

## ·综述·

## 早期预测创伤后脓毒症发生的研究进展

新贺 肖雅 梁华平

目前创伤仍然是引起人类死亡的主要原因之一。在创伤所造成的死亡中,有 60%发生在创伤现场与急救过程中,40%发生在住院期间<sup>[1]</sup>。伤员经历创伤早期打击造成的初始损伤及其后手术等治疗措施导致机体炎症/抗炎反应失衡,一方面引起器官损伤<sup>[2]</sup>,另一方面增加脓毒症及相关并发症如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生风险<sup>[3]</sup>。尽管在过去的 20 年间,随着医疗水平的提高,创伤伤员在医院内的脓毒症发生率有所降低,但其病死率仍居高不下<sup>[4-5]</sup>。早期诊断及早期治疗可改善创伤后脓毒症患者的预后。然而,病原体的诊断需要细菌培养,且耗时较长,这样会对伤员的临床诊疗决策产生延误;况且有些伤员即使发生了感染,但是细菌培养呈阴性,仍无法进行早期诊断,这也是导致此并发症高病死率的原因之一。如能对创伤后脓毒症的发生进行早期预测,并对高危伤员进行早期及时干预,则能降低此并发症及其不良结局(脓毒性休克、MODS)的发生率,从而降低病死率<sup>[6-7]</sup>。研究表明,一些指标可以对创伤后脓毒症的发生进行早期预测,主要包括伤员的流行病学信息以及生理学和生物学指标两大方面。现对该领域研究进展进行综述。

### 1 伤员的流行病学信息

创伤伤员的一些流行病学信息如年龄、性别、种族、损伤严重程度、损伤机制及损伤部位的数量等皆为伤后发生脓毒症的危险因素。

大量的临床资料显示,在外科重症患者中,脓毒症组的年龄明显高于非脓毒症组<sup>[8]</sup>;创伤后老年伤员也容易发生脓毒症<sup>[4,9-10]</sup>。这是因为老年伤员的心血管功能减低,且营养状态相对较差,因而创伤后失血等因素对于身体状况的影响较大,导致生理功能紊乱及免疫功能降低。此外,老年人可能在创伤前就存在一些疾病,也会对伤后的机体免疫过程产生不利影响,从而更容易发生脓毒症。

许多研究结果证实,创伤后男性比女性更容易发生脓毒症<sup>[4-5,10-12]</sup>;外科危重患者中,男性患者发生脓毒症的比例要高于女性患者<sup>[8]</sup>。创伤引起炎症因子大量分泌,炎症反应使得抗炎反应代偿性增强,过度的抗炎反应可能引起机体的免疫抑制,导致感染及脓毒症的发生风险增加。动物实验结果显示,在创伤后,雄性和切除卵巢的雌性小鼠免疫功能均被削弱,而处于发情期前的雌性小鼠则未发生免疫抑制<sup>[13]</sup>。在脂多糖

(LPS)刺激下,雌性脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4(TLR4)信号转导通路的活化明显弱于雄性,髓样分化蛋白-2(MD-2)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的 mRNA 表达亦明显弱于雄性<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,在创伤后应用雌激素对免疫功能 and 心血管功能起到保护作用,促进细胞因子释放,从而维持免疫应答的功能<sup>[15]</sup>。

有研究表明非洲裔人群在创伤后更易发生脓毒症<sup>[9]</sup>,然而其机制尚未明了,缺乏在世界范围内开展大规模的关于不同人种和不同族群对脓毒症易感性的相关研究,所以需要更多的探索来揭示种族因素与创伤后脓毒症发生间的关系。

衡量创伤严重程度的主要方法就是创伤评分系统。创伤评分系统主要包括解剖评分系统、生理评分系统和混合评分系统<sup>[16]</sup>,这些评分系统可以反映创伤对于机体解剖上或生理上的损伤程度,间接反映机体免疫功能受损的程度。在众多的评分系统中,最常用的包括损伤严重程度评分(ISS)和对 ISS 改良后的新损伤严重程度评分(NISS),这两种评分属于解剖学评分,简单易算,其分值越高,损伤越严重,实验证明这两种评分系统对脓毒症有预测价值<sup>[10,17]</sup>。其他评分系统如生理学评分系统中的格拉斯哥昏迷评分(GCS)也可以用来预测创伤后脓毒症的发生<sup>[4]</sup>。

