

· 综述 ·

脓毒症应激反应的研究进展

邱敏珊 尹海燕

Advances in the research of sepsis-related stress response
 Qiu Minshan, Yin Haiyan. Department of Intensive Care Unit, Guangzhou Red Cross Hospital, Medical College, Ji'nan University, Guangzhou 510220, China
 Corresponding author: Yin Haiyan, Email: yinhaiyan1867@126.com

【Abstract】 In recent years, the levels of anti-infection and organ function support of sepsis have been improved, but the mortality rate remains high, which brings about challenges for critical care clinicians. Sources of sepsis-related stress response include severe infection, frequent therapeutic procedures, routine nursing measures, and physical constraints, etc. Although sepsis-related stress response has obtained a lot of concern, its understanding is still in the stage of research and the treatment method is nonspecific. This article summarizes the pathogenesis, evaluation methods, and treatment of sepsis-related stress response, with a hope to provide reference for its clinical treatment.

【Key words】 Sepsis; Therapeutic uses; Treatment outcome; Stress

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2015A030313735); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2014A020212651)

【关键词】 脓毒症; 治疗应用; 治疗结果; 应激
基金项目:广东省自然科学基金(2015A030313735);广东省科技计划项目(2014A020212651)

随着医学发展,针对脓毒症的抗感染和器官功能支持水平不断提高,但其仍具有高发病率和病死率,是危重症医学的难题。目前认为过度应激反应参与许多疾病的发生发展,并且发挥重要作用,不利于疾病的治疗和转归。而脓毒症患者本身的严重感染作为应激源,使机体应激水平明显升高,同时频繁的治疗性操作、常规护理措施以及肢体约束等,也会提高患者的应激水平,导致病情进一步加重。脓毒症应激反应已逐渐成为近年来临床关注的焦点,但对应激反应的认识及其应对措施仍然处于研究阶段,且治疗手段非特异。本文就脓毒症应激反应的机制、评估方法及干预手段等进行综述,以期临床治疗提供参考。

1 应激反应

应激反应是指机体针对各类内外环境因素的刺激所表现出的非特异性全身反应,最先由加拿大生理学家 Selye^[1]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.12.014

作者单位:510220 广州市红十字会医院,暨南大学医学院附属广州红十字会医院重症医学科

通信作者:尹海燕,Email:yinhaiyan1867@126.com

提出。19 世纪,生理学家 Axelord 和 Reisine^[2] 已认识到有多种激素参与应激反应,主要由垂体、肾上腺皮质、肾上腺髓质以及交感神经分别释放的促肾上腺皮质激素 (ACTH)、糖皮质激素 (GC)、肾上腺素 (E)、去甲肾上腺素 (NE),这些激素通过不同机制作用于循环、免疫及代谢等系统,参与疾病的发生发展。目前认为神经、内分泌、免疫和代谢等多个系统共同参与应激反应的病理生理过程,除原发病表现外,还有交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (HPA) 轴兴奋为主的神经过分泌反应,最终引起细胞内外环境及功能代谢的变化。



2 脓毒症与应激反应

2.1 概况

一般情况下,机体受到自身或外界环境变化影响均可引发应激反应。应激反应是把双刃剑,一般情况为良性、适应性反应,是机体重要的防御机制,有助于增强机体的对抗或逃避能力,维持内环境稳定。然而一旦应激反应过度、持续作用于机体则会造成伤害,包括循环、呼吸、神经、内分泌、免疫系统失调,严重的代谢和内环境紊乱等。尤其对处于严重疾病状态下的重症患者,过度的应激反应可导致 SIRS,加重原有病情甚至引发 MODS^[3,4]。

脓毒症是由感染导致细菌或毒素入血引起的以全身性炎症反应为表现的临床综合征,常发生于感染、烧/创伤、缺血、缺氧和大手术后的患者,病情恶化时可发展为严重脓毒症、脓毒性休克,甚至 MODS^[5]。在脓毒症状态下,患者机体严重感染作为应激源,是一种强烈刺激,可使机体应激水平明显升高。另外,由于存在各种严重原发病,需进行频繁的诊断及治疗性操作以及肢体约束等,常加重患者应激水平,导致原发病进一步加重。充分了解脓毒症应激反应机制,靶向降低脓毒症患者应激水平,是重症医学医务人员共同努力的目标。

