

高剂量乌司他丁治疗中性粒细胞缺乏脓毒症 患者疗效观察^{*}

卢冬雪^{1Δ} 李海涛^{1Δ} 张东阳¹ 李丹丹¹ 付金月¹ 张倩¹ 范圣瑾¹

[摘要] 目的:观察高剂量乌司他丁对中性粒细胞缺乏伴脓毒症(粒缺脓毒症)患者炎症指标、脏器功能以及预后的影响。方法:选取 2020 年 1 月—2024 年 11 月哈尔滨医科大学附属第一医院血液肿瘤重症监护病房(hematological intensive care unit, HCU)收治的 104 例粒缺脓毒症患者,以随机数字表法分为乌司他丁组(UTI 组)和非乌司他丁组(对照组),经筛选最终入选 UTI 组 33 例,对照组 36 例。UTI 组在常规治疗基础上应用乌司他丁 40 万 U, 2 次/d, 治疗 7 d;对照组仅给予常规治疗。比较两组间炎症指标白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平变化,序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)变化以及预后情况。结果:治疗后第 1 天,仅 UTI 组 IL-6 呈下降趋势,而对照组 IL-6、两组 PCT 和 CRP 以及 SOFA 评分均升至峰值;治疗后第 2~7 天,两组上述指标均呈持续降低趋势。与对照组比较,UTI 组 CRP 水平及 SOFA 评分下降更明显($P=0.042$, $P=0.034$);两组间 PCT 和 IL-6 水平差异无统计学意义。两组 28 d 死亡率差异无统计学意义,而与对照组比较,UTI 组的 7 d 死亡率较低($P=0.049$)。结论:高剂量乌司他丁治疗粒缺脓毒症疗效较好,可改善粒缺脓毒症早期高炎症反应导致的脏器损伤,从而延缓疾病进展,降低粒缺脓毒症患者的 7 d 死亡率,但未降低 28 d 死亡率。

[关键词] 乌司他丁;中性粒细胞缺乏;脓毒症

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.005

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Analysis of the efficacy of high-dose ulinastatin in the treatment of neutropenic sepsis patients

LU Dongxue LI Haitao ZHANG Dongyang LI Dandan FU Jinyue
ZHANG Qian FAN Shengjin

(Hematological Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Institute of Hematology & Oncology, Harbin, 150001, China)

Corresponding author: FAN Shengjin, E-mail: fansjhmu@163.com

Abstract Objective: This study was conducted to analyze the efficacy of high-dose ulinastatin(UTI) on inflammatory indicators, organ function and prognosis of neutropenic sepsis patients. **Methods:** A total of 104 neutropenic sepsis patients were selected from January 2020 to November 2024, in the Hematological Intensive Care Unit(HCU), the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Patients were divided into UTI group and non-ulastatin group(control group) by random number table method. After screening, the UTI group included 33 cases, and the control group included 36 cases. The patients of UTI group received 400 000 U of Ulastatin, twice a day for 7 days. And the control group only received conventional treatment. The changes of IL-6, CRP, PCT and SOFA score were compared between the two groups. **Results:** On the first day after UTI treatment, only IL-6 in the UTI group showed a decreasing trend, while IL-6 in the control group, PCT, CRP and SOFA score in both groups rose to the peak; From the second day to the seventh day following UTI treatment, both groups displayed a consistent downward trend. The CRP level($P=0.042$) and SOFA score($P=0.034$) of UTI group dropped more sharply than those of the control group. There was no significant difference in PCT and IL-6 between the two groups. The UTI group had a lower 7-day mortality rate than the control group($P=0.049$), however there was no significant difference in the 28-day mortality rate between the two groups. **Conclusion:** In the early stage of neutropenic sepsis, high-dose ulinastatin could ameliorate the damage to organs caused by high inflammatory response, delay the progression of the disease, and lower the 7-day mortality rate of neutropenic sepsis, but not the 28-day mortality rate.

