

## 早期连续血液净化治疗对儿童脓毒性休克预后的影响：前瞻性随机对照研究

谢友军 莫武桂 韦跃 韦蓉 唐育鹏 李卓 卢功志 莫致荣

(广西壮族自治区妇幼保健院重症医学科, 广西南宁 530000)

**[摘要]** **目的** 探讨早期连续血液净化(CBP)治疗对儿童脓毒性休克预后的影响。**方法** 前瞻性选择未达到6h初期复苏目标和/或液体过负荷>10%的脓毒性休克患儿为研究对象,根据CBP治疗时间分为早期组( $n=30$ )和常规组( $n=28$ )。比较两组患儿的CBP开始时间、28d病死率,两组治愈患儿的相关指标变化。**结果** 早期组CBP开始时间早于常规组( $P<0.05$ )。早期组治愈25例,常规组治愈22例,两组患儿28d病死率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。早期组治愈患儿的乳酸、尿量和液体过负荷纠正时间快于常规组治愈患儿( $P<0.05$ )。两组治愈患儿的初始T淋巴细胞亚群均明显降低,第7天复查均有升高,且早期组高于常规组( $P<0.05$ )。早期组治愈患儿的CBP治疗持续时间、机械通气时间、PICU住院时间均短于常规组治愈患儿( $P<0.05$ )。**结论** 对未达到6h初期复苏目标和/或液体过负荷>10%的脓毒性休克患儿早期行CBP治疗,能够快速控制病情,缩短病程,加快免疫重建。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(6): 573-577]**

**[关键词]** 脓毒性休克;早期治疗;连续血液净化;儿童

### Effect of early continuous blood purification on the prognosis of children with septic shock: a prospective randomized controlled clinical trial

XIE You-Jun, MO Wu-Gui, WEI Yue, WEI Rong, TANG Yu-Peng, LI Zhuo, LU Gong-Zhi, MO Zhi-Rong. Department of Critical Care Medicine, Guangxi Maternity and Child Health Hospital, Nanning 530000, China (Xie Y-J, Email: xieyoujun55@163.com)

**Abstract: Objective** To study the effect of early continuous blood purification (CBP) on the prognosis of children with septic shock. **Methods** A prospective analysis was performed for the children with septic shock who did not reach the 6-hour initial recovery target and/or had a fluid overload of >10%. According to the treatment time of CBP, they were divided into an early group with 30 children and a conventional group with 28 children. The two groups were compared in terms of the start time of CBP and 28-day mortality rate, as well as the related indexes in the children who were cured. **Results** The early group had a significantly earlier start time of CBP than the conventional group ( $P<0.05$ ). There were 25 children cured in the early group and 22 cured in the conventional group, and there was no significant difference in 28-day mortality rate between the two groups ( $P>0.05$ ). The children who were cured in the early group had significantly shorter correction time of lactic acid, urine volume, and fluid overload than those in the conventional group ( $P<0.05$ ). The children who were cured in both groups had significant reductions in the percentages of T-lymphocyte subsets at the beginning ( $P<0.05$ ); on reexamination on day 7, the percentages of T-lymphocyte subsets were increased and were higher in the early group than in the conventional group ( $P<0.05$ ). The children who were cured in the early group had significantly shorter duration of CBP treatment, duration of mechanical ventilation, and length of stay in the PICU than those in the conventional group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** For children with septic shock who do not reach the 6-hour initial recovery target and/or have a fluid overload of >10%, early CBP treatment can quickly control the disease, shorten the course of disease, and accelerate immune reconstruction.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(6): 573-577]**

