

# 深化对烧伤脓毒症诊断体系与治疗策略的认识

姚咏明<sup>1</sup> 张卉<sup>1</sup> 童亚林<sup>2</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第四医学中心、医学创新研究部转化医学研究中心,北京 100048;<sup>2</sup>解放军第924医院烧伤整形科,桂林 541002

通信作者:姚咏明,Email:c\_ff@sina.com



**【摘要】** 烧伤患者由于大面积皮肤缺损引起创面感染、大量体液流失、高代谢状态等,导致序贯性多系统功能紊乱,极易诱发全身性感染甚至脓毒症。目前,脓毒症已成为严重烧伤患者死亡的首要原因,早期诊断和及时治疗是患者救治成功的关键。烧伤脓毒症具有独特的病理生理特点,一般脓毒症诊断标准对其缺乏特异性。因此,理解烧伤脓毒症的发病机制,有助于深化对烧伤脓毒症诊断体系和干预途径的认识,制订更加精准化、智能化的治疗策略。

**【关键词】** 烧伤; 脓毒症; 发病机制; 诊断标准; 治疗策略

**基金项目:**国家重点研发计划(2017YFC1103302);国家自然科学基金重点项目(81730057);国家自然科学基金面上项目(81871580);军事医学创新工程重点项目(18CXZ026)

## Deepening the understanding of the diagnostic system and therapeutic strategy for burn sepsis

Yao Yongming<sup>1</sup>, Zhang Hui<sup>1</sup>, Tong Yalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division and the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; <sup>2</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, the 924th Hospital of PLA, Guilin 541002, China  
Corresponding author: Yao Yongming, Email: c\_ff@sina.com

**【Abstract】** Burn patients with large area of skin defect are prone to cause wound infection, severe fluid loss, and hypermetabolism, etc, which lead to sequential dysfunction of multiple systems and easily induce severe systemic infections and sepsis. At present, sepsis has been the leading causes of death in severe burn patients, and its early diagnosis and timely treatment are critical for successful treatment of patients. As burn sepsis has unique pathophysiological characteristics, the

diagnostic criteria for general sepsis lack specificity for burn sepsis. Therefore, to understand the pathogenesis of burn will help deepen the understanding of the diagnostic system and interventional way of burn sepsis, thus developing more precise and intelligent therapeutic strategy.

**【Key words】** Burns; Sepsis; Pathogenesis; Diagnostic criteria; Therapeutic strategy

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2017YFC1103302); Key Program of National Natural Science Foundation of China (81730057); General Program of National Natural Science Foundation of China (81871580); Military Medical Innovation Program of PLA (18CXZ026)

全球每年有约6700万例烧伤患者,约300万例烧伤患者死亡,因此,烧伤是严重影响人身安全的公共卫生事件。在我国,烧伤的病死率为2.8%,严重烧伤的病死率高达14.21%<sup>[1]</sup>。大面积烧伤患者皮肤防御屏障受损,遭受病原微生物的持续侵袭,机体免疫功能紊乱,极易并发感染和脓毒症。脓毒症即机体对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍,目前已成为严重烧伤患者死亡的首要原因<sup>[2]</sup>。脓毒症3.0提出的快速序贯器官衰竭评分(SOFA)诊断流程和2018年拯救脓毒症运动(SSC)指南提出的1h集束化治疗有助于脓毒症的早期诊断、及时干预,以及其临床预后的改善<sup>[3-4]</sup>。值得注意的是,烧伤患者具有独特的病理生理特点,用一般脓毒症诊断标准和治疗指南进行防治,缺乏特异性和针对性。因此,很有必要从烧伤脓毒症的发病机制出发,深入探讨更适用于烧伤脓毒症的诊断体系和治疗策略。

## 1 烧伤脓毒症的发病机制

### 1.1 创面感染

烧伤后,机体的第1道天然免疫屏障——皮肤的连续性和完整性受到破坏,创面附近由热损伤导

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200703-00337

本文引用格式:姚咏明,张卉,童亚林.深化对烧伤脓毒症诊断体系与治疗策略的认识[J].中华烧伤杂志,2021,37(5):404-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200703-00337.

