

· 综述 ·

## 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征在危重烧伤中的研究进展

房贺 徐龙 朱峰

海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 上海 200433

通信作者: 朱峰, Email: 18801780080@163.com



**【摘要】** 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 (PICS) 是经历严重创伤或脓毒症后患者的一种临床综合征, 其特征是住重症监护病房时间长、持续的炎症反应、免疫抑制和蛋白质高分解代谢以及高病死率。本文旨在综述 PICS 概念的提出过程、发生机制、临床特征、诊断和治疗进展, 以进一步认识 PICS 在危重烧伤中的发生机制和病理生理机制, 提高危重烧伤患者的临床疗效和预后。

**【关键词】** 烧伤; 炎症; 免疫抑制; 分解代谢综合征

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81120108015、81701899); 全军后勤科研计划重大专项 (AWS14C001); 全军医学科技青年培育计划 (16QNP091); 海军军医大学青年启动基金 (2016QN10)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015

### Advances in the research of persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in severe burn

Fang He, Xu Long, Zhu Feng

Burn Institute of PLA, Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhu Feng, Email: 18801780080@163.com

**【Abstract】** Persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome (PICS) is a clinical syndrome in patients surviving from severe trauma or sepsis, which is characterized by prolonged stays in intensive care unit, persistent inflammation response, immune suppression, high protein catabolism, and high mortality. This article aims to review the proposed process of the concept, the mechanism, the clinical features, and the diagnosis and treatment progress of PICS, which is helpful for further understanding pathogenesis and pathophysiological mechanism of PICS in patients with severe burns and improving clinical curative efficacy and prognosis of patients with severe burns.

**【Key words】** Burns; Inflammation; Immunosuppression; Catabolism syndrome

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81120108015, 81701899); Major Specialty Program of the Military Logistic Research Plan (AWS14C001); Youth Incubation Plan of the Military Medical Science and Technology (16QNP091); Naval Medical University Youth Start-up Fund (2016QN10)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015

持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 (persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome, PICS) 是在严重创伤或脓毒症后, 以住 ICU 时间长、持续的炎症反应、免疫抑制、蛋白质高分解代谢为特点的一组临床综合征, 通常表现为低热等毒血症症状、营养不良、反复院内感染、乏力、呼吸机依赖和精神障碍等, 需要长期的医疗支持和护理, 病死率较高。危重烧伤是涉及全身多器官和系统的严重创伤事件, 往往要经历抗休克、抗感染、多次手术、频繁换药、呼吸支持、营养支持以及镇痛镇静等过程, 病程长、能量消耗大、住 ICU 时间长、呼吸机使用时间长, 甚至出现 ICU 综合征等, 后期出现与 PICS 相关的临床表现。本文拟对 PICS 概念的提出过程, PICS 中持续炎症、免疫抑制、分解代谢等的特征和发生机制以及 PICS 的早期识别、诊断、治疗做一简要综述, 旨在为临床医师理解危重烧伤长期住院患者病理生理状态提供新视角, 以有助于指导临床实践。

### 1 PICS 概念的提出过程

从 20 世纪 70 年代开始, 随着外科技术的进步以及外科 ICU 的发展, 很多有单一器官功能不全的患者早期能够存活, 但部分患者不能完全康复, 单器官功能的损伤进而发展为多个器官功能的受损甚至衰竭, 研究者据此提出了 MOF 的概念<sup>[1]</sup>。自 MOF 出现以来, 其病理生理机制及治疗一直困扰着临床医师, 特别是 ICU 医师。随着医疗护理技术的进步及对重症患者病理生理等机制研究的深入, 人们对于 MOF 的认识也在不断进步。

20 世纪 80 年代, MOF 的研究对象多为腹部开放伤患者, 这些患者发生 MOF 的主要原因是腹腔感染。临床医师采取了多种措施预防和治疗腹腔感染, 具体包括应用 CT 检查提高早期诊断的准确性、优化抗生素治疗、提高外科手术技术、应用介入治疗手段、实施早期肠内营养<sup>[2]</sup>。这些措施的应用有效降低了腹腔感染引起的 MOF 的发生率。此后, 有文献报道, 即使不伴有明确的感染, 严重的钝性外伤患者也可发生 MOF<sup>[3]</sup>, MOF 在感染性和非感染性疾病后的发生都与 SIRS 相关。流行病学研究显示, 创伤后发生的 MOF 表现为双峰现象<sup>[4]</sup>。MOF 发生的第 1 个峰是由于严重的创伤直接或间接放大导致, 而第 2 个峰则是由继发的院内感染导致。为解释 MOF 的双峰现象并阐释其病理生理机制, 研究者提出了 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征 (CARS) 的理论。早期研究者认为, SIRS 是 MOF 发生后由中性粒细胞介导的固有免疫反应的放大引起, 而 CARS 主要与免疫抑制相关的后期感染性 MOF 相关<sup>[5]</sup>。SIRS/CARS 理论在此后的 10 年

