



不同液体复苏策略对脓毒症患儿肠道菌群及预后的影响

史海燕, 徐梅先, 耿文锦, 岳燕科, 许笑雷, 郭莎, 刘岩

引用本文:

史海燕,徐梅先,耿文锦,岳燕科,许笑雷,郭莎,刘岩. 不同液体复苏策略对脓毒症患儿肠道菌群及预后的影响[J]. 蚌埠医科大学学报, 2024, 49(11): 1467–1471.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.11.013>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

IL-6、TNF- α 与APACHE II 评分判断ICU老年重症感染病人预后的价值

Prognostic value of the levels of IL-6 and TNF- α , and APACHE II score in elderly patients with severe infection in ICU

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1048–1050 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.015>

早期超声引导腹腔穿刺引流对重症急性胰腺炎病人肠道细菌移位及细胞因子的影响

Effect of early ultrasound-guided abdominal puncture and drainage on intestinal bacterial translocation and cytokines in patients with severe acute pancreatitis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(7): 893–896 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.07.013>

不同液体限制性复苏对创伤失血性休克病人外周血Th17和Treg细胞比例的影响

Effects of different fluid-restricted resuscitation on the expression of Th17, Treg cells and related cytokines in peripheral blood of patients with traumatic hemorrhagic shock and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(3): 291–295 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.003>

醋酸钠林格液复苏联合乳酸菌对创伤失血性休克大鼠肠黏膜屏障的保护作用

Protective effect of sodium acetate Ringer's solution resuscitation combined with lactic acid bacteria on the intestinal mucosal barrier of rats with traumatic hemorrhagic shock

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 708–712 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.002>

碳酸氢钠林格液限制性复苏对创伤失血性休克内环境的影响

Effect of limited resuscitation with sodium bicarbonate Ringer's solution on the internal environment of traumatic hemorrhagic shock

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 447–450 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.007>

不同液体复苏策略对脓毒症患者肠道菌群及预后的影响

史海燕,徐梅先,耿文锦,岳燕科,许笑雷,郭莎,刘岩

(河北省儿童医院重症医学一科,河北石家庄 050000)

[摘要]目的:探讨平衡盐溶液与 0.9% 氯化钠溶液复苏策略对脓毒症患者肠道菌群及预后的影响。方法:选择 2020 年 1 月至 2022 年 2 月 PICU 的 47 例脓毒症患者,随机分为 A 组 22 例和 B 组 25 例,A 组接受标准治疗加 0.9% 氯化钠溶液复苏,B 组接受标准治疗加乳酸林格溶液复苏。收集并比较氧合指数、血清肌酐、尿素、乳酸、炎症细胞因子[白细胞介素(IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)- α]、儿童死亡风险(PRISM)Ⅲ评分和 28 d 死亡率。通过 16S rDNA 测序分析肠道微生物群的组成。结果:2 组患儿 28 d 死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 0 h 相比,A 组患儿液体复苏 72 h 时 IL-6 和 PRISM Ⅲ降低($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),其他指标变化均无统计学意义($P > 0.05$);B 组患儿 8 项指标均有不同程度的改善($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且 B 组改善程度高于 A 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。此外,治疗 72 h 后,B 组患儿血清肌酐、血尿素、IL-6、IL-10、TNF- α 浓度低于 A 组($P < 0.05$)。主坐标分析揭示了 2 组样本的显著不同聚类;按 LDA 评分排序物种:A 组依次为梭菌目、梭菌属、厚壁菌门、瘤胃球菌科和粪杆菌,B 组依次为拟杆菌门、拟杆菌目和厚壁菌门。结论:平衡盐溶液是脓毒症儿童有效的液体复苏策略,其可能通过改变患儿胃肠道内的细菌生态学发挥作用。

[关键词] 脓毒症;平衡盐溶液;0.9% 氯化钠溶液;液体复苏;儿童;肠道菌群

[中图分类号] R 631.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.11.013

Effect of different fluid resuscitation strategies on the intestinal flora and prognosis in children with sepsis

