

# 严重烧创伤感染及其并发症的免疫新认识

姚咏明 栾樱译

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

通信作者:姚咏明,Email:c\_ff@sina.com



**【摘要】** 烧创伤感染发生机制复杂,涉及炎症失控、免疫紊乱、凝血异常及机体多系统、多器官病理生理改变。尽管积极处理原发病、抗菌药物应用和器官支持治疗仍然是烧创伤感染处理的基础,但免疫调理由烧创伤感染及其并发症的干预开辟了新方向。深入了解其炎症免疫反应及其调控机制,探索新的预警生物标志物和免疫防治策略,对提高临床烧创伤感染的救治水平和改善患者预后具有重要意义。

**【关键词】** 烧伤; 感染; 免疫调节; 治疗应用; 并发症

**基金项目:**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(81873943);军事医学创新工程重点项目(18CXZ026、BLJ18J006)

## New understanding on the immunity for severe infections and complications in burns and trauma

Yao Yongming, Luan Yingyi

Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division and the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: Yao Yongming, Email: c\_ff@sina.com

**【Abstract】** The mechanisms of burn/trauma related infection are complicated, involving uncontrolled inflammation, immune disorder, coagulation abnormality, and pathophysiological changes of multiple systems or organs. Although active management of primary diseases, application of antibiotics, and organ support treatment are the basis for the management of burn/trauma related infection, immune modulation opens up a new direction for the intervention of burn/trauma related infection and the relevant complications. In-depth understanding of inflammation-immune response and its regulatory mechanisms, and exploring new early warning biomarkers and immune interventional strategies are of great significance for improving the level of treatment of clinical burn/trauma related infections and improving the prognosis of patients.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210118-00025

本文引用格式:姚咏明,栾樱译.严重烧创伤感染及其并发症的免疫新认识[J].中华烧伤杂志,2021,37(6):519-523. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210118-00025.

Yao YM, Luan YY. New understanding on the immunity for severe infections and complications in burns and trauma[J]. Chin J Burns, 2021, 37(6): 519-523. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210118-00025.

**【Key words】** Burns; Infection; Immunomodulation; Therapeutic uses; Complication

**Fund program:** Key Program of National Natural Science Foundation of China (81730057); General Program of National Natural Science Foundation of China (81873943); Military Medical Innovation Program of PLA (18CXZ026, BLJ18J006)

细菌性感染是严重烧创伤患者死亡的重要原因之一,防治感染仍然是临床救治的关键所在。烧伤后皮肤屏障破坏和血液供应异常,患者可能出现低血容量性休克和机体高代谢状态,引起强烈的炎症反应,其特征为多种炎症细胞因子、组胺、趋化因子、补体和自由基的大量产生与释放,进而造成血管扩张和组织水肿。需要指出的是,机体并非总是处于炎症激活状态,抗炎反应和免疫抑制也是烧创伤感染的重要特征,表现为抗炎细胞因子的诱生和免疫细胞功能障碍,可引发一系列严重并发症,如脓毒症、脓毒性休克、弥散性血管内凝血、MODS,甚至死亡。因此,深入了解烧创伤后免疫紊乱过程及其调控机制,明确特定免疫细胞在器官功能障碍中的作用,将有助于调理炎症免疫反应,恢复内环境稳定,防止组织及器官的继发性损伤,最终达到降低烧创伤患者伤残率和病死率的目的。

## 1 烧创伤后炎症免疫反应及其调控机制

近年来,尽管抗菌药物合理使用、早期积极液体复苏及集束化管理、器官功能辅助支持治疗等方面取得长足进步,但脓毒症和脓毒性休克仍然是烧创伤感染导致重症患者死亡的主要原因,病死率居高不下。烧创伤脓毒症的发病初期有大量促炎性细胞因子释放,包括TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素、IL-6等,随着脓毒症病程进一步发展,脓毒症后期免疫抑制特别是细胞免疫功能低下成为烧创伤脓毒症的显著特征。烧创伤应激状态下,由于损伤或感染刺激造成中性粒细胞募集和迁移功能障碍、巨噬细胞表型分化及其调控异常、树突状细胞(DC)和T细胞免疫功能失调等<sup>[1-4]</sup>。