Yao YM,Zhang H,Tong YL.Deepening the understanding of the diagnostic system and therapeutic strategy for burn sepsis[J].Chin J Burns,2021,37(5):404-409.DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200703-00337.

致的血管闭塞坏死,给细菌定植、增殖和入侵提供了有利环境。在烧伤创面愈合过程中,病原微生物侵袭焦痂深层,并扩展至邻近健康组织,导致创面焦痂下水肿液中聚集大量炎症介质和细菌毒素,通过回吸收进入血液循环,诱发全身性炎症反应。一般认为,创面组织活检菌落数超过 $1 \times 10^5$ 个/g时,提示存在创面感染<sup>[5]</sup>。创面感染是烧伤后感染的最主要途径。此外,吸入性损伤、呼吸道黏膜受损导致的肺源性感染,以及烧伤中后期长期留置静脉导管、导尿管等也增加了感染的风险。烧伤后感染是诱发烧伤脓毒症的始动因素。

### 1.2 肠道菌群/内毒素移位

烧伤应激状态下,多种因素引起肠黏膜结构和功能损伤,病原菌、内毒素等移位进入血液循环,形成肠源性内毒素血症,并进一步诱发脓毒症。烧伤早期,尤其是伴有休克时,血容量进行性减少,液体复苏维持血容量的同时,大量液体漏至血管床外,进入组织间隙,形成组织水肿,影响细胞氧供和氧耗。胃肠道黏膜对缺血缺氧极其敏感,肠道上皮细胞凋亡造成肠黏膜通透性增加、机械屏障功能损伤,这是肠道菌群和内毒素移位的首要原因。此外,应激激素抑制胃肠道分泌胃酸、溶菌酶等消化液,影响肠道正常的化学屏障功能;大量应用抗菌药物极易破坏肠道菌群的微生态平衡,影响肠道生物屏障功能<sup>[6]</sup>。肠黏膜屏障破坏后,病原菌/内毒素通过血液和淋巴途径进入体循环,诱导机体失控性炎症反应的发生与发展,从而诱发脓毒症。

### 1.3 高代谢状态

严重烧伤患者常伴有代谢功能紊乱。烧伤后应激激素和促炎介质的释放,使糖、脂肪、蛋白质三大营养物质代谢率升高,同时伴有胰岛素抵抗和高血糖症等,由此导致机体消瘦、创面延迟愈合和继发感染等,烧伤患者体重减轻就与预后不良直接相关。据报道,大面积烧伤患者基础代谢率升高,并可持续3年之久<sup>[7]</sup>。此时,免疫细胞亦呈现代谢障碍状态,并与组织缺血缺氧共同作用,诱发大量细胞凋亡和功能障碍,最终导致免疫抑制,机体对病原菌更加易感。因此,长期高代谢消耗状态 and 营养缺乏也是烧伤后发生脓毒症的重要因素。

### 1.4 免疫功能紊乱

病原菌感染引起全身性炎症反应,在促炎性细胞因子释放的同时,机体也产生抗炎细胞因子,抑制单核/巨噬细胞活性,减少促炎性细胞因子的合成

与释放,以避免过度炎症反应造成机体损伤,两者存在动态平衡。在烧伤创面愈合过程中,机体长期受到病原微生物刺激,机体免疫应答失衡,过度抗炎反应导致天然免疫细胞活性受抑。同时,缺血缺氧和代谢异常直接影响免疫细胞的凋亡和功能,机体逐渐呈现免疫麻痹状态,加剧脓毒症的病理进程。

### 1.5 其他

除以上因素外,神经-内分泌系统的应激反应、凝血功能紊乱、重要组织器官损伤等因素也参与严重烧伤后的病理生理反应过程,协同诱导脓毒症和MODS的发生与发展<sup>[8]</sup>。

## 2 烧伤脓毒症的诊断标准及其临床价值

### 2.1 诊断标准演变过程

1992年,美国胸科医师协会和危重病医学会首次将感染引起的SIRS定义为脓毒症<sup>[9]</sup>。由于烧伤的病理生理学特点,大面积烧伤患者几乎都存在SIRS,但并非所有患者都发生脓毒症。因此,SIRS诊断标准在诊断烧伤患者脓毒症中的敏感度过高、特异性不足。