间成为解释 MOF 病理生理的主要理论。研究者进行了许多临床试验,试图通过早期抗炎干预来控制 SIRS,但均没有取得较佳的效果<sup>[6]</sup>。随后研究者将研究方向转为通过调节 CARS 以预防后期院内感染,同样也没有取得预期效果。

进入 21 世纪,循证医学迅速发展。在循证医学的指导下,ICU 救治水平不断提高,重症领域先后开展了 2 项重大活动来提高脓毒症的治疗效果。一项是由美国国立卫生研究院资助的 Glue 基金项目,另一项是拯救脓毒症运动(surviving sepsis campaign)。Glue 基金项目主要研究危重钝性创伤患者,为了控制不同治疗手段带来的混杂因素,研究者制订了重症救治的标准操作流程(standard operating procedures, SOP)。采用 SOP 后,严重钝性创伤住院患者的病死率从 22% 下降至 11%。开展拯救脓毒症运动后,发生严重脓毒症的住院患者的病死率从超过 35% 下降至低于 15%<sup>[7-8]</sup>。

随着诸如 Glue 基金项目、拯救脓毒症运动等的开展,死于早期脓毒症的患者越来越少,而在 ICU 技术的支持下,从脓毒症等严重疾病进展成为 MOF 的患者也往往能够免于死亡。但是,相当大比例的 MOF 高风险患者进入慢性危重病的阶段。目前对慢性危重病的定义为:连续 21 d、每天至少需要 6 h 以上长期机械通气的危重患者<sup>[9]</sup>。在 ICU 中,很多慢性危重病患者存在免疫抑制、炎症反应、持续的急性时相反应以及持续的蛋白丢失等表现。基于这些表现,Gentile 等<sup>[10]</sup>对经历 MOF 或脓毒症后存活患者的长期临床候群进行了概括,并于 2012 年提出了 PICS 的概念,此后不断有学者对 PICS 的临床表现、病理机制及治疗进行深入的研究。

## 2 PICS 的发生机制与临床特征

随着临床和基础研究的深入,原有的 SIRS/CARS 理论遭到了挑战。首先,研究者在动物实验中观察到,阻断盲肠结扎小鼠早期炎症活动不影响其抗炎反应和适应性免疫的抑制,这证明 CARS 并不会比 SIRS 延迟发生,且促炎因子和抗炎因子同时产生。研究者分析了严重钝性创伤患者白细胞的基因组表达情况,观察到 T 淋巴细胞反应相关基因和抗原提呈相关基因的表达下降,抗炎基因表达升高,且抗炎基因表达升高与促炎基因的表达升高同时发生。研究者逐渐认识到在炎症打击之后,SIRS 和 CARS 同时发生。在一些患者中,SIRS 占主导地位,从而导致早期 MOF 和死亡,而现代 ICU 技术的进步使早期发现和预防这一致命过程成为可能。如果能够免于进入早期 MOF,这些严重创伤患者一般快速康复或器官功能障碍持续存在,从而进入慢性危重病状态,据估计有 30%~50% 的慢性危重病患者发展为 PICS。

发生 PICS 最主要的危险因素是反复的炎症打击。外科 ICU 患者早期往往经历严重创伤或手术打击,后期往往存在多次手术、有创操作、并发症以及院内感染等打击,这些因素可引起反复的炎症打击,从而使患者进入持续的低度炎症、免疫抑制和蛋白分解代谢状态。研究表明,总面积 > 30% TBSA 的烧伤、严重创伤(创伤严重指数 > 15)、坏死性胰腺炎、脓毒症患者早期存活率逐渐提高,但远期预后较差<sup>[11-12]</sup>,虽然这些文献没有提到 PICS 的概念,但这些现象与 PICS 一致。

PICS 的发生机制目前仍不十分明确。目前认为,骨髓

来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的持续扩增是 PICS 的主要发生机制。在脓毒症之后,机体为应对应激反应,骨髓粒细胞从骨髓原位迁移至损伤部位,为造血干细胞分化和髓系固有免疫效应细胞增殖创造条件,这一过程称为急性髓系增生<sup>[13]</sup>。髓系细胞扩增会抑制淋巴细胞和红细胞生成,引起淋巴细胞减少症和贫血。急性髓系增生过程还会引起未发育成熟的髓细胞扩增,这些未发育成熟的髓系细胞具有免疫抑制效应,被称为 MDSC<sup>[14-15]</sup>。

