但是外周血 HMGB1、PCT 水平脓毒症患者预后的预测作用存在一定的争议。本研究探讨 HMGB1 及 PCT 对脓毒症休克患者疾病严重程度及预后的指导意义,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月~2021 年 3 月本院重症监护室收治的脓毒症休克患者 72 例作为研究对象,其中男 40 例,女 32 例;年龄 18~75 岁,平均(63.40±8.00)岁,入院 APACHE II 评分 20~38 分,平均(29.98±4.36)分;住院时间 1~36 d,平均(19.24±7.15) d。本研究经医院伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与设备 选用德国 BMG 生产的 SPECTROstar Omega 全自动酶标仪;美国 Thermo 公司生产的低温高速离心机;酶联免疫吸附试验检测试剂盒购自赛默飞公司。免疫荧光分析仪型号为巴迪泰艾美益 A5000。

1.3 脓毒症休克诊断标准 ①符合中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南诊断标准^[11]。②经充分液体

复苏后仍需使用药物维持平均动脉压达到 65 mmHg 及以上。③Lac>2 mmol/L。

1.4 纳入及排除标准 纳入标准:①确诊为脓毒症休克且存活时间>24 h。②APACHE II 评分>20 分。③18 岁<年龄<75 岁。④患者家属知情且自愿参与本研究。⑤获得医院伦理委员会审批同意。排除标准:①其他原因导致的休克患者。②妊娠及哺乳期女性。③患有恶性肿瘤、血液或免疫系统疾病。④液体复苏后血压改善的脓毒性休克患者或病毒性脓毒症患者。⑤新冠肺炎患者及严重的肝肾功能损伤患者。

1.5 方法

1.5.1 标本采集 收集患者确诊休克后 24 h 内常规检查资料,包括体温(T)、脉搏(P)、呼吸(R)、平均动脉压(MAP)、Alb、WBC、PLT、高敏 C-反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, h-CRP)、BUN、血肌酐 Scr。诊断后 24 h 内采集外周血 4 mL,置于含有 EDTA 的抗凝管中,室温下静置 1 h 后 3000 r/min 离心 20 min,血清及血浆转移到干净的 EP 管中,标记并放置于-20℃冰箱备用。使用酶联免疫吸附试验检测样本 HMGB1、PCT 含量。

1.5.2 分组情况 依据脓毒症休克患者 28 d 存活情况,分为死亡组(32 例)与生存组(40 例),分析影响预后的相关因素。

1.6 统计学分析 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数,预后危险因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症休克患者外周血 HMGB1、PCT 水平与疾病严重程度的相关性分析 脓毒症休克患者外周血 HMGB1 为(135.76±19.31) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,与 APACHE II 评分呈线性正相关($r=0.275, P=0.019$)(见图 1);脓毒症休克患者外周血 PCT 为(47.51±19.44) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,与 APACHE II 评分呈线性正相关($r=0.469, P < 0.05$),见图 2。

2.2 影响脓毒症休克患者预后的单因素分析 生存组和死亡组性别、住院时间、肺部感染比例、机械通气情况、入院体温、脉搏、呼吸频率及 PLT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);死亡组患者年龄、APACHE II 评分、脏器功能衰竭>2 个比例、MAP、WBC、h-CRP、BUN、Scr、HMGB1、PCT 高于生存组($P < 0.05$)。见表 1。

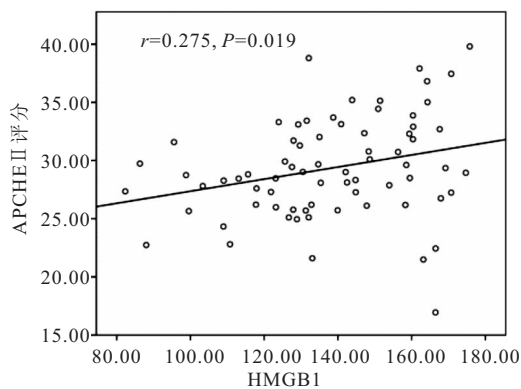


图 1 HMGB1 与 APACHE II 评分的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between HMGB1 and APACHE II score