免疫细胞死亡方式是当前细胞免疫功能障碍的研究热点,包括细胞凋亡、铁死亡和焦亡等。自然杀伤细胞和自然杀伤 T 细胞在烧创伤感染后相继被激活,诱导 II 型干扰素和 TNF- $\alpha$  合成,自然杀伤细胞通过释放细胞毒性颗粒诱导细胞程序性死亡<sup>[5]</sup>。脂质过氧化可诱导 T 细胞铁死亡,创伤后 T 细胞铁死亡与肾功能衰竭有关<sup>[6]</sup>。炎症小体是由细胞质传感器、细胞凋亡相关斑点样蛋白和前胱天蛋白酶 1 组成的三体复合物,在感染或代谢应激时被激活,通过活化胱天蛋白酶 1,引发促炎性细胞死亡,即细胞焦亡;同时伴随特异性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 或 I 型干扰素的成熟和释放,将危险信号从受损或死亡的细胞传播出去并调节免疫细胞特别是中性粒细胞的招募<sup>[7-8]</sup>,在调控固有免疫系统防御能力方面发挥重要作用。此外,脓毒症时内质网应激与自噬反应均可调节细胞存活能力,以应对烧创伤和感染打击,共同维持细胞功能的稳态<sup>[9-12]</sup>。随着单细胞测序技术的应用,烧创伤脓毒症时免疫细胞亚群、起源、分布及功能不断被阐明,但不同细胞死亡方式之间的关联性和信号调节机制尚待进一步探索。

## 2 烧创伤感染的新型生物标志物及其预警价值

严重烧创伤感染后,尤其是脓毒症和脓毒性休克一旦被确定,抗生素治疗每延迟 1 h,患者存活率将下降 7.6%<sup>[13]</sup>。因此,尽早明确脓毒症患者的感染原因和预后分层是临床治疗的关键。生物标志物,如降钙素原、C 反应蛋白(CRP)和 IL-6,是具有潜在诊断价值或预后评估的临床工具;但迄今为止,还没有单一的生物标志物显示出足够的敏感性和特异性。鉴于脓症患者群体的异质性,采用多种新型生物标志物有助于评估烧创伤脓毒症的动态变化和干预效果,并最终改善患者治疗结局。

### 2.1 基于脓毒症临床表型的预警价值

脓毒症是严重烧伤感染最常见和最严重的并发症之一。临床资料表明,30% 的烧伤患儿会并发脓毒症<sup>[14]</sup>。脓毒症具有复杂的临床和生物学特征,这些特征以不同的组合聚集成不同的亚群或表型,有学者通过分析住院 6 h 内出现脓毒症的 20 189 例患者资料,得出与宿主反应模式和临床结局相关的 4 类脓毒症表型( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  及  $\delta$  表型),这些表型在人口统计学、实验室指标和器官功能障碍方面存在差异<sup>[9]</sup>。其中, $\gamma$  和  $\delta$  表型脓毒症的炎症和凝血相关分

子含量较  $\alpha$  和  $\beta$  表型脓毒症明显增加, $\delta$  表型脓毒症中凝血标志物水平明显高于其他表型脓毒症<sup>[15]</sup>。内皮功能障碍的一些标志分子(如细胞黏附分子 1、E 选择素)在  $\gamma$  表型脓毒症中表达最强,血管细胞黏附分子在  $\delta$  表型脓毒症中表达最强。肾损伤相关标志物在  $\beta$  和  $\delta$  表型脓毒症中表达最强<sup>[15]</sup>。进一步研究显示, $\alpha$  表型脓症患者病死率最低, $\delta$  表型脓症患者 ICU 入住率较高且 28、365 d 病死率最高<sup>[15]</sup>。脓毒症的不同临床表型与宿主炎症免疫反应模式相关,可预测脓症患者不同治疗结局。

