

改善脓毒症患者长期预后的康复治疗对策

姚咏明 张卉

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】 脓毒症存活患者出院后仍然面临较高的二次感染和死亡风险,并且长期遗留认知功能、精神和肢体运动功能障碍,严重影响患者的长期预后和生活质量。本文浅析脓毒症预后不良的主要因素,进而从心理干预、早期活动、营养支持和免疫调理等方面阐述有利于改善脓毒症患者长期预后的康复治疗对策。

【关键词】 脓毒症; 预后; 康复; 认知; 感染

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82130062、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)

Rehabilitation strategy for the improvement of long-term outcomes of patients after sepsis

Yao Yongming, Zhang Hui

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】 Survivors of sepsis still face high risks of secondary infection and mortality after hospital discharge. Meanwhile, the persistent cognitive, psychological, and physical disorders affect their long-term outcomes and life qualities. In the current review, we analyze the factors for the poor outcomes and discuss the beneficial rehabilitation strategies to improve the long-term outcomes of patients after sepsis, including psychological intervention, early mobility, nutrition support, and immune modulation, etc.

【Key words】 Sepsis; Prognosis; Rehabilitation; Cognition; Infection

Fund program: Key Program of National Natural Science Foundation of China (82130062, 81730057); General Program of National Natural Science Foundation of China (81871580); Key Project of Innovation Engineering in Military Medicine (18CXZ026)

脓毒症是机体在应对感染时反应失调而引起

的危及生命的器官功能障碍。近年来,随着脓毒症拯救运动(SSC)的提出和规范化治疗指南的推行,脓毒症的救治水平有所提高,患者病死率逐年下降。据统计,2017年全球脓毒症患者约有4 890万例,其中死亡患者约1 100万例,较1990年脓毒症病死率下降了52.8%^[1]。但许多存活患者因二次感染或器官功能障碍等原因再次入院治疗,病死率也明显高于其他疾病。同时,部分脓毒症出院患者存在长期预后不良,严重影响患者的日常生活^[2]。近年来,有学者提出脓毒症后综合征(post-sepsis syndrome)的新概念,即严重脓毒症后存续的认知、精神、肢体等生理功能障碍^[3]。但是,目前仍然没有针对脓毒症出院患者的治疗或护理指南。脓毒症患者的愈后康复治疗任重而道远,对提高患者生存质量及使患者尽早回归社会具有重要意义。

1 脓毒症常见后遗症

1.1 器官功能障碍

脓毒症时发生血容量不足、血管内皮细胞损伤、凝血功能紊乱等影响全身器官的血流灌注,同时伴随着炎症细胞浸润、炎症因子、氧自由基等对组织细胞的直接损伤作用,患者常出现1个或多个器官(包括心、肺、肝、肾等)功能障碍。器官支持治疗,如机械通气、血液透析等已纳入SSC治疗指南,这使得脓毒症的救治成功率明显提高。脓毒症存活患者出院时虽然可以脱离器官支持治疗,但其器官功能却无法得到完全恢复。例如:急性冠脉综合征引起的心功能不全,在度过急性期后虽然心功能得以部分恢复,但由此造成的心肌损伤却难以完全康复。据报道,脓毒症存活患者出院后1年心血管

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211004-00344

本文引用格式:姚咏明,张卉.改善脓毒症患者长期预后的康复治疗对策[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(3):201-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211004-00344.

Yao YM, Zhang H. Rehabilitation strategy for the improvement of long-term outcomes of patients after sepsis[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(3): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211004-00344.



