

血清乳酸脱氢酶与脓毒症早期病死率的相关性^{*}

南通大学附属丹阳医院 张小军^{*} 蔡俊丹 吴云 颜汉文 王坚, 丹阳 212300

摘要 目的:探讨血清乳酸脱氢酶(LDH)与脓毒症早期病死率的相关性。方法:选取脓毒症患者 216 例,收集患者入院 24h 内的急性生理与慢性健康评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、血清 LDH、血乳酸、氧合指数、血肌酐、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等相关指标及 28d 的生存结局。依据血清 LDH 水平的不同分为 3 组:LDH 正常组(LDH < 225 U/L, N-LDH 组), LDH 轻度升高组(225 U/L ≤ LDH < 300 U/L, L-LDH 组), LDH 高度升高组(LDH ≥ 300 U/L, H-LDH 组), 比较 3 组患者 28 d 病死率。依据患者临床结局的不同,将患者分为生存组和死亡组,比较 2 组患者血清 LDH 水平。根据患者是否存在脓毒症休克,将患者分为休克组与非休克组,比较 2 组患者血清 LDH 水平。将血清 LDH 与血乳酸、PCT、CRP 等其他生化指标进行相关性分析;采用多变量 Cox 比例风险回归模型探讨相关变量对脓毒症患者生存结局的预测作用。结果:28 d 病死率比较, H-LDH 组死亡 31 例(37.3%), L-LDH 组死亡 23 例(27.1%), N-LDH 组死亡 7 例(14.6%), H-LDH 组病死率明显高于 L-LDH 组和 N-LDH 组,且 L-LDH 组高于 N-LDH 组(均 $P < 0.05$)。生存组患者血清 LDH 水平明显低于死亡组($P < 0.05$);休克组血清 LDH 水平也明显高于非休克脓毒症患者($P < 0.05$);血清 LDH 与血乳酸、CRP、PCT 及血肌酐呈明显的正相关(均 $P < 0.05$), 而血清 LDH 与氧合指数呈显著的负相关($P < 0.05$)。Cox 比例风险回归显示,血清 LDH 同乳酸、PCT 和 SOFA 评分可作为脓毒症 28 d 病死率的独立预测因子,血清 LDH 能够有效预测脓毒症患者早期病死率。结论:脓毒症患者血清 LDH 水平可一定程度反应患者能量代谢状态,可作为脓毒症患者休克判定的参考指标和早期病死率的有效预测指标。

关键词 血清乳酸脱氢酶; 脓毒症; 糖酵解; 病死率

中图分类号 R731 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200511

Correlation between serum lactate dehydrogenase and early mortality of sepsis ZHANG Xiao-jun^{*}, CAI Jun-dan, WU Yun, YAN Han-wen, WANG Jian. Danyang Hospital, Nantong University, Danyang 212300, China

Abstract Objective: To explore the correlation between serum lactate dehydrogenase (LDH) and early mortality of sepsis. Methods: A total of 216 patients with sepsis admitted to the hospital were selected. APACHE II score, SOFA score, serum LDH, blood lactate, oxygenation index, serum creatinine, CRP, PCT and other related indicators in 24 h of admission and the survival outcome of 28 days were collected. According to the level of LDH, the patients were divided into three groups: normal LDH group (LDH < 225 U/L, N-LDH), low LDH elevation group (225 U/L ≤ LDH < 300 U/L, L-LDH), high LDH elevation group (LDH ≥ 300 U/L, H-LDH), and the 28-day mortality of the 3 groups was compared. At the same time, the difference of LDH between the deaths and the survivors was analyzed and compared. The patients were divided into shock group and non-shock group according to the presence or absence of septic shock, and the difference of serum LDH between the two groups was analyzed and compared. In addition, the correlation between serum LDH and other biochemical indexes such as blood lactate, PCT, CRP was analyzed, and the multivariate Cox proportional hazard regression model was used to explore the predictive effect of related variables on the survival outcome of sepsis patients. Results: The 28-day mortality comparison showed that 31 cases (37.3%) died in H-LDH group, 23 cases (27.1%) died in L-LDH group, and 7 cases (14.6%) died in N-LDH group. The mortality in H-LDH group was significantly higher than that in other two groups, and that in L-LDH group was significantly higher than that in N-LDH group (all $P < 0.05$). The serum LDH level in the survival group was significantly lower than that in the death group ($P < 0.05$), and the LDH level in the shock group was significantly higher than that in the non-shock sepsis group ($P < 0.05$). LDH was positively correlated with serum lactate, CRP, PCT and creatinine ($P < 0.05$), while LDH was negatively correlated with oxygenation index ($P < 0.05$). Cox proportional hazard regression showed that LDH, lactate, PCT and SOFA scores were independent predictors of 28-day mortality in sepsis patients, and LDH could effectively predict early mortality in sepsis patients. Conclusion: Serum LDH levels in sepsis patients can reflect energy metabolism to some extent, and could be used as a reference index for judging shock, and it is also an effective predictor of early mortality in sepsis.