1999年,柴家科等<sup>[10]</sup>结合烧伤临床实践和资料分析,对烧伤脓毒症诊断系统做出调整,不仅重新界定了体温、心率、呼吸频率等临床参数,还纳入了神经系统和胃肠道功能障碍等诊断指标,更符合烧伤脓毒症患者的临床表现。2007年美国烧伤协会(ABA)在SIRS基础上,制订了烧伤脓毒症的诊断标准,即成人明确感染且符合以下6条中的3条:(1)体温 $>39.0$ ℃或 $<36.5$ ℃。(2)心率 $>110$ 次/min。(3)呼吸频率 $>25$ 次/min。(4)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。(5)血糖 $>11.1$  mmol/L或胰岛素抵抗。(6)饮食不耐受,如腹胀、腹泻等<sup>[11]</sup>。

2012年中国医师协会烧伤科医师分会提出烧伤全身性感染,即烧伤脓毒症的诊断指南,涵盖临床表现和生化指标等多个方面<sup>[12]</sup>。成人符合以下前11条中的6条加第12条,即可确诊为烧伤全身性感染:(1)精神兴奋、多语、幻觉、定向障碍或精神抑郁。(2)腹胀、肠鸣音减弱或消失。(3)烧伤创面急剧恶化,表现为潮湿、晦暗、坏死斑、创面加深等。(4)中心体温 $>39.0$ ℃或 $<36.5$ ℃。(5)心率 $>130$ 次/min。(6)在无机机械通气的情况下,呼吸频率 $>28$ 次/min。(7)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 。(8)外周血白细胞计数 $>15 \times 10^9/L$ 或 $<5 \times 10^9/L$ ,其中中性粒细胞 $>0.8$ 或未成熟

粒细胞 $>0.1$ 。(9)血降钙素原 $>0.5 \mu\text{g/L}$ 。(10)血钠 $>155 \text{ mmol/L}$ 。(11)无糖尿病史患者血糖 $>14 \text{ mmol/L}$ 。(12)血微生物培养阳性或抗生素治疗有效。与 ABA 标准相比,我国的烧伤脓毒症诊断体系更加全面,纳入了神经系统功能障碍和创面恶化情况等临床指标,有助于更直观、更快速地对烧伤脓毒症做出初步诊断。

## 2.2 脓毒症 3.0 新标准

2016 年脓毒症 3.0 将脓毒症定义为机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍。此次脓毒症定义的修订摒弃了 SIRS 的概念,在诊断方面以器官损伤的严重程度作为主要参考标准。存在感染或疑似感染的患者,SOFA $\geq 2$ 分即可诊断为脓毒症<sup>[3]</sup>。但对于烧伤患者而言,SOFA $\geq 2$ 分仍然缺乏特异性。经过对比分析,脓毒症 3.0 和 ABA 标准相比,敏感度相当,但特异度较差(37%和 61.8%)。Yoon 等<sup>[13]</sup>提出,当烧伤脓症患者 SOFA $\geq 6$ 分时,才提示预后不良。因此,烧伤患者的脓毒症诊断应该更加谨慎。

## 3 烧伤脓毒症辅助诊断新体系与意义

### 3.1 降钙素原

降钙素原是降钙素前肽物质,无激素活性,在甲状腺滤泡旁细胞内完成水解,形成降钙素后才能被分泌入血,因此正常状态下,体内降钙素原含量极低。在全身性炎症反应、严重细菌感染或者休克造成器官低灌注时,甲状腺外细胞开始高表达降钙素原,未经水解即被释放入血,外周血中浓度显著升高。经过抗感染治疗后,降钙素原水平迅速下降者,预后较好。目前,脓毒症的降钙素原诊断界值为  $0.5 \mu\text{g/L}$ 。一项大规模临床试验显示,经过治疗,降钙素原水平下降 80% 或  $<0.5 \mu\text{g/L}$  时停止应用抗生素,脓症患者病死率较低<sup>[14]</sup>。SSC 指南(2016)也推荐参考降钙素原水平,调整抗生素使用时间<sup>[15]</sup>。相较于炎症细胞因子,降钙素原能更特异地反映患者感染状态和严重程度,是临床上辅助诊断烧伤脓毒症的生化指标之一。