表 1 影响脓毒症休克患者预后的单因素分析 [$\bar{x} \pm s; n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Single factor analysis of the prognosis of patients with septic shock

因素	生存组 (n=40 例)	死亡组 (n=32 例)	χ^2/t	P
性别(男/女)	22/18	18/14	0.014	0.916
年龄(岁)	62.06±7.74	66.17±8.65	2.125	0.037
APACHE II 评分(分)	27.49±3.21	32.61±4.54	5.598	0.001
住院时间(d)	20.61±7.14	18.72±6.71	1.146	0.256
合并肺部感染	28(70.00)	27(84.38)	2.047	0.154
脏器功能衰竭>2 个	9(22.50)	15(46.88)	4.752	0.029
机械通气[例]	22(55.00)	19(59.38)	0.147	0.710
T(°C)	37.75±1.20	37.84±1.12	0.325	0.746
P(次·min ⁻¹)	98.17±17.69	100.74±22.58	0.542	0.590
R(次·min ⁻¹)	23.54±6.49	23.17±7.56	0.223	0.824
MAP(mmHg)	93.16±10.24	86.25±15.72	2.249	0.028
Alb(g·L ⁻¹)	28.62±4.33	25.71±5.20	2.591	0.012
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	10.24±3.17	14.29±5.66	3.441	0.001
PLT($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	170.51±50.49	152.62±55.14	1.434	0.156
h-CRP(mg·L ⁻¹)	78.65±12.17	90.64±14.61	3.862	0.001
BUN(mm·L ⁻¹)	10.24±2.73	12.15±3.62	2.695	0.009
Scr($\mu g \cdot L^{-1}$)	126.77±30.19	164.91±45.47	4.262	0.001
HMGB1($\mu g \cdot L^{-1}$)	129.91±21.62	144.41±19.20	2.970	0.004
PCT(ng·L ⁻¹)	41.97±20.65	55.58±17.41	2.976	0.004

2.3 影响脓毒症休克患者预后的多因素回归分析

以患者入组后 28 d 内是否病死赋值(死亡=1, 生存=0), 纳入年龄、APACHE II 评分、脏器功能衰竭>2 个比例、MAP、Alb、WBC、h-CRP、BUN、Scr、HMGB1、PCT 指标进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、APACHE II 评分、Alb、HMGB1、PCT 是脓毒症休克患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 脓毒症休克患者外周血 HMGB1、PCT 水平与年龄、Alb 的相关性分析 脓毒症休克患者外周血 HMGB1 与年龄无明显相关($r=0.045, P > 0.05$), 与 Alb 呈负相关($r=-0.398, P < 0.05$)。PCT 水平与年龄无明显相关($r=0.116, P > 0.05$), 与 Alb 呈负相关($r=-0.274, P < 0.05$)。见图 3。

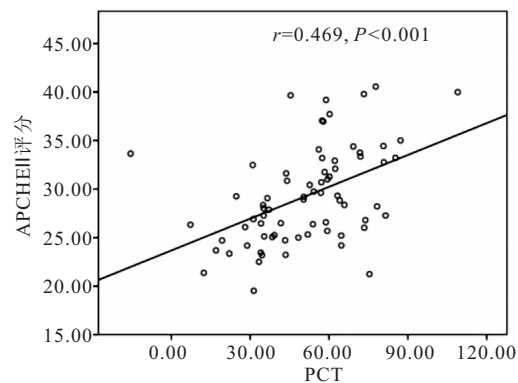


图 2 PCT 与 APACHE II 评分的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis between PCT and APACHE II score

表 2 影响脓毒症休克患者预后相关因素的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of the prognosis of patients with septic shock

因素	β	SE	wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.347	0.138	6.323	1.415	1.080~1.854	0.012
APACHE II 评分	0.566	0.241	5.516	1.716	1.098~2.825	0.019
脏器功能衰竭>2 个	0.107	0.112	0.913	1.113	0.894~1.386	0.340
MAP	0.319	0.224	2.028	1.376	0.887~2.134	0.155
Alb	0.510	0.203	6.312	1.655	1.119~2.479	0.012
WBC	0.463	0.309	2.245	1.589	0.867~2.911	0.134
h-CRP	0.317	0.226	1.967	1.373	0.882~2.138	0.161
BUN	0.177	0.092	3.701	1.194	0.997~1.429	0.055
Scr	0.627	0.251	6.240	1.872	1.145~3.062	0.093
HMGB1	0.410	0.195	4.412	1.507	1.028~2.208	0.036
PCT	0.351	0.155	5.128	1.420	1.048~1.925	0.024