疾病的发生率为 29.5%，相较于普通人群，其风险提高了 13 倍^[4]。脓毒症时发生的急性肾功能不全，在经过血液透析、滤过等肾脏支持治疗后可以明显改善，但肾小球滤过率下降不可避免，并持续较长时间。

1.2 感染

有资料显示，严重脓症患者出院 30 d 内再入院率为 20%~32%，90 d 内再入院率为 40%，1 年内再入院率高达 63%^[5]。导致患者再入院的最主要因素为二次感染，该感染甚至会再次发展为脓毒症。脓毒症后综合征的显著特征即感染概率增加，远高于其他疾病。造成患者二次感染的最关键因素是免疫功能紊乱。业已明确，脓毒症早期机体应对感染时固有免疫反应和适应性免疫反应被全面激活，分泌大量的促炎性细胞因子和抗炎细胞因子。随着规范化治疗水平的提高，大多数患者可以平稳度过急性期。在脓毒症后期，由于免疫细胞大量凋亡、分化和功能异常造成免疫应答低下，并持续数月甚至数年之久，使机体极易发生二次感染^[6]。此外，胃肠道黏膜屏障破坏增加了病原菌感染的概率。例如，脓毒症状态下缺血缺氧易造成肠道上皮细胞损伤，伴随着肠道菌群失调，使肠道的免疫屏障被显著破坏，进而造成病原菌和内毒素移位进入血液循环。

1.3 认知功能障碍

据报道，25%~50% 的严重脓毒症存活患者会继续发认知功能障碍，如谵妄、记忆力减退、语言障碍等，且可持续数年^[7]。动物实验观察证实，脓毒症存活小鼠海马神经元突触明显减少，此现象可持续至脓毒症后 4 个月^[8]。目前，脓毒症后认知功能障碍的发生机制尚未被完全阐明，可能与疾病发展过程中脑组织缺血缺氧、代谢异常、神经系统炎症反应等因素造成不可逆性损伤有关。

脓毒症时组织缺血缺氧，产生大量氧自由基，对细胞有直接杀伤作用，中枢神经系统对此尤为敏感，神经元损伤和凋亡是脓毒症后认知障碍的首要因素。机体在脓毒症时呈高代谢状态，加之肝肾功能异常，造成血糖、尿酸、肌酐等在体内大量堆积。这些代谢产物可以直接影响神经细胞功能，例如，肌酐可以通过活化 N-甲基-D-天冬氨酸受体，同时抑制 γ -氨基丁酸受体影响神经突触功能；高血糖则诱发氧化应激反应，损伤神经细胞和血脑屏障的完整性。炎症因子能穿透血脑屏障，或由脑组织细胞直接分泌，参与调控中枢神经系统炎症反应。其

中，晚期炎症介质高速泳动族蛋白 B1(HMGB1)可能是影响脓毒症后神经系统症状的重要细胞因子。研究显示，脓毒症小鼠海马组织中 HMGB1 表达明显增加；拮抗 HMGB1 可有效减轻脑组织损伤，增加神经元突触的密度，使小鼠的认知功能随之得以改善^[9-10]。

1.4 精神障碍

影响脓症患者长期康复的另一重要因素是精神障碍及其伴随出现的躯体功能障碍，包括焦虑、抑郁、创伤后应激障碍(PTSD)等。对 ICU 出院患者的荟萃分析显示，患者焦虑发生率约 32%^[11]、抑郁发生率约 29%^[12]、PTSD 发生率约 44%^[13]。其中 PTSD 症状复杂多样，包括生理和心理症状，如情绪变化、食欲减退、疲乏无力、肢体麻木等，与神经认知功能障碍和肌肉器质性疾病症状存在重叠性，应注意加以鉴别。目前，重症患者治愈后出现精神障碍的相关机制尚不明确，可能与神经系统的慢性损伤、神经内分泌功能紊乱相关。