Key words Lactate dehydrogenase; Sepsis; Aerobic glycolysis; Mortality

^{*}基金项目:江苏省卫生计生委 2017 年医学科研课题面上课题(No:H201758)

^{*}通信作者:张小军, E-mail: zwjzj100@163.com

脓毒症是感染导致死亡的首要因素,也是急危重症领域所面临的一大难题^[1~3]。目前对脓毒症认识已经变为机体对感染刺激的综合反应^[4]。有研究发现,即使在氧气充足的环境下,免疫细胞也会发生糖代谢重编程,糖酵解供能方式大大增加,而这种改变与脓毒症患者病情进展密切相关^[5~7]。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在糖酵解丙酮酸转化为乳酸的过程中,起关键作用^[7]。本研究回顾性分析脓毒症患者血清LDH水平与脓毒症早期病死率的关系。

资料与方法

一般资料 选取2014年5月~2018年5月入住南通大学附属丹阳医院急诊科、ICU的脓毒症患者216例(男115,女101),年龄21~85岁,平均 (54.6 ± 11.3) 岁。纳入标准:①符合脓毒症(Sepsis 3.0)诊断标准^[1],即患者存在感染,且序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分 ≥ 2 分;②年龄 > 18 岁且 < 90 岁。排除标准:①入院24 h内死亡或自动出院患者;②临床资料不全;③同时患有心肌梗死、急性肝炎、恶性肿瘤等可引起血清LDH水平升高的疾病。

方法 收集患者性别、年龄等临床资料,包括入院后24 h内的急性生理与慢性健康评估(acute disease physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分、SOFA评分、血液动力学参数、合并症、并发症、感染部位、致病菌;血清LDH(全自动生化分析仪)、血乳酸、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、血肌酐、B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等生化指标,以及患者28 d生存情况。

依据血清LDH水平的不同将患者分为3组:LDH正常组($\text{LDH} < 225 \text{ U/L}$, N-LDH组)48例,LDH轻度升高组($225 \text{ U/L} \leq \text{LDH} < 300 \text{ U/L}$, L-LDH组)85例,LDH高度升高组($\text{LDH} \geq 300 \text{ U/L}$, H-LDH组)83例,比较3组患者28 d病死率的差异。依据患者临床结局的不同,将患者分为生存组和死亡组,比较2组患者血清LDH水平。依据患者是否存在脓毒症休克,将患者分为休克组与非休克组,比较2组患者血清LDH水平。脓毒性休克的诊断参照脓毒症3.0诊断标准^[1],即在脓毒症的基础上,患者出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 $\geq 65 \text{ mmHg}$ 以及血乳酸浓度

