

脓毒症：争议中前行

于湘友 杜欣欣

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 脓毒症是导致全球住院患者死亡的主要原因之一, 是临床工作中面临的重大挑战, 其诊治一直是重症医学领域的研究热点。虽然通过几十年的努力, 人们对脓毒症的病理生理有了更加深入的认识, 在其治疗方面也取得了一定进展, 但最新脓毒症指南和集束化策略 (Bundle) 仍然存在很多争议, 脓毒症临床研究结果也喜忧参半。到目前为止仍然无特异性的脓毒症治疗方法, 脓毒症患者的病死率还很高。本文对近年脓毒症领域的重要研究和观点进行总结与分析, 以期对脓毒症患者的治疗提供参考。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 研究; 观点

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2011-368); 新疆维吾尔自治区高校科研计划项目 (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005

Sepsis: advancements in controversy

Yu Xiangyou, Du Xinxin

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Sepsis is one of the leading causes of inpatient deaths worldwide and is a major challenge in clinical work. The diagnosis and treatment of sepsis has been a research hotspot in critical care medicine. Through the efforts during the past decades, deeper understanding of the pathophysiology of sepsis and progress in the treatment have been made. But the latest sepsis guidelines and bundle strategies remain controversial, and clinical researches on sepsis are mixed. So far, there is no specific therapy for sepsis, and the mortality is still very high. Important researches and viewpoints in the field of sepsis in recent years are summarized and analyzed, so as to provide reference for the treatment of sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Research; Viewpoint

Fund program: National Key Specialist Construction Projects of China (2011-368); Scientific Research Projects of University in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005

脓毒症是宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 是导致危重症患者死亡的主要原因之一。通过多年的努力, 虽然对脓毒症的病理生理认识、早期抗感染治疗等取得了一定进展, 但脓毒症患者的整体预后并未显著改善, 其仍是全球重大疾病负担。攻克脓毒症, 道阻且长。为了探索新的治疗方案, 脓毒症相关研究不计其数, 现就近年脓毒症领域重要的研究和观点进行回顾与分析, 以期对临床决策提供参考。

1 脓毒症指南与集束化策略 (Bundle): 争议与挑战

2017 年 1 月, 2016 “拯救脓毒症运动” (SSC) 国际指南在线发表^[2]。该指南在脓毒症定义及诊治方面比以往有较大变化, 一经发表便引起广泛的争议与讨论, 其中美国感染病学会 (IDSA) 更是发表公开声明: 不认可 2016 SSC 指南, 并就区别脓毒症与非感染综合征、经验性抗菌药物治疗的启动时机、血培养与静脉内导管、联合与多药治疗、降钙素原 (PCT)、

药效 / 药代动力学、长期预防及疗程等 8 个方面提出质疑^[3], 引起了广泛关注。脓毒症 Bundle 是 SSC 的核心, 自 2005 年起被认为是改善脓毒症预后的基石。研究表明, 延迟执行 3 h Bundle 会影响脓毒症患者的预后, 即使短暂的延迟, 也会对患者产生不利影响, 延迟时间越短, 患者预后越好^[4]。Levy 等^[5]报道了纽约州 185 家医院 2014 至 2016 年 3 h 和 6 h 脓毒症 Bundle 的执行情况及患者病死率, 表明强制执行 3 h 和 6 h 脓毒症 Bundle 的依从性显著提高, 病死率从 28.8% 降到 24.4%。另一项纳入纽约州 149 家医院 2014 至 2016 年脓毒症 Bundle 的执行情况显示, 快速完成 3 h Bundle 和快速使用抗菌药物可降低校正后的病死率^[6]。

随着脓毒症指南的更新, 脓毒症 Bundle 也在不断更新, 最新版本的脓毒症 Bundle 于 2018 年 4 月提出, 将以往的 3 h 和 6 h Bundle 简化为 1 h Bundle, 即在 1 h 内完成测定乳酸、留取血培养、应用广谱抗