3 讨论

流行病学调查研究显示, 2017 年全球约有 4890 万人罹患脓毒症, 其中 1100 万例死亡, 全球脓毒症发病率仍保持每年 1.5% 的增长速度, 对人类的健康造成严重威胁^[12]。脓症患者经足量液体复苏仍处于低血压状态时则可发生休克, 预后不良率较高。有研究^[13]指出, 脓症患者感染微生物可在体内大量增殖并释放毒素类物质, 引发“瀑布式样”炎症级联反应, 转录、释放大量的细胞因子及炎性介质。过量抗炎介质的生成导致机体处于“炎症麻痹状态”, 形成代偿性的抗炎反应综合征, 推动病情进展。寻找可反映脓症患者病情严重程度及预后的生物学指标对用药及治疗方案的确立有重要意义。

HMGB1 广泛存在于哺乳动物的淋巴、脑、肾脏等组织中, 分泌到胞外后可诱导炎症反应^[14]。内毒素、TNF- α 、IL-1 等多种炎性因子均可上调 HMGB1 的表达水平, 同时 HMGB1 也可刺激单核巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-8 等因子, 恶性循环, 加剧病情发展^[15]。

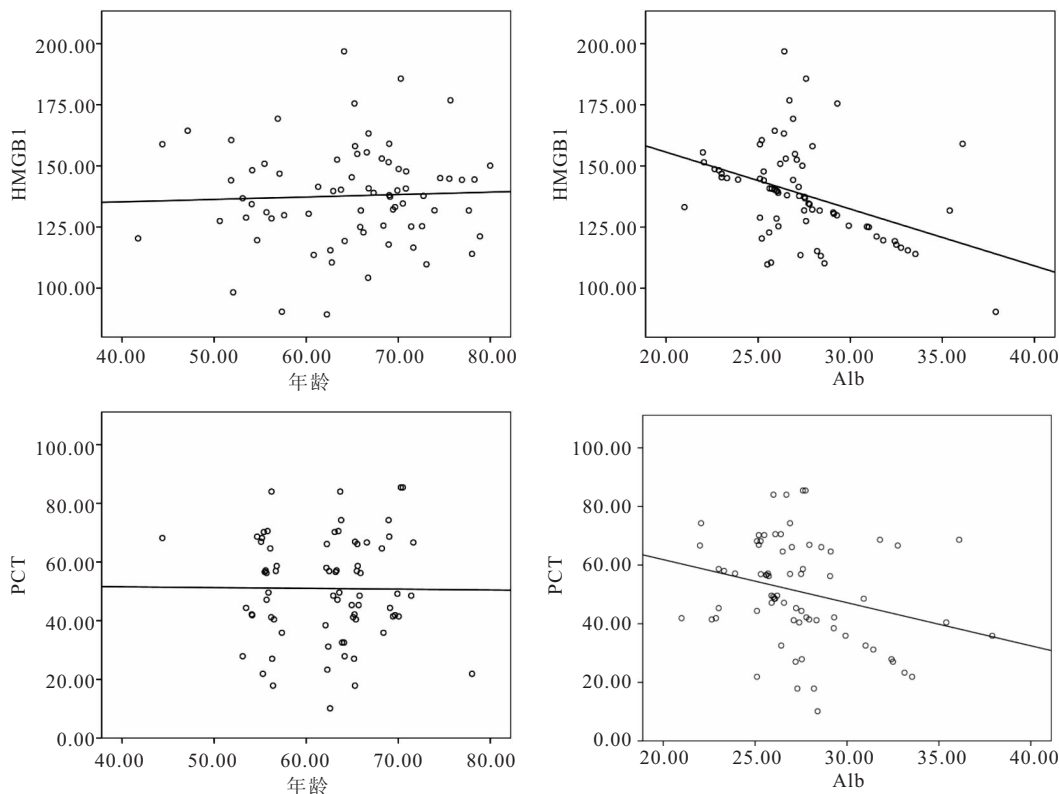


图 3 外周血 HMGB1、PCT 水平与年龄、Alb 的相关性分析

Figure 3 Correlation of peripheral blood HMGB1 and PCT levels with age and Alb

本研究结果,说明 HMGB1 与脓毒症休克患者病情恶化密切相关。PCT 是由甲状腺细胞产生的糖蛋白。生理状态下,外周血 PCT 浓度低于 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,当机体遭受病菌侵袭时,血浆 PCT 含量显著增加^[16]。有研究^[17]指出,脓毒症发生初期即可检测到血浆 PCT 水平上升,其含量在一定时间内不受激素水平的影响,保持相对稳定,具有良好的敏感性和特异性。本研究发现,随着 APACHE II 评分的增加,脓毒症休克患者外周血 PCT 水平呈增加趋势,二者呈显著正相关,推测随着脓毒症休克患者疾病进一步恶化,PCT 保持一定的合成速度,但机体清除速率降低,外周血 PCT 水平增加,PCT 水平增加与脓毒症休克患者病情进展具有相关性。考虑外周血 HMGB1、PCT 与 APACHE II 评分的相关性,二者可作为脓毒症患者危险分层的潜在指标,同时可在临床诊疗中与 APACHE II 评分联合使用,作为脓毒症患者疾病严重程度预估的工具。