1.5 肢体功能障碍

脓症患者由于多器官功能障碍，在治疗期间长期卧床制动，并接受器官辅助支持治疗。脓症患者患者在 ICU 住院治疗过程中常出现体重减轻、肌肉萎缩等继发表现。据此，2009 年有学者提出了 ICU 获得性衰弱(ICU acquired weakness, ICU-AW)的概念，又称 ICU 获得性肌无力，是指 ICU 重症患者除危重疾病外无明确原因而继发的肌无力^[14]。ICU-AW 可致重症患者呼吸肌无力、脱机困难、住院时间延长及病死率增加。存活患者中大多数不能完全恢复肌力，会遗留不同程度的功能障碍，出院后不能独立完成站立、行走等日常活动，该影响可持续数年之久，严重降低了患者的生存质量。床上休息或制动所致肌无力无疑是重症患者发生肌无力的最主要原因，研究表明，卧床者肌力每日降低 1.0%~1.5%。此外，高代谢状态造成的持续性消耗是导致患者肌肉萎缩、活动受限的次要原因。

2 导致脓毒症长期预后不良的因素

2.1 患者异质性

反映脓毒症严重程度的脓毒症相关性器官功能衰竭评价、急性生理学和慢性健康状况评价 II 与长期预后并不完全相关，目前尚无用于预测脓毒症长期预后的指标。据临床观察，高龄是影响脓毒症长期预后的最主要因素，老年脓症患者出院后发

生中重度认知障碍的风险较中青年患者增加10%，焦虑、抑郁和PTSD的发生率也明显高于正常人群，这可能与高龄患者神经退行性病变更有关。此外，入院前健康状况^[15]、住院期间制动、虚弱、出现谵妄状态、听力障碍、视力障碍以及家庭护理缺失等都是脓毒症患者长期预后不良的危险因素^[5]。

2.2 免疫功能障碍

脓毒症状态下免疫功能抑制涉及固有免疫反应和适应性免疫反应。中性粒细胞和巨噬细胞的趋化和吞噬能力降低，对病原菌的直接清除作用下降，一方面导致原有感染灶难以清除，另一方面导致脓毒症患者易受二次感染威胁。树突状细胞(DC)表面人类白细胞抗原(HLA)-DR等分子表达明显减少，DC向适应性免疫细胞提呈抗原的能力受限，造成T淋巴细胞、B淋巴细胞增殖受抑。笔者在既往的研究中，定量分析了严重烧伤患者CD14⁺单核细胞上HLA-DR表达量，结果显示HLA-DR持续低表达与MODS发生率和病死率有明显的相关性^[16]。因此，目前将CD14⁺单核细胞HLA-DR表达量的动态变化用于监测机体免疫状态和评估脓毒症预后。T淋巴细胞是调控免疫反应的主要效应细胞，在脓毒症发生后大量凋亡，并且向抑制性2型Th方向分化。研究证实，脓毒症早期出现淋巴细胞减少与患者28 d内病死率及1年内病死率均相关^[17]。由此可见，免疫功能障碍不仅造成脓毒症感染持续，病程迁延，也是导致出院患者发生二次感染的重要因素，直接影响脓毒症的长期预后。

2.3 代谢紊乱

脓毒症后期，机体不仅表现出严重免疫失衡，并且伴随有营养代谢紊乱，称之为持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征。高代谢状态是脓毒症发展过程中特征性的病理生理变化之一，表现为糖和脂肪的利用障碍，蛋白质大量分解，导致高血糖、高血脂以及骨骼肌的过度消耗。有资料显示，大面积烧伤患者的机体高代谢状态可持续数年之久^[18]。代谢紊乱产生过量的血糖、乳酸、尿素氮、肌酐等，不仅对心、脑、肾等器官组织具有损伤作用，同时也可以影响免疫细胞功能。蛋白质大量消耗引起机体进行性消瘦、创面愈合延迟和继发感染、骨骼肌萎缩等，是脓毒症患者发生ICU-AW的直接原因。