$> 2 \text{ mmol/L}$ 。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两样本间统计分析采用两独立样本 t 检验,多样本间统计分析采用单因素方差分析(One-Way ANOVA);计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法绘制不同血清LDH水平3组间患者的生存曲线,采用log-rank法比较3组患者28 d的病死率;采用Spearman相关性分析,判断血清LDH水平与血乳酸、氧合指数、血肌酐、BNP、WBC、PCT、CRP等生化指标相关性;采用多变量Cox比例风险回归模型探讨相关变量对脓毒症患者生存结局的预测作用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床资料 216例脓毒症患者中,脓毒症休克58例(26.9%),28 d死亡61例(28.2%)。入院24 h内平均APACHE II评分 (19.21 ± 3.83) 分,SOFA评分 (12.72 ± 2.31) 分,血清LDH $(326.23 \pm 57.86) \text{ U/L}$,乳酸 $(3.43 \pm 0.51) \text{ mmol/L}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ $(325.26 \pm 37.29) \text{ mmHg}$, WBC $(15.26 \pm 5.34) \times 10^9/\text{L}$, CRP $(54.32 \pm 12.38) \text{ mg/L}$, PCT $(4.10 \pm 0.54) \text{ mmol/L}$, 血肌酐 $(168.27 \pm 24.28) \mu\text{mol/L}$, BNP $(486.38 \pm 44.28) \text{ pg/mL}$ 。感染部位:肺部感染81例,消化系统感染52例,皮肤软组织感染28例,泌尿系统感染21例,其他部位感染18例,多部位感染16例。

不同血清LDH水平的组间临床资料比较 3组间患者年龄、性别比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。H-LDH组患者APACHE II评分、SOFA评分及血清LDH、乳酸、CRP、PCT及肌酐水平明显高于L-LDH组和N-LDH组,且L-LDH组高于N-LDH组(均 $P < 0.05$)。H-LDH组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显低于L-LDH组和N-LDH组,且L-LDH组明显低于N-LDH组(均 $P < 0.05$)。3组间血WBC、BNP的水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。H-LDH组28 d病死率明显高于L-LDH组和N-LDH组,且L-LDH组明显高于N-LDH组(均 $P < 0.05$),见表1。Kaplan-Meier生存分析显示:H-LDH组28 d病死率明显高于L-LDH组和N-LDH组,且L-LDH组明显高于N-LDH组($P < 0.05$),见图1。

生存组与死亡组临床资料比较 依据患者生存情况,将患者分为生存组与死亡组,2组间性别构成差异无统计学意义($P > 0.05$)。死亡组患者年龄、APACHE II和SOFA评分、血清LDH、乳酸、CRP、

表 1 3 个不同血清 LDH 水平组间临床资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	LDH (U/L)
		男	女				
N-LDH 组	48	26	22	55.3 ± 11.81	14.78 ± 4.17 ^{**}	8.02 ± 2.67 ^{**}	160.86 ± 26.77 ^{**}
L-LDH 组	85	48	37	53.8 ± 12.62	19.32 ± 3.89 [*]	11.63 ± 2.26 [*]	287.52 ± 42.37 [*]
H-LDH 组	83	41	42	56.1 ± 10.28	23.86 ± 3.21	14.05 ± 2.45	382.38 ± 39.66
组别	例	乳酸 (mmol/L)		PaO ₂ /FiO ₂	WBC (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	
N-LDH 组	48	2.01 ± 0.41 ^{**}		349.23 ± 39.51 ^{**}	14.92 ± 5.46	43.28 ± 11.37 ^{**}	
L-LDH 组	85	3.19 ± 0.71 [*]		306.28 ± 40.03 [*]	15.63 ± 4.68	52.38 ± 15.09 [*]	
H-LDH 组	83	4.21 ± 0.52		275.39 ± 37.88	15.02 ± 5.29	64.45 ± 12.76	
组别	例	PCT (mmol/L)		血肌酐 (mmol/L)	BNP (pg/mL)	病死率 [例 (%)]	
N-LDH 组	48	3.31 ± 0.33 ^{**}		102.28 ± 20.88 ^{**}	471.25 ± 46.16	7 (14.6) ^{**}	
L-LDH 组	85	4.52 ± 0.76 [*]		156.37 ± 25.14 [*]	482.34 ± 47.72	23 (27.1) [*]	
H-LDH 组	83	6.29 ± 0.52		207.69 ± 25.04	501.33 ± 42.04	31 (37.3)	