本研究结果显示,年龄、APACHE II 评分是脓毒症休克的独立危险因素。老年人常常伴随心脑血管疾病、糖尿病等基础疾病,其免疫系统对于脓毒症所致的全身炎症应急能力低下,这也是脓毒症病情恶化的重要原因。APACHE II 评分是脓毒症、急性肾衰等危重症疾病使用的评价系统,其评分系统中包含的年龄、血压、血氧饱和度、白细胞、电解质及慢性疾病等

因素均可对脓毒症预后产生影响。本研究显示脓毒症休克患者入住时 APACHE II 评分与病死率具有相关性。Alb 对循环血容量、渗透压的维持具有重要作用。脓毒症休克患者因病情恶化,毛细血管渗透性增加,Alb 可穿过血管壁进入组织间隙,肝脏合成能力的降低和胃肠道吸收功能的减弱进一步加重血浆 Alb 缺乏^[18]。对于脓毒症休克患者,临床出现难以纠正的低蛋白血症,预后往往较差。

多项研究表明, HMGB1 水平与脓症患者肺损伤、心肌损伤、肾脏损伤存在相关性^[19-21]。杨静^[22]的研究指出,外周血 HMGB1 水平与脓症患者肠道屏障相关指标密切相关。因此,推测可能在脓毒症后期患者并发休克时多个脏器功能存在不同程度的损伤,组织损伤造成 HMGB1 释放增加,外周血 HMGB1 水平上升,患者预后不良风险较大。Pearson 相关系数分析结果显示,外周血 HMGB1 水平与 APACHE II 评分呈正相关,与 Alb 呈负相关,提示外周血 HMGB1 水平对脓毒症休克的预后的预测作用可能与 APACHE II 评分、Alb 的变化有关。分析原因可能如下:脓毒症休克患者随着疾病进展,APACHE II 评分随之升高,机体免疫系统对抗感染和组织修复过程中消耗大量 Alb,血清 Alb 水平降低;Alb 水平的降低和病情的恶化进一步加重炎症反应和组织损伤,外周血

HMGB1 水平增加。刘晓^[23]通过 108 例严重脓毒症及脓毒症休克患者的对比分析研究发现, PCT 是影响脓毒症休克患者死亡率的独立危险因素。尹燕燕^[24]采用受试者工作特征曲线分析脓毒症休克患者外周血 PCT 水平对预后的预测效能, 结果显示, 曲线下面积为 0.961, 灵敏度为 90.40%, 特异度为 91.62%, 48 h PCT 变化水平是预测脓毒症休克患者死亡的有效监测指标。本研究结果显示, PCT 是脓毒症休克患者预后不良的独立危险因素, 与既往研究结果一致。进一步分析发现脓毒症休克患者外周血 PCT 与 APACHE II 评分、Alb 存在明显相关, 推测 PCT 对脓毒症休克预后的预测作用可能与 APACHE II 评分、Alb 水平有关。本研究也存在一定的局限性, 如研究结果仅适用于细菌性脓毒症患者。既往的研究指出, 脓毒症患者确诊后 24 h 内外周血 HMGB1 呈波动状态, 样本采集时间点的不同可导致 HMGB1 水平差异。本研究中 72 例脓毒症患者外周血采集时间随机, 因此可能对结果造成一定影响。