**Key words:** Septic shock; Early treatment; Continuous blood purification; Child

**[收稿日期]** 2020-02-22; **[接受日期]** 2020-04-23

**[基金项目]** 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20170786)。

**[作者简介]** 谢友军,男,硕士,副主任医师。Email: xieyoujun55@163.com。

脓毒性休克是指脓毒症合并出现严重的循环障碍和细胞/代谢异常,其病死率较单纯脓毒症显著增加<sup>[1]</sup>。连续血液净化(continuous blood purification, CBP)能够连续、缓慢清除溶质和多余水分,同时保持血流动力学的稳定,是治疗脓毒症的一种有效手段<sup>[2]</sup>。既往将脓毒症出现 $\geq 1$ 个器官功能障碍作为启动CBP治疗的指征,但并未显著降低脓毒症/脓毒性休克患者的病死率<sup>[3-4]</sup>。2016年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南建议对血流动力学不稳定的脓毒症患者行CBP治疗,以助于液体平衡的管理,但对何时启动该治疗并无相关推荐<sup>[5]</sup>。为此,我们采用前瞻性研究方法,将未达到6h初期复苏治疗目标和/或液体过负荷 $>10\%$ 作为脓毒性休克患儿CBP治疗的指标,与同期以器官功能障碍作为CBP治疗指标的患儿进行比较,探讨早期CBP对儿童脓毒性休克预后的影响。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2017年1月至2019年12月广西壮族自治区妇幼保健院新阳、厢竹两院区PICU收治的未达到6h初期复苏治疗目标和/或液体过负荷 $>10\%$ 的60例脓毒性休克患儿为研究对象,其中男31例,女29例。中位发病年龄12.5个月(范围:8.0~29.5个月)。原发感染部位包括:肺部感染23例、肠道及腹腔感染17例、血流感染8例、泌尿系统感染4例、中枢神经系统感染3例、其他5例。根据美国危重病医学会和欧洲危重病医学会联合发布的Sepsis 3.0定义共识<sup>[1]</sup>,本研究将低血压、使用血管活性药物和动脉血乳酸升高作为儿童脓毒性休克的主要诊断指标,具体包括<sup>[6]</sup>:

(1)低血压:血压 $<$ 该年龄组第5百分位数,或收缩压 $<$ 该年龄组正常值2个标准差以下。具体标准为:1个月至1岁: $<70$  mm Hg; $>1\sim 9$ 岁: $<[70+(2\times \text{岁})]$  mm Hg; $\geq 10$ 岁: $<90$  mm Hg。

(2)需用血管活性药物才能维持血压在正常范围[多巴胺 $>5$   $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]或任何剂量的多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、肾上腺素。(3)乳酸性酸中毒(除外其他缺血缺氧及代谢因素等),动脉血乳酸 $>2$  mmol/L。排除标准:(1)存在先天性免疫

功能缺陷者;(2)合并代谢性疾病、原发性肝肾疾病及多器官功能障碍的终末期者;(3)入院治疗24 h内死亡或放弃治疗者。

本研究获得本院伦理委员会审批[(2017-1)4-16号],患儿家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 6h初期复苏目标

本研究儿童脓毒性休克的6h初期复苏目标主要包括<sup>[6-9]</sup>:(1)相应年龄的正常血压,具体标准为收缩压 $>$ 该年龄组第5百分位数或该年龄组正常值2个标准差以上;(2)6h乳酸清除率 $>10\%$ ;(3)尿量 $>1$  mL/(kg $\cdot$ h)。

### 1.3 分组

将未达到上述6h初期复苏目标中的任何一项和/或液体过负荷 $>10\%$ 的60例患儿按信封法随机分为早期组(30例)和常规组(30例)。早期组患儿立即启动连续血液净化团队行CBP治疗。常规组患儿继续给予集束化治疗并严密监测血气分析、血生化等指标,当临床症状及实验室检查结果提示器官功能呈进行性恶化予行CBP治疗。常规组中有2例患儿病情好转,未行CBP治疗。最终早期组30例,常规组28例。

### 1.4 CBP治疗

使用瑞典金宝公司生产的Prismaflex血液净化机,AN69系列血滤器( $<6$ 岁,使用M60; $\geq 6$ 岁,使用M100)。导管选择:年龄 $<6$ 个月,16~18 G单腔导管;6~12个月,6.5~7.5 F双腔导管;1~3岁,8~9 F双腔导管;3~6岁,9~11 F双腔导管; $>6$ 岁,11~14 F双腔导管。年龄 $<6$ 个月,颈内静脉和股静脉联合置管; $\geq 6$ 个月,股静脉置管。抗凝策略:无出血风险时首选肝素抗凝,调节肝素维持活化部分凝血活酶时间(APTT)为60~80 s;有出血风险时首选枸橼酸钠抗凝,调节枸橼酸钠速度维持血滤器后血 $\text{Ca}^{2+}$ 为0.2~0.4 mmol/L,调节葡萄糖酸钙泵入速度维持血 $\text{Ca}^{2+}$ 为1.0~1.2 mmol/L。所有患儿均采用血浆或白蛋白预冲,严重贫血时同时输注红细胞悬液维持血红蛋白为100 g/L。全部采用连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)模式,血流量3~5 mL/(kg $\cdot$ min),置换量25~40 mL/(kg $\cdot$ h),透析量25~40 mL/(kg $\cdot$ h),根据血流动力学情况调整净超滤速率0~5 mL/(kg $\cdot$ h)。统一后稀释,控制滤过分数 $<25\%$ 。