菌药物、快速输注 30 mL/kg 晶体液和应用缩血管药物等。与 2016 SSC 脓毒症指南相似,2018 脓毒症 Bundle 也遭到众多质疑。Spiegel 等^[7]认为,提高 3 h 和 6 h Bundle 依从性从而降低脓症患者病死率的研究大多数为回顾性研究,证据质量低,且回顾性研究只能说明存在相关性,不能证明因果关系,在此基础上提出 1 h Bundle 不仅增加了医务人员的负担,还可能造成过度治疗、抗菌药物误用滥用等危害;另外,没有证据证明 Bundle 中的每一项推荐意见都有效,1 h Bundle 推荐意见已明显超越了现有的证据。2018 年 11 月,美国危重病医学会/美国急诊医学学会(SCCM/ACEP)发表联合声明,建议美国医院暂停实施 1 h Bundle。目前,虽然 SSC 已对 1 h Bundle 进行了修订,强调在识别脓毒症后早期启动干预措施,将延迟的时间最小化,并在干预过程中密切监测患者对治疗的反应,但是反对者的声音依然日渐强大,甚至有学者发起了申请撤除 2016 SSC 指南的请愿活动。近期 Marik 等^[8]和 Levy 等^[9]就是否应该撤除 2016 SSC 指南这一问题展开了激烈的辩论,脓毒症指南与 Bundle 受到了强烈的质疑。

2 脓毒症研究:希望与困境

2.1 院前抗菌药物应用:脓毒症是紧急公共卫生事件,及时使用抗菌药物是治疗的关键。据报道,对于脓毒性休克患者,抗菌药物的使用每延迟 1 h,病死率将增加 7.6%^[10]。Alam 等^[11]在荷兰进行的一项多中心、开放性、随机对照试验(RCT)结果表明,与常规治疗相比,院前应用抗菌药物未能改善脓毒症患者的存活率。但分析发现该研究的纳入标准过于宽泛,将疑似感染的患者笼统纳入,整体病情严重程度较轻(病死率为 8%),难以证明早期应用抗菌药物的效果;且在研究初期未严格遵循随机化原则,将更多的患者纳入到干预组。故该研究的结论值得进一步推敲。早期使用抗菌药物可有效控制器官功能障碍进展,是提高脓毒症救治成功率的关键,但正确诊断是合理应用抗菌药物的前提。因此,对于疑似感染的患者应充分收集证据,不应盲目追求在一定时间内使用抗菌药物而放弃最佳医学判断。

2.2 PCT 指导的抗菌药物方案:早期和正确的抗菌药物治疗是提高脓症患者存活率的关键,而在合适的时机进行降阶梯治疗也同样重要。de Jong 等^[12]对荷兰 15 家医院重症医学科(ICU)患者进行的一项 RCT 研究探讨了 PCT 指导的抗菌药物方案的有效性和安全性。PCT 组在 PCT 峰值降低 80% 以上或 PCT < 5 μg/L 时停止使用抗菌药物,对照组根据常规抗菌药物方案进行治疗,结果显示,PCT 指导的抗菌

药物方案可减少抗菌药物治疗时间和用量,且不增加患者的病死率。一项纳入 11 个 RCT 研究的荟萃分析表明,PCT 指导的抗菌药物方案减少了抗菌药物的用量,降低了脓毒症患者的病死率^[13]。而法国 Daubin 等^[14]研究了 PCT 指导的抗菌药物方案对慢性阻塞性肺疾病急性加重转入 ICU 患者的疗效,结果显示,PCT 指导的抗菌药物治疗方案未能降低患者的病死率,也没有减少抗菌药物暴露时间。因此,PCT 在指导抗菌药物应用中的价值还有待进一步评估。

2.3 血管活性药物:有研究表明,血管紧张素 II 用于治疗对高剂量常规缩血管药物无反应的血管扩张性休克患者具有较好的疗效,可有效增加患者的平均动脉压^[15],并被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗分布性休克患者^[16]。需注意血管紧张素 II 可能会增加动脉或静脉血栓栓塞事件,因此在使用过程中应预防动脉或静脉血栓栓塞。Permpikul 等^[17]对比分析了早期应用低剂量去甲肾上腺素与安慰剂对脓毒性休克患者的影响(CENSER 研究),结果显示,早期使用低剂量去甲肾上腺素虽然不能降低脓毒性休克患者的病死率,但能更加快速有效地控制休克,且能降低心源性肺水肿的发生率。国内学者在中国 11 个省 21 个 ICU 进行的随机双盲临床试验中对比了特立加压素与去甲肾上腺素用于脓毒性休克的有效性和安全性,发现特立加压素组与去甲肾上腺素组在 28 d 病死率及停用缩血管药方面无明显差异,但特立加压素组不良事件发生率高于去甲肾上腺素组^[18]。

