文章编号:1000-5404(2013)15-1591-05

论著

血清巨噬细胞炎症蛋白-2在脓毒症患者病情严重程度及预后中的评估价值

李晓萍[1*],张志坚[2*],屈纪富[1],胡 红[3] (400038 重庆,第三军医大学西南医院急救部[1];401320 重庆,巴南区人民医院ICU[2];401311 重庆,后勤工程学院院务部门诊部[3])

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者早期血清巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2,MIP-2)的浓度、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、降钙素原(procalcitonin,PCT)动态变化及与预后的关系。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2011年3月至2012年9月重症监护病房(ICU)62例脓毒症患者,按照目标导向治疗(EGDT)方案进行复苏,将完成6 h EGDT复苏目标者归为Ⅰ组,未完成6 h EGDT复苏目标者归为Ⅱ组。分别记录患者复苏前(T0),复苏后6 h(T6 h)及复苏后1 d(T1 d)、2 d(T2 d)、3 d(T3 d)、4 d(T4 d)、5 d(T5 d)的APACHEⅡ评分,检测患者血中MIP-2、PCT、尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)等指标动态变化。根据患者28 d转归分为存活组和死亡组。**结果** Ⅰ组APACHEⅡ评分、血MIP-2、PCT及BUN、Cr于复苏成功后呈逐渐下降趋势,于T5 d最低;Ⅱ组APACHEⅡ评分、血MIP-2、PCT及BUN、Cr于复苏失败后呈逐渐上升趋势;Ⅱ组APACHEⅡ评分于T2 d时,血MIP-2于T1 d时较Ⅰ组明显升高(均$P<0.05$)。Ⅰ组死亡率明显低于Ⅱ组[12.5%(5/40) *vs* 68.2%(15/22),$P<0.05$]。存活组APCHEⅡ评分、血MIP-2、PCT及血BUN、Cr随病情好转逐渐下降,于T5 d最低,而死亡组则显著上升;死亡组APACHEⅡ评分于T1 d时、血MIP-2于T6 h时即较存活组明显升高(均$P<0.05$)。**结论** MIP-2是评估脓毒症的良好指标,动态监测其变化可了解脓毒症的发展过程,结合APACHEⅡ评分及PCT变化,对疾病的严重程度及预后有重要的评估意义。

[关键词] 脓毒症;巨噬细胞炎症蛋白-2;治疗;危重病评分;降钙素原;生物标志物
[中图法分类号] R392.32; R449; 4631.2 [文献标志码] A

Value of serum macrophage inflammatory protein-2 in evaluation of severity and prognosis of patients with sepsis

Li Xiaoping[1], Zhang Zhijian[2], Qu Jifu[1], Hu Hong[3] ([1]Department of Emergency, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Intensive Care Unit, Banan District People's Hospital, Chongqing, 401320; [3]Clinic Logistical Engineering University of PLA, Chongqing ,401311, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the dynamic changes of the serum levels of macrophage inflammatory protein-2 (MIP2) and procalcitonin (PCT), and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHEⅡ) score as well as their relationship with the prognosis of patients with sepsis. **Methods** In the prospective study, 62 patients in intensive care unit (ICU) from March 2011 to September 2011 suffered from sepsis were enrolled and treated according to the early goal-directed therapy (EGDT). The patients were divided into 2 groups according to the EGDT outcome (group Ⅰ: recovery within 6 hours; group Ⅱ: not recovery within 6 hours). The levels of APACHEⅡ score, MIP-2, PCT, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) were monitored before resuscitation (T0) and at 6 hours (T6 h), 1 (T1 d), 2 (T2 d), 3 (T3 d), 4 (T4 d) and 5 (T5 d) after resuscitation. According to the 28-day prognosis, all the patients were divided into a survival group and a death group. **Results** The levels of APACHEⅡ score, MIP-2, PCT, BUN and Cr in the group Ⅰ decreased after fluid resuscitation, and decreased to the lowest at T5 d. The levels of APACHE Ⅱ score, MIP-2, PCT, BUN and Cr in the group Ⅱ increased after failure of fluid resuscitation. The levels of APACHE Ⅱ score at T2 d, MIP-2 at T1 d and PCT at T2 d in the group Ⅱ were significantly higher