注:与 H-LDH 组比较,^{*} $P < 0.05$;与 L-LDH 组比较,[#] $P < 0.05$

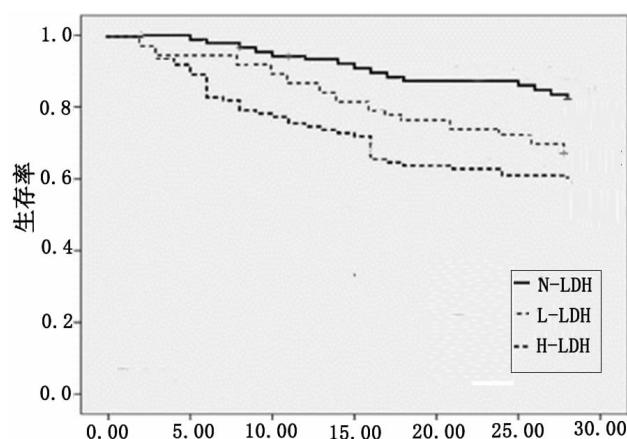


图 1 3 个不同血清 LDH 水平组间患者的生存曲线

PCT、血肌酐水平明显高于生存组(均 $P < 0.05$); PaO₂/FiO₂ 显著低于生存组(均 $P < 0.05$); 2 组间血 WBC 及 BNP 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

休克组与非休克组临床资料比较 2 组间性别、年龄比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);休克组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分及血清 LDH、乳酸、CRP、PCT、血肌酐及 BNP 水平明显高于非休克组(均 $P < 0.05$);而 PaO₂/FiO₂ 显著低于非休克

组($P < 0.05$);2 组间血 WBC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

血清 LDH 与其他指标的相关性分析 血清 LDH 与血乳酸、CRP、PCT 及血肌酐呈明显正相关(均 $P < 0.05$),而 LDH 与氧合指数呈显著负相关($P < 0.05$);但血清 LDH 与 WBC、BNP 无明显相关性(均 $P > 0.05$),见表 4。

预测脓毒症早期病死率的 Cox 比例风险回归模型 对影响脓毒症早期预后的相关因素进行逐步筛选,最终将 LDH、乳酸、PCT、SOFA 评分纳入 Cox 比例风险回归方程中,结果显示,血清 LDH、乳酸、PCT 和 SOFA 评分可作为脓毒症 28d 病死率的独立预测因子,能够有效预测脓毒症 28 d 的死亡情况(均 $P < 0.05$),见表 5。

讨 论

目前尽管有不少的研究一直致力于寻找脓毒症早期病死率及严重程度的有效预测指标,但仍没有发现被广为认可的标志物^[8,9]。脓毒症休克患者,因组织细胞缺氧,供能方式由氧化磷酸化向糖酵解转化,以快速产生能量,同时产生乳酸。研究显示乳

表 2 生存组与死亡组临床资料比较

(x ± s)

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	LDH (U/L)	乳酸 (mmol/L)
		男	女					
生存组	155	80	75	50.3 ± 10.8 [*]	16.78 ± 4.37 [*]	9.91 ± 2.67 [*]	210.86 ± 58.77 [*]	2.32 ± 0.54 [*]
死亡组	61	35	26	63.8 ± 11.6	26.32 ± 3.89	16.62 ± 3.26	397.52 ± 52.37	5.21 ± 0.47
组别	例	PaO ₂ /FiO ₂		WBC (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	PCT (mmol/L)	血肌酐 (mmol/L)	BNP (pg/mL)
生存组	155	349.68 ± 29.58 [*]		15.02 ± 4.46	49.33 ± 11.72 [*]	3.61 ± 0.33 [*]	102.25 ± 20.81 [*]	471.51 ± 46.65
死亡组	61	251.35 ± 40.31		16.63 ± 5.68	63.26 ± 12.09	7.52 ± 0.76	206.23 ± 25.14	503.35 ± 37.26

注:与死亡组比较,^{*} $P < 0.05$

表 3 非休克组与休克组临床资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	LDH (U/L)	乳酸 (mmol/L)
		男	女					
非休克组	158	82	76	54.1 ± 11.8	12.28 ± 3.88	8.95 ± 2.91	186.36 ± 55.71	2.11 ± 0.50
休克组	58	33	25	58.7 ± 10.6	26.49 ± 3.45 *	16.96 ± 2.26 *	397.57 ± 58.32 *	6.27 ± 0.54 *

组别	例	PaO ₂ /FiO ₂	WBC (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)	PCT (mmol/L)	血肌酐 (mmol/L)	BNP (pg/mL)
非休克组	158	351.62 ± 39.52	15.22 ± 5.26	53.35 ± 12.72	3.41 ± 0.43	92.15 ± 22.85	462.51 ± 46.15
休克组	58	262.38 ± 35.33 *	15.68 ± 5.68	62.78 ± 12.19 *	6.46 ± 0.56 *	196.26 ± 27.68 *	523.35 ± 57.24 *