### 2 生理学和生物学指标

创伤后会引引起许多生理学和生物学指标的变化,这些指标可以提示或参与组织损伤、细菌感染及促炎、抗炎反应。理想的生理学和生物学指标应该具有较高的灵敏度以有助于早期诊断,同时也应该具有一定的特异性以指导正确的治疗。近年来不断有新指标被提出可用于创伤后脓毒症的预测。

**2.1 乳酸清除率:**创伤后持续灌注不足是导致感染的危险因素<sup>[18]</sup>。研究表明,监测血乳酸能早期发现组织灌注不足<sup>[19]</sup>,并且乳酸清除率可以用来衡量脓毒症早期再灌注是否有效,以及作为判断脓毒症患者预后的指标<sup>[20]</sup>,因此,乳酸清除率可作为预测创伤后脓毒症的一个生理学指标,且最初 12~24 h 的乳酸清除率与脓毒症的发生密切相关<sup>[18,21]</sup>。

**2.2 降钙素原(PCT):**PCT 是降钙素的前体,由定位在 11 号染色体的 CALC-I 基因编码,并由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌,其作用为维持体内钙的稳态<sup>[22]</sup>。PCT 被证明可以作为细菌感染以及脓毒症的标志物,当发生细菌感染时,PCT 会从甲状腺外的全身多种细胞中释放出来,在细菌内毒素及各种促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)等的刺激下,几小时内在血液中的浓度会增加 1 000 倍<sup>[23]</sup>。PCT 对由感染导致脓毒症的诊断有高度的灵敏性和特异性,其浓度可较好地反映炎症反应的严重程度<sup>[24-25]</sup>。PCT 的半衰期为 22 h,在急性期当感染被消除时,PCT 的水平会迅速降低,而其他炎性标

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.017

基金项目:军队“十二五”重点项目(BWS11J038)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第一研究室

通信作者:梁华平,Email:13638356728@163.com

志物仍保持较高水平,这也是其作为标志物的另一个优势。创伤后,当血清中 PCT 呈现持续的高水平状态或其水平出现二次升高时,则为脓毒症发生的预测因素。大量研究证实,PCT 可以作为创伤后脓毒症早期预测与早期诊断的指标之一<sup>[23,26-27]</sup>。

**2.3 C-反应蛋白(CRP):**CRP 属于急性期反应蛋白家族,主要在肝细胞内合成,是对炎症或组织损伤极其敏感的标志物,其半衰期为 19 h<sup>[28]</sup>。血浆中的 CRP 浓度可作为生物学指标,因为当机体发生炎症反应时,CRP 在血浆中的浓度会迅速升高,又因为其半衰期很短,当炎症消失时其浓度也会随着快速降低,并且其在临床上的检测费用也相对较低,可以大规模开展。研究人员已经进行了许多针对 CRP 能否作为预测创伤后脓毒症指标的临床试验,但结果却不令人满意,无论是前瞻性研究还是回顾性研究,都表明 CRP 对创伤后脓毒症没有预测价值<sup>[21,23]</sup>。

**2.4 白细胞介素(ILs):**IL-1 是固有免疫和炎症反应之间的重要介质,它能够延长中性粒细胞和巨噬细胞的生命,同时激活它们对炎症的应答功能。IL-1 对中枢神经系统的作用可引起发热,体温的升高又可以导致白细胞的迁移增加。Menges 等<sup>[29]</sup>研究证实 IL-1 与脓毒症有关,但其对创伤后脓毒症的预测价值尚未见报道。作为 IL-1 细胞因子家族的一员,IL-18 可以由多种细胞产生,包括库普弗细胞、单核细胞、树突细胞、巨噬细胞等。IL-18 可以诱导  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )及其他细胞因子的释放。有研究证明,合并脓毒症的伤员 IL-18 水平要高于正常人<sup>[30]</sup>,也有学者认为其浓度可作为创伤后脓毒症及 MODS 的早期预警指标<sup>[31-32]</sup>。