[基金项目] 全军医学科学技术研究"十二五"科研重点项目(BWS11J038)
* 同等贡献者
[通信作者] 屈纪富,E-mail:1284590786@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130329.1016.004.html(2013-03-29)

than those in the group Ⅰ (both $P<0.05$). The mortality in the group Ⅰ was significantly lower than that in the group Ⅱ [12.5% (5/40) *vs* 68.18% (15/22), $P<0.05$]. The levels of APCHE Ⅱ score, MIP-2, BUN and Cr in the survival group were decreased with the clinical condition improved, and decreased to the lowest at T5 d. The levels of APACHE Ⅱ score at T1 d and MIP-2 at T6 h in the death group were significantly higher than those in the survival group (both $P<0.05$). **Conclusion** The serum level of MIP-2 is helpful to understand the development of sepsis by continuous surveillance, and is very important for the evaluation of severity and prognosis of sepsis combined with APACHE Ⅱ score.

[**Key words**] sepsis; macrophage inflammatory protein-2; treatment; critical illness score; procalcitonin; biomarker

Supported by the Key Project of "Twelfth Five years Plan" for Medical Science and Technology of PLA (BWS11J038). Li Xiaoping and Zhang Zhijian are first authors who Contributed equally to the article. Corresponding author: Qu Jifu, E-mail: 1284590786@qq.com

脓毒症是ICU中常见的急危重症,死亡率高。虽然经过20多年的不懈探索,但时至今日严重脓毒症和脓毒性休克发病率及病死率仍然居高不下,甚至有逐渐上升的趋势[1-3]。早期识别脓毒症并对其严重程度准确判断是临床医师共同面临的课题,而筛选与脓毒症发生发展过程密切相关的生化指标则可能让我们能更准确地把握脓毒症患者病情轻重。近年在脓毒症动物模型中发现巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein 2,MIP-2)明显升高,并与疾病的严重程度密切相关。因此我们假设脓毒症患者血清MIP-2浓度与病情危重程度相关,检测血清MIP-2水平,以期对脓毒症患者预后作出准确评估。

1 资料与方法

1.1 方案设计

采用前瞻性病例对照研究方法。收集2011年10月至2012年10月在西南医院急救部重症监护病房治疗的脓毒症患者资料。病例排除标准:恶性肿瘤及慢性腹泻者;长期服用免疫抑制剂者、器官移植者;既往患有自身免疫性疾病(类风湿关节炎、SLE、哮喘、多发性硬化、糖尿病、痛风等疾病);病毒性肝炎和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)者;入院24 h内死亡或出院者;病程中自动出院者。脓毒症诊断按照2001年美国胸科医师协会(ACCP)和危重病学会(SCCM)联席会议委员会标准[4]。入选患者均按照早期目标导向治疗(early goal-directed therapy,EGDT)方案[5]进行复苏,最初6 h内完成EGDT复苏目标者为Ⅰ组,最初6 h未完成EGDT复苏目标者为Ⅱ组。本研究遵循第三军医大学西南医院制定的伦理学标准并得到伦理委员会的批准。研究对象均签署知情同意书。

1.2 临床资料

62例入选患者其原发疾病包括外科腹腔感染(胆系感染15例、肠梗阻5例、空腔脏器穿孔3例、阑尾炎穿孔3例)、重症肺炎(8例)、泌尿系感染(8例)、关节肢体感染(5例)、重症急性胰腺炎(5例)、创伤(10例)。根据EGDT 6 h是否达标共纳入Ⅰ组40例,Ⅱ组22例。