注:与非休克组比较,* $P < 0.05$

表 4 血清 LDH 与其他指标的相关性分析

项目	r 值	95% CI	P
乳酸	0.676	0.521 ~ 0.731	0.000
PaO ₂ /FiO ₂	-0.612	-0.731 ~ -0.401	0.000
WBC	0.208	-0.186 ~ 0.238	0.061
CRP	0.350	0.291 ~ 0.486	0.005
PCT	0.416	0.313 ~ 0.526	0.002
血肌酐	0.426	0.318 ~ 0.579	0.004
BNP	-0.190	-0.212 ~ 0.249	0.058

表 5 脓毒症早期病死率的 Cox 比例风险回归

项目	HR 值	P 值	95% CI
LDH	1.441	0.001	1.168 ~ 1.721
乳酸	1.524	0.002	1.189 ~ 1.783
PCT	1.572	0.006	1.287 ~ 1.828
SOFA 评分	1.591	0.000	1.343 ~ 1.753

酸可作为脓毒症早期病死率的独立预测因素^[10,11]。在糖酵解的过程中,血清 LDH 是丙酮酸转化为乳酸关键酶,因此在组织细胞缺氧的状态下,血清 LDH 的水平也在升高。但最近研究发现,脓毒症患者即使在氧气充足的条件下,出于对应激的抵抗,为了能量的快速产生,免疫细胞等细胞的原有的能量代谢途径会被打破,糖酵解的供能比例大大增加,而氧化磷酸化供能减少,称之为葡萄糖的代谢重编程^[12,13]。另外,有研究发现诸如 IL-1 β 等炎症因子在脓毒症急相期的大量产生与免疫细胞糖代谢的重编程密切相关,而在此过程中大量产生的炎症因子及乳酸进一步促进了脓毒症的进展^[14]。

本研究初步探究了血清中 LDH 水平与脓毒症早期病死率的相关性,高血清 LDH 水平患者的病死率明显高于低 LDH 水平组与正常组;同时脓毒症 28d 死亡组患者的血清 LDH 水平明显高于生存组患者(近 1.9 倍);另外,血清 LDH 也可作为脓毒症患者早期病死率的独立预测因子。脓毒症休克患者的病死率较非休克患者的病死率明显升高,故在脓毒症患者的救治中,及时发现患者是否发生休克至关重要^[15]。本研究结果显示,脓毒症休克患者 LDH

水平较非休克患者明显升高,提示血清 LDH 可作为判断脓毒症患者是否发生感染性休克的参考指标。另外,本文研究发现血清 LDH 与血乳酸及炎症标志物 CRP、PCT 呈明显正相关,这也在一定程度上证明了免疫细胞葡萄糖代谢重编程与脓毒症的病死率相关,免疫细胞在利用 LDH 进行糖酵解的过程中,产生的大量炎症因子促使 CRP、PCT 水平升高和乳酸的积累,大量炎症因子和乳酸的产生促进了脓毒症的进展,因而在脓毒症的就诊过程中,糖代谢重编程可能是指标的重要靶点之一。

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 朱瑾, 胡星星, 张晓震, 等. 脓毒症继发二次感染的危险因素分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4):328-330.
- 3 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6):997-1000.
- 4 Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2):117-125.
- 5 Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. Nat Immunol, 2016, 17(4):406-413.
- 6 Arts RJ, Gresnigt MS, Joosten LA, et al. Cellular metabolism of myeloid cells in sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101(1):151-164.
- 7 Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management [J]. Chest, 2016, 149(1):252-261.

