



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.002>

· 综述与讲座 ·

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究进展

郑永信 桑岭 黎毅敏

【摘要】 脓毒症是宿主对严重、危及生命的感染并伴有器官功能障碍的炎症反应,容易合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS),造成大量患者死亡,极大地危害了人类的健康。脓毒症可通过多种机制诱发 ARDS,包括细胞死亡、内皮损伤、免疫功能紊乱及线粒体功能障碍等。针对上述机制,目前已提出了多种治疗方法,如抗感染治疗、支持治疗、靶向疗法等。因此,本文就脓毒症相关 ARDS 的流行病学、相关机制及治疗方法作一综述。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A

脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是临床常见危重症之一,常伴有多器官功能衰竭、免疫失调及高死亡率^[1]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种急性的炎症性损伤,由各种肺内、外致病因素导致急性、进行性呼吸衰竭,是脓毒症发生发展过程中最常见、最严重的并发症之一,其发病率及死亡率随着脓毒症严重程度加重而逐渐升高^[2]。近年来随着我们对脓毒症的研究深入,对于脓毒症引起的 ARDS 机制及相关治疗也有了新的认识。本文现对脓毒症相关 ARDS 的流行病学、发生发展机制和治疗及干预措施进行综述。

一、流行病学

脓毒症是一种由感染引起的生理、病理和生化异常综合征,其发病率及流行率在过去几年里一直呈上升趋势^[3-5]。据统计,脓毒症每年可导致全球 1 000 万人死亡^[6],而在高收入国家中,每年每 1 000 人中也有 3~10 人患有脓毒症^[7]。此外,Weng 等^[8]采用全国死因监测系统(NMSS)数据对全国的脓毒症患者死亡率进行了评估,显示在 2015 年 NMSS 数据库报告的 1 937 299 例死亡患者中,脓毒症相关的死亡率为 66.7 (95% CI 66.4~67.0) 例/10 万例。据此估计,全国当

年死于脓毒症的患者约为 100 万例,表明脓毒症极大地危害了公众的生命及健康。其中,ARDS 是脓毒症发生发展的致命性并发症,是 ICU 中常见的危重症综合征,ARDS 伴有弥漫性肺泡损伤、肺泡毛细血管的破坏及肺水肿及肺不张的形成^[2]。近几十年以来虽然对 ARDS 的认识及管理取得了巨大的进步,其病死率仍然高达 35%~40%^[2]。

相关研究报道,40% 的 ARDS 患者由脓毒症引起^[9-10],其中,肺外源性感染和轻度脓毒症患者的 ARDS 发生率较低,而脓毒症休克患者的 ARDS 发生率较高,预后也较差^[11-12]。2016 年 Bellani 等^[2]的研究也表明,在纳入的 3 022 例 ARDS 患者中,59.4% 的患者由肺炎引起,肺外源性脓毒症导致的 ARDS 患者也占 16%。此外,脓毒症相关 ARDS 患者的疾病严重程度更高,容易伴有更严重的低氧血症,患者的预后更差,死亡率也更高^[13]。目前对于脓毒症合并 ARDS 的发病率及病死率相关的流行病学研究较少,缺乏可靠的统计数据及高质量的研究。因此,未来仍需对脓毒症相关 ARDS 的流行病学进行进一步调查。

二、脓毒症相关 ARDS 的发病机制

1. 细胞死亡:脓毒症可激活多种细胞死亡途径,包括坏死、凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬依赖性细胞死亡和铁死亡等^[14]。在脓毒症期间,通过与病原体的直接作用或在机体炎症反应的作用下,这些细胞的死亡通路可被激活,诱导脓毒症患者出现 ARDS。既往研究表明,凋亡在脓毒症的病理生理机制中起重要作用,脓

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870069、81870069);广州实验室应急攻关项目(EKPG21-17)