1.3 治疗方案

两组患者均按照2008年国际脓毒性休克治疗指南进行治疗,包括病因治疗、充分的容量复苏、早期广谱抗菌药物治疗、呼吸机治疗、血糖控制、营养支持及维持内环境稳定等综合治疗措施。

1.4 监测指标及方法

两组患者均常规监测体温、脉搏、呼吸、血压、脉搏血氧饱和度、中心静脉压及心电图。记录复苏前(T0)、复苏后6 h(T6 h)及复苏后1 d(T1 d)、2 d(T2 d)、3 d(T3 d)、4 d(T4 d)、5 d(T5 d)急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分。同时抽取肘静脉血检测MIP-2(ELISA法,上海森雄科技实业有限公司分装)、降钙素原(PCT,免疫分析法,武汉优尔生公司提供试剂盒)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)等指标。追踪所有患者转归后根据28 d预后将患者分为存活组和死亡组。

1.5 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者相关指标变化

Ⅰ组经EGDT复苏后APACHE Ⅱ评分、血清MIP-2、PCT、Cr、BUN均呈下降趋势;Ⅱ组复苏失败后APACHE Ⅱ评分、血MIP-2、PCT、Cr、BUN呈上升趋势,其中MIP-2在第3天达高峰后逐渐回落。与Ⅱ组比较,Ⅰ组APACHE Ⅱ评分于T2~5 d,MIP-2于T1~5 d,PCT于T2~5 d,BUN于T1~5 d,Cr于T6 h和T1~5 d时明显降低($P<0.05$,表1~5)。

2.2 两组患者转归比较

28 d死亡率比较:Ⅰ组明显低于Ⅱ组[12.5%(5/40) *vs* 68.2%(15/22),$P<0.05$]。存活组患者APACHE Ⅱ评分、血MIP-2、PCT值及BUN、Cr均随病情好转逐渐下降,而死亡组则明显上升。与存活组比较,死亡组APACHE Ⅱ评分于T1~5 d,MIP-2于T6 h及T1~5 d,PCT于T2~5 d,BUN于T1~5 d,Cr于T6 h和T1~5 d时明显升高(均 $P<0.05$)。见表6~10。

表1 2组患者不同时间点APACHE Ⅱ评分比较(分,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
Ⅰ组	40	18.23±5.28	15.89±5.03	17.54±6.21	14.12±4.85[a]	11.52±4.25[a]	11.12±4.02[a]	9.22±4.33[a]
Ⅱ组	22	17.54±6.11	19.98±6.37	22.86±6.98	25.99±7.24[b]	26.65±8.56[ab]	27.98±8.12[ab]	27.23±8.11[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与Ⅰ组比较

表2 2组患者不同时间点血MIP-2变化比较(pg/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
Ⅰ组	40	85.27±25.29	75.58±19.51	70.31±16.24	54.21±17.25[a]	46.87±11.42[a]	42.31±9.98[a]	25.04±6.23[a]
Ⅱ组	22	88.23±23.85	86.17±20.46	112.89±30.12[ab]	132.25±35.21[ab]	145.21±41.21ab	127.98±20.14[ab]	98.21±20.45[b]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与Ⅰ组比较

表3 2组患者不同时间点血PCT变化比较(ng/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
Ⅰ组	40	6.25±1.25	6.23±1.19	6.01±1.13	4.10±1.01[a]	3.21±0.88[a]	2.01±0.54[a]	0.89±0.39[a]
Ⅱ组	22	6.88±1.24	6.98±1.32	7.85±1.51	10.15±2.12[ab]	9.24±1.31[ab]	7.04±1.08[b]	10.02±3.14[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与Ⅰ组比较

表4 2组患者不同时间点血肌酐变化比较(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
Ⅰ组	40	186.1±14.6	135.9±16.9	102.2±10.1[a]	93.4±9.9[a]	78.6±10.2[a]	75.2±9.3[a]	75.6±8.2[a]
Ⅱ组	22	190.2±15.1	192.3±18.7[b]	241.8±17.5[b]	260.1±19.6[ab]	268.3±20.3[ab]	278.3±21.9[ab]	398.3±30.5[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与Ⅰ组比较