IL-6 是在 T 细胞、B 细胞、内皮细胞等多种细胞内合成的糖蛋白。IL-1 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子或病毒以及细菌的某些成分如 LPS 等都可以诱导 IL-6 的产生。IL-6 又可以诱导肝细胞产生像 CRP 和补体因子这样的急性期反应蛋白,促进细胞毒性 T 细胞的分化以及增强自然杀伤细胞的活性。当机体遭受感染或组织损伤时可以激发 IL-6 的释放,并且可以在短短 2 h 内达到峰值,进而参与到各种炎症反应和抗炎反应中。对于 IL-6 在预测创伤后脓毒症的效能方面,现有的研究结果尚存在争议。有研究认为,IL-6 可以辨别易患脓毒症的创伤伤员<sup>[21]</sup>;而另有研究却显示,IL-6 的浓度与伤员是否发生脓毒症并无关联<sup>[33-34]</sup>。

IL-10 是一种由 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突细胞产生的蛋白,它是一种抗炎因子,在抗炎反应和自身免疫病理生理过程中起重要作用。IL-10 可以下调主要组织相容性复合物 II (MHC II) 分子和共刺激分子 B7-1/B7-2 在单核细胞和淋巴细胞上的表达,从而抑制它们的抗原呈递作用、限制促炎细胞因子 IL-1、TNF- $\alpha$  的合成。IL-10 的浓度在创伤后 4 h 内就可以很快达到峰值,并且在创伤发生 1 d 后即快速降低<sup>[35]</sup>。研究表明,在入院时发生脓毒症的创伤伤员 IL-10 水平会有显著的增高<sup>[36-37]</sup>。

**2.5 Gc 球蛋白:**Gc 球蛋白也称为维生素 D 结合球蛋白,属于结合蛋白白蛋白家族。Gc 球蛋白具有结合维生素 D、激活

巨噬细胞和结合肌动蛋白等功能。在严重创伤后,受损的组织可释放大量肌动蛋白,Gc 球蛋白与肌动蛋白结合,可防止肌动蛋白形成聚合物而引起弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[38]</sup>。创伤后 Gc 球蛋白浓度降低预示伤员发生脓毒症<sup>[39]</sup>。

**2.6 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR):**HLA-DR 是 MHC II 分子中的一员,其表达于各种抗原呈递细胞中,如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B 细胞<sup>[40]</sup>。循环血中 CD14<sup>+</sup>单核细胞内 HLA-DR 的低表达被认为是机体存在免疫抑制的标志<sup>[41]</sup>。有研究证实,CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR 下降与创伤后免疫抑制所致的感染有关<sup>[42]</sup>。还有研究显示,严重创伤后单核细胞 HLA-DR 的低表达可以作为预测脓毒症发生的生物学指标<sup>[43-44]</sup>。

**2.7 N 末端 C 型钠尿肽前体(NT-proCNP):**NT-proCNP 是钠尿肽的一种,首次发现于 1990 年,其参与多种生理过程,例如骨的生长和再生、神经生长以及内皮的重塑<sup>[45]</sup>。作为 C 型钠尿肽前体的裂解产物,NT-proCNP 与血浆中 C 型钠尿肽在数量上是相等的。研究显示,在非脑创伤的伤员中,血液循环中 NT-proCNP 水平可以将脓毒症伤员和非脓毒症伤员区分开来<sup>[46]</sup>。

**2.8 犬尿素:**犬尿素为色氨酸的主要代谢产物,在严重创伤后,机体内的色氨酸降解,犬尿素增多,并且犬尿素的下游代谢产物会直接导致组织和器官的损伤,如 3-羟基犬尿素具有神经毒性,可引起 MODS 与全身炎症反应综合征(SIRS)。同时,色氨酸浓度的减少会使 T 细胞增殖减弱、应答能力降低,从而导致免疫麻痹继而发生脓毒症<sup>[47]</sup>。Lögters 等<sup>[48]</sup>研究发现,住院期间发生脓毒症的创伤伤员体内的犬尿素浓度在入院第 1 天就高于未发生脓毒症的伤员,且犬尿素/色氨酸比值增高可以用来预测创伤后脓毒症的发生。

**2.9 其他:**其他一些潜在的生理学和生物学指标,如入院时是否存在低血压<sup>[10]</sup>,B 淋巴细胞表面的 Toll 样受体表达量<sup>[49]</sup>,多形核中性粒细胞弹性蛋白酶(PMNE)<sup>[50]</sup>、可溶性的自杀相关因子(sFAS)<sup>[51]</sup>、可溶性血栓调节蛋白水平<sup>[52]</sup>,外周血调节性 T 细胞(Treg 细胞)比例<sup>[53]</sup>以及可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)<sup>[54]</sup>等都曾被报道过对创伤后脓毒症的发生具有预测价值。至今,尽管许多指标曾被研究人员推荐用于脓毒症发生的预测<sup>[55]</sup>,但只有少数指标可用于创伤后脓毒症的预测。此外,PCT 作为研究最多且最全面的生物标志物显示出了很好的预测价值,其与多种标志物联合使用可提升对脓毒症的诊断能力<sup>[56]</sup>,笔者认为如将 PCT 与多种标志物联合使用来预测创伤后脓毒症,有望取得较单用 PCT 更好的预测价值。

