

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2304041

论著 · 临床研究

## 补体 C3 对儿童脓毒症患者预后的预测价值

彭智慧<sup>1,2</sup> 颜海鹏<sup>3</sup> 卢秀兰<sup>2</sup> 张新萍<sup>2</sup> 黄娇甜<sup>2</sup> 肖政辉<sup>2</sup>

(1. 南华大学儿科学院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南省儿童医院重症医学科, 湖南长沙 410007; 3. 湖南省儿童医院急诊综合病房, 湖南长沙 410007)

**[摘要]** **目的** 分析补体 C3 在脓毒症患者中的变化情况及其与脓毒症病情严重程度的关系, 探讨补体 C3 对脓毒症患者死亡的预测价值。**方法** 回顾性收集 2019 年 11 月—2021 年 9 月湖南省儿童医院重症医学科收治的 529 例脓毒症患者为研究对象。按诊断脓毒症后 28 d 预后情况分为存活组 ( $n=471$ ) 和死亡组 ( $n=58$ ); 按入院诊断脓毒症 24 h 内补体 C3 的中位数 ( $0.77$  g/L) 分为 C3 正常组 ( $n=273$ ) 和 C3 降低组 ( $n=256$ )。比较各组间的临床及实验室指标差异, 分析补体 C3 对脓毒症患者死亡的预测价值。**结果** 死亡组补体 C3 水平较存活组明显降低 ( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示, 儿童快速序贯器官衰竭评分 (pediatric Sequential Organ Failure Assessment, p-SOFA) 得分高和补体 C3 低与脓毒症患者死亡密切相关 ( $P<0.05$ )。受试者操作特征曲线分析显示, p-SOFA 与补体 C3 的联合预测模型曲线下面积为 0.852, 高于 p-SOFA、补体 C3 单项指标的预测价值 ( $P<0.05$ )。**结论** 补体 C3 可作为脓毒症患者病情严重程度及预后的评价指标; p-SOFA 联合补体 C3 对脓毒症患者死亡有良好的预测价值。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 941-946]

**[关键词]** 脓毒症; 补体 C3; 预后; 儿童

### Value of complement component 3 in predicting the prognosis of children with sepsis

PENG Zhi-Hui, YAN Hai-Peng, LU Xiu-Lan, ZHANG Xin-Ping, HUANG Jiao-Tian, XIAO Zheng-Hui. Pediatric Intensive Care Unit, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Xiao Z-H, Email: xiaozh888@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate changes in complement component 3 (C3) levels in children with sepsis and its correlation with the severity of sepsis and to explore the significance of C3 in predicting mortality in children with sepsis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 529 children with sepsis who were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in Hunan Children's Hospital between November 2019 and September 2021. The children were categorized into two groups based on their prognosis at day 28 after sepsis diagnosis: the survival group ( $n=471$ ) and the death group ( $n=58$ ). Additionally, the children were divided into normal C3 group ( $n=273$ ) and reduced C3 group ( $n=256$ ) based on the median C3 level ( $0.77$  g/L) within 24 hours of admission. Clinical data and laboratory markers were compared between the groups, and assess the predictive value of C3 levels in relation to sepsis-related mortality. **Results** The death group exhibited significantly lower C3 levels compared to the survival group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that higher pediatric Sequential Organ Failure Assessment (p-SOFA) scores and lower C3 levels were closely associated with sepsis-related mortality ( $P<0.05$ ). The receiver operating characteristic curve (ROC) analysis demonstrated that combination of p-SOFA scores and C3 levels yielded an area under the ROC curve of 0.852, which was higher than that of each indicator alone ( $P<0.05$ ). **Conclusions** C3 can serve as an indicator to assess the severity and prognosis of sepsis in children. The combination of p-SOFA scores and C3 levels holds good predictive value for mortality in children with sepsis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 941-946]