尽管 MDSC 可以产生一氧化氮、活性氧簇、TNF- $\alpha$ 、调节激活正常 T 淋巴细胞表达分泌因子及巨噬细胞炎症蛋白 1 $\beta$  等多种炎症介质,进而通过提高免疫监督及增强急性炎症发挥抗感染作用,在固有免疫方面发挥一定作用,但 MDSC 不能发育成成熟的粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞,而 MDSC 的慢性扩增会抑制淋巴细胞等免疫细胞的功能。MDSC 可通过多种机制发挥免疫抑制效应,如上调精氨酸酶 1 和 NOS,增加 IL-10、细胞表面程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 的表达或分泌,主要组织相容性复合物分子的亚硝基化,从而影响其与 T 淋巴细胞受体(TCR)和共受体的相互作用,并促进 TCR 的解离,以及调节性 T 淋巴细胞的扩增<sup>[14]</sup>。

PICS 的发生还与损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)相关。脓毒症或创伤患者往往存在持续的器官损害,损伤的组织细胞不断释放 DAMP,引起持续的炎症反应<sup>[16-17]</sup>。内源性的 DAMP 可促进 PICS 的发生,DAMP 的过度产生将引起肾脏、肺脏甚至小肠等脏器功能不全<sup>[18]</sup>。

为更好地理解 PICS 的临床特征,有学者提出 PICS 循环的概念,PICS 循环是一个反复出现的自我刺激的恶性循环<sup>[19]</sup>。首先,初始的炎症刺激,如创伤、烧伤、脓毒症等引起急性髓系增生反应,引起 MDSC 扩增,虽然 MDSC 对机体具有一定的保护作用,但 MDSC 的持续扩增会抑制适应性免疫,引起慢性炎症。经历以上反应之后,部分患者逐渐康复,部分患者则进入慢性危重病的过程。部分进入慢性危重病病程的患者逐渐出现可控的器官功能不全、持续的炎症反应、免疫抑制、蛋白分解代谢、肌肉组织消耗等表现,进而发展成为 PICS。发生 PICS 之后患者感染易感性增加,再次发生感染则使患者进入上述恶性循环的过程,直至死亡。

## 3 PICS 的诊断和治疗进展

在临床中,PICS 患者常发生反复的院内感染、创面愈合不佳,出院后往往需入住长期护理机构,常会因罹患脓毒症而需要再次入院,甚至引起死亡。有文献报道,自 ICU 出院 1 年后,多达半数的 PICS 患者死亡,另有 1/4 的患者长期卧床、自理能力丧失<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化加剧和围手术期护理技术的不断提高,PICS 的防治将成为外科危重症中的下一个挑战。

可以通过以下特征对住外科 ICU 的危重患者 PICS 的发生进行早期识别,如较长的住院时间、常规的 ICU 和临床实验室检查指标。目前 PICS 的诊断标准包括:(1)住 ICU 时间 > 14 d。(2)持续的炎症反应。C 反应蛋白 > 500  $\mu\text{g/L}$ ,视黄醇结合蛋白 < 10  $\text{mg/L}$ 。(3)免疫抑制。淋巴细胞总数 <

0.80 × 10<sup>9</sup>/L。(4)分解代谢状态。血清白蛋白 < 30 g/L,肌酐/身高指数 < 80%,住院期间体质量下降 > 10% 或体质量指数 < 18 kg/m<sup>2</sup>[20]。以上 PICS 的诊断标准均为临床易得的检查结果,因此 PICS 的诊断并不困难,但如何早期识别并进行诊断在临床工作中仍存在挑战。另外,现阶段这些诊断依据在临床应用上存在争议,尚需进一步明确和完善。