2.2 脓毒症应激反应机制

脓毒症应激反应机制是由免疫、代谢和内分泌等系统与神经系统相互影响形成的精密网络系统。脓毒症应激反应的调节通路主要有蓝斑-交感神经-肾上腺髓质系统和 HPA 轴。脑干为蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的中枢,刺激该系统可使大脑的兴奋性增加,表现为儿茶酚胺 (E、NE) 浓度升高引起的机体一系列神经内分泌反应;下丘脑的室旁核为 HPA 轴的中枢,这些核团在接受刺激后通过 HPA 轴释放大量的 GC 引起一系列病理生理改变,影响机体的生理行为^[6]。这些应激激素一旦分泌过度,可对患者心血管、免疫及代谢系统等产生不利影响^[7]。脓毒症应激反应机制主要体现在免疫系统抑制、代谢紊乱、内分泌紊乱以及内脏缺血缺氧及再灌注损伤等方面。

2.2.1 脓毒症应激性免疫系统抑制 免疫系统抑制是

脓毒症应激反应最重要的发病机制,涉及多种炎性细胞及炎症介质,以下从炎症介质、免疫细胞、免疫系统、细胞内应激反应和内质网应激反应几个方面进行阐述。(1)应激状态下机体可释放多种促炎介质(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)参与炎症反应发生,对组织起修复作用,但如果促炎介质释放过度,易引发全身炎症反应^[3],加重脓毒症。同时机体拮抗促炎介质的作用可产生抗炎介质(IL-10 等),代偿性抗炎介质的释放可导致免疫细胞功能的异常。(2)应激激素激活 Th1 释放干扰素 γ 、IL-2 及 TNF- β 增强细胞免疫,而激活 Th2 可释放 IL-4、IL-10 及 IL-13,这些抗炎介质通过抑制巨噬细胞活化、T 淋巴细胞增殖以及促炎介质释放导致体液免疫增强而细胞免疫抑制^[7]。一旦 Th1 和 Th2 激活程度不同,会导致 Th1/Th2 比例失衡,加重免疫功能紊乱。(3)脓毒症患者全身“瀑布样”释放的炎症介质通过激活 HPA 轴产生大量 GC,引起机体促炎和抗炎反应平衡失调,导致代偿性抗炎反应综合征发生,使机体免疫功能处于“麻痹状态”,免疫麻痹后机体促炎介质代偿性释放增加,最终又可激发代偿性促炎反应,形成恶性循环,进一步加重免疫功能紊乱。最终,全身炎症反应过程中促炎介质和趋化因子早期消耗、晚期释放减少均造成免疫功能低下、增加脓毒症易感性,导致各系统功能序贯性地发生障碍或衰竭。(4)脓毒症状态下,各种应激细胞发生细胞内应激反应,如热休克反应、未折叠蛋白反应、氧化应激,有助于细胞防御和修复损伤。然而,过度的细胞内应激会激活细胞凋亡信号通路,导致组织损伤和疾病^[8]。(5)内质网是脓毒症应激反应中最重要的细胞器,在脓毒症应激反应发生时易出现内质网应激反应。有研究者提出炎症介质 IL-1、IL-6 及 TNF- β 可反馈性放大巨噬细胞和少突胶质细胞等多种细胞发生的内质网应激,并指出内质网应激和炎症反应从根本上是紧密相连的^[9]。持续或强烈的内质网应激反应可激活免疫细胞凋亡通路导致免疫细胞凋亡,最终造成免疫功能受抑^[10]。