新近有学者基于 29 种宿主 mRNA 的血液 HostDxTM Sepsis 测试将机器学习算法与床旁快速检测平台相结合,30 min 内即可快速诊断急性感染和脓毒症,并预测疾病严重程度<sup>[16]</sup>。此测试应用快速多重 PCR 分析,基于数字检测和独特转录物定量的 NanoString® nCounter 分析系统标准,成功地标记区分病毒感染和细菌感染的 7 个基因亚群,其中 *IFI27*、*JUP* 和 *LAX1* 在病毒感染中表达更高,*HK3*、*TNIP1*、*GPAAI* 和 *CTSB* 在细菌感染中表达更高<sup>[17]</sup>。在一项队列研究中,InSep™ 测试预测的脓症患者 30 d 病死率的受试者操作特征曲线下面积平均值为 0.88,将实验室参数和/或临床评分包括乳酸水平和序贯器官衰竭评分的受试者操作特征曲线下面积提高了 10%。因此,通过不同的临床表型,可以诊断或预测脓毒症,并区分细菌还是病毒感染,以确定最有可能受益于特定免疫调节策略的患者亚群。脓毒症是一种异质性综合征,确定特定的临床表型可使脓症患者得到精准治疗和处置。

### 2.2 人组织激肽释放酶结合蛋白

人组织激肽释放酶结合蛋白是一种内源性蛋白质,可产生多种生物学效应,包括促进血管扩张和抑制血管生成、炎症、氧化应激和凋亡。TNF- $\alpha$  通过激活内皮细胞表面的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶促进氧自由基的产生。人组织激肽释放酶结合蛋白可抑制内皮细胞微小 RNA(miRNA)-34a 刺激内皮型 NOS(eNOS)合成,eNOS 通过一氧化氮降低细胞内超氧化物水平,从而降低 NADPH 氧化酶活性<sup>[18]</sup>。临床资料证实,脓毒症早期外周循环中人组织激肽释放酶结合蛋白生成减少,并伴有抗凝血酶水平降低,IL-1、IL-1 $\beta$ 、CRP 水平升高,而人组织激肽释放酶结合蛋白水平持续下降与脓毒症及脓毒性休克的严重程度或不良预后相关<sup>[19]</sup>。一项小儿烧伤脓毒症试验显示人组织

激肽释放酶结合蛋白可影响内皮细胞凋亡过程<sup>[20]</sup>。人组织激肽释放酶结合蛋白通过其在血管生成、凋亡反应和氧化应激中的“双刃剑”效应,避免脓毒症后血管和器官损伤,可能有助于烧伤脓毒症的辅助诊断和严重程度评估。

### 2.3 钙防卫蛋白

钙防卫蛋白是一种由钙粒蛋白 A(S100A8)和钙粒蛋白 B(S100A9)亚单位组成的异二聚体钙结合蛋白。钙防卫蛋白在细胞周期进程、增殖、分化和存活等过程中发挥重要作用,并参与调节钙稳态、细胞骨架重建和细胞迁移,抑制微生物生长。有研究评估了血清钙防卫蛋白水平在创伤脓毒症患者中的诊断价值,得出钙防卫蛋白预测脓毒症的曲线下面积值高达 0.901,且具有高敏感度和特异度<sup>[21-22]</sup>。此外,血清钙防卫蛋白水平增加与细菌感染有关,其在鉴别脓毒症细菌感染方面的准确率高于降钙素原<sup>[23]</sup>。因此,钙防卫蛋白也被确定为细菌感染的特异性标志物,且其预测重症监护患者 30 d 病死率效果优于降钙素原,但需要更多证据进一步明确钙防卫蛋白对创伤脓毒症患者的早期辅助诊断和抗感染治疗指导价值。