Key words ulinastatin; neutropenia; sepsis

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(No:81430088)

¹哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江血液肿瘤研究所 血液肿瘤重症监护病房(哈尔滨,150001)

^Δ卢冬雪、李海涛并列第一作者

通信作者:范圣瑾, E-mail: fansjhmu@163.com

引用本文:卢冬雪,李海涛,张东阳,等.高剂量乌司他丁治疗中性粒细胞缺乏脓毒症患者疗效观察[J].临床血液学杂志,2025,38(1):25-30. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.005.

脓毒症是宿主对感染的反应失调,引起危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症机制复杂,当宿主防御病原体时免疫机制持续激活,高炎症状态与免疫抑制共存,免疫细胞产生过量的细胞因子可导致脏器损伤^[2]。粒缺患者感染初期炎症相关症状和体征不明显,而当进展为中性粒细胞缺乏伴脓毒症(粒缺脓毒症)时,可表现比非粒缺脓毒症更明显的炎症反应状态,其脏器损伤可能更明显,死亡率更高^[3-4]。

乌司他丁是从健康成年男性尿液中分离出的蛋白酶抑制剂,对丝氨酸蛋白酶,如胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶等,以及中性粒细胞弹性蛋白酶和纤溶酶等均有抑制作用。乌司他丁通过抑制过量炎症因子损伤和氧化应激等机制,改善微循环灌注状态,减轻器官功能损伤^[5],被广泛应用于脓毒症、失血性休克、重症胰腺炎等危重症的治疗^[6]。

乌司他丁每日用量超过 40 万 U 时被称为高剂量^[7-9]。相对于乌司他丁常规剂量,高剂量治疗安全性良好,可更好地抑制炎症因子释放,保护脏器功能,降低死亡率^[8]。一项单中心回顾性研究纳入了 27 例新型冠状病毒合并急性呼吸综合征重症患者,其中 12 例患者接受高剂量乌司他丁治疗,即前 3 日 100 万 U,每 8 h 给药一次;第 4~7 日 50 万 U,每 8 h 给药一次^[9]。结果显示,高剂量乌司他丁治疗具有良好的安全性,并预防疾病恶化;多数患者(10/12, 83.33%)治疗后 C 反应蛋白(CRP)恢复正常,66.7%(8/12)的患者不需要氧疗支持。非乌司他丁治疗组中 4 例(4/15, 26.7%)患者死亡,而乌司他丁组患者全部存活。乌司他丁对粒缺脓毒症的疗效,目前相关报道罕见。本研究报道了血液肿瘤重症监护病房(hematological intensive care unit, HCU)中,高剂量乌司他丁治疗粒缺脓毒症的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为前瞻性研究,选取 2020 年 1 月—2024 年 11 月哈尔滨医科大学附属第一医院 HCU 收治的 104 例粒缺脓毒症患者,以随机数字表法分为乌司他丁组(UTI 组)和非乌司他丁组(对照组)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①患者转入 HCU 后因各种原因拒绝治疗;②新型冠状病毒感染;③既往肝、肾功能不全;④转入其他科室继续治疗。

1.3 诊断标准

根据 2018 年 AGIHO 和 iCHOP 发布的癌症患者中性粒细胞减少脓毒症处理指南^[10],粒缺脓

毒症的诊断需满足以下条件:①患者外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$,或 $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 预计 2 d 内下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$;②感染;③序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)急性改变 ≥ 2 分。

粒缺脓毒症出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),且血乳酸浓度 > 2 mmol/L,即诊断为粒缺脓毒性休克^[10]。

1.4 脓毒症的治疗方案

转入 HCU 的患者均接受重症监护、治疗和护理;脓毒症治疗原则遵循《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[11],包括初始复苏、抗感染、脏器保护、呼吸支持、循环支持等。乌司他丁组患者,在粒缺脓毒症诊断后即给予高剂量乌司他丁治疗,即 40 万 U,2 次/d,静脉泵入,用药 7 d。

1.5 监测指标

收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、原发疾病;收集患者转入 HCU 时的生命体征,实验室检查包括白细胞(WBC)、中性粒细胞、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Cr)、凝血酶原时间(PT)、D 二聚体、CRP、降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6)以及 SOFA 评分。