2.2.2 脓毒症应激性代谢紊乱 糖代谢异常、组织分解及蛋白质丢失参与脓毒症应激反应发生。(1)外周血应激激素如儿茶酚胺、GC、生长激素、胰高血糖素等明显升高,机体发生糖代谢功能障碍、糖异生增加,并产生胰岛素抵抗,引起应激性高血糖^[11],血糖升高可为免疫细胞及神经细胞等提供能量,但也会增加感染风险^[8]。(2)应激反应促进蛋白分解率增加并消耗体内大量蛋白用于合成急性期蛋白,导致机体发生低蛋白血症,不利于细胞代谢和组织修复,感染将难于控制并易发展为严重脓毒症^[11]。

2.2.3 脓毒症应激性内分泌紊乱 激素作为脓毒症应激反应与内分泌系统的“调控员”,对内环境稳态有重要的调节作用。(1)GC 可通过减少促炎介质合成、抑制炎性细胞浸润及趋化因子的趋化作用以及增加抗炎介质的合成,发挥广泛的抗炎作用^[12],有利于抑制过度的炎症反应和维持内环境稳定。研究表明,对严重脓毒症或脓毒性休克患者补充一定量的外源性 GC,可促进感染恢复并降低病死率^[13-15]。而 HPA 轴一旦过度激活,肾上腺会分泌大量 GC,不利于组织修复,且增加机体感染的危险。可见 HPA 轴对机体的调节是一种动态平衡,将 HPA 轴的活化调控在一定范围内,可能有助于改善脓毒症患者预后。(2)脓毒症应激

还可引起生长激素、胰高血糖素、醛固酮和抗利尿激素等多种激素分泌增多,引起水钠潴留而加重心血管负荷,且可使血小板聚集和血液黏稠度增高,增加血栓性疾病的发生。Jinmin 和 Bin^[16] 研究显示,抗利尿激素可引起 ACTH 分泌增加,Apelin 作为应激反应分泌的一种神经肽,可作用于 HPA 轴调节促肾上腺皮质激素释放激素和 ACTH 的释放而降低抗利尿激素水平,可见激素之间通过相互作用,共同参与调节脓毒症应激反应。

2.2.4 脓毒症应激性内脏缺血缺氧及再灌注损伤 全身多个器官损伤是脓毒症应激反应病理损伤最终的归宿。(1)脓毒症应激反应过程中儿茶酚胺、GC 水平明显升高,并通过相互作用先保证重要器官(心、脑、肺和肌肉等)的供血,代偿性减少次要器官(胃肠、肝脏、脾脏、肾脏甚至皮肤等)供血,导致次要器官血管痉挛收缩、供血量减少,器官发生缺血缺氧^[10],可出现应激性溃疡、应激性高血压等疾病。胃肠道作为脓毒症过程中最易及最常受累的器官,发生脓毒症后,肠道内的细菌和毒素容易异位至血管内,进一步加重全身炎症反应。(2)儿茶酚胺激素使组织兴奋性、氧需求量增加,发生无氧酵解,加重器官缺氧及代谢紊乱。(3)在持续的缺血缺氧、大量儿茶酚胺激素刺激、多种细胞因子作用、内源性阿片肽抑制以及激素受体下调的情况下,全身肾上腺素能受体(AR)的敏感性下调甚至处于失敏状态^[17],此时次要脏器的血管一旦重新开放,可造成血管内皮细胞和组织器官出现缺血-再灌注损伤,引起血管内皮细胞及组织器官细胞水肿、破裂坏死或凋亡,并释放有害物质及具有强烈血管活性作用的介质,引起 SIRS^[8]。