### 2.4 miRNA

近年来,大量基础和临床观察证实,多发伤、烧伤感染后循环 miRNA-125a、miRNA-193b、miRNA-155、miRNA-143 和 miRNA-495 可调节促炎性细胞因子和抗炎细胞因子的增加或减少<sup>[24-26]</sup>, miRNA-193b 和 miRNA-125b 可预测脓毒症患者 28 d 病死率<sup>[19]</sup>。有学者分析了 30 例多发伤患者入院后和伤后 24 h 内循环 miRNA 水平,得出 miRNA-125a 和 miRNA-374b 水平明显降低者更容易发展为肺炎,说明 miRNA 分析可以辅助筛查/预测创伤患者医院获得性感染风险<sup>[27]</sup>。此外,miRNA-125a 和 miRNA-374b 水平降低可促进 IL-10 的 mRNA 表达,通过免疫抑制增加患者对感染的易感性。一项多发伤的队列研究证实创伤后 24 h 患者 IL-10 mRNA 水平升高与菌血症的发生有关<sup>[27]</sup>。因此,更好地了解细胞和病毒 miRNA 的作用机制,以及它们与免疫和炎症级联反应的相互作用,可为 miRNA 水平分析制订一个最佳的标准化策略,miRNA 将有望指导烧创伤脓毒症患者的诊断、预后和治疗。

## 3 烧创伤感染及其并发症的免疫调理新策略

烧伤创面的坏死组织为细菌提供了良好的培

养基。创面是感染的主要来源,积极及早处理创面(包括切痂、植皮、局部外用药物)是预防感染的关键,充分有效地进行液体复苏、强有力的重要器官支持治疗均有助于防止严重并发症的发生与发展。例如,大面积深度烧伤会导致局部血管阻塞,而早期局部应用抑菌或杀菌制剂有一定预防作用。局部干细胞疗法可能促血管生成和发挥抗炎作用,从而促进烧创伤面愈合,通过降低炎症级联反应的严重程度,以降低感染的风险。同时,给予合理的营养支持和代谢调理,对于烧伤感染的防治有重要意义。除了上述局部感染处理措施,烧创伤感染后脓毒症等严重并发症的针对性免疫调理日益受到关注与重视。

### 3.1 胸腺肽 $\alpha 1$

胸腺肽  $\alpha 1$  于 1972 年首次被描述,主要用于治疗一些免疫缺陷、恶性肿瘤和感染等疾病<sup>[25]</sup>。胸腺肽  $\alpha 1$  通过 Toll 样受体 9 识别病毒,激活浆细胞样 DC,激活干扰素调节因子 7 和  $\alpha/\gamma$  干扰素依赖性通路,抵抗病毒感染;同时,胸腺肽  $\alpha 1$  可活化巨噬细胞,并增强巨噬细胞杀菌能力<sup>[28]</sup>。近年来,胸腺肽  $\alpha 1$  逐渐被应用于脓毒症的临床治疗。据报道,脓毒症患者采用胸腺肽  $\alpha 1$  治疗可缩短机械通气时间和住 ICU 时间,降低脓毒症患者 28 d 病死率和老年患者院内病死率<sup>[29-30]</sup>。一项多中心随机对照试验中,胸腺肽  $\alpha 1$  治疗组脓毒症患者 28 d 全因病死率较安慰剂对照组明显降低,这项临床研究进一步证实胸腺肽  $\alpha 1$  可以有效地改善脓毒症患者的临床结局<sup>[31]</sup>。目前虽然胸腺肽  $\alpha 1$  已经应用于脓毒症的临床治疗,但仍需要大样本、多中心临床研究进一步验证其在治疗脓毒症中的有效性。有关胸腺肽  $\alpha 1$  治疗脓毒症的使用剂量、时机、疗程及受益人群等重要临床问题亟待深入探讨和明确。

### 3.2 Ig

Ig 可减轻感染患者内皮细胞损伤,促进血小板计数升高,改善患者出血倾向。然而,Ig 静脉应用对免疫系统具有多样性作用,在脓毒症和脓毒性休克治疗中的有效性一直存在争议。近年来,多项大样本临床试验探讨了静脉注射 Ig(IVIg)在脓毒症治疗中的作用,但研究显示 IVIgG 治疗并不能降低脓毒症患者 28 d 病死率<sup>[32-33]</sup>。一项关于 IVIgG 和富含 IgM 的 Ig 复合制剂(IVIgGM)对脓毒症疗效的临床研究的荟萃分析中,10 项研究显示 IVIgG 治疗可以降低患者病死率<sup>[34]</sup>,7 项研究显示 IVIgGM 也可以降低