### 3 总结与展望

创伤后对脓毒症的发生进行早期预测并对高危伤员进行早期干预可以改善伤员的预后,降低病死率。但是采用何种方法才能更好地预测此并发症的发生对研究人员来说仍然是一个挑战。尽管用于脓毒症的生物标志物较多,但经实验证实,可应用于创伤后脓毒症预测的生理学和生物学指标却较少,且相关检测费用较大,难以在临床进行全面推广和

应用。目前,利用代谢组学、生物信息学和基因组学等研究手段以发现创伤后脓毒症的早期生物标志物正逐渐得到重视。例如有学者发现基于核磁共振的代谢表型检测可以预测创伤后脓毒症的发生<sup>[57]</sup>;多种计算机建模方法可用于寻找创伤和脓毒症的生物标志物<sup>[58]</sup>;通过检测创伤患者全血基因表达谱的变化,试图寻找引起脓毒症发生的关键基因<sup>[59]</sup>;同时发现一些重要基因的多态性,如 IL-8/-251 基因多态性、蛋白 C 基因 -1654C/T 和 -1641A/G 位点多态性与脓毒症发生风险及不良预后具有相关性<sup>[60-61]</sup>。这些研究手段或可找到更准确的生物标志物,但仍很难克服技术要求高、花费大的局限性。此外,创伤伤员的年龄、性别、种族、损伤严重程度等流行病学信息也是脓毒症发生的相关因素,相比于现有的生理学和生物标志物,获取伤员的流行病学信息较为快捷和方便,但它们与脓毒症发生之间的详细联系还没有被揭开,用于预测时不够准确。为解决以上问题,未来的发展趋势应为寻找新的更准确的标志物,同时建立快速、准确且临床适用性好的简易公式来预测创伤后脓毒症的发生。