3 脓毒症应激反应评估方法

目前主要从心理、生理和生物化学等方面评估应激反应,采用如社会再适应评定量表、生活应激事件量表、皮肤电测量、心电图、脑电图、血液中应激激素的水平等作为应激的检测手段或指标^[18]。上述各种检测手段或指标特点如下。(1)社会再适应评定量表包含 43 个项目,为常见的压力性生活事件,适用于评估过去一年中社会生活中发生的压力性生活事件总和^[19-20],但它的测量项目只注重重大的生活事件,忽略了生活中的小事件,测量结果具有一定的倾向性。另外,社会再适应评定量表测量项目有延迟时效性,其结果可能不能准确反映最初发生应激事件时的情况。(2)生活应激事件量表包括家庭生活、工作学习、社交及其他 3 个方面内容,还有 2 个空白项目,供当事者填写已经经历而表中并未列出的某些事件。主要通过主观及客观评价指标相结合,并对精神刺激程度进行定性和定量分析,结果更能反映生活事件对应激反应的影响。但生活应激事件量表的测量项目均为外部环境因素,缺乏对内部因素的分析,因而限制了其临床应用价值。(3)皮肤电测量、心电图和脑电图作为客观的测量工具,间接反映了神经系统的活动状态,是应激程度的重要监测手段,但特异性不高,只有与其他指标结合使用,才能发挥应有作用。(4)血液中应激激素的水平是目前公认最能反映应激程度的指标,能特异性反映交感神经-肾上腺髓质系统和 HPA 轴的激活程度,在临床中应用最为广泛。另外,还有较多关于不同应激状态下相关指标变化的报道,如胃动

素^[21]、神经肽 γ ^[22]、IL-1 β ^[23]、IL-6^[23] 和 TNF- α ^[23] 等,但目前这些研究样本量偏小,尚缺乏大规模多中心临床研究,因而临床意义尚不明确。

4 脓毒症应激反应干预手段

脓毒症应激反应危害甚大,应用非药物及药物干预来减轻过度应激反应,对改善患者疾病预后具有重要意义。非药物疗法包括心理干预以及针灸治疗,药物干预包括神经系统类药物、营养性物质及中药,均具有一定的临床疗效,值得借鉴推广。

4.1 心理干预

由于人们对药物不良反应的担忧,非药物干预安全、价格低廉、效果肯定,越来越得到大众青睐。目前常用心理干预方法主要有心理暗示、认知疗法、放松疗法(音乐)、耐心倾听和讲解病情以及家庭支持等,均能不同程度降低应激反应水平。Wade 等^[24] 研究显示,心理干预可减少入住 ICU 患者的心理应激反应。

4.2 针灸

针灸学在应激反应调控方面的重要作用已被证实。翟昌林等^[25] 研究显示,针灸预处理可能通过抑制内质网应激对损害心肌起保护作用。尽管目前关于针灸减轻应激反应的有效性得到临床证实,但单纯针灸调控应激水平效果欠佳,应努力寻求与药物联合应用的合理搭配。

4.3 药物干预

随着人们对脓毒症应激反应的认识不断深入,从不同角度进行干预的相关药物也越来越多,虽然临床证实安全有效,但仍缺乏特异性。

4.3.1 神经系统类药物 神经系统类药物主要包括镇静催眠类、抗焦虑、抗惊厥、抗抑郁以及镇痛类药物等,各类药物通过不同作用途径减轻应激反应。(1)苯二氮卓类药物包括地西洋、劳拉西洋及咪达唑仑等,具有镇静催眠、抗焦虑及抗惊厥等作用,且起效快、镇静作用强,但长期服用容易引起药物依赖和成瘾,撤药后易出现反跳和戒断症状等不良反应。咪达唑仑作为 ICU 患者常用镇静药物之一,因其深度镇静作用可能导致 ICU 住院时间延长,目前已被推荐作为危重症患者镇静的次选药物^[26]。(2)烷基酚类镇静药如异丙酚具有亲脂性高、能迅速到达脂肪含量较高的组织如脑、起效快且作用短暂、停药后清醒快等优点,目前广泛应用于危重症患者的镇静,但也有暂时性呼吸抑制、血压下降及减缓心率的风险,长时间及大量使用可出现高甘油三酯血症、异丙酚输注综合征等严重不良反应。(3) α_2 肾上腺素能受体激动剂如右美托咪定是一种新型的镇静药,相对其他镇静药物而言,其心血管抑制、停药后反跳及呼吸抑制等不良反应发生率低,且对血流动力学影响小,已被推荐用于危重症患者镇静。(4)抗抑郁药主要有单胺氧化酶抑制剂如苯乙肼、反苯环丙胺等,因具有中枢兴奋诱发精神病发作、肝毒性大的危害,目前临床已较少应用;三环类抗抑郁药或四环类抗抑郁药如丙米嗪、氯米帕明、马普替林等,其不良反应较多,如抗胆碱能不良反应、谵妄、锥体外系症状、肌阵挛、心电图阻滞和体位性低血压等,限制了其临床应用;选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂是一种新型抗抑郁药,包括氟西汀、帕罗