作者单位:510120 广州,广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室

通讯作者:桑岭, E-mail:sonysang999@vip.163.com

毒症可诱导肺上皮细胞^[15]、淋巴细胞^[16]等细胞发生凋亡,导致肺泡-内皮屏障破坏及免疫功能紊乱^[17]。

凋亡是最常见的程序性细胞死亡方式,当病原体入侵细胞,一方面可引起机体释放多种细胞因子,激活细胞表面的死亡受体蛋白;另一方面在外源性刺激和细胞内源性刺激(如氧化应激、DNA 破坏等)的作用下,激活内源性凋亡通路^[18]。多项研究表明,脓毒症所致肺上皮细胞凋亡与 ARDS 的发生发展有关,通过抑制细胞凋亡可显著减轻肺部水肿,改善肺部损伤^[19-20]。沉默肺上皮细胞 Fas 受体可通过减少上皮细胞凋亡,减轻肺泡-内皮屏障的破坏,从而改善肺组织结构的紊乱^[21]。此外,免疫细胞的凋亡在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中起矛盾作用:一方面,T、B 淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞凋亡可减轻肺部炎症,改善肺部损伤^[22-23];另一方面,免疫细胞大量凋亡可能导致免疫反应受损,从而使患者容易出现脓毒症死亡。因此,细胞凋亡对脓毒症相关 ARDS 的发生发展起着关键作用,通过调控细胞的凋亡,使细胞凋亡处于平衡状态,将是未来的研究重点。

2. 内皮损伤和功能障碍:内皮形成血管和淋巴管的内细胞层,在控制血流、血管张力及参与免疫反应方面起主要作用^[24]。在遭受病原体、微生物毒素攻击或内源性危险信号刺激的情况下,内皮细胞的反应是多种多样的,具有异质性。在脓毒症期间,内皮细胞向促凋亡、促炎症、促粘附和促凝血表型转变。此外,糖萼损伤和血管张力障碍会影响微循环血流,导致器官损伤,甚至可能导致危及生命的器官衰竭^[25]。

当内皮细胞被细菌产物或细胞因子激活后,血管内皮细胞表面粘附分子的表达被促进,如 P-选择素、E-选择素、血管细胞粘附分子-1 和细胞间粘附分子-1,这些粘附分子可以促进白细胞与内皮细胞粘附,促进白细胞向周围组织的迁移^[26-27],进一步放大炎症反应,加重组织损伤。此外,在脓毒症早期,内皮糖萼的损伤一方面增加内皮的通透性,促进水肿形成,诱发 ARDS^[28];另一方面,糖萼损伤还会造成内皮相关的抗凝和纤溶功能受损,导致血小板粘附和凝血级联反应激活,促进微血管血栓的形成,干扰组织氧合,从而引起组织缺氧,这种微血管功能障碍会导致血流灌注受损、组织损伤甚至器官衰竭^[29]。

3. 免疫功能紊乱:脓毒症诱导机体的免疫反应对维持和恢复体内平衡至关重要,然而当机体产生过度的免疫反应,可以损伤肺泡-内皮屏障,导致组织损伤,诱发 ARDS;在脓毒症后期,免疫系统麻痹可以导致机体处于持续的代偿性抗炎状态,引起感染复发或继发感染,进一步加重组织损伤^[30]。

脓毒症的特征是机体对病原体感染的反应失调,当高度保守的微生物病原体相关分子模式(PAMPs)被天然免疫细胞上的模式识别受体识别时,免疫系统被激活^[30]。免疫系统活化可以介导机体产生大量的趋化因子和促炎因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8 等,均可促进炎症细胞的聚集。促炎细胞因子对于病原体清除很重要,但高水平的炎症因子可通过损伤内皮或上皮破坏肺泡-毛细血管屏障,从而导致促炎效应物被释放到循环中,诱发进一步的炎症及免疫反应^[31]。此外,免疫麻痹在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中也起重要作用。如上所述,病原体入侵可以导致 T、B 淋巴细胞凋亡,从而导致 T、B 淋巴细胞耗竭,诱导机体出现免疫麻痹。在脓毒症期间,功能紊乱的 T 淋巴细胞表达细胞程序性死亡受体-1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4,而抗原提呈细胞的 T 淋巴细胞程序性死亡受体配体-1(PD-L1)表达增加,PD-1 与 PD-L1 相结合,抑制了 T 淋巴细胞功能。近来有多项研究表明,阻断 PD-L1 的表达可以显著减轻小鼠肺损伤^[32-33]。因此,PD-L1 表达是否在控制炎症反应中起重要作用,以及激活 PD-L1 是否可能作为 ARDS 新的治疗策略,需要进一步研究。最新的观点认为,在脓毒症期间,促炎反应和免疫抑制可能同时发生,两种反应的强度取决于宿主和病原体(如类型、毒力)等多种因素^[34-35],如何调控机体的免疫反应,维持免疫平衡,将是未来治疗脓毒症相关 ARDS 的重点。