### 3.2 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是一种由肝脏分泌的非特异性急性时相反应蛋白。在正常情况下,机体内的 CRP 含量比较低,随着机体炎症反应的加重,CRP 含量显著增加,因此 CRP 是目前临床上最常用的机体炎症反应的评价指标。2001 年脓毒症诊断标准指出,CRP 高于

正常值 2 个标准差即有诊断意义,但是 CRP 半衰期长达 19 h,炎症反应消失后数天才能恢复至正常范围,且无法区分感染性炎症和非感染性炎症,因此用 CRP 诊断烧伤脓毒症的特异性不足<sup>[16-17]</sup>。目前研究表明,炎症细胞因子产生早于 CRP,如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等都可以引起 CRP 升高,故在脓毒症早期诊断方面,炎症细胞因子比 CRP 更具有优势<sup>[18]</sup>。

### 3.3 炎症细胞因子

感染早期机体释放大量促炎性细胞因子。诸多研究证实,烧伤患者外周血中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-10、巨噬细胞趋化因子 1 等促炎性细胞因子水平显著升高,且与烧伤面积呈正相关。进一步分析显示,IL-6 $\geq 500 \text{ pg/mL}$  或 IL-8 $\geq 234 \text{ pg/mL}$  提示烧伤患者病死率明显升高<sup>[19-20]</sup>。但是炎症细胞因子变化较快,检测时间较难把握。另外,非感染因素引起全身炎症反应时,炎症细胞因子水平同样会发生改变,因此缺乏特异性,目前尚缺乏临床证据推荐以单一细胞因子水平作为诊断脓毒症的依据。在临床应用上,需结合多个指标综合考量、评价患者的感染状态。

### 3.4 免疫功能指标

在烧伤脓毒症的病理进程中,机体免疫功能紊乱是诱发和加重脓毒症的重要因素。已明确,天然免疫细胞抗原呈递能力低下是影响免疫应答的关键环节。CD14<sup>+</sup>单核细胞人类白细胞抗原(HLA)-DR 表达水平可直接反映单核细胞的抗原呈递能力,HLA-DR $<30\%$  是临床常用的免疫麻痹诊断标准。烧伤患者外周血中 CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR 表达水平伤后早期下降,若并发脓毒症,其表达水平则进一步下降,且其持续性低表达与患者不良预后密切相关。因此,动态监测单核细胞 HLA-DR 表达有助于精准评估烧伤患者免疫状态和预后<sup>[21]</sup>。此外,单核细胞功能障碍也表现为 CD80/CD86 比值持续降低。联合检测 CD80/CD86 比值与 HLA-DR 能更好地反映机体免疫状态。近年来,随着对脓毒症免疫紊乱机制认识的不断深入,研究者认识到诸多与免疫细胞功能紧密相关的标志分子,如 IL-10、程序性死亡因子 1(PD-1)及其配体 PD-L1、B/T 淋巴细胞衰减因子(BTLA)、T 淋巴细胞毒性相关抗原 4(CTLA-4)等,均可以反映机体免疫状态。结合多种因子检测可以更全面地评估患者的免疫状态,但仍需采用多中心临床试验予以验证,并制订相应的诊断标准体系<sup>[22]</sup>。

### 3.5 脓毒症分型诊断系统

脓毒症的临床表现具有多样性和异质性。在烧伤患者中,相似烧伤面积和深度引起的脓毒症程度和症状体征可能存在差异。2001 年脓毒症定义大会推荐 PIRO 模式<sup>[23]</sup>进行脓毒症诊断,将脓毒症宿主因素按 4 个特征进行分层,即易感性(predisposition, P),包括基础疾病、基因多态性等;损伤因素(insult infection, I),如感染类型、部位等;宿主应答(response, R),即机体反应程度等;器官功能障碍(organ dysfunction, O),即器官损伤的数量和严重程度。