2.4 寻找新的复苏终点:一项在阿根廷、智利、哥伦比亚、厄瓜多尔、乌拉圭 5 个国家 28 家医院进行的以外周灌注状态与血清乳酸水平为目标的复苏策略对脓毒性休克患者 28 d 病死率影响的 RCT 研究(ANDROMEDA-SHOCK 研究),共纳入 424 例 ICU 成人脓毒性休克患者,并被随机分为两组。外周灌注指导复苏组目标是使毛细血管再充盈时间(CRT)恢复正常;乳酸指导复苏组目标是使乳酸水平恢复正常或每 2 h 下降 20% 以上。结果显示,两组间主要结局指标 28 d 全因病死率差异无统计学意义,但外周灌注指导液体复苏可减少血管活性药物用量,减轻器官功能障碍^[19]。由于外周灌注指导液体复苏无创、操作简单,对于院前以及资源匮乏的地区而言具有很高的实用价值。

2.5 激素:激素用于脓毒症治疗的两项重磅研究相继于《新英格兰医学杂志》发表。其中 Annane 等^[20]进行的多中心随机双盲研究显示,氢化可的松联合氟氢可的松可降低脓毒性休克患者 90 d 全因病死

率,而严重不良事件发生率在两组间差异无统计学意义。另一项 Venkatesh 等^[21]开展的国际多中心随机双盲研究则显示,对于机械通气脓毒性休克患者,氢化可的松未能降低 90 d 全因病死率,但能加快休克的逆转,降低输血的需求,缩短机械通气时间。激素作为脓毒症及脓毒性休克的辅助疗法之一,其确切作用尚存在争议。有学者认为,激素应用的时机、剂量以及与其他药物的相互作用都可能对疗效产生影响,不同亚型脓症患者对于激素治疗的反应也存在差异^[22]。因此,激素在脓毒症及脓毒性休克患者中的应用还需进一步研究。

2.6 鸡尾酒疗法:脓症患者常伴有维生素 C 缺乏,其在脓毒症的治疗中受到越来越多的关注。研究表明,在治疗脓毒症的过程中加用维生素 C 可缩短血管加压药物使用时间,改善患者预后^[23]。荟萃分析显示,维生素 C 可缩短重症患者 ICU 住院时间和总住院时间^[24]。Marik 等^[25]研究显示,早期静脉注射维生素 C、硫胺素和氢化可的松(即“鸡尾酒疗法”)可以有效预防 PCT>2 μg/L 严重脓毒症或脓毒性休克患者的器官功能障碍进展,降低病死率。但是由于该研究为历史对照研究,证据质量不高,其结论还需 RCT 研究来验证。

2.7 血液灌流与肾脏替代治疗:Dellinger 等^[26]在北美 55 家三甲医院进行的一项靶向多黏菌素 B 血液灌流对内毒素水平升高的脓毒性休克患者 28 d 病死率影响的 RCT 研究(EUPHRATES 研究)显示,对于高内毒素活性(内毒素活性 ≥ 0.60)的脓毒性休克患者,与常规治疗相比,在常规治疗基础上加用多黏菌素 B 血液灌流未能降低患者 28 d 病死率。但该团队对此研究进行的事后分析发现,多黏菌素 B 血液灌流可以降低内毒素活性在 0.60~0.89 的脓毒性休克患者的 28 d 病死率,升高平均动脉压,增加 28 d 内无机械通气天数^[27]。肾脏替代治疗启动的时机存在争议,Barbar 等^[28]为了探讨这一问题,在法国 22 家教学医院和 7 家综合医院的 29 个 ICU 中开展了一项 RCT 研究,发现对于脓毒性休克合并严重急性肾损伤的患者,早期启动肾脏替代治疗(早期策略)与延迟策略相比 90 d 病死率差异无统计学意义。