SHI Haiyan, XU Meixian, GENG Wenjin, YUE Yanke, XU Xiaolei, GUO Sha, LIU Yan

(Department of Critical Care Medicine, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of balanced salt solution and normal saline resuscitation strategies on the intestinal flora and prognosis of children with sepsis. **Methods:** A total of 47 children with sepsis from the PICU to February 2022 were randomly divided into the group A (22 cases) and group B (25 cases). The group A were treated with standard treatment combined with 0.9% sodium chloride fluid resuscitation, while the group B were treated with standard treatment combined with lactated Ringer's solution resuscitation. The oxygenation index, serum creatinine, urea, lactate, inflammatory cytokines (IL-6, IL-10 and TNF- α), child mortality risk Ⅲ (PRISM Ⅲ) score and 28-day mortality were compared between two groups. The composition of gut microbiota was analyzed by 16S rDNA sequencing. **Results:** There was no statistical significance in the 28-day mortality between two groups ($P > 0.05$). Compared with 0 h, the IL-6 and PRISM Ⅲ in group A decreased after 72 h of fluid resuscitation ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), and there was no statistical significance in other indexes ($P > 0.05$). The 8 indexes in the group B were improved to varying degrees ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and the improvement degree of which in the group B was higher than that in group A ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). After 72 h of treatment, the serum creatinine, blood urea, IL-6, IL-10 and TNF- α concentrations in the group B were lower than those in group A ($P < 0.05$). The results of principal coordinate analysis revealed significantly different clusters of two groups. According to the LDA score, the species in the group A were Clostridium, Clostridium, Firmicutes, Ruminococcaceae and Faecalis, and the species in the group B were Bacteroidetes, Bacteroidetes and Firmicutes, respectively. **Conclusions:** Balanced salt is an effective fluid resuscitation strategy in children with sepsis, which may play a role by altering the bacterial ecology in the children's gastrointestinal tract.

[Key words] sepsis; balanced salt; normal saline; fluid resuscitation; children; gut flora

初始液体复苏是脓毒症患儿的基本管理。静脉输液用于增加血管内容量,从而增加氧气输送^[1]。

然而,关于等渗晶体的类型没有明确的共识。0.9% 氯化钠溶液(normal saline, NS)是一种富含氯化物

[收稿日期] 2022-08-18 [修回日期] 2023-05-04

[基金项目] 河北省医学科学研究课题(20190846)

[作者简介] 史海燕(1982-),女,主治医师。

[通信作者] 徐梅先,主任医师. E-mail: mahm9981@163.com

的液体,可改变酸碱平衡并降低强离子差,而平衡盐溶液(balanced salt,BS)包括乳酸林格或醋酸林格的强离子差与血浆相似^[2]。在重症成人中,BS和NS的急性肾损伤结局和死亡率没有差异^[3]。而在小儿休克中,比较NS和BS之间临床结果的数据有限。为了确定一种相对安全的液体作为初始复苏液,本研究比较NS和BS两种流体复苏方案对小儿脓毒症患儿预后的影响。此外,最近研究^[4]表明,不同液体复苏策略会对肠道微生物组成产生影响。在脓毒症期间,肠道通常被单一细菌属所侵占,包括几种致病性和抗生素抗性物种,如梭菌属和肠球菌属^[5]。因此,本研究也将进一步考察不同流体复苏方案对脓毒症患儿的肠道菌群影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2022年2月我院PICU住院的脓毒症患儿47例。入组标准:(1)年龄 ≤ 18 岁;(2)危重病需入住ICU;(3)脓毒症诊断符合《脓毒症和脓毒性休克第三次肠道共识定义(Sepsis-3)》的标准^[6];(4)获得知情同意。排除标准:(1)脓毒症诊断后72h内未抽取粪便样本。患儿被随机分配接受标准治疗加0.9%氯化钠溶液复苏(A组)和标准治疗加乳酸林格溶液复苏(B组)。本研究使用随机区组设计进行分组:每4例患儿中,2例被分配到A组,2例被随机分配到B组。研究方案经我院伦理委员会批准同意(批件号:伦审2019-055)。

1.2 液体复苏方案

使用留置针和带有Y型连接器的精密输液。应用TMMU协议计算晶体/胶体/水的总体积。患儿在15min内接受20mL/kg静脉溶液等渗晶体液,至少2~3次,按照治疗医师的规定:0.9%氯化钠注射液(A组)与乳酸林格溶液(B组)。关于频率、初始液体复苏总量和维持液体类型的决定由主治医师决定。遵循《拯救脓毒症运动:脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南(2016版)》,给予正性肌力药和血管加压药,并进行支持治疗,如机械通气、抗菌药物、营养、肾脏替代治疗等。

1.3 结局指标

主要终点是随机分组后28d内因任何原因死亡。次要终点包括治疗后细胞因子[白细胞介素(IL)-6、IL-10和肿瘤坏死因子(TNF)- α]水平、氧合指数、乳酸、血清肌酐、尿素和儿童死亡风险