近 20 年来,国内外学者不断从临床表现和基因表型等方面寻找脓毒症的发病和预后规律。有研究者根据临床表现将脓毒症分为基本型、呼吸功能障碍型、MODS 型和神经功能障碍型,其中 MODS 型脓症患者病死率最高<sup>[24]</sup>。Davenport 等<sup>[25]</sup>分析了脓症患者外周血白细胞全基因转录组,以一组基因(DYRK2、CCNB1IP1、TDRD9、ZAP70、ARL14EP、MDC1、ADGRE3)的表达变化为标准将脓毒症反应特征(SRS)分为 2 种类型,SRS1 型为免疫抑制型,表现为内毒素耐受、T 细胞耗竭和 HLA-II 表达下调,且 SRS1 型患者病死率明显高于 SRS2 型患者。Scicluna 等<sup>[26]</sup>对脓症患者全血基因进行分析,根据 140 个基因表达标志将脓毒症分为 4 种分子内表型(Mars1~4),其中 Mars1 型脓症患者病死率最高。

烧伤患者的烧伤面积、部位、年龄、性别、遗传背景、基础状态等不同,临床表现也千差万别。烧伤脓毒症的诊断和治疗指南只是基于近年来的研究和治疗经验,经过统计学分析给出的指导性参考意见。在针对不同类型患者时,结合临床表型与分子内表型做出特异性诊断,才是未来精准化治疗的重要基础<sup>[27]</sup>。

## 4 烧伤脓毒症的治疗策略

### 4.1 抗感染治疗

SSC 指南(2016)强烈推荐,在确诊脓毒症 1 h 内尽早使用抗生素,可经验性应用广谱抗生素,尽可能覆盖可疑病原菌。对非感染原因的严重炎症状态(如重症胰腺炎、烧伤),不推荐持续全身性应用抗菌药预防感染<sup>[28]</sup>。

严重烧伤不同于其他非感染性炎症,由于烧伤创面的存在,不可避免地发生病原菌感染。我国烧

伤创面常见的病原菌为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等。近年来,金黄色葡萄球菌的感染率有所增加,金黄色葡萄球菌成为烧伤感染的优势菌群,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对绝大部分抗生素耐受,且极易入血诱发脓毒症。大面积烧伤早期尤其是伴有严重休克时,在未确定致病菌前,可经验性应用抗生素。需要注意的是,由于创面感染灶的持续存在,烧伤患者的抗生素治疗有时效果不佳。此外,由于微血管通透性增加、大量输液复苏、肾功能损害和连续性肾脏替代治疗(CRRT)等因素,药代动力学存在较大变异性,如烧伤早期,患者体内的万古霉素清除率较高、半衰期较短,血药浓度明显低于健康人群<sup>[29]</sup>。

因此,清除创面坏死组织是控制感染的首要任务和关键措施。应尽早应用抗菌药物预防脓毒症的发生,在创面菌群培养和监测患者血药浓度的基础上,进一步合理调整用药。

### 4.2 液体复苏

烧伤患者复苏不平稳和液体量过多是烧伤后期脓毒症的重要诱因。烧伤休克患者由于全身炎症介质大量释放,心肌收缩力、血管张力减弱,毛细血管通透性增加,血流动力学处于低反应状态。虽然临床已经进行充分液体补充,但血压或尿量却达不到复苏指标,容易造成过度复苏。

首先,烧伤脓毒症患者的液体复苏应考虑到烧伤创面的持续失液,重新计算和评估补液量和时间。其次,应综合考量液体复苏标准,正确评估患者体液量。血清乳酸可以间接反映细胞氧合状态,在血流动力学发生改变之前即可反映组织灌注状态,因此,根据乳酸水平指导液体复苏可以降低脓症患者病死率<sup>[30]</sup>。此外,在明确患者存在心肌收缩力和血管张力不足的情况下,合理应用去甲肾上腺素、多巴胺等正性肌力药物,有助于提高液体复苏质量。