监测乌司他丁治疗前(第 0 天)和治疗后第 1、2、3、5、7 天,两组监测期存活患者炎症指标包括 CRP、PCT、IL-6 以及 SOFA 评分的动态变化;分析两组患者 28 d 死亡率。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料,以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 非参数检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线法,两组间生存曲线的比较采用 log-rank 检验;治疗前后两组间各观察指标变化差异,采用广义估算方程分析。采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行绘图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本特征

本研究收治 104 例粒缺脓毒症患者,依据纳入与排除标准,共 35 例患者被排除本研究,其中 26 例患者治疗中途拒绝治疗出院,7 例患者新型冠状病毒感染,2 例患者转至其他科室继续治疗。最终 69 例患者纳入本研究,其中 UTI 组 33 例,对照组 36 例,见图 1。

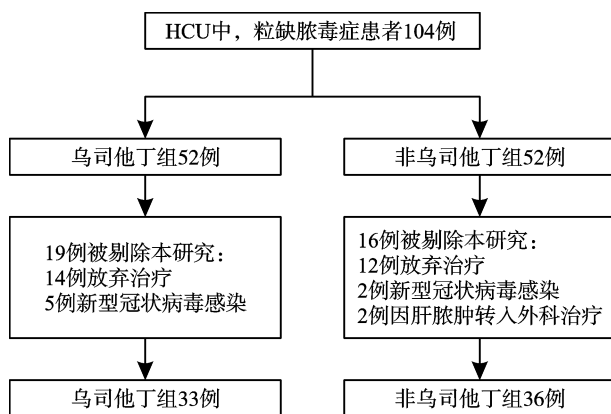


图 1 患者纳入流程图

UTI 组中,男 20 例,女 13 例;中位年龄 62.00 (44.00,68.50)岁;白血病 16 例,骨髓增生异常综

合征 7 例,再生障碍性贫血 4 例,淋巴瘤 3 例,非血液系统疾病 3 例。对照组,男 17 例,女 19 例;中位年龄 56.50(39.00,60.00)岁;白血病 18 例,骨髓增生异常综合征 7 例,再生障碍性贫血 4 例,淋巴瘤 5 例,非血液系统疾病 2 例。两组基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

转入 HCU 时,两组患者呼吸频率和心率平均值均增快;对照组较 UTI 组体温中位数偏高,但差异无统计学意义;两组间脓毒性休克发生率差异无统计学意义。与对照组比较,UTI 组 ANC 水平较高($P=0.020$),Cr 水平较高($P=0.004$);两组间患者 SOFA 评分、WBC、PLT、HGB 水平、肝功能、凝血和炎症相关指标差异均无统计学意义。两组患者的上述临床特征基本相似,表明数据具有可比性,见表 1。