(PRISM)Ⅲ评分。

1.4 数据收集和测量

在治疗前和治疗后24h、48h和72h,记录我们氧合指数、动脉血乳酸浓度、血清肌酐和尿素浓度以及血清炎性细胞因子浓度(IL-6、IL-10和TNF- α)。记录2组死亡率及治疗前后的PRISMⅢ评分。通过人Th1/Th2细胞因子试剂盒Ⅱ(美国BD Biosciences公司)测定血清IL-6、IL-10和TNF- α 水平。

1.5 样本采集和DNA提取

从所有招募的受试者收集新鲜粪便样本并储存在-80℃直至进一步处理。对于16S rDNA测序,使用QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit(德国Qiagen公司)根据制造商的方案从每个粪便样本中提取基因组DNA。使用1%琼脂糖凝胶电泳评估每个粪便样本中基因组DNA的完整性和大小。DNA在测序前储存在-80℃。

1.6 16S rDNA扩增和测序

粪便样本中肠道微生物组的组成通过16S rDNA测序确定。通过用引物515F(5'-GTG CCA GCM GCC GCG GTA A-3')和806R(5'-GGA CTA HVG GGT WTC TAA T-3')扩增,为每个样品独立生成细菌16S rDNA基因文库。PCR条件包括95℃初始变性5min、98℃变性20s、58℃退火30s、72℃延伸30s、20个循环和最终在72℃下延伸5min。PCR扩增使用50 μ L反应体系,包括使用10pmol正向和反向引物和100ng模板。使用1.5%琼脂糖凝胶电泳分析扩增子,并使用QIAquick Gel Extraction Kit(德国QIAGEN公司)纯化具有所需大小的产物。产品提交北京基因组研究所二代测序实验室,在Illumina HiSeq 2500平台上进行250bp双端测序。

1.7 16S rDNA的数据分析

使用QIIME(Quantitative Insights Into Microbial Ecology,1.9.1版)软件处理分析原始测序数据。每个单独样本的正向和反向读数都经过多路分解、连接和质量过滤。在3bp滑动窗口内平均质量得分 < 20 的任何站点都会截断读数,并且丢弃短于原始读数75%的截断读数。去除引物序列中包含不明确字符或包含多于两个核苷酸错配的序列。将具有至少97%相似性的序列聚集在一起,每个簇的代表性序列用于从Greengenes数据库中识别细菌分类群。包含少于2个序列或总体相对丰度 < 0.00005 的OTU被排除在进一步分析之外。QIIME用于计

算 α 多样性。线性判别分析 (LDA) 效应大小 (LEfSe) 用于识别不同的标记, Wilcoxon 秩和检验采用 $\alpha=0.05$, LDA 分析的 log 值设置为 <2.0 。

1.8 统计学方法

采用方差分析、 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组患儿一般资料比较

2 组患儿性别、年龄和体质量差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 1)。2 组患儿的基础疾病见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较 [n ; 百分率 (%)]

分组	n	男性	年龄/岁	体质量/kg	感染源						
					肺炎	脑炎	肠炎	肾脏疾病	蜂窝织炎	腹膜炎	心内膜炎
A 组	22	12 (54.5)	2.6 ± 2.0	13.5 ± 11.0	15	2	3	1	1	0	0
B 组	25	14 (56.0)	3.1 ± 2.2	16.3 ± 15.3	13	4	2	2	2	1	1
χ^2	—	0.01	0.74*	1.24*	—						
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	N/A						