4. 线粒体功能障碍:线粒体功能障碍在脓毒症所致 ARDS 发病机制中的重要性日益受到重视^[36]。线粒体是细胞生存的关键细胞器,参与三磷酸腺苷(ATP)的生成、细胞内钙稳态、体温调节及活性氧物质(ROS)和某些激素的合成等生命过程^[37]。因此,线粒体功能障碍可以引起细胞死亡,释放多种损伤相关分子模式(DAMPs),从而导致组织损伤。

在脓毒症期间,线粒体的各种功能发生改变,包括氧化磷酸化减少、ATP 生成减少、ROS 产生增加、细胞凋亡增加等^[38]。线粒体损伤还会释放多种 DAMPs,进一步增强免疫反应。研究表明,在脓毒症期间,线粒体相关 DAMPs 产生增加,可以通过多种途径作用于内皮细胞和中性粒细胞,增强中性粒细胞对内皮细胞的粘附,增加内皮通透性,导致组织水肿^[39]。此外,血浆中线粒体 DNA(mtDNA)水平与脓毒症导致 ARDS 患者的发病率和死亡率具有显著相关性^[36]。由于脓毒症相关 ARDS 目前缺乏有效的治疗策略,因此,早期评估脓毒症相关 ARDS 患者的发病风险将有利于对患者的诊断及救治。目前靶向 mtDNA 信号的药物已经在

非危重患者中进行了试验,因此线粒体的精准治疗是值得期待的,有必要进一步研究以验证并可能利用线粒体的治疗潜力。

三、治疗

1. 抗感染治疗:如上所述,脓毒症的延迟治疗会增加合并 ARDS 的风险,而抗生素的早期应用可以显著改善患者的死亡率,降低 ARDS 的发生风险。因此,针对感染的管理,拯救脓毒症运动(SSC)2016^[40]建议在脓毒症识别后 1 小时内对所有可能的病原体(包括细菌和潜在的真菌或病毒覆盖)使用广谱静脉注射抗菌剂,并尽快通过病原学诊断明确病原体。另外,抗菌药物的给药方式也影响了脓毒症患者的疾病病程。研究表明,持续输注抗菌药物(CI)比间歇静脉(IB)给药效果更好,在 2016 年一项关于 β -内酰胺类抗生素治疗重症脓毒症患者的研究(BLISS)中,与 IB 组患者相比,CI 组患者具有更高的临床治愈率(56% 比 34%, $P=0.011$)和更高的中位无呼吸机天数(22 天比 14 天, $P<0.043$)。此外,经呼吸道使用抗菌药物也是一种具有争议的治疗方法,虽然最近几项高质量的随机对照试验反对在肺炎患者中系统地使用雾化抗菌药物^[41-42],但其在治疗由多药耐药细菌引起的严重肺部感染方面仍占有一席之地^[43],因此未来需要更多高质量的研究对雾化抗生素的给药方法进行探讨。另外,新兴的给药方法如肺纳米药物^[44]和使用体外雾化导管^[45]的靶向给药方法可以显著提高肺组织的抗生素浓度,这些方法的临床应用也具有良好的前景。