## 1.5 数据采集

(1) 两组患儿的性别、入组年龄及小儿危重病例评分 (Pediatric Critical Illness Score, PCIS) 等;  
(2) 两组患儿 CBP 开始时间 (从本院或外院诊断脓毒性休克算起); (3) 两组患儿的动脉血乳酸 ( $<2 \text{ mmol/L}$ ) 纠正时间、尿量 [ $>1 \text{ mL/(kg} \cdot \text{h)}$ ] 纠正时间、液体过负荷纠正时间及淋巴细胞亚群的变化情况; (4) 两组患儿的 CBP 治疗持续时间、机械通气时间、PICU 住院时间及 28 d 病死率。

## 1.6 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用两样本  $t$  检验。计数资料以

例和率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 CBP 患儿的一般资料比较

早期组和常规组患儿性别、年龄分布、PCIS 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。早期组 CBP 治疗开始时间早于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

早期组治愈 25 例, 病死率为 17% (5/30); 常规组治愈 20 例, 病死率为 29% (8/28)。两组患儿 28 d 病死率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.180$ ,  $P = 0.277$ )。

表 1 常规组和早期组患儿一般资料比较

| 组别           | 例数 | 男 / 女 (例) | 年龄分布 [例 (%)] |        |       | PCIS<br>( $\bar{x} \pm s$ , 分) | CBP 开始时间<br>( $\bar{x} \pm s$ , h) |
|--------------|----|-----------|--------------|--------|-------|--------------------------------|------------------------------------|
|              |    |           | <1 岁         | 1~3 岁  | >3 岁  |                                |                                    |
| 常规组          | 28 | 12/16     | 15(54)       | 6(21)  | 7(25) | 68 $\pm$ 7                     | 28.0 $\pm$ 5.3                     |
| 早期组          | 30 | 17/13     | 13(43)       | 11(37) | 6(20) | 65 $\pm$ 9                     | 10.4 $\pm$ 2.6                     |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 1.10      |              | 1.62   |       | -1.40                          | -15.99                             |
| $P$ 值        |    | 0.293     |              | 0.444  |       | 0.167                          | <0.001                             |

注: [PCIS] 小儿危重病例评分。

### 2.2 两组治愈患儿相关指标纠正时间比较

早期组和常规组治愈患儿性别 ( $\chi^2 = 0.54$ ,  $P = 0.463$ )、年龄分布 ( $\chi^2 = 1.52$ ,  $P = 0.467$ )、PCIS ( $t = -1.64$ ,  $P = 0.110$ ) 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

早期组治愈患儿的乳酸纠正时间、尿量纠正时间、液体过负荷纠正时间均快于常规组 ( $P < 0.05$ )。早期组治愈患儿的 CBP 治疗持续时间、机械通气时间、PICU 住院时间均短于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 常规组和早期组治愈患儿相关指标纠正时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ , d)

| 组别    | 例数 | 尿量纠正时间        | 乳酸纠正时间        | 液体过负荷纠正时间     | CBP 治疗持续时间    | 机械通气时间        | PICU 住院时间      |
|-------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 常规组   | 20 | 5.4 $\pm$ 1.3 | 5.9 $\pm$ 1.9 | 6.4 $\pm$ 1.5 | 4.4 $\pm$ 1.4 | 8.2 $\pm$ 2.3 | 13.1 $\pm$ 3.1 |
| 早期组   | 25 | 4.2 $\pm$ 1.3 | 4.7 $\pm$ 1.2 | 5.3 $\pm$ 1.2 | 3.1 $\pm$ 1.1 | 6.4 $\pm$ 1.8 | 10.0 $\pm$ 2.3 |
| $t$ 值 |    | -3.12         | -2.72         | -2.75         | -3.49         | -3.02         | -3.81          |
| $P$ 值 |    | 0.003         | 0.009         | 0.009         | 0.002         | 0.006         | 0.001          |