表5 2组患者不同时间点血尿素氮变化比较(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
Ⅰ组	40	9.08±5.02	9.00±4.69	8.05±4.56	6.53±3.88[a]	6.02±3.89[a]	5.68±4.04[a]	5.69±3.56[a]
Ⅱ组	22	9.20±5.13	9.35±5.02	12.35±4.99[b]	13.56±5.24[ab]	17.84±6.56[ab]	19.55±7.12[ab]	27.15±8.24[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与Ⅰ组比较

表6 存活组和死亡组患者不同时间点APACHE Ⅱ评分变化比较(分,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
存活组	42	17.92±5.86	15.01±5.09	14.74±5.21	12.10±4.02[a]	9.98±4.68[a]	8.24±3.64[a]	8.01±4.01[a]
死亡组	20	20.82±6.45	20.98±6.86	25.84±7.87[b]	26.94±7.31[ab]	27.15±8.01[ab]	28.36±8.58[ab]	28.58±9.11[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与存活组比较

表7 存活组和死亡组患者不同时间点血MIP-2变化比较(pg/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
存活组	42	75.58±20.38	73.45±18.27	62.33±17.28	50.28±14.29[a]	40.25±11.87[a]	30.41±9.21[a]	21.14±5.87[a]
死亡组	20	100.32±32.87	108.58±31.58[b]	115.54±34.21[b]	139.57±39.21[ab]	198.54±48.17[ab]	157.57±30.17[ab]	132.78±21.87[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与存活组比较

表8 存活组和死亡组患者不同时间点血PCT变化比较(ng/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
存活组	42	5.95±1.35	5.91±1.25	5.76±1.09	4.21±1.00[a]	3.58±0.94[a]	2.21±0.65[a]	0.56±0.28[a]
死亡组	20	6.01±1.29	6.23±1.32	6.86±1.49	8.12±2.35[ab]	10.21±2.01[ab]	9.01±1.25[ab]	13.09±4.01[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与存活组比较

表9 存活组和死亡组患者不同时间点血肌酐变化比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
存活组	42	190.2 ± 14.8	130.8 ± 15.1[a]	110.4 ± 11.2[a]	90.4 ± 10.4[a]	70.4 ± 10.8[a]	64.7 ± 9.9a	60.9 ± 9.1[a]
死亡组	20	200.3 ± 16.1	207.1 ± 18.4[b]	254.3 ± 22.8[ab]	290.5 ± 28.4[ab]	371.8 ± 29.4[ab]	390.7 ± 32.8[ab]	440.7 ± 39.3[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与存活组比较

表10 存活组和死亡组患者不同时间点血尿素氮变化比较(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0	T6 h	T1 d	T2 d	T3 d	T4 d	T5 d
存活组	42	10.14 ± 5.07	8.24 ± 4.54	7.01 ± 3.98	6.01 ± 3.45[a]	6.00 ± 3.25[a]	5.31 ± 3.12[a]	4.62 ± 3.01[a]
死亡组	20	11.02 ± 5.12	11.87 ± 5.04	17.21 ± 5.54[b]	19.87 ± 5.99[ab]	22.14 ± 6.21[ab]	25.18 ± 6.58[ab]	30.57 ± 8.58[ab]