3 脓毒症康复治疗

当脓毒症患者再次发生感染、脓毒症、MODS

时，应遵循SSC治疗指南，及早给予抗感染、液体复苏、器官支持等治疗，对生命体征平稳的患者应尽早进行康复治疗和管理。

3.1 烧伤创面处理

对于烧伤患者而言，创面感染是诱发、加重脓毒症的主要因素^[19]。因此，及时有效的创面处理是改善预后的关键所在。烧伤创面附近组织变性坏死，渗出液中富含蛋白质，在创面愈合过程中，病原微生物侵袭焦痂深层，导致创面焦痂下的渗出液中聚集大量炎症介质和细菌毒素，这些介质与毒素通过回吸收进入血液循环，诱发全身性炎症反应。首先，应尽早切除焦痂，去除坏死组织，清洁并封闭创面，同时根据血液、创面、体液的细菌培养结果合理应用抗菌药物治疗^[20]。其次，在有效控制感染的基础上，积极的创面管理也是影响烧伤患者康复的关键问题，包括创面疼痛管理、创面修复等。值得注意的是，阿片类镇痛药物，如芬太尼、吗啡等，对细胞免疫和体液免疫具有一定的抑制作用，合理适度使用才能达到双赢的治疗目标^[21]。

3.2 心理干预

脓毒症患者病情危重，入住ICU治疗期间与家属分离，经历侵入性治疗、活动受限、意识障碍，并且随时面临死亡威胁，给患者带来巨大的心理创伤。尤其是烧伤科重症患者，伤后创面带来的肢体功能障碍、毁容等一系列问题严重影响患者的生活质量和心理健康。尽早对脓毒症患者进行心理干预，缓解患者焦虑、抑郁情绪，能有效防止PTSD的发生，有助于改善患者长期预后。有学者提出由护理人员 and 家属以简单多样的ICU日记形式记录脓毒症患者每日治疗情况，帮助患者填补在ICU治疗中的记忆空白，改变患者对创烧伤经历的认知是有效心理干预的第1步^[22]。但是ICU日记预防PTSD的有效性仍然存在争议^[23]。对于存在焦虑、抑郁等心理障碍的脓毒症患者，经过心理专科医师的系统评估确诊，可以在其指导下给予抗焦虑药物治疗干预，例如作用于 γ -氨基丁酸受体的苯二氮草类、靶向5-羟色胺受体的药物等^[24]。

3.3 早期活动

早期运动功能的康复是通过被动活动、辅助运动、主动运动和阻力练习、体位、转移到椅子上和站立等运动方式来实现的。2008年，Morris等^[25]首次报道了一项对ICU住院并进行机械通气的患者进行早期活动的前瞻性研究，早期活动组患者在开始机

械通气的 48 h 内即在医护人员辅助下进行主动训练,从翻身、床上静坐、床边静坐、扶着椅子移动到最后实现独立行走。而对照组患者只提供基础治疗和护理。该研究结果显示,早期活动组患者的平均住院天数较对照组缩短。2009 年, Schweickert 等^[26]进行了前瞻性的随机双盲试验,结果证实,在 ICU 中对机械通气患者进行早期康复治疗不仅安全性和耐受性良好,并且可以缩短谵妄持续时间和机械通气时间,患者在出院时也可以获得更好的功能结局。自此,ICU 中长期卧床的传统治疗模式逐渐被“早期活动”的理念所取代。

随着人们对重症患者早期活动的日益重视,科学系统的集束化早期康复管理也逐渐形成。Vasilevskis 等^[27]率先提出“ABCDE 集束化管理”,包括疼痛监测/管理(A)、唤醒和呼吸协调训练(B)、镇痛/镇静方式的选择(C)、谵妄监测/管理(D)以及早期锻炼/运动(E)。随后又加入家庭参与因素(F),形成最新的“ABCDEF 集束化管理”。旨在通过 A 到 F 的步骤,使患者在最佳镇痛和镇静状态下,进行早期活动,以预防谵妄和 ICU-AW 发生。美国的一项多中心前瞻性研究观察了 6 000 余例 ICU 患者的预后,结果显示遵循“ABCDEF 集束化管理”的患者,其院内病死率较低,且谵妄和昏迷时间缩短^[28]。一项以脓毒症患者为目标的回顾性分析同样证实,接受康复治疗的患者住院期间病死率和出院后 6 个月内病死率均明显下降^[29]。目前,“早期活动可以改善重症患者预后”已逐渐成为共识,且不应受限于机械通气等因素。