**Key words:** Sepsis; Complement component 3; Prognosis; Child

[收稿日期] 2023-04-12; [接受日期] 2023-07-03

[基金项目] 湖南省科技创新重大项目 (2020SK1014-3); 湖南省卫生健康委 2022 年度科研计划项目 (202217012704)。

[作者简介] 彭智慧, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 肖政辉, 女, 主任医师。Email: xiaozh888@163.com。

脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，是儿科重症监护病房常见的危急重症，也是导致危重症患儿死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。脓毒症患儿可出现免疫功能紊乱<sup>[2]</sup>，研究发现，脓毒症免疫紊乱在疾病进展中发挥重要作用，深入了解脓毒症免疫指标变化情况及其机制对脓毒症疾病诊治具有重要作用<sup>[3]</sup>。补体系统是固有免疫的重要组成部分，脓毒症发生时，机体产生损伤相关分子模式和病原体相关分子模式，诱导补体系统激活，进一步刺激中性粒细胞和淋巴细胞产生免疫应答，分泌抗体及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素 ( $\gamma$ -interferon, IFN- $\gamma$ ) 等炎症因子，对抗病原体入侵。但补体系统的过度活化会导致炎症反应失调，使脓毒症疾病进展恶化。研究表明，补体 C3 水平降低是脓毒症患儿进展为多器官功能障碍和死亡的危险因素<sup>[4]</sup>，脓毒症期间补体 C3 消耗与病情严重程度及预后相关<sup>[5]</sup>，但以上研究<sup>[4-5]</sup>均只是定性地表明补体 C3 改变与脓毒症预后的关系。本研究进一步分析补体 C3 在脓毒症中的作用，并探讨早期判断脓毒症严重程度及预后的界值，为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2019 年 11 月—2021 年 9 月湖南省儿童医院重症医学科收治的 529 例脓毒症患儿为研究对象，所有患儿符合儿童脓毒症休克（感染性休克）诊治专家共识<sup>[6]</sup>中的诊断标准。排除标准：（1）年龄小于 28 d 或大于 18 岁；（2）本次起病接受免疫抑制治疗；（3）患有自身免疫性疾病；（4）化疗或血液系统疾病和实体肿瘤缓解期患儿；（5）临床资料不完整者。

### 1.2 分组

根据患儿入院诊断脓毒症 24 h 内补体 C3 的中位数 (0.77 g/L) 水平分为 C3 正常组和 C3 降低组。根据诊断脓毒症后 28 d 预后情况分为存活组和死亡组。死亡组包括抢救无效死亡或积极抢救无法恢复自主呼吸和心跳而放弃治疗的患儿。

本研究经湖南省儿童医院伦理委员会批准 (HCHLL-2020-04)，并获得患儿家属的知情同意。

### 1.3 资料收集

回顾性收集 529 例脓毒症患儿的病例资料。（1）人口学资料：性别、年龄、体重指数；（2）入院 24 h 内的生命体征、呼吸机使用情况，并进行病情严重程度评分 [包括儿童快速序贯器官衰竭评分 (pediatric Sequential Organ Failure Assessment, p-SOFA) 和儿童器官功能障碍评分 2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2, PELOD 2)]；（3）诊断脓毒症 24 h 内淋巴细胞亚群、体液免疫、补体 C3、补体 C4、血常规、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukins, IL) -6、IL-10、肝功能、肾功能、心肌酶、凝血功能等检查结果。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验；计数资料以例数和率 (%) 表示。Spearman 秩相关分析补体 C3 与脏器损伤指标的相关性。采用 logistic 回归分析影响脓毒症预后的因素。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 评价预后相关危险因素对脓毒症预后的预测价值。使用 PASS 11.0 软件进行样本量估算。使用 MedCalc v19.2.6 软件  $Z$  检验对预测指标的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 进行比较。 $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 存活组和死亡组一般临床资料比较