### 4.3 肾脏替代治疗

严重烧伤时,机体产生大量细胞因子、有害代谢产物并有电解质紊乱等情况。由于低灌注和全身性炎症反应,25%~50%的严重烧伤患者合并急性肾功能损伤,这将进一步加剧机体内环境紊乱。CRRT 通过超滤和吸附,持续清除内毒素等有害因子,可缓解过度炎症反应,纠正内环境紊乱,维持免疫系统稳态,进而减轻器官损伤,改善患者预后<sup>[31]</sup>。虽然 SSC 指南(2016)指出,在脓毒症治疗中 CRRT

和间断肾脏替代治疗的效果无明显差异,但烧伤患者内环境和血流动力学常常不稳定,因此选择 CRRT 对烧伤脓毒症患者可能更加有利。在进行 CRRT 时应注意避免导管感染;在合并凝血功能障碍时,应尽量选用局部抗凝方式。此外,需考虑到 CRRT 对抗生素等药物代谢的影响,综合患者的肾脏清除率及 CRRT 清除率及时调整用药方案,以保持稳定的血药浓度。

#### 4.4 免疫调理策略

基于对免疫功能紊乱的理解,国内外学者展开大量研究,寻找调节脓毒症患者免疫状态的方法。根据调节靶向可将药物分为:调节天然免疫功能的药物,如重组  $\gamma$  干扰素、粒细胞集落刺激因子和粒细胞/单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)等;调节获得性免疫功能的药物,如重组 IL-7、IL-15、PD-1/PD-L1 抗体、BTLA 和 CTLA-4 抗体等;非特异性免疫调节剂,如注射用 Ig、胸腺肽  $\alpha 1$ 、血必净注射液等<sup>[21]</sup>。随着人们对脓毒症免疫失调研究的深入,新的干预靶点不断出现。目前,在脓毒症治疗中已进入临床试验阶段的药物有重组  $\gamma$  干扰素、GM-CSF、IL-7、IL-15、胸腺肽  $\alpha 1$  和 Ig 等。虽然经治疗后患者的免疫指标好转,但这些药物对患者预后的改善作用仍不确定。因此,历年来 SSC 指南在免疫调理治疗方面未做出明确推荐。我国的烧伤感染治疗指南虽然提倡免疫调理治疗,但也未制订相应标准。对严重烧伤患者免疫功能进行动态监测与精准评估,有针对性选择恰当免疫调理方案是脓毒症和 MODS 防治的重要方向。

#### 4.5 辅助支持及对症治疗

烧伤脓毒症的辅助支持及对症治疗包括:根据患者状态纠正高血糖、电解质紊乱等;尽早进行肠内或肠外营养,给予合理的营养支持;谨慎应用糖皮质激素,避免感染加重;加强重要器官功能辅助支持治疗,防止 MODS 的发生与发展等。

### 5 问题与展望

近年来大数据和人工智能技术迅猛发展,在海量收集脓毒症患者数据的基础上,根据不同算法分析患者遗传学特点、疾病史、生活史、临床表现、生化指标、治疗反应等数据,得出最佳诊断和预后预测模型,是实现脓毒症精准化治疗的基础<sup>[32]</sup>。目前美国已从重症医学科中收集大量数据并建立了两大非重叠数据库:重症监护医疗信息中心 III 版