#### 参考文献

- [1] Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, et al. Epidemiology of trauma deaths[J]. *Am J Surg*, 1980, 140(1): 144-150.
- [2] 梁英健, 张晓娟, 李鑫, 等. 脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子- $\alpha$  改变的临床意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(2): 104-106.
- [3] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851.
- [4] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 621-628.
- [5] Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, et al. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(11): 2234-2240.
- [6] 梁华平, 姚咏明, 王正国. 关注脓毒症及其结局的预测研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(12): 709-711.
- [7] 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.
- [8] 王鸣, 彭炜, 蔡敏, 等. 外科重症监护室 645 例脓毒症患者临床流行病学调查[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 74-77.
- [9] Brattström O, Granath F, Rossi P, et al. Early predictors of morbidity and mortality in trauma patients treated in the intensive care unit [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 1007-1017.
- [10] Kisat M, Villegas CV, Onguti S, et al. Predictors of sepsis in moderately severely injured patients: an analysis of the National Trauma Data Bank [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2013, 14(1): 62-68.
- [11] Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, et al. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific [J]. *J Trauma*, 2000, 48(5): 932-937.
- [12] 姚咏明, 杜晓辉. 浅析脓毒症发病的性别差异及其机制 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(3): 129-130.
- [13] Knöferl MW, Diodato MD, Angele MK, et al. Do female sex steroids adversely or beneficially affect the depressed immune responses in males after trauma-hemorrhage? [J]. *Arch Surg*, 2000, 135(4): 425-433.
- [14] 杜晓辉, 姚咏明, 李荣, 等. 性别差异对脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4 及髓样分化蛋白-2 基因表达的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(12): 726-728.
- [15] Raju R, Chaudry IH. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/ cardiovascular responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(1): 159-166.
- [16] Kim YJ. Injury severity scoring systems: a review of application to practice [J]. *Nurs Crit Care*, 2012, 17(3): 138-150.
- [17] Harwood PJ, Giannoudis PV, Probst C, et al. Which AIS based scoring system is the best predictor of outcome in orthopaedic blunt trauma patients? [J]. *J Trauma*, 2006, 60(2): 334-340.
- [18] Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients [J]. *J Trauma*, 2000, 48(1): 8-14; discussion 14-15.
- [19] 王涛, 夏永富, 郝东, 等. 乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(1): 51-55.
- [20] 金伟明. 动态监测动脉血乳酸在儿童脓毒症中的应用价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(5): 313-314.
- [21] Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients [J]. *World J Surg*, 2009, 33(3): 558-566.
- [22] Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin- $\alpha$  gene in multiple tissues in response to sepsis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 396-404.
- [23] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(6): 1845-1849.
- [24] 孙胜男, 吕菁君, 魏捷. 脓毒症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(10): 1136-1141.
- [25] 孙萍, 王东强, 刘伟, 等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(7): 516-518.
- [26] Sakran JV, Michetti CP, Sheridan MJ, et al. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 413-418; discussion 418.
- [27] Balci G, Sivaci R, Akbulut G, et al. Procalcitonin levels as an early marker in patients with multiple trauma under intensive care [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(6): 1709-1717.
- [28] Ventetulo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis [J]. *Clin Chest Med*, 2008, 29(4): 591-603, vii.
- [29] Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(4): 733-740.
- [30] Mommsen P, Frink M, Pape HC, et al. Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: a prospective cohort study [J]. *Injury*, 2009, 40(5): 528-534.
- [31] Sedimbi SK, Hägglöf T, Karlsson MC. IL-18 in inflammatory and autoimmune disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(24): 4795-4808.
- [32] 刘京衢, 何忠杰, 林洪远, 等. 白细胞介素-18 的变化对创伤后脏器并发症的预警价值 [J]. *中华创伤杂志*, 2004, 20(9): 530-532.
- [33] Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients [J]. *Acta Orthop Scand*, 1998, 69(2): 184-188.
- [34] Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, et al. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma [J]. *Br J Surg*, 1998, 85(7): 986-990.
- [35] Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients [J]. *J Trauma*, 1997, 42(5): 863-870; discussion 870-871.

- [36] Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, et al. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(8): 1076-1081.
- [37] Sherry RM, Cue JI, Goddard JK, et al. Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients [J]. *J Trauma*, 1996, 40(4): 613-616; discussion 616-617.
- [38] Meier U, Gressner O, Lammert F, et al. Gc-globulin: roles in response to injury [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(7): 1247-1253.
- [39] Dahl B, Schjødt FV, Ott P, et al. Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(1): 152-156.
- [40] Lukaszewicz AC, Faivre V, Payen D. Is monocyte HLA-DR expression monitoring a useful tool to predict the risk of secondary infection? [J]. *Minerva Anestesiol*, 2010, 76(9): 737-743.
- [41] 宁辰飞, 任延波. 单核细胞人白细胞 DR 抗原表达的意义及与脓毒症的关系 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(8): 507-509.
- [42] 王晓东, 李维勤, 虞文魁, 等. 创伤患者单核细胞表面人白细胞抗原-DR 表达变化及其临床意义 [J]. *中华创伤杂志*, 2006, 22(8): 570-573.
- [43] Gouel-Chéron A, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33095.
- [44] Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R208.
- [45] Kuehl A, Pelisek J, Bruckmeier M, et al. Comparative measurement of CNP and NT-proCNP in human blood samples: a methodological evaluation [J]. *J Negat Results Biomed*, 2013, 12: 7.
- [46] Bahrami S, Pelinka L, Khadem A, et al. Circulating NT-proCNP predicts sepsis in multiple-traumatized patients without traumatic brain injury [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 161-166.
- [47] Pellegrin K, Neurauter G, Wirleitner B, et al. Enhanced enzymatic degradation of tryptophan by indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the tryptophan-deficient state seen after major trauma [J]. *Shock*, 2005, 23(3): 209-215.
- [48] Lögters TT, Laryea MD, Altrichter J, et al. Increased plasma kynurenine values and kynurenine-tryptophan ratios after major trauma are early indicators for the development of sepsis [J]. *Shock*, 2009, 32(1): 29-34.
- [49] Baiyee EE, Flohe S, Lendemann S, et al. Expression and function of Toll-like receptor 9 in severely injured patients prone to sepsis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 145(3): 456-462.
- [50] Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma [J]. *Arch Surg*, 1992, 127(4): 460-467.
- [51] Paunel-Görgülü A, Flohé S, Scholz M, et al. Increased serum soluble Fas after major trauma is associated with delayed neutrophil apoptosis and development of sepsis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R20.
- [52] Ikegami K, Suzuki Y, Yukioka T, et al. Endothelial cell injury, as quantified by the soluble thrombomodulin level, predicts sepsis/multiple organ dysfunction syndrome after blunt trauma [J]. *J Trauma*, 1998, 44(5): 789-794; discussion 794-795.
- [53] 程纪群, 唐朝晖, 白祥军, 等. 严重多发伤患者伤后调节性 T 细胞的变化及其与损伤严重程度和脓毒症的关系 [J]. *中华创伤杂志*, 2009, 25(7): 634-637.
- [54] 茅尧生, 曹森英, 吕铁, 等. 腹腔引流液 sTREM-1 对腹部创伤后并发脓毒症的预测价值 [J]. *中华创伤杂志*, 2012, 28(9): 818-822.
- [55] 姚咏明, 梁樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 517-519.
- [56] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(3): 153-158.
- [57] Blaise BJ, Gouel-Chéron A, Floccard B, et al. Metabolic phenotyping of traumatized patients reveals a susceptibility to sepsis [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(22): 10850-10855.
- [58] Vodovotz Y, Billiar TR. In silico modeling: methods and applications to trauma and sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(8): 2008-2014.
- [59] Ji SC, Pan YT, Lu QY, et al. Screening of differentially expressed genes between multiple trauma patients with and without sepsis [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 1855-1864.
- [60] 郝江, 翁奇, 罗积慎, 等. IL-8/-251 基因多态性与严重创伤患者脓毒症发生风险的相关性 [J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(12): 1220-1223.
- [61] 王洪霞, 何新魁, 宋诗铎. 蛋白 C 基因 -1654C/T 和 -1641A/G 位点多态性与严重脓毒症的关系研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 463-466.