529 例脓毒症患儿中，存活组 471 例 (89.0%)，死亡组 58 例 (11.0%)。死亡组呼吸机使用率、PCT 水平、病情严重程度评分 (p-SOFA 评分及 PELOD 2 评分) 均高于存活组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 存活组和死亡组免疫学相关指标比较

死亡组补体 C3、补体 C4、IgM、辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞、辅助/诱导性 T 淋巴细胞、总 T 淋巴细胞、T 淋巴细胞+B 淋巴细胞+NK 细胞、单核细胞比值低于存活组，IL-6 和 IL-10 水平高于存活组 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 1 存活组和死亡组一般临床资料比较

项目	存活组 (n=471)	死亡组 (n=58)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
人口特征				
年龄 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 岁]	1.40(0.55, 3.73)	1.28(0.57, 4.13)	-0.127	0.899
男性 [例(%)]	284(60.3)	31(53.4)	1.006	0.316
BMI [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), kg/m <sup>2</sup> ]	15.89(14.47, 17.82)	16.02(14.11, 17.78)	-0.293	0.770
使用呼吸机 [例(%)]	149(31.6)	45(77.6)	46.952	<0.001
炎症感染指标 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]				
CRP (mg/L)	30.01(9.05, 114.90)	35.26(7.95, 90.30)	-0.023	0.982
PCT (ng/mL)	1.79(0.44, 10.97)	5.71(1.23, 43.21)	-3.431	0.001
严重程度评分 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 分]				
p-SOFA	2(0, 3)	6(4, 9)	-8.542	<0.001
PELOD 2	2.00(0, 4.00)	6.50(4.00, 9.75)	-8.457	<0.001

注: [BMI] 体重指数; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [p-SOFA] 儿童快速序贯器官衰竭评分; [PELOD 2] 儿童器官功能障碍评分 2。

表 2 存活组和死亡组免疫学相关指标比较 [M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) ]

项目	存活组 (n=471)	死亡组 (n=58)	Z 值	P 值
血常规				
WBC 计数 ( $\times 10^9/L$ )	9.82(5.19, 15.44)	9.11(4.74, 16.89)	-0.031	0.975
淋巴细胞比值	0.27(0.15, 0.415)	0.24(0.16, 0.36)	-1.213	0.225
中性粒细胞比值	0.64(0.47, 0.78)	0.69(0.52, 0.81)	-1.520	0.129
单核细胞比值	0.06(0.04, 0.089)	0.04(0.02, 0.07)	-3.550	<0.001
固有免疫				
补体 C3 (g/L)	0.79(0.61, 1.00)	0.57(0.42, 0.74)	-4.950	<0.001
补体 C4 (g/L)	0.21(0.15, 0.26)	0.16(0.11, 0.27)	-2.234	0.025
IL-6 (pg/mL)	41.33(14.72, 156.05)	79.64(27.77, 579.51)	-2.574	0.010
IL-10 (pg/mL)	14.51(9.10, 38.87)	47.06(26.39, 297.77)	-4.566	<0.001
体液免疫				
IgE (IU/mL)	47.60(16.35, 115.50)	36.75(13.35, 115.25)	-0.712	0.476
IgM (g/L)	0.81(0.54, 1.15)	0.59(0.40, 0.85)	-3.406	0.001
IgA (g/L)	0.45(0.24, 0.92)	0.42(0.24, 0.85)	-0.600	0.549
IgG (g/L)	8.12(5.11, 12.90)	8.51(5.13, 12.18)	-0.215	0.830
细胞免疫				
Th/Ts (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	1.67(1.11, 2.34)	1.28(0.80, 1.83)	-3.139	0.002
辅助/诱导性 T 淋巴细胞 (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ) (个/ $\mu$ L)	684.00(321.0, 1 325.50)	345.50(163.25, 1 013.75)	-2.698	0.007
总 T 淋巴细胞 (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>-</sup> ) (个/ $\mu$ L)	1 210.00(594.50, 2 248.00)	720.50(310.50, 2 019.00)	-2.320	0.020
T 淋巴细胞*B 淋巴细胞*NK 细胞 (个/ $\mu$ L)	2 088.00(1 137.00, 3 839.00)	1 335.50(770.50, 3 217.50)	-2.271	0.023
抑制/细胞毒性 T 淋巴细胞 (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ) (个/ $\mu$ L)	432.00(202.50, 777.00)	277.50(163.00, 847.50)	-1.512	0.130
NK 细胞 (CD3 <sup>-</sup> /CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ) (个/ $\mu$ L)	138.00(64.00, 262.00)	87.50(30.75, 276.75)	-1.694	0.090