* 示 t 值

表 2 2 组患儿次要结局指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	时间	氧合指数	乳酸/(mmol/L)	肌酐/(mmol/L)	尿素/(mmol/L)	IL-6/(ng/L)	IL-10/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)	PRISM III/分
A 组									
	0 h	232.0 ± 130.6	3.6 ± 1.9	156.7 ± 52.0	8.2 ± 5.0	146.5 ± 123.5	99.9 ± 118.9	8.4 ± 8.3	19.7 ± 2.1
	24 h	260.5 ± 130.6	3.4 ± 1.3	194.3 ± 95.9	10.5 ± 6.4	130.6 ± 128.8*	134.2 ± 107.0	8.8 ± 9.0	—
	48 h	277.2 ± 112.5	3.7 ± 1.5	165.7 ± 85.3	10.0 ± 6.7	120.1 ± 101.9 Δ	85.7 ± 34.2	7.9 ± 6.5	—
	72 h	316.7 ± 142.2	2.8 ± 1.3	151.0 ± 71.0	9.4 ± 7.6	128.0 ± 118.4 $\#$	74.2 ± 48.8	7.2 ± 3.8	14.8 ± 1.4
	F	1.64	1.55	1.34	0.52	4.18	2.04	0.43	9.11
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.01
	$MS_{组内}$	16 747.453	2.310	6 054.475	41.403	14 060.965	7 284.3225	31.526	—
B 组									
	0 h	258.5 ± 114.3	3.4 ± 1.8	176.2 ± 83.2	7.9 ± 5.5	129.3 ± 110.1	76.2 ± 84.5	7.3 ± 7.1	20.3 ± 1.7
	24 h	294.9 ± 108.41	3.1 ± 1.2	144.3 ± 72.1	7.4 ± 4.4	118.7 ± 99.0	109.3 ± 96.9	5.4 ± 4.3*	—
	48 h	346.9 ± 119.1** $\Delta\Delta$	2.2 ± 1.6* Δ	100.1 ± 65.3** Δ	5.7 ± 4.6*	79.1 ± 83.1*	56.5 ± 45.4 Δ	5.1 ± 5.0*	—
	72 h	406.9 ± 103.0** $\Delta\Delta\Delta\#$	1.3 ± 1.0** $\Delta\Delta\#$	86.9 ± 28.4** $\Delta\Delta\#$	4.6 ± 4.0** Δ	51.2 ± 33.8** $\Delta\#$	16.3 ± 31.9* $\Delta\#$	3.1 ± 3.4** Δ	11.2 ± 2.0
	F	7.39	10.92	9.79	2.7	4.35	7.7	2.8	17.33
	P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01
	$MS_{组内}$	12 402.215	2.060	4 297.825	21.693	7 492.765	4 902.158	26.365	—

q 检验:与 0 h 比较 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 24 h 比较 $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与 48 h 比较 $\# P<0.05$, $\#\# P<0.01$;与 A 组比较 $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2.3 16S rDNA 测序肠道微生物群

α 多样性分析指数包括反映单个样本内物种多样性的 Chao1、Shannon 和 Simpson。A 组 Chao1、Shannon 和 Simpson 指数分别为 139.2、4.2 和 0.9, B 组分别为 126.2、3.9 和 0.8。2 组间 α 多样性指数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。为了可视化和比较来自不同组的微生物组,使用主坐标分析 (PCoA)

2.2 2 组结局比较

A 组 22 例患儿中,死亡 9 例,离开 PICU 13 例。B 组 25 例患儿中,死亡 5 例,离开 PICU 20 例。A 组患儿 28 d 死亡率 (40.91%),与 B 组的 20.00% 比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.45, P>0.05$)。

与 0 h 相比, A 组患儿液体复苏 72 h 时 IL-6 和 PRISM III 降低 ($P<0.05$ 和 $P<0.01$),其他指标变化均无统计学意义 ($P>0.05$); B 组患儿 8 项指标均有不同程度的改善 ($P<0.05 \sim P<0.01$)。此外,治疗 72 h 后, B 组患儿血清肌酐、血尿素、IL-6、IL-10、TNF- α 浓度明显低于 A 组 ($P<0.05$) (见表 2)。

显示样本之间的距离。PCoA 揭示了 2 组样本的显著不同聚类, 2 组的物种组成存在显著变化 (见图 1A)。随后,使用 LDA EffectSize (LEfSe) 算法来识别在每个组中差异表示的特定分类群。2 组显著差异的物种如图 1B 所示。按 LDA 评分排序物种: A 组依次为梭菌目、梭菌属、厚壁菌门、瘤胃球菌科和粪杆菌, B 组依次为拟杆菌门、拟杆菌目和厚壁