2.8 乌司他丁:乌司他丁是天然的炎症调节物质,是临床中常用的抗炎药物。研究表明乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 可升高脓症患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,降低急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 和序贯器官衰竭评分(SOFA),改善患者预后^[29]。我国学者开展了一项乌司他丁在辅助中国脓毒症治疗中应

用的多中心、前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照研究(ADJUST 研究)^[30],旨在探讨乌司他丁对成人脓毒症和脓毒性休克患者的疗效,目前研究正在进行中。

2.9 诱导性低体温:Itenov 等^[31]进行的关于脓毒性休克伴呼吸衰竭患者诱导性低体温的国际多中心 RCT 研究(CASS 研究)显示,诱导性低体温(32~34℃)不能减轻呼吸衰竭机械通气脓毒性休克患者器官功能障碍,也不能降低患者病死率。该研究在招募 436 例患者后因干预无效而提前终止。一项来自日本的回顾性研究根据核心体温将脓症患者分为 3 组(<36℃组、36~38℃组、>38℃组),发现体温<36℃的脓症患者病情更重,具有更高的 APACHE II 和 SOFA 评分,脓毒性休克发生率和病死率更高,脓毒症 Bundle 实施率更低^[32]。以上研究提示,现有证据不支持对脓症患者实施诱导性低体温,并且在临床工作中应将体温过低的脓症患者作为谨慎评估和立即复苏的特殊目标人群。

2.10 早期活动:ICU 获得性肌无力(ICU-AW)是 ICU 患者常见的远期并发症,可延长机械通气时间和住院时间,影响患者生活质量。脓毒症、全身炎症、高血糖、营养不良、长期深镇静和制动等是导致 ICU-AW 的主要因素。目前,ICU-AW 尚无特异性的治疗方法,对于 ICU-AW 的管理防大于治。为探索脓毒性休克患者早期物理治疗能否调节分解代谢信号,从而保持骨骼肌质量,预防 ICU-AW, Hickmann 等^[33]进行了一项 RCT 研究,结果显示,脓毒性休克患者在 1 周内开始物理治疗是安全的,可以维持骨骼肌纤维横断面积,不增加肌肉炎症,且患者耐受良好。荟萃分析提示,早期活动可增加肌肉力量,提高独立行走的能力,有利于降低 ICU-AW 发生率^[34]。因此,对于脓毒性休克患者应施行早期活动,如功能性电刺激、主动或被动肢体锻炼、床上脚踏车等,以改善患者长期预后。

2.11 人工智能:2018 年《自然医学》杂志上发表的一项研究介绍了通过强化学习法建立的计算机模型(人工智能医生)。人工智能医生从大量患者的数据中提取信息,通过分析大量治疗决策不断进行校准,从而得到最佳治疗方案。该研究显示,人工智能医生可为脓症患者提供最佳治疗决策,改善患者预后^[35]。因此,利用人工智能协助临床医生诊断和治疗重症疾病可能是未来的方向。