表 1 粒缺脓毒症患者一般资料

例(%), $M(P_{25},P_{75})$, $\bar{X}\pm S$

基本特征	UTI 组($n=33$)	对照组($n=36$)	P
性别			0.265
男	20(28.99)	17(24.64)	
女	13(18.84)	19(27.54)	
年龄/岁	62.00(44.00,68.50)	56.50(39.00,60.00)	0.146
原发疾病			0.953
白血病	16(23.19)	18(26.09)	
骨髓增生异常综合征	7(10.14)	7(10.14)	
再生障碍性贫血	4(5.80)	4(5.80)	
淋巴瘤	3(4.35)	5(7.25)	
非血液系统疾病	3(4.35)	2(2.90)	
生命体征			
体温/ $^{\circ}\text{C}$	37.30(36.72,38.17)	38.05(37.05,39.07)	0.102
呼吸频率/(次/min)	26.42 $\pm$ 5.64	28.19 $\pm$ 8.54	0.145
心率/(次/min)	114.72 $\pm$ 23.58	118.00 $\pm$ 24.39	0.574
脓毒性休克	25(75.76)	28(77.78)	0.843
SOFA 评分/分	7.58 $\pm$ 2.63	8.08 $\pm$ 2.66	0.429
实验室检查			
WBC/ $(\times 10^9/\text{L})$	0.75(0.21,1.35)	0.33(0.11,0.88)	0.101
ANC/ $(\times 10^9/\text{L})$	0.12(0.02,0.75)	0.02(0,0.32)	0.020
HGB/(g/L)	71.00(60.50,82.00)	69.97(51.01,80.42)	0.259
PLT/ $(\times 10^9/\text{L})$	21.00(6.53,44.50)	13.00(5.50,27.59)	0.171
ALT/(U/L)	25.50(13.35,40.80)	33.80(12.20,66.70)	0.469
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	13.80(9.83,25.85)	22.70(11.70,34.30)	0.111
Cr/ $(\mu\text{mol/L})$	110.00(76.50,184.00)	67.10(47.00,94.20)	0.004
PT/s	14.20(12.40,16.30)	15.10(13.40,17.80)	0.210
D 二聚体/(mg/L)	4.56(2.60,8.60)	2.83(1.35,13.13)	0.422
PCT/(ng/mL)	7.00(0.86,35.50)	4.34(0.45,29.77)	0.407
CRP/(mg/L)	138.50(76.45,197.00)	139.00(96.40,204.00)	0.975
HCU 住院时间/d	5(3,9)	3(2,6)	0.034
HCU 中死亡人数	11(33.33)	15(41.67)	0.475
中位死亡时间/d	6(2,11)	2(1,4)	0.019

2.2 预后比较

与对照组比较,UTI 组 HCU 中位住院时间较长(5 d vs 3 d, $P=0.034$);UTI 组死亡人数(11/33,33.33%)低于对照组(15/36,41.67%),但差异无统计学意义;与对照组比较,UTI 组中位死亡时间较长(6 d vs 2 d; $P=0.019$),见表 1。

生存分析结果显示,两组粒缺脓毒症 28 d 死亡率,差异无统计学意义;但 UTI 组粒缺脓毒症 7 d 死亡风险显著低于对照组($P=0.049$),见图 2。

2.3 炎症指标和脏器损伤比较

本研究观察乌司他丁治疗期间,两组存活患者(UTI 组 27 例,对照组 21 例)炎症指标 PCT、CRP 和 IL-6 水平的动态变化以及 SOFA 评分的动态变化。

结果显示,第 0 天,两组间 PCT、CRP 和 IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$,表中结果未列出);治疗后第 1 天,仅 UTI 组 IL-6 呈下降趋势,而对照组 IL-6,以及两组 PCT 和 CRP 均升至峰值;治疗第 2~7 天,所有炎症指标均呈下降趋势。与对照组比较,UTI 组 CRP 水平下降较明显($P=$

0.042);虽然 UTI 组较对照组 PCT 和 IL-6 水平下降趋势较明显,但差异无统计学意义,见表 2 和图 3。

结果进一步显示,第 0 天,两组间 SOFA 评分差异无统计学意义。治疗后第 1 天,两组 SOFA 评分升至峰值;治疗第 2~7 天,SOFA 评分呈下降趋势。与对照组比较,UTI 组下降更明显($P=0.034$),见表 2 和图 4。

3 讨论

HCU 中,粒缺脓毒症患者被特别关注,这是因为其死亡率高达 40%~50%,死亡多发生于粒缺脓毒症诊断后一周内^[12-13]。乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑制剂,通过减轻炎症反应,从而缓解脏器损伤,延缓疾病进展^[14]。本研究观察 HCU 中高剂量乌司他丁治疗粒缺脓毒症患者的疗效。结果显示,粒缺脓毒症早期炎症指标 CRP、IL-6 和 PCT 显著升高,脏器损伤严重;乌司他丁降低 CRP 水平,并改善脏器功能,显著降低 7 d 死亡率,但不能降低 28 d 死亡率。