### 2.3 两组治愈患儿 T 淋巴细胞亚群变化情况

两组治愈患儿的初始 T 淋巴细胞亚群差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 入组后第 7 天复查均有升

高, 早期组 T 淋巴细胞亚群高于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 常规组和早期组治愈患儿T淋巴细胞亚群的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目         | 例数 | CD3 <sup>+</sup> T(%) |         | CD4 <sup>+</sup> T(%) |        | CD8 <sup>+</sup> T(%) |        | CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T |           |
|------------|----|-----------------------|---------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|---------------------------------------|-----------|
|            |    | 第1天                   | 第7天     | 第1天                   | 第7天    | 第1天                   | 第7天    | 第1天                                   | 第7天       |
| 常规组        | 20 | 35 ± 9                | 40 ± 11 | 25 ± 7                | 27 ± 4 | 11 ± 3                | 14 ± 3 | 1.8 ± 0.5                             | 1.8 ± 0.6 |
| 早期组        | 25 | 34 ± 6                | 48 ± 9  | 23 ± 5                | 31 ± 5 | 10 ± 2                | 17 ± 4 | 1.7 ± 0.4                             | 2.2 ± 0.5 |
| <i>t</i> 值 |    | -0.38                 | 2.91    | -1.01                 | 2.83   | -1.35                 | 3.38   | -0.37                                 | 2.40      |
| <i>P</i> 值 |    | 0.721                 | 0.014   | 0.336                 | 0.007  | 0.184                 | 0.002  | 0.719                                 | 0.024     |

注: T淋巴细胞亚群参考值范围: CD<sup>+</sup>T: 65%~79%, CD4<sup>+</sup>T: 34%~52%, CD8<sup>+</sup>T: 21%~39%, CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T: 0.53~2.31。

### 3 讨论

脓毒性休克起病急、病情重、病死率高,一直是重症医学研究的热点和难点。2004年,美国危重病医学会/欧洲危重病医学会发表的国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南推荐采用包括初期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGD<sub>T</sub>)在内的集束化治疗策略救治成人脓毒性休克患者。2008年、2012年分别提出并修订了儿童脓毒性休克的EGD<sub>T</sub>方案及6h、3h复苏目标<sup>[7,10]</sup>,2018年又将EGD<sub>T</sub>实施的时间框架限制整合为1h<sup>[8]</sup>,体现了早期积极干预对改善脓毒性休克预后的重要性。然而关于EGD<sub>T</sub>的多中心临床研究<sup>[11-13]</sup>和Meta分析<sup>[14]</sup>结果显示,EGD<sub>T</sub>未能明显改善严重脓毒症/脓毒性休克患者的预后,提示EGD<sub>T</sub>并不能提供额外的益处。研究表明,只有约50%血流动力学不稳定的危重症患者对液体复苏有容量反应性<sup>[15]</sup>。对容量无反应性的患者来说,大量液体输注并不能达到目的,反而会通过毛细血管渗漏并滞留在组织间隙,明显加重肺、脑、胃肠道等重要器官的水肿,特别是“休克肺”,以及在心肌抑制的基础上,进一步加重心血管功能障碍甚至死亡的风险<sup>[16-17]</sup>。研究发现,危重症患者液体过负荷超过10%时病死率将明显增加<sup>[18]</sup>。儿童脓毒性休克患者多数年龄小、体重低,液体过负荷的风险更大。

目前认为,脓毒症病程是一个渐进的级联反应,由炎症反应开始,如果炎症没有得到有效控制,机体逐渐进入免疫麻痹或抑制状态,炎症进一步失控,表现为持续炎症-免疫抑制代谢异常综合征<sup>[19-20]</sup>。全身炎症反应是导致脓毒症早期出现休克及多器官功能障碍综合征的主要原因,免疫麻痹/抑制阶段继发感染的风险显著增加,是后期病死率居高不下的主要原因<sup>[21]</sup>。CBP可以有效