西汀及舍曲林等,是目前新药开发中最多的一类,具有生物利用度高和安全性好等优点,抗抑郁和抗焦虑的效果佳,但起效慢。(5)近年国内外较多报道阿片类受体镇痛药物在减少应激反应方面的应用,并取得一定的成效^[27-28]。阿片类受体镇痛药物可调节应激激素的分泌,有效减轻术后疼痛和应激反应,使机体在神经、内分泌、代谢及免疫功能等方面达到平衡,维持机体内环境稳态。代表药物为舒芬太尼和瑞芬太尼等,在维持心血管稳定性、减轻应激反应及炎症介质水平等方面效果肯定,但在脓毒症应激反应中的应用效果还需进一步研究明确。

4.3.2 营养性物质 营养性物质包括维生素 C、维生素 B1、维生素 B12 的辅酶(甲基维生素 B12)、酪氨酸及磷脂酰丝氨酸等均能通过不同途径作用于机体,降低应激引起的全身反应^[29]。

4.3.3 中药 中药调节情志异常的效果肯定,为中药减轻应激作用提供了科学理论依据。血必净、四逆汤药物降低应激反应的作用也已被研究证实^[30-32]。开展中医药对应激的干预研究具有重要临床应用价值,中医药在防治应激性疾病方面具有广阔的前景。

5 展望

脓毒症应激反应发生发展机制复杂,并且危害甚大。随着研究的深入,脓毒症应激诊疗技术会日趋丰富、准确以及科学,对改善患者的预后、节约医疗资源有重要作用。药物的研发是脓毒症应激反应的前景研究领域,相关研究主要针对特异性神经元及其产物、其他神经递质或各脑区的神经受体特异性应激通路,以维持机体神经-免疫-内分泌平衡。其中,镇痛药能改善应激反应相关性疾病的不良结局是极好的佐证,在这一领域虽有一些进展,但尚需得到更多循证医学研究的支持。相信随着医疗卫生水平的提高及医药卫生科技的发展,脓毒症应激反应的治疗技术将不断提高。

参考文献

- [1] Selye H. Stress in health and disease [M]. Boston: Butterworth, 1976: 18-45.
- [2] Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation [J]. Science, 1984, 224 (4648): 452-459. DOI: 10.1126/science.6143403.
- [3] 钱何布,赵宏胜,管光辉,等. 右美托咪定镇静治疗对重症患者全身炎症反应的影响 [J]. 中国医药, 2015, 10 (11): 1687-1691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.11.036.
- [4] Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (12): 3283-3289. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826567eb.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [6] Ong LK, Guan L, Stutz B, et al. The effects of footshock and immobilization stress on tyrosine hydroxylase phosphorylation in the rat locus coeruleus and adrenal gland [J]. Neuroscience, 2011, 192: 20-27. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.087.
- [7] Marik PE. The stress response, stress hyperglycemia and stress hyperlactemia [M]. Basel: Springer International Publishing, 2015: 149-168. DOI: 10.1007/978-3-319-11020-2_13.
- [8] Lao X, Chen S, Dai Y, et al. Cellular stress response and pulmo-