菌门。

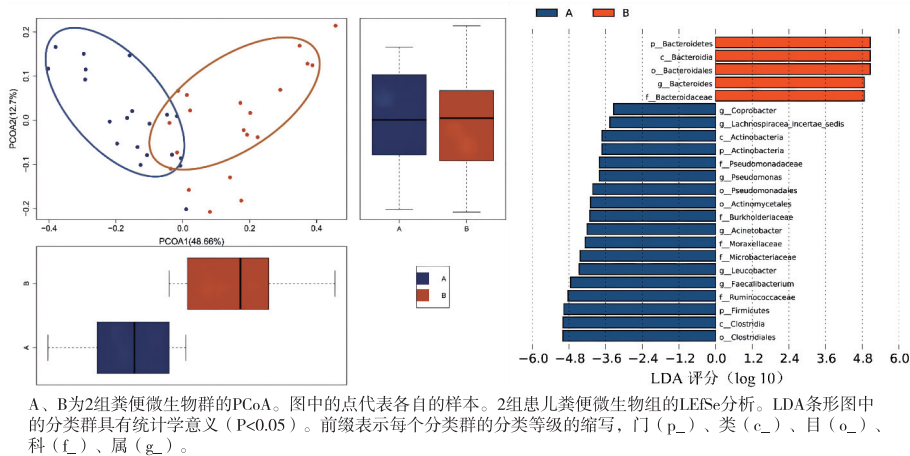


图1 通过16S rDNA测序分析肠道微生物群

3 讨论

脓毒症一直是重症监护医学的一个挑战。严重脓毒症的主要病理生理学是大量炎症介质的“瀑布状”释放, 导致SIRS和多器官功能障碍综合征^[7]。初始液体复苏是小儿感染性休克的基础治疗。一项荟萃分析回顾了成人重症患儿不同液体复苏的有效性; 结果显示, 平衡盐溶液和0.9%氯化钠溶液的死亡率结果无显著差异($OR = 0.91, 95\% CI: 0.79 \sim 1.05$)^[8]。最近一项针对儿童严重脓毒症的大型队列研究显示, 与仅使用NS相比, 仅使用BS长达72 h与提高生存率相关; 然而, 与仅接受24 h BS和NS的患儿相比, 死亡率和急性肾损伤的发生率没有差异^[9]。在本研究中, B组第28 d死亡率低于A组, 但差异无统计学意义。最近在50例脓毒症儿童中进行的开放标签使用随机对照试验显示, 乳酸林格氏液和NS在死亡率和不良事件方面没有差异^[10]。由于年龄分布和疾病的严重程度, 脓毒症平衡盐溶液和0.9%氯化钠溶液复苏的临床研究显示了不同的结果, 表明平衡盐溶液复苏可能在选定人群中受益。

先前已有研究提出通过BS复苏增加可溶性细胞因子清除率的可能性^[11]。本研究中, 治疗72 h后, 与A组相比, B组循环TNF- α 、IL-6、IL-10水平显著下降, 表明BS复苏有效抑制了循环炎症细胞因子产生。本研究评估的血清细胞因子水平略低于最近报道的脓毒症患儿细胞因子水平^[12]。我们认为, 检测方法和患儿状况的差异是造成这种差异的主要原因。本研究表明, B组患儿血清肌酐和血尿素浓度呈逐渐下降趋势。但A组和B组治疗前后血清肌酐和血尿素浓度无显著差异。对于脓毒症患

儿, 早期液体复苏可以快速有效地清除代谢物, 如肌酐和尿素。在脓毒症中, 血清乳酸浓度升高反映了组织灌注不足和供氧不足, 这可以预测疾病的预后。乳酸浓度升高是导致器官功能障碍综合征死亡的关键。乳酸浓度越高, 疾病越严重。先前研究发现, 脓毒症早期乳酸水平可作为评估脓毒症预后的指标^[13]。本研究中, B组乳酸浓度在48 h时显著降低, 72 h恢复正常浓度, 而A组72 h乳酸浓度较治疗前明显下降。这些发现表明, BS加速了血液乳酸的清除, 并且由于乳酸的减少而改善了血液的pH值, 从而改善了患儿的体内微循环和血管活性药物的效率。

近年来, 肠道微生物群已成为医学研究中非常感兴趣的话题^[14]。在这项研究中, 我们通过16S rDNA测序分析了2组患儿的肠道微生物群组成, 并发现不同液体复苏策略后肠道微生物群的组成发生了显著变化。 α 多样性指数反映了单个样本内的物种丰富度和多样性, 2组间 α 多样性指数无显著差异, 表明2组患儿肠道菌群的多样性和丰富度相似。值得注意的是, B组与A组患儿肠道菌群的组成存在显著差异。细菌在门水平上, 超过90%的肠道微生物群属于厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门^[15]。我们发现B组在BS处理后拟杆菌门的丰度比显著增加, 而厚壁科和放线菌的丰度明显降低。然而, 脓毒症BS和0.9%氯化钠溶液复苏如何改变的肠道细菌需要进一步研究。

在脓毒症患儿中, BS复苏可有效抑制炎症介质, 减轻脓毒症患儿过度炎症, 改善组织代谢, 稳定体内微循环。这个过程改善了脓毒症儿童的预后。BS复苏可能通过改变患儿胃肠道内的细菌生态学发挥作用。然而, 本研究结果是初步数据, 应通过进