3 结 语

近年来重症医学得到了突飞猛进的发展,脓毒症领域的研究硕果累累,各种新策略的提出为我们带来了无限的希望,阴性研究的频繁出现又仿佛使

我们陷入了无边的困境。想要突破困境,一方面要进一步加强对于脓毒症异质性的认识,在治疗上实现更加个体化、精准化;另一方面,当下“唯病死率论”的研究模式也需要改变。对于脓毒症指南与Bundle,反对者的呼声越来越高,说明简单的规程化治疗不适用于复杂的重症医学世界,一以贯之的治疗策略终将面临越来越多的争议和质疑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [3] IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) position statement: why IDSA did not endorse the Surviving Sepsis Campaign guidelines [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66 (10): 1631–1635. DOI: 10.1093/cid/cix997.
- [4] Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, et al. Delay within the 3-hour Surviving Sepsis Campaign guideline on mortality for patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (4): 500–505. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002949.
- [5] Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, et al. Mortality changes associated with mandated public reporting for sepsis. The results of the New York State Initiative [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (11): 1406–1412. DOI: 10.1164/rccm.201712-2545OC.
- [6] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (23): 2235–2244. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058.
- [7] Spiegel R, Farkas JD, Rola P, et al. The 2018 Surviving Sepsis Campaign's treatment Bundle: when guidelines outpace the evidence supporting their use [J]. *Ann Emerg Med*, 2019, 73 (4): 356–358. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.06.046.
- [8] Marik PE, Farkas JD, Spiegel R, et al. Point: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? Yes [J]. *Chest*, 2019, 155 (1): 12–14. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.008.
- [9] Levy MM, Rhodes A, Evans LE, et al. Counterpoint: should the Surviving Sepsis Campaign guidelines be retired? No [J]. *Chest*, 2019, 155 (1): 14–17. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.012.
- [10] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (6): 1589–1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
- [11] Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (1): 40–50. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30469-1.
- [12] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (7): 819–827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
- [13] Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 191. DOI: 10.1186/s13054-018-2125-7.
- [14] Daubin C, Valette X, Thiollère F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (4): 428–437. DOI: 10.1007/s00134-018-5141-9.
- [15] Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 419–430. DOI: 10.1056/NEJMoa1704154.
- [16] Senatore F, Jagadeesh G, Rose M, et al. FDA approval of angiotensin II for the treatment of hypotension in adults with distributive shock [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19 (1): 11–20. DOI: 10.1007/s40256-018-0297-9.
- [17] Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early use of norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A randomized trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199 (9): 1097–1105. DOI: 10.1164/rccm.201806-1034OC.
- [18] Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1816–1825. DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9.
- [19] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the andromeda-shock randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321 (7): 654–664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071.
- [20] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.
- [21] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [22] Antcliffe DB, Gordon AC. Why understanding sepsis endotypes is important for steroid trials in septic shock? [J/OL]. *Crit Care Med*, 2019 [2019-07-25]. [published online ahead of print June 3, 2019]. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003833.
- [23] Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 258. DOI: 10.1186/s13054-018-2191-x.
- [24] 杜欣欣, 杨春波, 于湘友. 维生素C对重症患者预后影响的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (8): 942–948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.06.
- [25] Du XX, Yang CB, Yu XY. Effect of vitamin C on prognosis of critically ill patients: a Meta-analysis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (8): 942–948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.06.
- [26] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study [J]. *Chest*, 2017, 151 (6): 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
- [27] Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the euphrates randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (14): 1455–1463. DOI: 10.1001/jama.2018.14618.
- [28] Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (12): 2205–2212. DOI: 10.1007/s00134-018-5463-7.
- [29] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (15): 1431–1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1803213.
- [30] 卢铭, 李佳峻, 乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者外周血T淋巴细胞亚群及炎症因子水平影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6 (6): 369–371, 374. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2018.06.11.
- [31] Lu M, Li JJ. Effect of ulinastatin and thymosin $\alpha 1$ on levels of T lymphocyte subsets and inflammatory factors in peripheral blood of patients with sepsis [J]. *Trauma Crit Care Med*, 2018, 6 (6): 369–371, 374. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2018.06.11.
- [32] Jiang W, Yu X, Sun T, et al. ADJunctive ulinastatin in sepsis treatment in China (ADJUST study): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19 (1): 133. DOI: 10.1186/s13063-018-2513-y.
- [33] Itenov TS, Johansen ME, Bestle M, et al. Induced hypothermia in patients with septic shock and respiratory failure (CASS): a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (3): 183–192. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30004-3.
- [34] Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of body temperature abnormalities on the implementation of sepsis bundles and outcomes in patients with severe sepsis: a retrospective sub-analysis of the focused outcome research on emergency care for acute respiratory distress syndrome, sepsis and trauma study [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (5): 691–699. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003688.
- [35] Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al. Impact of very early physical therapy during septic shock on skeletal muscle: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): 1436–1443. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003263.
- [36] 胡燕, 胡晓莹, 肖伽, 等. 早期活动对ICU患者身体功能状态影响的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (4): 458–463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.017.
- [37] Hu Y, Hu XY, Xiao J, et al. Effect of early mobilization on the physical function of patients in intensive care unit: a Meta-analysis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (4): 458–463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.017.
- [38] Komorowski M, Celi LA, Badawi O, et al. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (11): 1716–1720. DOI: 10.1038/s41591-018-0213-5.

(收稿日期: 2019-08-11)