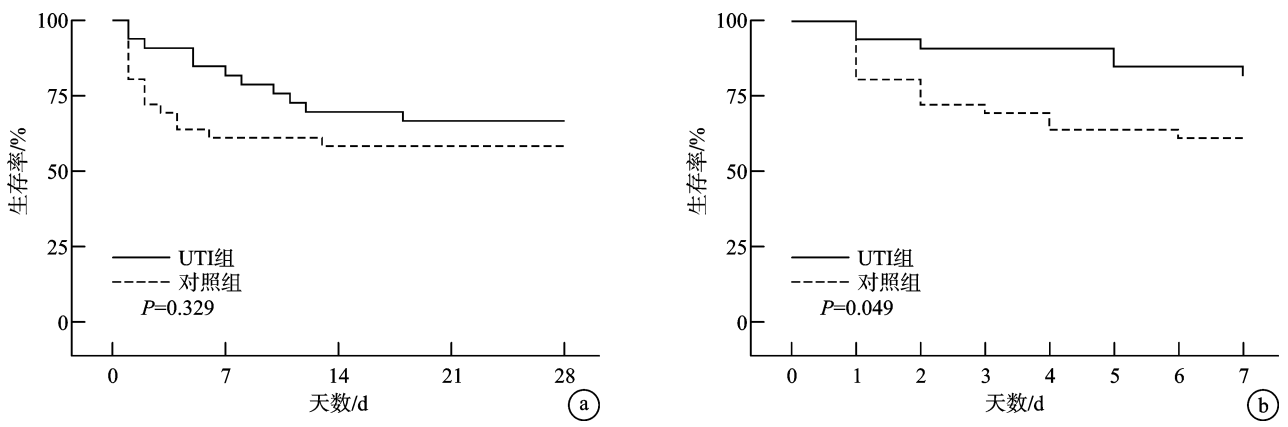


图 2 两组 28 d(a)和 7 d(b)Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 乌司他丁治疗期间患者炎症和脏器功能指标动态变化

指标	组别	例数	治疗时间						$\bar{X} \pm S$	P
			第 0 天	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天		
PCT/(ng/mL)	UTI 组	27	23.22±	25.61±	16.64±	12.39±	6.68±	3.91±	0.852	
			35.37	34.41	22.09	19.06	11.22	6.77		
	对照组	21	18.68±	30.81±	19.27±	12.17±	8.74±	4.85±		
			28.61	34.75	28.29	21.70	21.20	10.03		
CRP/(mg/L)	UTI 组	27	145.86±	226.84±	196.78±	143.13±	103.84±	67.36±	0.042	
			90.91	112.92	118.99	105.34	76.59	58.53		
	对照组	21	135.96±	255.50±	252.08±	209.12±	153.19±	103.93±		
			91.32	91.03	104.17	105.69	61.68	55.21		
IL-6/(pg/mL)	UTI 组	9	1 447.93±	988.78±	690.12±	203.81±	210.02±	194.30±	0.215	
			2 122.96	1747.49	1361.65	161.13	287.29	285.59		
	对照组	10	1 539.82±	2 058.15±	1 135.45±	1 207.27±	283.75±	210.73±		
			1 861.59	2 047.14	1 517.48	1 848.26	252.07	234.38		
SOFA/分	UTI 组	27	7.07±2.61	7.62±2.40	6.51±2.11	5.66±2.54	4.92±2.92	3.88±2.29	0.034	
	对照组	21	7.33±2.51	9.33±2.19	7.47±2.63	7.42±2.67	6.91±2.52	5.09±1.99		