3.4 营养支持

脓症患者多数伴有高代谢状态,尽早给予营养支持是改善患者预后的重要手段。由于每例患者年龄、性别、身高、体重等因素的差异,首先应该在精确测定患者静息能量消耗(REE)的前提下提供能量支持。Zusman 等^[30]开展了一项回顾性研究,在利用间接热量测定法明确重症患者 REE 后,给予不同比例的热量供给,观察到当热量供给为 70%REE 时,患者 60 d 内病死率最低,而供给不足和过量均会增加患者病死率。其次,应保证充足的蛋白质供给。多项临床试验对比了不同量蛋白质营养支持下重症患者的预后情况,低剂量蛋白量和高剂量蛋白量均增加患者的院内病死率和出院后 6 个月内病死率。随后的研究结果显示,初期给予低剂量蛋白质,3 d 后逐渐增加剂量的策略对重症患者长期预后

最为有益^[31]。近年来大量研究提示,机体感染后免疫细胞需要消耗大量谷氨酰胺以维持正常功能,外源性补充谷氨酰胺能有效改善机体免疫抑制状态^[32]。Stehle 等^[33]通过荟萃分析证实,补充谷氨酰胺的重症患者,感染发生率、院内病死率均显著降低,机械通气时间明显缩短。

2019 年欧洲肠外肠内营养学会针对危重症患者营养支持治疗指南建议,在脓毒症患者休克改善、血流动力学稳定后,应尽早开始肠内营养支持,如合并其他禁忌证,可使用肠外营养支持进行替代。其中,葡萄糖或碳水化合物的补充量不超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$;肠外营养应常规包含静脉用脂肪乳制剂(不超过 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$);可应用富含 ω -3 脂肪酸的肠内营养制品;对于接受肠外营养的患者,可添加富含二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的脂肪乳制剂($0.1 \sim 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$);严重烧伤和创伤患者,可以经肠内营养给予谷氨酰胺;对于明确有维生素 D 缺乏的患者,可以外源性补充维生素 D^[34]。

3.5 免疫调理

数十年来,人们对脓毒症病理生理过程的认识逐渐加深,从过度的炎症反应到机体免疫功能紊乱,针对脓毒症的治疗理念也发生了日新月异的变化。早期以控制炎症反应为目的的治疗策略均以失败告终,目前以改善免疫功能紊乱为靶向的调理策略成为研究热点,包括靶向固有免疫反应的重组 γ 干扰素、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和适应性免疫反应的胸腺肽 $\alpha 1$ 、程序性死亡分子 1(PD-1)/PD-1 配体 1(PD-L1)抗体等^[35]。尽管 SSC 治疗指南尚未给出相关指导性意见,但是大量临床资料已经证实免疫调理对改善脓毒症预后具有积极价值。值得注意的是,免疫调理治疗最好在监测评价患者免疫状态的基础上进行。研究显示,对 HLA-DR 低下的免疫麻痹患者,给予重组 γ 干扰素或 GM-CSF 可以明显恢复患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达水平,并且缩短住院时间。

目前不断开发的免疫调理制剂大多数效应较单一,包括 PD-1/PD-L1 抗体等。脓毒症免疫功能紊乱涉及固有免疫和适应性免疫系统,并且与炎症反应、凝血功能障碍等相互影响。因此,多途径、多机制调控可能发挥更佳的免疫调理效果。笔者曾组织了一项全国多中心前瞻性临床试验,联合使用胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁治疗严重脓毒症,兼顾了抗炎和调理免疫反应,结果显示,联合疗法组患者 28 d 和

90 d 的存活率较使用传统治疗方案的对照组均显著提高^[36]。迄今为止,此治疗方法在脓毒症治疗研究中的效果仍十分令人瞩目,由此证明联合治疗理念的正确性和合理性。但遗憾的是,目前大多数临床试验只局限于脓毒症住院患者,尚未对其出院后数年内的长期效果进行评价。