注: [WBC] 白细胞; [IL] 白细胞介素; [Ig] 免疫球蛋白; [Th/Ts] 辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞。

### 2.3 C3 降低组和 C3 正常组一般临床资料比较

C3 降低组呼吸机使用率、PCT 水平, 以及 p-SOFA 及 PELOD 2 评分高于正常组 ( $P<0.05$ ), CRP 水平低于 C3 正常组 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 补体 C3 与脓毒症患儿脏器损伤指标的相关分析

补体 C3 与 p-SOFA 评分、PCT 水平呈负相关 (分别  $r_s=-0.26$ 、 $-0.41$ ,  $P<0.001$ )。在脏器损伤指

标中, 补体 C3 与谷草转氨酶、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酸激酶同工酶均呈负相关 (分别  $r_s=-0.42$ 、 $-0.35$ 、 $-0.20$ 、 $-0.46$ ,  $P<0.001$ )。在凝血功能指标中, 补体 C3 与凝血酶原时间、凝血酶时间、国际标准化比值均呈负相关 (分别  $r_s=-0.24$ 、 $-0.36$ 、 $-0.24$ ,  $P<0.001$ ), 与纤维蛋白原、抗凝血酶 III 及血小板计数呈正相关 (分别  $r_s=0.52$ 、 $0.37$ 、 $0.28$ ,  $P<0.001$ )。

表 3 C3降低组和C3正常组一般临床资料比较

项目	C3正常组 (n=273)	C3降低组 (n=256)	Z/ $\chi^2$ 值	P 值
人口特征				
年龄 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 岁]	1.82(0.61, 4.69)	1.02(0.54, 2.65)	-3.162	0.002
男性 [例(%)]	178(65.2)	137(53.5)	7.490	0.006
BMI [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), kg/m <sup>2</sup> ]	16.14(14.88, 18.00)	15.52(14.05, 17.48)	-2.539	0.011
使用呼吸机 [例(%)]	66(24.2)	128(50.0)	37.937	<0.001
炎症感染指标 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]				
CRP (mg/L)	39.43(9.25, 99.44)	23.22(4.80, 63.23)	-3.351	0.001
PCT (ng/mL)	0.98(0.30, 4.62)	5.61(1.11, 25.05)	-8.061	<0.001
严重程度评分 [M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), 分]				
p-SOFA	2(0, 3)	3(1, 5)	-5.379	<0.001
PELOD 2	2(0, 4)	3(2, 6)	-6.489	<0.001
预后				
死亡 [例(%)]	14(5.1)	44(17.2)	-4.432	<0.001

注: [BMI] 体重指数; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [p-SOFA] 儿童快速序贯器官衰竭评分; [PELOD 2] 儿童器官功能障碍评分 2。

### 2.5 脓毒症患儿死亡的危险因素分析

对 C3 正常组与 C3 降低组间基线差异有统计学意义的指标 (年龄、性别、体重指数) 进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示 3 个因素与死亡均无显著关联 (均  $P>0.05$ ), 因此未纳入多因素 logistic

回归模型。多因素 logistic 回归分析结果显示, p-SOFA 得分高 ( $OR=1.504$ ,  $95\%CI: 1.351\sim1.673$ ,  $P<0.001$ )、补体 C3 低 ( $OR=0.261$ ,  $95\%CI: 0.082\sim0.833$ ,  $P=0.023$ ) 与脓毒症患儿死亡密切相关。见表 4。