一步研究说明其中机制。

[参 考 文 献]

- [1] 张学鹏, 吉毅, 陈思源. 拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南解读[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 305.
- [2] 闫虹江, 韩继斌, 李原媛, 等. 比较平衡盐溶液与生理盐水对脓症患者急性肾损伤的影响[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(9): 805.
- [3] BROWN RM, WANG L, COSTON TD, *et al.* Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(12): 1487.
- [4] MCINTYRE MK, WINKLER CJ, GÓMEZ BI, *et al.* The effect of burn resuscitation volumes on the gut microbiome in a swine model[J]. *Shock*, 2020, 54(3): 368.
- [5] ADELMAN MW, WOODWORTH MH, LANGELIER C, *et al.* The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 278.
- [6] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, *et al.* Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75.
- [7] 章韵, 郑霞. 脓症患者肠道的病理生理学改变[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 584.
- [8] LIU C, LU G, WANG D, *et al.* Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(11): 2072.
- [9] EMRATH ET, FORTENBERRY JD, TRAVERS C, *et al.* Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(7): 1177.
- [10] BALAMUTH F, KITTICK M, MCBRIDE P, *et al.* Pragmatic pediatric trial of balanced versus normal saline fluid in sepsis: the PR o MPT BOLUS randomized controlled trial pilot feasibility study[J]. *Acad Emerg Med*, 2019, 26(12): 1346.
- [11] HAMMOND NE, ZAMPIERI F G, DI TANNA GL, *et al.* Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—a systematic review with meta-analysis[J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(2): EVIDoa2100010.
- [12] BERAN A, ALTOROK N, SROUR O, *et al.* Balanced Crystalloids versus normal saline in adults with sepsis: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1971.
- [13] 翁云丰. 降钙素原、乳酸、D-二聚体水平与脓毒血症患儿病情的关系研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(7): 37.
- [14] TOURELLE KM, BOUTIN S, WEIGAND MA, *et al.* Sepsis and the human microbiome. Just another kind of organ failure? A review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 4831.
- [15] DU B, SHEN N, TAO Y, *et al.* Analysis of gut microbiota alteration and application as an auxiliary prognostic marker for sepsis in children: a pilot study[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(6): 1647.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1466 页)

- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242.
- [7] SALAFFI F, DI CARLO M, CAROTTI M, *et al.* The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(10): 1911.
- [8] 石秀芳, 吕礼应, 张玉慧, 等. 类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D 和白蛋白/纤维蛋白原比值的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 186.
- [9] LIN YJ, ANZAGHE M, SCHÜLKE S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [10] BEHROUZI R, BARR CE, CROSBIE EJ. HE4 as a biomarker for endometrial cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4764.
- [11] ZHAN Y, CHEN J, WU J, *et al.* Human epididymis protein 4 aggravates airway inflammation and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 120.
- [12] CHEN J, SUN F, BAO H, *et al.* Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease activity and systemic involvements in primary Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 1.
- [13] LIN T, XU S, WANG Y, *et al.* Human epididymis protein 4 as a new diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(11): 2167.
- [14] JAMES NE, EMERSON JB, BORGSTADT AD, *et al.* The biomarker HE4 (WFDC2) promotes a pro-angiogenic and immunosuppressive tumor microenvironment via regulation of STAT3 target genes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8558.
- [15] GAO X, CHEN D, HU X, *et al.* PLA1A participates in the antiviral innate immune response by facilitating the recruitment of TANK-binding kinase 1 to mitochondria[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(4): 315.
- [16] NAKAWATARI K, KURANO M, ARAKI O, *et al.* Elevated phosphatidylserine-specific phospholipase A1 level in hyperthyroidism[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503(1): 99.
- [17] SAWADA T, KURANO M, SHIRAI H, *et al.* Serum phosphatidylserine-specific phospholipase A1 as a novel biomarker for monitoring systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(11): 2059.
- [18] 庞杰, 李瑞娟, 张宗芳, 等. SLE 患者血清 miR-202-3p、PS-PLA1 水平与疾病活动度和细胞免疫功能的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(13): 40.
- [19] 陈庆花, 杨永红, 汪根娥, 等. 早期 RA 患者血清炎症指标与临床特征、转归的相关性研究[J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 485.
- [20] 周颖, 邢嘉翌. 血清抗 CCP 抗体、IgG-RF 检测在 RA 合并 IPF 患者中的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 243.

(本文编辑 赵素容)