(收稿日期: 2014-08-12)

(本文编辑: 李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 目前的血糖控制方案并不能改善严重烧伤后应激性高血糖患儿的预后

烧伤后高糖血症会导致植皮失败、多器官功能衰竭和死亡,为此,目前临床中有时会使用高胰岛素正葡萄糖钳夹技术将患者血糖控制在 3.3~5.6 mmol/L (60~100 mg/dL)。但由于该方案容易引起低血糖,学者们推出了另一个更宽松的血糖控制方案,即当血糖水平高于 10.0 mmol/L (180 mg/dL) 时,使用胰岛素将血糖水平控制在 4.4~8.9 mmol/L (80~160 mg/dL)。最近,美国学者进行了一项临床试验,旨在了解该治疗方案对烧伤患儿预后的影响。研究对象为 0~18 岁的烧伤患儿,烧伤面积大于 30% 总体表面积 (TBSA)。研究人员将大面积烧伤患儿随机分为胰岛素治疗组 ( $n=145$ , 使用宽松的血糖控制方案将血糖控制在 4.4~8.9 mmol/L) 和安慰剂对照组 ( $n=98$ , 不接受胰岛素治疗) 两组,评价指标包括血糖水平、感染发生情况、静息时能量消耗、瘦体质量、骨矿物质含量、脂肪量、肌肉力量以及血清炎症因子、激素、肝酶水平等。结果显示:患儿在伤后 6 d 血糖水平达到峰值,血糖水平与年龄相关,年长患儿需要更大量的胰岛素 ( $P<0.05$ ); 两组患儿每日血糖水平的最高值和最低值均有明显差异 (均  $P<0.05$ ); 创面感染会增加高糖血症的风险 ( $P=0.004$ ); 胰岛素治疗能提高患儿肌肉的力量及骨矿物质含量 (均  $P<0.05$ ); 安慰剂对照组中无死亡者,胰岛素治疗组中有 1 例死亡 ( $P<0.004$ ); 安慰剂对照组患儿住院时间较短。研究人员据此得出结论:严重烧伤患儿往往会出现高糖血症,胰岛素治疗能提高患儿肌肉力量和矿物质含量,但是安慰剂对照组患儿住院时间更短、病死率更低、低血糖事件更少;提示目前的血糖控制策略还有待进一步调整。

罗红敏, 编译自《J Am Coll Surg》, 2014, 218(4): 783-795

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655871>