a:$P<0.05$,与本组T0比较;b:$P<0.05$,与存活组比较

3 讨论

脓毒症是严重感染导致机体产生大量炎性介质引发的急危重症。脓毒症的发生发展与感染因素及组织损伤诱导的免疫系统活化,致炎因子过度释放密切相关。而中性粒细胞及巨噬细胞对细胞因子、趋化因子、补体活化产物的反应,可导致级联反应,引起更多的次级炎症介质释放,放大炎症反应,导致器官代谢障碍,最终引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。Rivers 等[6]于2001年首次提出EGDT,经过10余年的临床观察发现其能显著提高严重脓毒症患者的存活率。期间国际多个组织联合发布的2004、2008年版脓毒症治疗指南(Surviving Sepsis Campaign,SSC)均强烈推荐EGDT为主的集束化治疗方案。2012年2月6日在美国Houston危重症年会上再次对上述指南进行讨论及更新,再次明确EGDT在脓毒症治疗中仍处于核心地位。其内容推荐临床治疗措施应该从源头控制脓毒症,包括有效抗生素的使用、液体复苏、血管活性药物进行循环支持、呼吸支持、血液净化治疗、营养支持、免疫调节剂、抗凝治疗等方面[7]。本研究按EGDT方案进行集束化复苏治疗,其中达到目标者占64.5%,大大高于孟新科等[8]及Schmidt等[9]的研究结果,考虑可能与EGDT实施医院及场所有关(本研究在大型三甲教学医院ICU中进行),还与近几年不断强化EGDT学习、不断提高临床工作能力有关。而未能完成者分析后主要与患者病情极其危重或者经济条件及依从性差有关。本研究发现完成EGDT复苏目标者死亡率占12.5%,大大低于未达成复苏目标者,再一次印证了脓毒症EGDT集束化治疗对脓毒症患者预后的积极作用。

除了早期对患者进行集束化治疗外,早期判断脓毒症的预后及转归也具有相当重要的意义[10]。目前临床广泛使用的APACHEⅡ评分综合了患者12项急性生理学和慢性健康状况参数,经过数年的临床观察,其分值的多少可以作为评价疾病严重程度及预后的指标[11]。PCT是由Assicot等于1993年首次在脓毒症患者血清中发现的一种感染学生物标记物,健康人血清中很少检出,而细菌感染后将被大量释放。许多研究已表明PCT的变化是判断病情与治疗效果的良好指标[12-13]。本研究发现T0时Ⅱ组患者APACHEⅡ评分与Ⅰ组比较虽无统计学意义,但较前者更低。Ⅰ组患者T6 h之后各时间点APACHEⅡ评分呈下降趋势,在T2 d即与Ⅱ组有统计学意义;存活组患者T0时APACHEⅡ评分比死亡组低,于T1 d开始差异有统计学意义。说明该评分系统与重症脓毒症患者的病情变化及预后密切相关,动态监测评分也能反应病情的严重程度。存活组患者PCT于T2 d后开始逐渐下降;死亡组PCT早期下降后又开始出现上升趋势,于T2 d开始明显高于存活组,提示炎症反应增强,可能与感染控制不理想、病情出现反复、继发院内感染及出现抗生素耐药等因素有关。

急性肾功能损伤(acute kindy injury,AKI)在重症患者中发病率高达50%~60%,且与危重患者的预后密切相关,而早期针对AKI干预及治疗,可以明显改善患者预后[14-15]。脓毒症患者肾功能损伤病因以肾前性为主,感染后炎症介质大量释放等因素导致血管通透性增加,大量液体外渗引起血容量相对不足,肾脏低灌注状况持续存在,引起AKI发生,而AKI反之又可加重脓毒症病情[16]。本实验中复苏成功者Cr及BUN迅速下降,很快恢复正常,而复苏未成功者上述指标迅速上升;再观察存活组患者Cr及BUN也迅速下降,而死亡组则迅速升高。均说明肾功能与脓毒症预后直接相关。