4 问题与展望

脓毒症研究大多数将死亡作为临床观察的终点事件,将 ICU 停留时间等作为观察指标。但经 ICU 系统治疗后存活出院患者仍然面临极高的再次入院和死亡风险。目前对脓毒症存活患者的长期随访研究有限,虽然各研究结果所报道的疾病发生率存在差异性,但可以明确的是,脓症患者出院后器官功能异常、感染、神经精神功能障碍等疾病的发生率较正常人群明显增加。初步临床资料基本局限在观察和分析其流行病学特征,缺乏对影响脓症患者长期预后的病理生理机制的研究,亟待深入开展。

脓毒症患者的康复治疗提倡自 ICU 住院期间即开始进行,但是目前其临床开展情况不甚理想。在我国面临的首要问题就是 ICU 医护人员不足,有限的医护资源主要集中于重要器官支持等对症处理。ICU 中完整的早期康复管理需要多学科专业人员的团队合作,包括重症医师、护理人员、物理治疗师、运动康复师等,这在我国有巨大的实际需求和发展空间。

不论是脓毒症 SSC 治疗指南还是 ICU 早期康复策略,均用于指导住院患者的治疗和康复。脓症患者出院后的治疗和管理方案仍属空白。由于患者医疗条件、家庭环境等因素差异性较大,也很难给出统一的指导方案,因此建议在脓毒症出院患者及其家属中加强家庭培训管理,包括普及脓毒症相关医学常识,如感染、心血管疾病、肾功能不全的症状等的医学常识,以便发生严重并发症时能及时就医,尽早处置;培训运动康复的基础方法,提高患者活动机能的日常自理能力,也有助于减少患者焦虑、谵妄、抑郁的发生。此外,应积极鼓励脓症患者及家属组织关爱互助团体,并邀请重症、心理、康复等专科医师提供咨询,为患者提供更多交流和社会活动的机会。

总之,脓症患者出院后康复管理较院内治疗更加复杂,不仅包括药物治疗,还涉及营养、心理、

运动等,需要个人、家庭、医疗机构和社会的全方面参与和支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis[J]. *JAMA*, 2010, 304(16): 1787-1794. DOI: 10.1001/jama.2010.1553.
- [3] Mostel Z, Perl A, Marck M, et al. Post-sepsis syndrome - an evolving entity that afflicts survivors of sepsis[J]. *Mol Med*, 2019, 26(1):6. DOI:10.1186/s10020-019-0132-z.
- [4] Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, et al. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9): 1065-1074. DOI: 10.1164/rccm.201307-1321OC.
- [5] Prescott HC, Costa DK. Improving long-term outcomes after sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 175-188. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.08.013.
- [6] 张卉,冯永文,姚咏明.深刻理解烧伤创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.
- [7] Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1): 61-69. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70246-2.
- [8] Semmler A, Frisch C, Debeir T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 733-740. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.003.
- [9] 任超,李秀花,许碧磊,等.中枢拮抗高迁移率族蛋白 B1 对脓毒症脑损伤的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 433-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.008.
- [10] Chavan SS, Huerta PT, Robbiati S, et al. HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors[J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 930-937. DOI: 10.2119/molmed.2012.00195.
- [11] Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016, 43:23-29. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2016.08.005.
- [12] Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, et al. Depressive symptoms after critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(9): 1744-1753. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001811.
- [13] Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, et al. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(5): 1121-1129. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000882.
- [14] Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(10 Suppl): S299-308. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ef67.
- [15] Geense WW, van den Boogaard M, Peters MAA, et al. Physical, mental, and cognitive health status of ICU survivors before ICU admission: a cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(9): 1271-1279. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004443.