患者病死率<sup>[34]</sup>,但对高质量研究进行亚组分析证实IVIgG并不能降低患者病死率<sup>[34]</sup>。因此,脓毒症患者采用IVIgG治疗效果不佳,且IVIgGM治疗脓毒症的确切疗效仍需要高质量临床试验进行验证。

### 3.2 抗程序性死亡配体 1(PD-L1)/程序性死亡受体 1(PD-1)抗体

烧创伤和感染诱发脓毒症可导致宿主免疫反应广泛激活和功能障碍。积极处理原发病、迅速识别感染并发症和有效抗生素治疗仍然是脓毒症早期处理的基础,但新型免疫调理措施为脓毒症干预提供了新思路。近期,一项 I 期随机临床试验纳入绝对淋巴细胞计数 $\leq 1.1 \times 10^9/L$ 的脓毒症免疫低下患者 24 例,给予高剂量抗 PD-L1 抗体治疗,结果显示患者单核细胞人类白细胞抗原-DR 表达明显上调,并且这种增加可持续 28 d 以上,证实了抗 PD-L1 抗体在脓毒症治疗应用中的安全性<sup>[35]</sup>。另一项多中心、随机临床研究,对抗 PD-1 抗体及其对脓毒症免疫生物标志物的影响进行了安全性和药代动力学评估,证明了抗 PD-1 抗体在脓毒症治疗中的安全性<sup>[36]</sup>。上述 2 项初步研究证实了抗 PD-L1 抗体和抗 PD-1 抗体在脓毒症免疫抑制患者中治疗的安全性,但还需 II 期和 III 期临床试验进一步验证其安全性和有效性。

## 4 问题与展望

严重烧创伤患者由于生理屏障的损伤,大量坏死组织的存在,免疫功能明显减弱,容易发生感染,若未得到及时有效的处理可进一步诱发脓毒症、脓毒性休克甚至死亡。在烧创伤感染及并发症的发病过程中,机体并非总是处于失控炎症反应状态,免疫功能受抑同样贯穿于感染的发生与发展进程。积极处理创面、早期液体复苏、合理应用抗菌药物、重要器官支持等措施已成为烧伤感染防治的基础,替代疗法包括微生物治疗、光疗法、干细胞治疗和纳米技术等新方法、新手段亦不断开发应用。随着对烧创伤感染发病机制研究的逐渐深入,针对脓毒症这种异质性综合征进行临床分型,结合系统生物学整合研究策略,从多个层次、不同水平深刻揭示烧创伤感染的炎症免疫紊乱本质及其网络效应,明确新型预警生物标志物及其预后判断价值,并结合特定临床表型和靶向分子,探寻机体免疫功能精准调控新方案,这对于降低严重烧创伤感染及其并发症的发生率和病死率具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Pundlik J, Perna R, Arenivas A. Mild TBI in interdisciplinary neurorehabilitation: treatment challenges and insights[J]. *NeuroRehabilitation*, 2020, 46(2): 227-241. DOI: 10.3233/NRE-192971.
- [2] Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 33. DOI:10.1186/s40560-020-00446-3.
- [3] Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, et al. The utility of neutrophil CD64 and presepsin as diagnostic, prognostic, and monitoring biomarkers in neonatal sepsis[J]. *Int J Microbiol*, 2020, 2020:8814892. DOI: 10.1155/2020/8814892.
- [4] Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, et al. T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis[J]. *Blood*, 2021, 137(17): 2337-2346. DOI: 10.1182/blood.2020009499.
- [5] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- [6] Yang CX, Sun P, Deng MH, et al. Gasdermin D protects against noninfectious liver injury by regulating apoptosis and necroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 481. DOI: 10.1038/s41419-019-1719-6.
- [7] Del Campo JA, Gallego P, Grande L. Role of inflammatory response in liver diseases: therapeutic strategies[J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(1): 1-7. DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1.
- [8] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 397-411. DOI: 10.1038/nri3452.
- [9] Stanojic M, Chen P, Harrison RA, et al. Leukocyte infiltration and activation of the NLRP3 inflammasome in white adipose tissue following thermal injury[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): 1357-1364. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000209.
- [10] Dubois V, Gheeraert C, Vankrunkelsven W, et al. Endoplasmic reticulum stress actively suppresses hepatic molecular identity in damaged liver[J]. *Mol Syst Biol*, 2020, 16(5): e9156. DOI: 10.15252/msb.20199156.
- [11] Zhong JK, Tan Y, Lu JH, et al. Therapeutic contribution of melatonin to the treatment of septic cardiomyopathy: a novel mechanism linking Ripk3-modified mitochondrial performance and endoplasmic reticulum function[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101287. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101287.
- [12] Li M, Zhang Y, Wang JX. Endoplasmic reticulum stress regulates cell injury in lipopolysaccharide-induced nerve cells[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 30006052094762. DOI: 10.1177/030006052094762.
- [13] Vinaik R, Abdullahi A, Barayan D, et al. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns[J]. *Transl Res*, 2020, 217: 47-60. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.11.002.
- [14] Sheridan RL. Sepsis in pediatric burn patients[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(3 Suppl): S112-119. DOI: 10.1097/01.PCC.0000161577.27849.BE.
- [15] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 2003-2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
- [16] Ducharme J, Self WH, Osborn TM, et al. A multi-mRNA host-response molecular blood test for the diagnosis and prognosis of acute infections and sepsis: proceedings from a clinical advisory panel[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): 266. DOI: 10.3390/jpm1004