对 PICS 的治疗首先要基于对其发生机制、病理生理的准确认识。如前所述,MDSC 的扩增和 PICS 循环理论是 PICS 发生的理论基础,了解使患者处于持续炎症、免疫抑制、分解代谢状态的关键因素,打破恶性的 PICS 循环对 PICS 的治疗十分关键。因此,单一的治疗措施往往无效,而应当采取综合的治疗手段。首先是药物治疗。尽管抗炎药物治疗在控制早期脓毒症或严重损伤炎症反应的尝试中均未获得成功,但这些抗炎药物在打破后期 PICS 循环中可能发挥作用,这可能与以往抗炎药物均是针对早期的炎症反应,而 PICS 病程中持续存在的低度炎症反应与早期强烈的炎症反应不同有关,这就使得抗炎药物在控制 PICS 方面存在可能。其次是针对免疫抑制的治疗。恶性肿瘤往往存在与 PICS 相似的免疫抑制状态,因此,针对恶性肿瘤的一些免疫治疗手段为 PICS 的治疗提供了思路。研究表明,针对免疫系统疾病的多项治疗手段可以提高脓毒症小鼠的存活率,如 T 淋巴细胞凋亡抑制剂、淋巴细胞生成剂(IL-17 或 IL-15)、关键抑制蛋白的应用[21-23]。第 3 是营养治疗。早期肠内营养(EEN)已被证实可减少院内感染的发生,EEN 需保证 1.5 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> 的蛋白质供应,烧伤或透析患者对蛋白质的需求量更大。另外,在患者围手术期以及创伤患者的急性期,推荐进行免疫增强饮食(immune enhancing diets,IED),但也有学者提出 IED 中的精氨酸可能会加重严重脓毒症的程度。在 PICS 患者中,MDSC 的扩增通过过表达精氨酸酶 1 引起免疫抑制,而精氨酸酶 1 的过表达会增加精氨酸的分解并影响淋巴细胞增殖,因此在患者经历脓毒症后,适当补充精氨酸有可能会使其免于发生 PICS。第 4 是物理治疗。有文献报道,ICU 患者尽早进行物理治疗和康复锻炼,可改善患者的肌肉功能、减少住 ICU 时间和总住院时间,提高其生活质量[24]。在机械通气脱机困难的 ICU 患者中,吸气力量锻炼已经被证实可以改善患者预后[25]。第 5 是其他治疗。很多 PICS 高危患者往往存在一些伴发疾病,如高血压、糖尿病等,对于这些伴发疾病的诊断也应该作为治疗计划的一部分。

#### 4 PICS 与危重烧伤

危重烧伤是一个涉及全身的严重创伤事件,危重烧伤患者病程长、住 ICU 时间长、炎症反应长期存在。因此,尽管目前在烧伤领域中尚没有提出 PICS 的概念,但危重烧伤患者伤后病理生理、临床症状等均与 PICS 的特征相符。

危重烧伤患者处于持续的炎症反应状态,这与烧伤后独特的病理生理过程相关。烧伤后,机体为应对烧伤所致的组织损伤,往往发生炎症反应。当烧伤面积较小时,炎症反应往往较为局限,引起局部红肿热痛等炎症反应;而当烧伤面积超过 15% TBSA 时,烧伤部位的炎症因子释放入血,导致全身毛细血管通透性升高,并引起相关的临床症状,如发热、呼吸急促、心动过速、代谢率升高、电解质紊乱等[26-27]。另

外,大面积烧伤病程的不同阶段,炎症反应持续存在。在休克期,创面组织变性、坏死可释放大量促炎因子,且休克引起组织细胞缺血缺氧造成细胞损伤,释放大量的氧自由基等,加之强烈的应激反应,烧伤早期机体往往处于强烈的炎症反应状态,如果合并感染,炎症反应往往更为剧烈,甚至发展成为脓毒症。在感染期,由于皮肤屏障功能缺失,患者往往发生局部或全身感染,引起局部或全身的炎症反应。为封闭创面,患者往往需要多次手术、频繁换药,导致炎症反应持续存在。另外,危重烧伤患者往往存在免疫抑制,对病原微生物的抵抗力下降,易反复发生感染,也使炎症反应持续存在。后期由于患者逐渐康复,早期强烈的炎症反应往往过渡为低度的持续存在的炎症反应,这也是 PICS 中持续炎症反应的表现。

关于烧伤的一些治疗策略,特别是关于烧伤代谢方面的治疗措施,为 PICS 的治疗提供了更多的选择;同样,加深对 PICS 的发病机制、病理生理、治疗措施等方面的认识,也将为危重烧伤患者的管理和治疗提供更好的手段。烧伤患者伤后往往处于高分解代谢状态[28],加之在病程中大量营养物质随体液渗出而丢失,引起患者进行性消瘦。有研究证实,中度以上的烧伤(烧伤总面积 > 30% TBSA)可引起肌肉的分解代谢[29],而人生长激素可减少烧伤患儿的肌肉分解代谢,达到增高、增重的效果[30]。另外,雄激素、β 受体阻滞剂对恢复烧伤患者的正常代谢也有一定作用。