表 4 脓毒症死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI	
							下限	上限
p-SOFA	连续型变量	0.408	0.055	55.949	<0.001	1.504	1.351	1.673
补体 C3	连续型变量	-1.342	0.591	5.146	0.023	0.261	0.082	0.833
常量		-2.800	0.545	26.351	<0.001	0.061		

注: [p-SOFA] 儿童快速序贯器官衰竭评分。

### 2.6 p-SOFA 和补体 C3 对脓毒症患儿死亡的预测价值

当 p-SOFA 的截断值取 3.5 分时, AUC 为 0.839 ( $95\%CI: 0.787\sim0.891$ ), 灵敏度为 75.9%, 特异度为 76.0%, 约登指数为 0.519; 当补体 C3 的截断值取 0.685 g/L 时, AUC 为 0.699 ( $95\%CI: 0.623\sim0.775$ ), 灵敏度为 66.2%, 特异度为 69.0%, 约登指数为 0.352; p-SOFA 和补体 C3 联合的 AUC 为 0.852 ( $95\%CI: 0.801\sim0.902$ ), 灵敏度为 77.6%, 特异度为 83.2%, 约登指数为 0.608。p-SOFA 和补体 C3 联合的 AUC 显著高于 p-SOFA 及补体 C3 单项指标的 AUC (分别  $Z=3.193$ 、 $4.245$ , 分别  $P=0.003$ 、 $P<0.05$ )。见图 1。

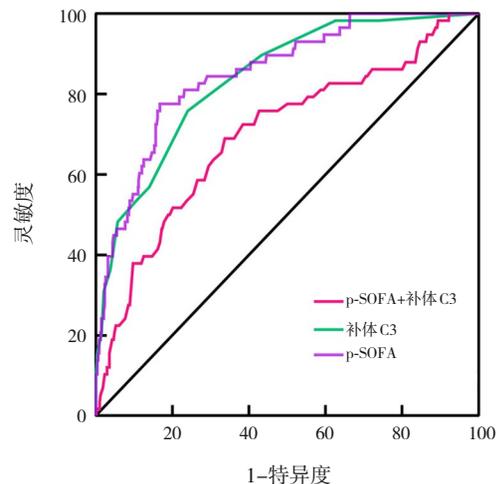


图 1 p-SOFA 和补体 C3 预测脓毒症患儿死亡的 ROC 曲线

### 3 讨论

脓毒症是全世界儿童死亡的主要原因之一<sup>[7]</sup>,可能会导致休克和多器官功能障碍<sup>[8]</sup>,脓毒症存在全身炎症反应和免疫抑制,但目前对于脓毒症机体免疫功能紊乱的机制及具体作用认识不足,缺乏有效的免疫监测和治理措施<sup>[9]</sup>。

免疫系统在脓毒症疾病过程中发挥重要作用,脓毒症患儿免疫学指标有明显改变,可作为评估病情和预后的参考指标<sup>[10]</sup>。补体系统的激活途径均形成 C3 转化酶,将补体 C3 转化为 C3a 和 C3b,发挥促炎作用,可见补体 C3 在补体系统中的核心地位<sup>[11]</sup>。研究发现,与野生型小鼠相比,补体 C3 缺陷的小鼠无法形成膜攻击复合物,导致无法进一步介导靶细胞坏死凋亡,使得脓毒症组小鼠病死率明显升高,证明补体 C3 在脓毒症发病机制和病情进展中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。