- [16] 董宁, 姚咏明, 曹玉珏, 等. 严重烧伤患者人白细胞抗原 DR 定量表达的临床意义[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(11): 766-769. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2007.11.016.
- [17] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality[J]. Shock, 2014, 42(5): 383-391. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000234.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2904. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02904.
- [22] Jones C. Over 20 years of ICU diary research 1999-2020[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2021, 64: 102961. DOI: 10.1016/j.iccn.2020.102961.
- [23] Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, et al. Effect of an ICU diary on posttraumatic stress disorder symptoms among patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(3): 229-239. DOI: 10.1001/jama.2019.9058.
- [24] 郑天歌, 张青杰, 贾靖仪, 等. 新型抗焦虑药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1188-1196. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.09.002.
- [25] Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure[J]. Crit Care Med, 2008, 36(8): 2238-2243. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318180b90e.
- [26] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1874-1882. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.
- [27] Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness: crossing the quality chasm[J]. Chest, 2010, 138(5): 1224-1233. DOI: 10.1378/chest.10-0466.
- [28] Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients[J]. Crit Care Med, 2017, 45(2): 171-178. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002149.
- [29] Kim T, Huh S, Kim SY, et al. ICU rehabilitation is associated with reduced long-term mortality from sepsis in patients with low skeletal muscle mass: a case control study[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 430. DOI: 10.21037/atm.2019.08.117.
- [30] Zusman O, Theilla M, Cohen J, et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4.
- [31] Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, et al. Timing of protein intake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical ventilation: the protinvent retrospective study[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 883-890. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.012.
- [32] Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1564. DOI: 10.3390/nu10111564.
- [33] Stehle P, Ellger B, Kojic D, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials[J]. Clin Nutr ESPEN, 2017, 17: 75-85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
- [34] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [35] 姚咏明, 张卉, 李春盛. 脓毒症治疗新策略: 免疫调节研究新认识[J]. 医学与哲学, 2017, 38(2B): 28-31. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.02b.04.
- [36] 脓毒症免疫调节治疗临床研究协作组. 乌司他丁、 α 1 胸腺肽联合治疗严重脓毒症——一种新的免疫调节治疗方法的临床研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(7): 451-457. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.07.005.

(收稿日期: 2021-10-04)

· 科技快讯 ·

脓毒症使 CD39⁺ 成浆细胞群体增加后通过腺苷介导的巨噬细胞抗菌活性抑制促进免疫抑制

引用格式: Nascimento DC, Viacava PR, Ferreira RG, et al. Sepsis expands a CD39⁺ plasmablast population that promotes immunosuppression via adenosine-mediated inhibition of macrophage antimicrobial activity[J]. Immunity, 2021, 54(9): 2024-2041. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.08.005.

脓毒症导致循环中腺苷增加。细胞外腺苷通过 A2a 受体触发免疫抑制信号。脓毒症幸存者出现持续的免疫抑制, 感染复发的风险随之升高。作者利用盲肠结扎穿刺模型模拟脓毒症和继发感染的状态, 以此评估腺苷在脓毒症后的免疫抑制作用。A2a 受体缺陷的小鼠对脓毒症后感染的抵抗力增强。脓毒症时高表达 CD39 的 B 细胞亚群增加, 细胞外腺苷水平升高, 而在缺乏 CD39 表达的 B 细胞的小鼠中并不存在细胞外腺苷。在脓毒症中存活的 B 细胞缺陷的小鼠对继发感染更有抵抗力。从机制上看, 脓毒症时 B 细胞的代谢重整导致 ATP 产生增加, 并通过 CD39 在成浆细胞中转化为腺苷, 腺苷通过 A2a 受体信号通路损伤巨噬细胞的杀菌活性, 并增加 IL-10 的生成。脓毒症患者表现为 CD39 高表达的成浆细胞群体增加和腺苷堆积。该研究表明, 高表达 CD39 的成浆细胞和腺苷是脓毒症诱导的免疫抑制的重要驱动因素, 与人类的疾病密切相关。

杨云稀、高晞, 编译自《Immunity》, 2021, 54(9): 2024-2041; 孙炳伟, 审校