#### 5 小结

随着人们对脓毒症病理机制认识的不断深入和临床护理水平的不断提高,脓毒症患者的早期病死率不断下降,但随之而来的是越来越多的患者罹患 PICS。PICS 的发生机制复杂,涉及 MDSC 的持续扩增、PICS 循环等,而且 PICS 复杂的病理改变一旦启动将难以逆转,早期识别机体免疫特征变化是防治 PICS 的关键。对于已发生 PICS 的患者,需要对机体免疫状态进行准确的判断,结合药物治疗、免疫治疗、物理治疗以及营养支持治疗等综合治疗手段,才能终止 PICS 的恶性循环,使患者逐渐康复。加强对 PICS 的认识,将有助于烧伤专业医师对危重烧伤患者长期病理生理状态的认识,从而改善治疗效果。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure[J]. Surg Clin North Am, 1995, 75(2):257-277.
- [2] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism: evolution of multiple organ dysfunction [J]. Surg Infect (Larchmt), 2016, 17(2):167-172. DOI: 10.1089/sur.2015.184.
- [3] 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.
- [4] Hutchings L, Watkinson P, Young JD, et al. Defining multiple organ failure after major trauma: a comparison of the Denver, Sequential Organ Failure Assessment, and Marshall scoring systems [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(3):534-541. DOI: 10.1097/TA.0000000000001328.

- [5] Holloway TL, Nicholson SE, Rani M, et al. Toll-like receptor responses are suppressed in trauma ICU patients [J]. *J Surg Res*, 2016, 206(1):139-145. DOI: 10.1016/j.jss.2016.06.056.
- [6] Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4):195-203. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.007.
- [7] Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4):1036-1043. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-3181d455b6.
- [8] Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study) [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9):1620-1628. DOI: 10.1007/s00134-015-3906-y.
- [9] 安友仲. 慢重症防治刍议 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(7):746-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.07.007.
- [10] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6):1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182-56e000.
- [11] Fear VS, Poh WP, Valvis S, et al. Timing of excision after a non-severe burn has a significant impact on the subsequent immune response in a murine model [J]. *Burns*, 2016, 42(4):815-824. DOI: 10.1016/j.burns.2016.01.013.
- [12] do Amaral Zorita L, Blanes L, Francescato Veiga D, et al. Health-related quality of life and self-esteem among burn patients [J]. *Wounds*, 2016, 28(1):27-34.
- [13] Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5):302-314. DOI: 10.1038/nri3660.
- [14] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3):159-175. DOI: 10.1038/nri3399.
- [15] Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10):739-752. DOI: 10.1038/nrc3581.
- [16] Yamanouchi S, Kudo D, Yamada M, et al. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: time course and the association with clinical status [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(6):1027-1031. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.05.006.
- [17] Gao S, Yang Y, Fu Y, et al. Diagnostic and prognostic value of myeloid-related protein complex 8/14 for sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(9):1278-1282. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.06.025.
- [18] Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, et al. Danger in the intensive care unit: damps in critically ill patients [J]. *Shock*, 2016, 45(2):108-116. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000506.
- [19] Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, et al. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(2):245-258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001.
- [20] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2):253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- [21] Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7):3768-3779. DOI: 10.4049/jimmunol.0903151.
- [22] Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184(3):1401-1409. DOI: 10.4049/jimmunol.0902307.
- [23] Chang KC, Burnham CA, Compton SM, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(3):R85. DOI: 10.1186/cc12711.
- [24] Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(6):1543-1554. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827ca637.
- [25] Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial [J]. *Crit Care*, 2011, 15(2):R84. DOI: 10.1186/cc10081.
- [26] Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population [J]. *Burns Trauma*, 2017, 5:23. DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5.
- [27] Sen S, Tran N, Chan B, et al. Sodium variability is associated with increased mortality in severe burn injury [J]. *Burns Trauma*, 2017, 5:34. DOI: 10.1186/s41038-017-0098-4.
- [28] Clark A, Imran J, Madni T, et al. Nutrition and metabolism in burn patients [J]. *Burns Trauma*, 2017, 5:11. DOI: 10.1186/s41038-017-0076-x.
- [29] Ogunbileje JO, Herndon DN, Murton AJ, et al. The role of mitochondrial stress in muscle wasting following severe burn trauma [J]. *J Burn Care Res*, 2018, 39(1):100-108. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000553.
- [30] Hart DW, Herndon DN, Klein G, et al. Attenuation of posttraumatic muscle catabolism and osteopenia by long-term growth hormone therapy [J]. *Ann Surg*, 2001, 233(6):827-834. DOI: 10.1097/00000658-200106000-00013.

(收稿日期:2018-04-11)

**本文引用格式**

房贺,徐龙,朱峰. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征在危重烧伤中的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(7):548-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015.

Fang H, Xu L, Zhu F. Advances in the research of persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in severe burn [J]. *Chin J Burns*, 2019, 35(7):548-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015.