2. 支持治疗:脓毒症诱导 ARDS 的一个主要特征是低氧血症,纠正持续性进行性低氧血症仍是目前治疗的脓毒症所致 ARDS 的重点,目前被广泛应用的成人 ARDS 机械通气策略由美国胸科协会于 2017 年发表,该指南^[46]指出:对于所有 ARDS 患者,强烈建议机械通气时使用小潮气量(4~8 ml/kg 预计体重)和低吸气压(平台压 <30 cmH₂O),而对于重度 ARDS 患者,建议使用俯卧位通气 >12 小时/天。在中度或重度 ARDS 患者中,该指南强烈反对常规使用高频振荡通气,并需要有条件地使用高呼气末正压(PEEP)和肺复张策略。此外,体外膜肺氧合(ECMO)也是一种有效改善 ARDS 患者氧合的体外生命支持疗法,有利于减轻肺部负担,促进肺功能的恢复,然而,ECMO 在重度 ARDS 患者中的应用仍然存在争议。2018 年 EOLIA 研究^[47]纳入 249 例 ARDS 患者发现,对照组与 ECMO 治疗组患者的 60 天死亡率比较差异无统计学意义,并且两组间并发症的发生率比较也无统计学意义。因此,应用 ECMO 治疗脓毒症相关 ARDS 患者的治疗策略及疗效

仍有待进一步研究。

3. 靶向治疗:脓毒症相关 ARDS 与机体的免疫功能紊乱相关,因此,针对脓毒症免疫调节的干预措施是救治脓毒症相关 ARDS 患者的重要措施之一。最初,病原体入侵导致的炎症因子风暴被认为是脓毒症诱导组织损伤的关键因素,因此,一些典型的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 最先被证明会诱发 ARDS,成为最初开发抗脓毒症药物的靶点。然而,抗炎药物如抗 TNF- α 药物、IL-1 受体拮抗剂等,在脓毒症的临床试验中并未取得明显的疗效^[48]。此外,随着临床治疗方案的稳步改进,更多患者可以在最初的炎症和伴随的抗炎反应中存活下来,此时患者长期处于慢性炎症及免疫抑制状态,导致其死亡率上升,但这也促进了免疫刺激治疗策略的发展^[49],如干扰素- γ ^[50]、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子^[51]或抗 PD-1 抗体^[52]等。然而,促炎反应及抗炎反应之间的平衡在不同的患者及病程中并不相同。因此,与抗炎治疗类似,免疫刺激治疗也不一定会对所有患者有利。尽管已经进行了 100 余项脓毒症相关的治疗性临床试验,但目前尚无公认的脓毒症免疫治疗方案。因此,如何调控脓毒症患者的免疫反应,寻找合适的免疫治疗方案仍值得我们进一步研究。

四、小结与展望

病原体入侵导致的脓毒症是诱导患者出现 ARDS 最常见的病因,常伴有高死亡率。肺泡-毛细血管屏障破坏是脓毒症所致 ARDS 的病理生理标志,病原体入侵可以导致上皮及内皮细胞等细胞发生凋亡,破坏肺泡上皮-内皮屏障,导致肺组织损伤及肺水肿。在脓毒症期间,内皮细胞还可以向促炎症、促黏附和促凝血表型转变,导致微血管屏障的破坏,诱发微血管功能障碍。此外,免疫功能紊乱及线粒体功能障碍在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中也起着重要作用。然而,由于 ARDS 患者之间的异质性、临床前模型的局限性以及缺乏可供研究的 ARDS 患者肺组织,开发能有效治疗脓毒症所致 ARDS 的方法仍然十分困难。因此,目前对脓毒症相关 ARDS 患者的治疗主要以抗感染及支持性治疗为主。此外,随着对脓毒症相关 ARDS 发病机制的了解日益加深,一些新的治疗方法如免疫疗法等也逐渐受到重视。

综上所述,脓毒症是诱发 ARDS 的重要原因,提高对脓毒症诱发 ARDS 相关机制的了解,开展临床试验探究脓毒症相关 ARDS 的治疗方法,将有助于减轻脓毒症引起的组织损伤,降低死亡率,为预防和控制脓毒症相关 ARDS 的发生发展提供新的治疗思路。