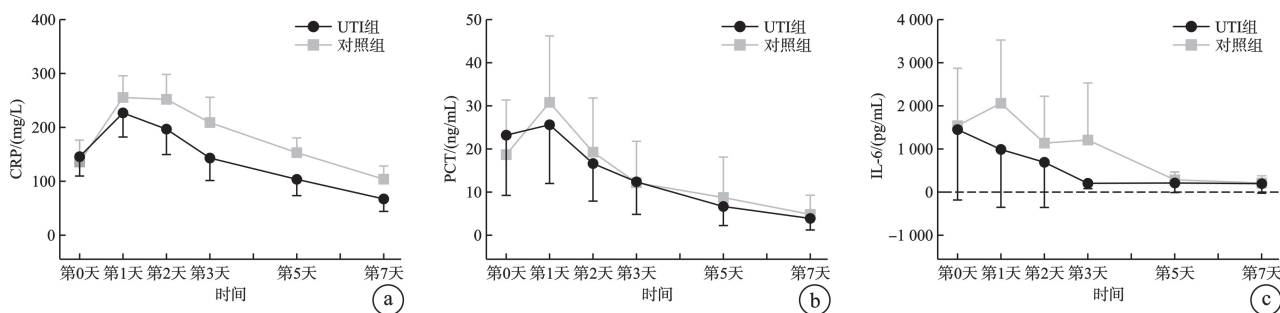


图 3 炎症指标 CRP(a)、PCT(b)和 IL-6(c)变化

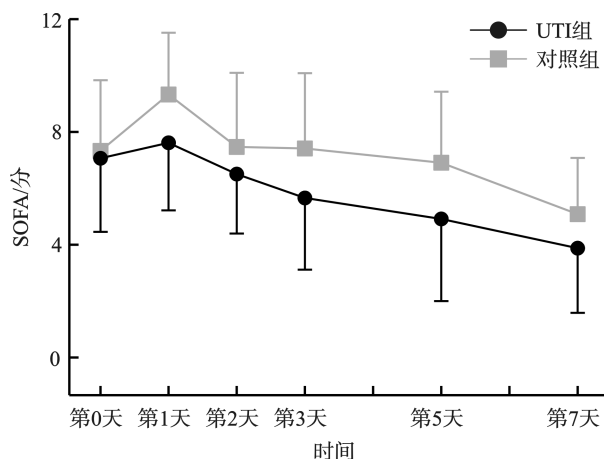


图 4 SOFA 评分变化

韩国脓毒症联盟一项多中心研究收集了 2019—2020 年 1 856 例粒缺脓毒症和 218 例非粒缺脓毒症患者。结果显示,与非粒缺脓毒症组比较,粒缺脓毒症组 SOFA 评分较高(7 分 vs 5 分, $P < 0.001$),住院死亡率较高(42.2% vs 26.3%, $P < 0.001$),尤其在脓毒症确诊 7 d 内,其死亡风险最高^[13]。另有研究显示,与非粒缺脓毒症比较,粒缺脓毒症诊断时炎症因子水平,包括 IL-6、IL-8 和粒细胞集落刺激因子水平均明显升高,且上述炎症因子水平与发生脏器损伤和高死亡率密切相关^[3],上述结果提示,粒缺脓毒症诊断初期,高炎症反应导致脏器损伤是其高死亡率主要原因。一项单中心回顾性研究收集了 2014—2017 年 ICU 中 263 例脓毒症患者,其中乌司他丁组 179 例,非乌司他丁组 84 例^[15]。与非乌司他丁组比较,乌司他丁组治疗第 3 天,炎症指标 PCT ($P = 0.031$) 和 CRP ($P = 0.002$) 均明显下降,且乌司他丁组 28 d 死亡率较低(31% vs 55%, $P < 0.001$)。

本研究结果与文献报道基本一致。粒缺脓毒症早期死亡风险较高,有近 1/3 的患者在粒缺脓毒症 7 d 内死亡。患者发生粒缺脓毒症时,常伴明显升高的炎症指标,以及严重的脏器损伤,表现为 SOFA 评分明显升高,即使患者转入 HCU 中接受积极有效的治疗,其高炎症反应状态和脏器损伤仍

然进展。其原因在于,初始复苏虽可短时间内改善患者的循环或恢复中枢神经系统功能,但患者的感染、炎症反应和组织器官损伤,包括氧合指数下降和肝、肾损伤却不能短期迅速改善,甚至呈继续加重趋势。本研究结果提示,粒缺脓毒症早期高死亡风险,与高炎症反应导致脏器损伤关系密切。

本研究结果发现,与对照组比较,UTI 组炎症指标 CRP 以及脏器功能指标 SOFA 评分下降更明显;由于我院 IL-6 检测开展较晚,导致其数据缺失值较多,但从趋势上可以看出,UTI 组较对照组 IL-6 下降明显,但差异无统计学意义。结果提示,乌司他丁可能有效减轻粒缺脓毒症早期高炎症反应状态,改善患者脏器损伤。PCT 在病原体感染尤其是细菌感染时,其血浆水平升高,感染 12~24 h 达到高峰,PCT 升高与细菌感染严重程度呈线性相关。本研究中,患者经有效抗感染治疗 1 d 后 PCT 开始迅速下降,但 UTI 组和对照组 PCT 下降差异无统计学意义,表明乌司他丁无协同抗生素控制感染的作用。