调节血浆中促炎/抗炎介质浓度、降低机体的炎症反应,改善循环、呼吸、泌尿、血液等各系统功能,这已在大量动物实验中得到证实,但多中心临床研究的结果差强人意,其主要原因可能是:在动物实验中,实验动物的病理生理特点、干预时机、干预方式等因素相对统一,而多中心临床研究中,患者就诊时间、疾病严重程度、有无合并症、所处的免疫状态等方面均存在差异。目前CBP治疗脓毒症的时机倾向早期干预,但如何界定早期干预的时机,目前尚无统一指标。

急性肾损伤是脓毒性休克最常见的并发症,是病死的独立危险因素<sup>[22]</sup>。近期一项多中心随机对照研究在脓毒性休克患者急性肾损伤的衰竭阶段(RIFLE 3期)实施CBP治疗并将其作为早期干预的时机,但并未得出预期的结论<sup>[23]</sup>。实际上,等到器官功能障碍再行CBP治疗可能已经丧失了抢救患者的最佳时机。本研究结果显示,临床上较易获得的尿量、动脉血乳酸的动态变化及液体过负荷>10%可作为早期组行CBP治疗的主要依据。早期组CBP治疗后的乳酸达标时间、尿量达标时间、液体过负荷纠正时间快于常规组,CBP治疗时间、机械通气时间、PICU住院时间均明显短于常规组,提示可以将乳酸、尿量联合液体过负荷>10%作为实施早期CBP治疗的指标,而且早期CBP治疗可以快速控制病情,缩短病程。两组患儿的病死率分别为17%和29%,差异无统计学意义,分析原因可能与病例数较少有关。

T细胞增殖能力下降且易于凋亡是脓毒症后期免疫抑制的主要特征<sup>[24]</sup>。李军等<sup>[25]</sup>研究发现,CBP治疗可明显提高脓毒症患者的CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。本研究发现两组治愈患儿的初始CD3<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞均较正常值明显降低,提示两组治愈患儿均已处于免疫抑制状态;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值并无降低,分析

原因主要与患儿年龄小有关<sup>[26]</sup>。第7天复查上述指标较前升高,提示两组治愈患儿免疫功能均有改善,早期组治愈患儿免疫功能的改善程度较常规组治愈患儿显著,说明早期CBP可以加快机体的免疫重建。但目前尚缺乏能够应用于临床、有效判断机体免疫功能状态的指标体系及其标准,是否通过免疫功能的变化指导更早期的CBP治疗需要进一步的研究。

综上所述,对未达到6h初期复苏治疗目标和/或液体过负荷>10%的脓毒性休克患儿早期行CBP治疗,能快速控制病情,缩短病程,促进免疫重建,值得临床推广。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 中国医师协会重症医学医师分会儿科专家委员会, 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组. 连续血液净化治疗儿童严重脓毒症的专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(9): 678-681.
- [3] 李雷雷, 贡海蓉, 王莹, 等. 严重脓毒症患儿连续血液净化治疗多中心前瞻性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 438-443.
- [4] Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 803-810.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 576-580.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [8] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6): 997-1000.
- [9] Jones AE. Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis[J]. *Acad Emerg Med*, 2013, 20(8): 844-847.
- [10] Hicks P, Cooper DJ, Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Board and Clinical Trials Group Executive Committee. The Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. *Crit Care Resusc*, 2008, 10(1): 8.
- [11] ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1496-1506.
- [12] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1301-1311.
- [13] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1683-1693.
- [14] Angus DC. Early, goal-directed therapy for septic shock - a patient-level meta-analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 995.
- [15] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(9): 2642-2647.
- [16] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. *Shock*, 2015, 43(1): 68-73.
- [17] de Oliveira FS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1): 97-101.
- [18] Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(9): 828-838.
- [19] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.
- [20] Facy O, Paquette B, Orry D, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(5): 961-966.
- [21] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
- [22] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(1): 2-11.
- [23] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(15): 1431-1442.
- [24] Pauken KE, Wherry EJ. SnapShot: T cell exhaustion[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 1038-1038.e1.
- [25] 李军, 张锋利, 吐尔滚·艾沙, 等. 血液净化对脓毒症患者凝血功能及免疫功能的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(11): 1661-1666.
- [26] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫专业委员会, 中国医师协会儿科医师分会过敏专业委员会, 中华医学会儿科分会免疫学组. 流式细胞术分析外周血淋巴细胞亚群在儿科的临床应用共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(5): 344-349.

(本文编辑: 王颖)