和 eICU 研究所数据库,但是尚未制订基于大数据计算的脓毒症诊断指南。

在过去 20 年里,研究者认识到烧伤脓毒症的特殊性,不断提出更加适用于烧伤患者的脓毒症诊断标准和治疗方式。未来更加个体化、精细化的烧伤脓毒症诊断和治疗将是临床研究的重要发展方向。目前我国烧伤脓毒症的诊断和治疗流程,在各地甚至不同医院间均存在差异,因此有必要建立数据库。标准化的数据采集是建立数据库的首要问题,在建立标准化数据库的基础上,需要具有临床工作经验和科研能力的生物信息学专业人员进行大数据分析和修正,提出更加精确的烧伤脓毒症诊断标准和评估体系,真正实现精准化、智能化诊断与治疗。烧伤脓毒症的临床诊治中,应该充分考虑患者的异质性,根据其临床表现,并结合多项指标,进行分层管理和精准干预。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Tian H, Wang L, Xie W, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of severe burn patients: results of a retrospective multi-center study in China, 2011-2015 [J/OL]. Burns Trauma, 2018, 6(2): 14[2020-07-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850643/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0118-z.
- [2] Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center[J]. Crit Care, 2009, 13(6): R183. DOI: 10.1186/cc8170.
- [3] 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.
- [4] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign bundle: 2018 update [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 925-928. DOI: 10.1007/s00124-018-5085-0.
- [5] 吴田田, 童亚林, 姚咏明. 烧伤创面脓毒症的防治对策[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(5): 396-400. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2017.05.020.
- [6] Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis [J]. Crit Care Med, 2017, 45(2): 337-347. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002172.
- [7] Auger C, Samadi O, Jeschke MG. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(10 Pt B): 2633-2644. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.02.019.
- [8] 张卉, 冯永文, 姚咏明. 深刻理解烧伤创面脓毒症发病机制的网络效应 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(12): 881-885. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191129-02603
- [9] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.

- [10] 柴家科, 盛志勇, 高建川, 等. 111 例烧伤脓毒症的发生特点及转归 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(12): 721-724. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.1999.12.006.
- [11] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns [J]. J Burn Care Res, 2007, 28(6): 776-790. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181599bc9.
- [12] 中国医师协会烧伤医师分会.《烧伤感染诊治指南》编辑委员会. 烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012 版) [J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(6): 401-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2012.06.001.
- [13] Yoon J, Kym D, Hur J, et al. Comparative usefulness of Sepsis-3, burn sepsis, and conventional sepsis criteria in patients with major burns [J]. Crit Care Med, 2018, 46(7): e656-e662. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003144.
- [14] 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.
- [15] Cabral L, Afreixo V, Santos F, et al. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: a retrospective study [J]. Burns, 2017, 43(7): 1427-1434. DOI: 10.1016/j.burns.2017.03.026.
- [16] Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? [J]. Burns, 2007, 33(2): 189-194. DOI: 10.1016/j.burns.2006.07.001.
- [17] Xu Y, Jin X, Shao X, et al. Valuable prognostic indicators for severe burn sepsis with inhalation lesion: age, platelet count, and procalcitonin [J/OL]. Burns Trauma, 2018, 6: 29 [2020-07-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397617/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0132-1.
- [18] Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, et al. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier [J]. Shock, 2013, 39(2): 127-137. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31827dafa7.
- [19] Pileri D, Accardo Palombo A, D'Amelio L, et al. Concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 in plasma of burn patients: their relationship to sepsis and outcome [J]. Ann Burns Fire Disasters, 2008, 21(4): 182-185.
- [20] Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, et al. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study [J]. Shock, 2015, 43(3): 222-227. DOI: 10.1097/SHK.000000000000294.
- [21] 杨红明, 于燕, 柴家科, 等. CD14<sup>+</sup>单核细胞人类白细胞抗原 DR 表达率与脓毒症关系的研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(4): 272-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2007.04.009.
- [22] 姚咏明, 张卉, 李春盛. 脓毒症治疗新策略: 免疫调理研究新认识 [J]. 医学与哲学, 2017, 38(2B): 28-31. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.02b.04.
- [23] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [24] Zhang Z, Zhang G, Goyal H, et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.
- [25] Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 259-271. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
- [26] Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(10): 816-826. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1.
- [27] Yan S, Tsurumi A, Que YA, et al. Prediction of multiple infections after severe burn trauma: a prospective cohort study [J]. Ann Surg, 2015, 261(4): 781-792. DOI: 10.1097/SLA.00000000000000759.
- [28] 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.
- [29] Carter BL, Damer KM, Walroth TA, et al. A systematic review of vancomycin dosing and monitoring in burn patients [J]. J Burn Care Res, 2015, 36(6): 641-650. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000191.
- [30] Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database [J]. Crit Care Med, 2015, 43(3): 567-573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- [31] Chung KK, Lundy JB, Matson JR, et al. Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study [J]. Crit Care, 2009, 13(3): R62. DOI: 10.1186/cc7801.
- [32] 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: 2020-07-03)