(下转第 402 页)

更细的分组研究,得出符合中国人群的婚姻状态对 DLBCL 患者生存状态的数据,为指导提高中国人群患者的预后策略提供循证医学证据。

婚姻状况是 DLBCL 患者独立生存预后因素。单身和不良婚姻的 DLBCL 患者相对于已婚的 DLBCL 患者死亡风险更高,不良婚姻组无论处于肿瘤哪一期均比已婚组和单身组预后差。因此,在患者其他基线特征相同的条件下,婚姻状态的改善在改善患者生存方面可能发挥重要作用。疾病的分期、治疗方案、危险度分层、基因表达谱等是目前已经明确的 DLBCL 预后的决定性因素,而婚姻状态则是有效的补充,也要引起足够的重视。对于已婚患者而言维持稳定的婚姻家庭关系对预后具有积极意义;对于单身和不良婚姻患者来说应该给予更多社会支持,注意疏导其负面情绪,减少患者心理负担,并进行有效随访,必要时进行心理干预。

参考文献

- Kim DJ, Kim T, Jeong J, et al. Poor prognostic impact of high serum ferritin levels in patients with a lower risk of diffuse large B cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(4): 559-566.
- 郭珈汎,王静莹. 高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤靶向治疗进展[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(12): 1918-1920.
- 王韦婷,徐卫. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(12): 719-723.
- 赵羽,寇伟,陈琪. 用于利妥昔单抗时代的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的改良的国际预后指数[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014(16): 3066-3067.
- 许亚茹,刘莉,任秀红,等. 148 例原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生存分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 61-66.
- 陈芙蓉. BCL-2 及 MYC 基因表达对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的影响[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(3): 260-261, 268.
- 郭新建,冶俊玲,苟笑丹,等. CD138 表达水平对不同免疫表型弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后临床价值分析[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(1): 72-74.
- 陈凯桑,胡莉文. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤并噬血细胞综合征、脊髓炎 1 例报道[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2): 170-172.
- 马思祥. 生物-心理-社会医学模式经历的三个发展阶段[J]. *医师在线*, 2016, 6(32): 8-9.
- 张倩,曹乾. 婚姻状态对肺癌患者生存预后的影响——基于 SEER 数据库的研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(7): 617-621.
- 宋宝荣,张霞,徐辉,等. 婚姻状态对结直肠神经内分泌肿瘤患者远期预后的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(4): 81-85.
- 李华福,谢群,聂奇伟,等. 婚姻状态对于前列腺癌患者预后的影响:一项基于大样本人群特征的分析[J]. *中国性科学*, 2018, 27(10): 5-7.
- 卢婕伦,黎波,吴泽霖,等. 基于 SEER 数据库分析伯基特白血病的预后影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(15): 2478-2481.
- 李喜霞. 生物—心理—社会医学模式下结直肠癌发病危险因素的病例对照研究[D]. 武汉科技大学公共卫生与预防医学, 2019.
- 雷海科,廖忠莉,李小升,等. 重庆市食管癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(2): 98-105.
- 赵亚婷,胡万宁,张景华,等. 不同婚姻状态对乳腺癌发生及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(7): 923-925.
- Ma Ire A, Duggan William, Sean Altekruze, et al. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program and Pathology[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(12): e94-e102.
- Umberson D, Crosnoe R, Reczek C. Social Relationships and Health Behavior Across the Life Course[J]. *Ann Rev Sociol*, 2010, 36(1): 139-157.
- Secinti E, Tometich DB, Johns SA, et al. The relationship between acceptance of cancer and distress: A meta-analytic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2019, 71: 27-38.
- Buja A, Lago L, Lago S, et al. Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review[J]. *Eur J Cancer Care*, 2018, 27(1): e12755.
- 高洋洋. 癌症患者照顾者照顾负荷、家庭功能和社会支持的调查研究[D]. 大连医科大学护理学, 2014.

(2020-04-16 收稿 2020-08-10 修回)

(上接第 397 页)

- Eidt MV, Nunes FB, Pedrazza L, et al. Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 100-106.
- 石成玉,徐艳霞,周莱,等. 脓毒症大鼠心肌组织 Toll 样受体 4 和肿瘤坏死因子- α 表达及细胞凋亡研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(6): 504-506.
- LHer E, Sebert P. A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 164(8Pt1): 1444-1447.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure

and shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1670-1677.

- Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. *Cell Res*, 2015, 25(7): 771-784.
- Corcoran SE, O'Neill LA. HIF $_{1\alpha}$ and metabolic reprogramming in inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3699-3707.
- Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis[J]. *Nat Commun*, 2017, 5: 4436.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851.

(2019-01-02 收稿 2020-04-30 修回)