- 0266.
- [17] Sweeney TE, Wong HR, Khatri P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346):346ra91. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf7165.
- [18] Mierzecha-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring-procalcitonin as standard, but what next? [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2019, 51(4): 299-305. DOI: 10.5114/ait.2019.88104.
- [19] Lin WC, Lu SL, Lin CF, et al. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1):R27. DOI:10.1186/cc12507.
- [20] Dai YF, Zhao XF. Therapeutic effects of simvastatin combined with kallistatin treatment for pediatric burn patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3):3080-3087. DOI:10.3892/etm.2018.5791.
- [21] Bartáková E, Štefan M, Stráníková A, et al. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 93(3):219-226. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.006.
- [22] Ahmed AI, Soliman RA, Samir S. Cell free DNA and procalcitonin as early markers of complications in ICU patients with multiple trauma and major surgery[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(12): 2395-2404. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160615.
- [23] Jonsson N, Nilsen T, Gille-Johnson P, et al. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment[J]. *Crit Care Resusc*, 2017, 19(3): 205-213.
- [24] Sharma A, Chandran R, Barry ES, et al. Identification of serum microRNA signatures for diagnosis of mild traumatic brain injury in a closed head injury model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112019. DOI:10.1371/journal.pone.0112019.
- [25] He FY, Zhang CJ, Huang QH. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of sepsis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32):e16470. DOI:10.1097/MD.00000000000016470.
- [26] Muñoz B, Suárez-Sánchez R, Hernández-Hernández O, et al. From traditional biochemical signals to molecular markers for detection of sepsis after burn injuries[J]. *Burns*, 2019, 45(1):16-31. DOI: 10.1016/j.burns.2018.04.016.
- [27] Owen HC, Torrance HDT, Jones TF, et al. Epigenetic regulatory pathways involving microRNAs may modulate the host immune response following major trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(5):766-772. DOI:10.1097/TA.0000000000000850.
- [28] Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, et al. Thymosin alpha1: an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1112:326-338. DOI:10.1196/annals.1415.002.
- [29] 陈江. 胸腺肽--- $\alpha 1$ 对脓毒性休克患者细胞免疫功能的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(3):153-155. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.03.008.
- [30] 樊举兵, 夏明成, 滕晓琨. 胸腺肽  $\alpha 1$ 对老年脓毒症血症患者免疫功能的影响 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2014, 11(6):347-349. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2014.06.007.
- [31] Wu JF, Zhou LX, Liu JY, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
- [32] Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 716-723. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E3181611F62F.
- [33] Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12):2686-2692.
- [34] Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(5):1319-1325. DOI:10.1097/01.CCM.00000215452.84291.C6.
- [35] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of anti-programmed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559) [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632-642. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
- [36] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1360-1371. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.

(收稿日期:2021-01-18)