与查阅到的文献报道不同的是,本研究中乌司他丁降低粒缺脓毒症患者 7 d 死亡率,并未降低其 28 d 死亡率;同时,UTI 组中位住院时间和中位死亡时间均较对照组延长,结果提示,乌司他丁延缓粒缺脓毒症早期病情进展,降低粒缺脓毒症早期高死亡风险。

本研究存在的不足。首先,样本量较少,需扩大样本量或多中心研究证实;其次,炎症标记物检测较单一,需进一步分析包括肿瘤坏死因子 α 、IL-8 和 IL-10 等炎症指标;最后,乌司他丁治疗时间较短,如果延长治疗时间到 10~14 d,可能会改善患者 28 d 存活率。

综上所述,高剂量乌司他丁可改善粒缺脓毒症高炎症反应状态和脏器损伤,延缓疾病进展,降低粒缺脓毒症早期死亡风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1):19-28.
- [3] Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, et al. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics; a cohort study of severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):222.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12):969-978.
- [5] Kanayama S, Yamada Y, Onogi A, et al. Bikunin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in neutrophils [J]. *J Endotoxin Res*, 2007, 13(6):369-376.
- [6] Liu S, Xu J, Gao Y, et al. Multi-organ protection of ulinastatin in traumatic cardiac arrest model [J]. *World J Emerg Surg*, 2018, 13:51.
- [7] 刘兆辉, 吴锦涛, 张友来, 等. 高剂量乌司他丁在严重烧伤治疗中的研究进展 [J]. *实用临床医学*, 2022, 23(5):130-134.
- [8] Chen Q, Hu C, Liu Y, et al. Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177425.
- [9] Huang H, Hu PF, Sun LL, et al. Treatment of patients with Covid-19 with a high dose of ulinastatin [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2):121.
- [10] Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients; 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5):1051-1069.
- [11] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1):3-22.
- [12] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3):e209-e218.
- [13] Na SJ, Oh DK, Park S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Neutropenic Sepsis: A Multicenter Cohort Study [J]. *Shock*, 2022, 57(5):659-665.
- [14] 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.
- [15] Xu Q, Yan Q, Chen S. Use of ulinastatin was associated with reduced mortality in critically ill patients with sepsis [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5):1911-1918.

(收稿日期:2024-12-04)

(上接第 19 页)

- [24] Azad MAK, Nation RL, Velkov T, et al. Mechanisms of Polymyxin-Induced Nephrotoxicity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1145:305-319.
- [25] Lee DH, Kim SY, Kim YK, et al. Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Following Nebulization of Low-Dose Colistimethate Sodium in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(3):258.
- [26] Shi R, Fu Y, Gan Y, et al. Use of polymyxin B with different administration methods in the critically ill patients with ventilation associated pneumonia; a single-center experience [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1222044.
- [27] Ahmed MU, Azad MAK, Li M, et al. Polymyxin-Induced Metabolic Perturbations in Human Lung Epithelial Cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(9):e0083521.
- [28] Ahmed MU, Velkov T, Lin YW, et al. Potential Toxicity of Polymyxins in Human Lung Epithelial Cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6):e02690-16.
- [29] Zhu L, Wang L, Zhang Y, et al. Fatal hemorrhagic pneumonia in patients with hematologic diseases and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia; a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):723.
- [30] Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan ÖG, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit; risk factors and impact on mortality [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(5):460-467.
- [31] Kim SH, Cha MK, Kang CI, et al. Pathogenic significance of hemorrhagic pneumonia in hematologic malignancy patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia; clinical and microbiological analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(2):285-295.
- [32] Huang C, Kuo S, Lin L. Hemorrhagic Pneumonia Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Patients with Hematologic Malignancies-A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(1):162.

(收稿日期:2024-12-09)