- nary inflammation[J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(10):871-876. DOI:10.1016/j.micinf.2014.08.007.
- [9] Bettigole SE, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33:107-138. DOI:10.1146/annurev-immunol-032414-112116.
- [10] Chen G, Li X, Huang M, et al. Thioredoxin-1 increases survival in sepsis by inflammatory response through suppressing endoplasmic reticulum stress[J]. *Shock*, 2016, 46(1):67-74. DOI:10.1097/SHK.0000000000000570.
- [11] Schulman RC, Mechanick JI. Endocrine and metabolic management in the cardiothoracic ICU[M]. *Hershey: Modern Concepts & Practices in Cardiothoracic Critical Care*, 2015:614-641. DOI:10.4018/978-1-4666-8603-8.ch021.
- [12] Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(1):29-43. DOI:10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x.
- [13] Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(1):77-82. DOI:10.1164/rccm.201212-2199OC.
- [14] Antonucci E, Fiaccadori E, Taccone FS, et al. Glucocorticoid administration in sepsis and septic shock: time for a paradigm change? [J]. *Minerva Anestesiol*, 2014, 80(9):1058-1062.
- [15] 程果, 栾骁, 宋振举, 等. 小剂量糖皮质激素在脓毒症休克中的应用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(6):710-712. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.06.028.
- [16] Jinmin P, Bin D. Sepsis-related stress response: known knowns, known unknowns, and unknown unknowns[J]. *Critical Care*, 2010, 14(4):179. DOI:10.1186/cc9103.
- [17] 刘良明, 胡德耀, 陈惠孙. 循环休克肾上腺素能受体失敏研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 1998, 14(1):100-103.
- [18] Everly GS, Lating JM. A Clinical guide to the treatment of the human stress response[M]. 3rd ed. New York: Springer US, 2012.
- [19] 轩卓丹, 祁小红. 社会支持与压力性生活事件对女性急性冠脉综合征患者生存质量的影响[J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(25):3616-3619. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2016.25.018.
- [20] Staniute M, Brozaitiene J, Bunevicius R. Effects of social support and stressful life events on health-related quality of life in coronary artery disease patients[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2013, 28(1):83-89. DOI:10.1097/JCN.0b013e318233e69d.
- [21] Cai GX, Liu BY, Yi J, et al. Simotang enhances gastrointestinal motility, motilin and cholecystokinin expression in chronically stressed mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12):1594-1599. DOI:10.3748/wjg.v17.i12.1594.
- [22] Cohen H, Liu T, Kozlovsky N, et al. The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of post-traumatic stress disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37:350-363. DOI:10.1038/npp.2011.230.
- [23] 谢涛, 肖金苗. 腹腔镜手术不同气腹压力对 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的影响[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(11):1028-1032, 1054. DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.11.017.
- [24] Wade D, Moon Z, Windgassen S, et al. Nonpharmacological interventions to reduce short-term or long-term psychological stress in ICU patients: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2015, 19(Suppl 1):556. DOI:10.1186/cc14636.
- [25] 翟昌林, 唐关敏, 胡惠林, 等. 针灸预处理对大鼠心肌缺血再灌注后内质网应激的影响[J/CD]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2014, 7(3):172-176. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.03.004.
- [26] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(1):53-58.
- [27] Watanabe K, Kashiwagi K, Kamiyama T, et al. High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy[J]. *J Anesth*, 2014, 28(3):334-340. DOI:10.1007/s00540-013-1738-x.
- [28] Kumar H, Dinesh KM. A comparative study of intravenous lidocaine and intravenous sufentanil in attenuating the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation[J]. 2014, 3(2):435-445. DOI:10.14260/jemds/2014/1846.
- [29] 朱蓉, 王松俊. 应激及其营养干预[J]. *解放军预防医学杂志*, 2003, 21(6):461-463. DOI:10.3969/j.issn.1001-5248.2003.06.033.
- [30] 张宏峰, 张军, 薛宏斌, 等. 血必净对重度烧伤患儿早期应激的拮抗研究[J]. *中国急救医学*, 2014, 34(5):416-419. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2014.05.009.
- [31] 张玉想, 李宏山, 马朋林. 血必净对脓毒症早期大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴变化的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(32):2549-2552. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.32.016.
- [32] 黄若兰, 张忠, 徐慕娟, 等. 四逆汤对脓毒症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(3):184-187. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.012.

(收稿日期:2016-04-07)

(本文编辑:贾津津)

本文引用格式

邱敏珊, 尹海燕. 脓毒症应激反应的研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2016, 32(12):765-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.12.014.

Qiu MS, Yin HY. Advances in the research of sepsis-related stress response[J]. *Chin J Burns*, 2016, 32(12):765-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.12.014.