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] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals [J]. *NCHS Data Brief*, 2011, (62): 1-8.
- [4] Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61(6): 1-51.
- [5] 江伟, 杜斌. 中国脓毒症流行病学现状 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(1): 5-8.
- [6] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [7] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272.
- [8] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(7): 1071-1080.
- [9] Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(2 Pt 1): 293-301.
- [10] Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome [J]. *Am J Surg*, 1982, 144(1): 124-130.
- [11] Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis [J]. *Shock*, 2013, 40(5): 375-381.
- [12] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4): 462-470.
- [13] Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS [J]. *Chest*, 2010, 138(3): 559-567.
- [14] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [15] Zhou H, Wang X, Zhang B. Depression of lncRNA NEAT1 Antagonizes LPS-Evoked Acute Injury and Inflammatory Response in Alveolar Epithelial Cells via HMGB1-RAGE Signaling [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8019467.
- [16] Girardot T, Rimmele T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2): 295-305.
- [17] Hashimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, et al. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 237-243.
- [18] Green DR. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1094-1107.
- [19] Li X, Jamal M, Guo P, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109363.
- [20] Guo R, Li Y, Han M, et al. Emodin attenuates acute lung injury in Cecal-ligation and puncture rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106626.
- [21] Perl M, Chung CS, Lomas-Neira J, et al. Silencing of Fas, but not caspase-8, in lung epithelial cells ameliorates pulmonary apoptosis, inflammation, and neutrophil influx after hemorrhagic shock and sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(6): 1545-1559.
- [22] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(7): 1230-1251.
- [23] Yang L, Zhang Z, Zhuo Y, et al. Resveratrol alleviates sepsis-induced acute lung injury by suppressing inflammation and apoptosis of alveolar macrophage cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 1961-1975.
- [24] Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): e108-e114.
- [25] Joffe J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial Responses in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
- [26] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 678-689.
- [27] Joffe J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial Responses in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
- [28] Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 26.
- [29] Huang X, Hu H, Sun T, et al. Plasma Endothelial Glycocalyx Components as a Potential Biomarker for Predicting the Development of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2020: 885066620949131.
- [30] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [31] Huppert LA, Matthay MA. Alveolar Fluid Clearance in Pathologically Relevant Conditions: In Vitro and In Vivo Models of Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 371.
- [32] Lomas-Neira J, Monaghan SF, Huang X, et al. Novel Role for PD-1; PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3030.
- [33] Xu S, Yang Q, Bai J, et al. Blockade of endothelial, but not epithelial, cell expression of PD-L1 following severe shock attenuates the development of indirect acute lung injury in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(4): L801-L812.
- [34] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 260-268.
- [35] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137.
- [36] Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, et al. Plasma Mitochondrial DNA Levels Are Associated With ARDS in Trauma and Sepsis Patients [J]. *Chest*, 2020, 157(1): 67-76.
- [37] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure [J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 66-72.
- [38] Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5985209.
- [39] Sun S, Sursal T, Adibnia Y, et al. Mitochondrial DAMPs increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59989.
- [40] 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.
- [41] Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial [J]. *Chest*, 2017, 151(6): 1239-1246.
- [42] Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3): 330-340.
- [43] Rello J, Sole-Leonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 629-639.
- [44] Papafilippou L, Claxton A, Dark P, et al. Nanotools for Sepsis Diagnosis and Treatment [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(1): e2001378.
- [45] Selting K, Waldrep JC, Reinero C, et al. Feasibility and safety of targeted cisplatin delivery to a select lung lobe in dogs via the AeroProbe intracorporeal nebulization catheter [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2008, 21(3): 255-268.
- [46] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1253-1263.
- [47] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975.
- [48] Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 195-203.
- [49] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 23-31.
- [50] Leentjens J, Kox M, Koch RM, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9): 838-845.
- [51] Meisel C, Scheffold JC, Pischowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(7): 640-648.
- [52] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1360-1371.

(收稿日期: 2021-07-18)

(本文编辑: 余晓曼)