在本研究中,死亡组补体 C3、C4 水平低于存活组,而 IL-6 和 IL-10 水平高于存活组,表明在脓毒症早期,补体系统活化可能参与了脓毒症炎症反应和免疫抑制过程,导致不良预后。Lei 等<sup>[13]</sup> 研究结果显示,在诊断脓毒症的第 1 天和第 2 天,死亡组补体 C3 水平均显著低于存活组,并发现补体 C3 降低是脓症患者死亡的危险因素。也有学者研究发现革兰氏阴性杆菌感染所致的脓症患者,补体 C3 降低和 IL-10 升高往往预示着不良预后<sup>[14]</sup>。

本研究结果提示脓毒症中补体消耗与疾病严重程度有关。PCT 被认为是细菌感染的特异标志物,补体 C3 消耗与 PCT 水平呈负相关,与 Ren 等<sup>[15]</sup> 研究结果一致。同时,本研究结果也显示补体 C3 参与了脓毒症器官功能损伤,与孙杭等<sup>[4]</sup> 研究结果一致。其机制可能是脓毒症期间补体系统的强烈激活,活化的中性粒细胞和巨噬细胞,以及补体激活产物 C5b-9 等刺激炎症因子过度释放,导致全身炎症反应综合征,使得正常组织器官受损<sup>[16]</sup>。

本研究发现,脓毒症补体活化与凝血功能异常存在相关性。研究证实,补体消耗与脓毒症凝血功能障碍密切相关<sup>[15, 17]</sup>,补体系统和凝血系统有着复杂的关联<sup>[18]</sup>。凝血系统可影响补体的转化,凝血酶、纤溶酶和凝血因子可以作为补体 C3、C5 的天然转化酶,将补体 C3、C5 裂解成 C3a 和 C5a,介导后续炎症反应的发生<sup>[19]</sup>,过度的炎症反应可能损伤血管内皮细胞,进一步激活凝血系统。而

补体在脓毒症凝血功能障碍中也发挥重要作用,使用补体 C3 转化酶抑制剂可以有效防止脓毒症诱导的补体激活,并减少凝血酶的激活,阻断凝血激活的级联反应<sup>[20]</sup>。有学者对脓毒症并发弥散性血管内凝血的患儿血标本进行检测,发现合并弥散性血管内凝血的患儿体内补体 C3 水平更低<sup>[21]</sup>。C5a 也被认为可直接诱导凝血系统激活<sup>[22]</sup>。

在许多严重的疾病如脓毒症、休克、创伤等疾病中常常伴随有补体活化,在重症监护室住院患者中监测补体水平有利于及时对病情进行判断<sup>[23]</sup>,甚至可通过干预补体水平对疾病进行治疗。研究发现,对缺血性脑卒中小鼠使用补体 C3 转化酶抑制剂可减小梗死面积,改善神经功能和提高生存率<sup>[24]</sup>。但有学者对 209 例脓症患者补体 C3 水平进行分析,发现在重症脓症患者中,SOFA 得分、脓毒症休克发生率及病死率均与补体水平无相关性,认为当疾病进展到严重脓毒症或脓毒症休克时,补体系统已被深度激活,与失调的炎症反应不再相关,对临床结局影响甚微,提示重症脓症患者体内的补体激活对临床结局没有预测价值<sup>[25]</sup>。

本研究尚存在一些不足之处:为单中心研究,仅关注补体 C3 在一个时间点的改变情况,但补体系统激活程度会随脓毒症疾病进展发生改变,后续可对补体系统其他指标进行检验,并针对不同时间点进行分析。

综上所述,脓症患者存在补体消耗,联合补体 C3 与 p-SOFA 对脓症患者死亡结局有良好的预测价值,补体 C3 降低可作为脓症患者死亡结局的风险预测因子,并确定补体 C3 截断值为 0.685 g/L,该截断值有待于在更大规模数据中进一步验证,有助于临床识别高风险患者,并在临床决策时提供参考价值。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

#### [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. PMID: 26903338. PMID: PMC4968574. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Mithal LB, Arshad M, Swigart LR, et al. Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 447-453. PMID: 34952937. PMID: PMC9752201. DOI: 10.1038/s41390-021-01879-8.