MIP-2为相对分子质量约6 000的碱性蛋白质,属

于趋化细胞因子CXC亚家族成员之一,基因定位于人第4号染色体,鼠第5号染色体。MIP-2可与内皮细胞外基质中带硫酸乙酞肝素的葡聚糖相互作用,增加炎症细胞与内皮细胞的粘附;可通过上调细胞表面粘附分子CD11b/CD18的表达来引导白细胞穿透内皮细胞到达炎症部分;可通过激活整合素增强中性粒细胞与细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)相互作用,引起大量中性粒细胞浸润;可通过促进多种炎症细胞的趋化活性,增加各种炎症细胞分泌活性;还能增加血管通透性,导致毛细血管渗漏综合征;在脓毒症、急性肺损伤、重症急性胰腺炎等危重病的发生发展中占有重要地位[17-18]。本研究发现,达到6 h复苏目标患者血中MIP-2持续下降,而未达到6 h复苏目标者血中MIP-2急剧上升,并于T3 d达到高峰,之后有缓慢下降过程。而存活组与死亡组患者血中MIP-2于T6 h差异存在统计学意义,说明血中MIP-2可提示脓毒症的预后。早期监测血MIP-2动态变化有助于评估脓毒症病情的严重程度。

本研究从炎症相关指标、危重症评分及肾功能等方面观察脓毒症患者动态变化,结果提示:MIP-2有助于脓毒症早期诊断;MIP-2、PCT、APACHEⅡ评分及肾功能变化联合监测有助于进一步评估脓毒症患者的病情严重程度和预后,这一结果为脓毒症患者早期预后判断提供了临床试验依据。但本研究存在单中心、小样本的局限性,且本组入选患者为病因不同的非均值研究群体,均会不同程度影响研究结果,需要进一步多中心、大样本的研究验证。

参考文献:

[1] Dombrovskiy V Y, Martin A A, Sunderram J, *et al*. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003[J]. Crit Care Med, 2007, 35(5): 1244-1250.

[2] Cheng B, Xie G, Yao S, *et al*. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China[J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2538-2546.

[3] Rodriguez F, Barrera L, De-La-Rosa G, *et al*. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals[J]. Crit Care Med, 2011, 39(7): 1675-1682.

[4] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[5] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.

[6] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.

[7] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.

[8] 孟新科, 郑晓英, 熊丽红, 等. 严重脓毒血症和脓毒性休克早期目标化治疗在中国大陆部分医院急诊科实施现状调查[J]. 中国急救医学, 2011, 31(2): 139-143.

[9] Schmidt G A. Counterpoint: adherence to early goal-directed therapy: does it really matter? No. Both risks and benefits require further study[J]. Chest, 2010, 138(3): 480-483.

[10] 梁华平, 姚咏明, 王正国. 创伤后脓毒症的治疗现状不容乐观——预警研究值得重视[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(21): 2223-2226.

[11] Hamilton K W, Bilker W B, Lautenbach E. Controlling for severity of illness in assessment of the association between antimicrobial-resistant infection and mortality: impact of calculation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores at different time points[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(7): 832-836.

[12] Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, *et al*. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2010, 14(6): R205.

[13] Ruiz-Rodriguez J C, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, *et al*. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study[J]. Med Intensiva, 2012, 36(7): 475-480.

[14] Lewington A J, Sayed A. Acute kidney injury: how do we define it?[J]. Ann Clin Biochem, 2010, 47(Pt 1): 4-7.

[15] 孙杰, 邱俏檬, 洪广亮, 等. EICU患者并发急性肾损伤的临床特点和影响预后的因素分析[J]. 中国急救医学, 2011, 31(2): 120-124.

[16] Medve L, Gondos T. Epidemiology of postoperative acute kidney injury in Hungarian intensive care units: an exploratory analysis[J]. Ren Fail, 2012, 34(9): 1074-1078.

[17] Zhou G X, Zhu X J, Ding X L, *et al*. Protective effects of MCP-1 inhibitor on a rat model of severe acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(2): 201-207.

[18] Sharma A K, Fernandez L G, Awad A S, *et al*. Proinflammatory response of alveolar epithelial cells is enhanced by alveolar macrophage-produced TNF-alpha during pulmonary ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(1): L105-L113.

(**收稿**:2013-02-19;**修回**:2013-03-19)

(编辑 吴培红)