4 结论

脓毒症休克患者随着疾病进展外周血 HMGB1、PCT 水平增加, HMGB1、PCT 水平与疾病严重程度密切相关。高龄、低 APACHE II 评分、低蛋白血症、高水平 HMGB1 及 PCT 是脓毒症休克患者病死的独立危险因素。

【参考文献】

[1] BOUCK E G, DENORME F, HOLLE L A, *et al.* COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity[J]. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*, 2020, 41(1):401-414.

[2] 周仪华, 苑会晶, 袁影, 等. 艾司洛尔对脓毒症休克患者左室功能及预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(1):100-103.

[3] 李萌, 任蓉蓉, 陈上仲, 等. 线粒体相关蛋白 FAHD1 和 GDF-15 在脓毒症诊断中的价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2):180-185.

[4] 李成, 王丽, 李建红, 等. 血清甘油三酯与 IL-6 及 APACHE II 评分对重症急性胰腺炎患者感染及预后的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20):3125-3129.

[5] TANG Z, JIANG M, OU-YANG Z, *et al.* High mobility group box 1 protein (HMGB1) as biomarker in hypoxia-induced persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical and in vivo pilot study[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(8):1123-1131.

[6] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(47):8283-8290.

[7] FU B, LU X, ZHAO Y, *et al.* HMGB1-induced autophagy promotes extracellular matrix degradation leading the intervertebral disc degeneration[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(9):2240-2248.

[8] DENG M, TANG Y, LI W, *et al.* The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis[J]. *Immunity*, 2018, 49(4):740-753.

[9] LIPPI G, PLEBANI M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505(4):190-195.

[10] ESCHBORN S, WEITKAMP J H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(7):893-903.

[11] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 于学忠, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 11(9):567-588.

[12] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: a analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(102):200-211.

[13] HWANG J S, KIM K H, PARK J, *et al.* Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(2):608-622.

[14] YANG H, WANG H, ANDERSSON U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(20):484-493.

[15] WANG Y, ZHANG H, CHEN Q, *et al.* TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6):1289-1295.

[16] SCHUETZ P, BEISHUIZEN A, BROYLES M, *et al.* Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9):1308-1318.

[17] 王绪松, 庞春玉, 陈绵平. 血清 PCT sTREM-1 及 D-二聚体水平对脓毒症患者预后评估的价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(10):949-952.

[18] 杨江江, 王东海, 杨娜, 等. 白蛋白替代治疗纠正脓毒症患者低蛋白血症作用的倾向性评分匹配研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(3):409-412.

[19] 陈发超, 徐银川, 张召才. 新型生化标志物在脓毒症心肌损伤中的诊断价值研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 668(5):30-35, 42.

[20] 邱玉霞, 孙月玲, 宫保强, 等. 血清高迁移率族蛋白 1 及白细胞介素-18 对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(10):953-957.

[21] 曾鸣, 张玉坤, 吴永昌, 等. 苦柯胺 B 通过抑制高迁移率族蛋白 B1/核转录因子- κ B 信号通路减轻脓毒症小鼠肺损伤[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(11):994-997.

[22] 杨静, 何浩, 谭波, 等. 血清高迁移率族蛋白 B1、调节性 T 细胞 (Treg) 水平对脓毒症患者肠屏障状况及临床预后的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(1):64-67.

[23] 刘晓, 刘志广, 范志松, 等. 严重脓毒症与脓毒性休克患者预后分析[J]. *山东大学学报*, 2016, 54(10):80-84.

[24] 尹燕燕, 董秉生, 姜利. 降钙素原联合血乳酸水平预测脓毒症休克患者预后[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(6):600-604.