- [3] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis[J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450-2464. PMID: 34758337. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
- [4] 孙杭, 张宪伟, 潘伟. 补体消耗与脓毒症患儿病情严重程度的相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(6): 425-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.06.007.
- [5] Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, et al. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(6): 773-788. PMID: 34191093. PMCID: PMC8243057. DOI: 10.1007/s00281-021-00872-x.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会儿科学分会儿科学组, 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]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(11): 739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.11.001.
- [7] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10): 1147-1157. PMID: 25734408. PMCID: PMC4451622. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
- [8] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247. PMID: 34599691. PMCID: PMC8486643. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [9] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组, 等. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(11): 1281-1289. PMID: 33463483. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201123-00719.
- [10] 王斐, 缪惠洁, 王春霞, 等. 儿童严重脓毒症免疫功能的变化[J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(8): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2017.08.001.
- [11] 黄圣宇, 郭光华, 朱峰. 补体系统在创伤后免疫中作用的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(9): 857-864. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20220530-00408.
- [12] Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, et al. Functions of the complement components C3 and C5 during sepsis[J]. *FASEB J*, 2008, 22(10): 3483-3490. PMID: 18587006. PMCID: PMC2537435. DOI: 10.1096/fj.08-110595.
- [13] Lei W, Ren Z, Su J, et al. Immunological risk factors for sepsis-associated delirium and mortality in ICU patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940779. PMID: 36203605. PMCID: PMC9531264. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940779.
- [14] Eichenberger EM, Dagher M, Ruffin F, et al. Complement levels in patients with bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus* or gram-negative bacteria[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(11): 2121-2131. PMID: 32621149. PMCID: PMC7334117. DOI: 10.1007/s10096-020-03955-z.
- [15] Ren J, Zhao Y, Yuan Y, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and coagulopathy in crime?[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47095. PMID: 23091606. PMCID: PMC3473032. DOI: 10.1371/journal.pone.0047095.
- [16] Fattahi F, Zetoune FS, Ward PA. Complement as a major inducer of harmful events in infectious sepsis[J]. *Shock*, 2020, 54(5): 595-605. PMID: 32187106. PMCID: PMC9704109. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001531.
- [17] Luo S, Hu D, Wang M, et al. Complement in hemolysis- and thrombosis-related diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1212. PMID: 32754149. PMCID: PMC7366831. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01212.
- [18] Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(11): 622-633. PMID: 22986360. DOI: 10.1038/nrneph.2012.195.
- [19] Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5628-5636. PMID: 20870944. PMCID: PMC3123139. DOI: 10.4049/jimmunol.0903678.
- [20] Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, et al. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis[J]. *Thromb Res*, 2014, 133 Suppl 1(0 1): S28-S31. PMID: 24759136. PMCID: PMC4154483. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.014.
- [21] Abe T, Kubo K, Izumoto S, et al. Complement activation in human sepsis is related to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Shock*, 2020, 54(2): 198-204. PMID: 31917735. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001504.
- [22] Zhao X, Chen YX, Li CS. Predictive value of the complement system for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in septic patients in emergency department[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(2): 290-295. PMID: 25547047. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.11.007.
- [23] Charchaflich J, Wei J, Labaze G, et al. The role of complement system in septic shock[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 407324. PMID: 23049598. PMCID: PMC3459296. DOI: 10.1155/2012/407324.
- [24] Mannes M, Mastellos DC, Ekdahl KN, et al. Complement C3 activation in the ICU: disease and therapy as Bonnie and Clyde[J]. *Semin Immunol*, 2022, 60: 101640. PMID: 35853795. DOI: 10.1016/j.smim.2022.101640.
- [25] de Nooijer AH, Kotsaki A, Kranidioti E, et al. Complement activation in severely ill patients with sepsis: no relationship with inflammation and disease severity[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 63. PMID: 36797757. PMCID: PMC9933299. DOI: 10.1186/s13054-023-04344-6.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)