

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220114.1821.006.html\(2022-01-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220114.1821.006.html(2022-01-17))

## 外周血 Beclin-1、Atg5 表达与老年脓毒症患者预后的相关性\*

王佳<sup>1</sup>,高恒波<sup>2△</sup>,林雪容<sup>1</sup>,罗肖宇<sup>1</sup>,陈丽君<sup>1</sup>,韩树池<sup>1</sup>

(1.河北北方学院附属第一医院急诊科,河北张家口 075000;2.河北医科大学第二医院急诊科,石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 研究外周血自噬相关蛋白 Beclin-1、自噬相关基因 5(Atg5)表达与老年脓毒症患者预后的相关性。**方法** 选择 2015 年 3 月至 2019 年 10 月河北北方学院附属第一医院收治的 136 例老年脓毒症患者作为脓毒症组,选取同期一般资料匹配的 55 例受试者作为对照组,检测外周血 Beclin-1、Atg5 的表达水平。根据脓毒症组 28 d 预后情况分为存活和死亡患者,比较存活和死亡患者临床资料的差异并采用 COX 回归模型分析预后的影响因素,采用 Kaplan-Meier 曲线和受试者工作特征(ROC)曲线分析 Beclin-1、Atg5 对预后的评估价值。**结果** 脓毒症组外周血 Beclin-1、Atg5 的表达水平低于对照组,且死亡患者外周血 Beclin-1、Atg5 的表达水平低于存活患者( $P<0.05$ )。经 COX 回归分析,中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值、Beclin-1、Atg5、急性生理和慢性健康评分 II(APACHE II)是脓毒症组患者预后的影响因素( $P<0.05$ );经 Kaplan-Meier 曲线和 ROC 曲线分析,Beclin-1、Atg5 对脓毒症组患者的预后具有评估价值;在 logistic 模型中生成 Beclin-1 联合 Atg5 评估预后的新指标,该指标预测预后的曲线下面积为 0.672,优于单一指标。**结论** 老年脓症患者外周血 Beclin-1、Atg5 水平降低且与预后恶化有关,Beclin-1 联合 Atg5 用于预后评估的价值优于单一指标。

**[关键词]** 老年人;脓毒症;自噬;Beclin-1;Atg5;预后**[中图法分类号]** R631+.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0949-05

## Correlation of peripheral blood Beclin-1 and Atg5 expression with prognosis in elderly patients with sepsis\*

WANG Jia<sup>1</sup>,GAO Hengbo<sup>2△</sup>,LIN Xuerong<sup>1</sup>,LUO Xiaoyu<sup>1</sup>,CHEN Lijun<sup>1</sup>,HAN Shuchi<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency Medicine, the First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Emergency Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the expression of peripheral blood autophagy-related protein Beclin-1 and autophagy-related gene 5 (Atg5) and the prognosis of elderly patients with sepsis. **Methods** A total of 136 elderly patients with sepsis admitted to the First Hospital of Hebei North College from March 2015 to October 2019 were selected as the sepsis group, and 55 subjects with matched general information were selected as the control group during the same period to detect the expression levels of peripheral blood Beclin-1 and Atg5. The sepsis group was divided into surviving and deceased patients according to their 28-d prognosis. The differences in clinical data between surviving and deceased patients were compared and the COX regression model was used to analyze the factors influencing prognosis, and the Kaplan-Meier curve and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to analyze the value of Beclin-1 and Atg5 in assessing prognosis. **Results** The expression levels of peripheral blood Beclin-1 and Atg5 in the sepsis group were lower than those in the control group, and the expression levels of peripheral blood Beclin-1 and Atg5 in

\* 基金项目:2021 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20211097)。 作者简介:王佳(1982—),主治医师,硕士,主要从事急诊与危重症医学研究。

△ 通信作者, E-mail: hengbogao@sina.com。

the deceased patients were lower than those in the surviving patients ( $P < 0.05$ ). By COX regression analysis, neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, Beclin-1, Atg5, and Acute Physiological and Chronic Health Score II (APACHE II) were factors influencing the prognosis of patients in the sepsis group ( $P < 0.05$ ). The prognosis of patients in the sepsis group was assessed by Kaplan-Meier curve and ROC curve analysis for Beclin-1 and Atg5. A new indicator for prognosis assessment of Beclin-1 combined with Atg5 was generated in a logistic model, which predicted prognosis with an area under the curve of 0.672, better than a single indicator. **Conclusion** In elderly patients with sepsis, the expression of Beclin-1 and Atg5 in peripheral blood is reduced and is associated with a worse prognosis, and the value of Beclin-1 combined with Atg5 for prognostic assessment is better than that of a single index.

**[Key words]** the aged; sepsis; autophagy; Beclin-1; autophagy-related gene 5; prognosis

脓毒症是临床常见的危重症,由重症感染、大面积烧伤、大手术引起,可发展为脓毒症休克、多器官功能障碍。老年患者的基础疾病多、各项机体功能退化、免疫功能减弱,发生脓毒症后的预后差,更容易发生多器官功能障碍,救治难度大、死亡率高。在临床实践中,早期判断脓毒症的病情及预后对指导治疗、改善预后具有积极意义。近些年,感染后免疫抑制在脓毒症发病过程中的作用受到越来越多关注,淋巴细胞耗竭是影响脓症患者预后的重要因素,与淋巴细胞耗竭相关的机制包括细胞凋亡及自噬等<sup>[1-3]</sup>。

自噬是由溶酶体介导的细胞内小分子物质降解过程,适度的自噬有利于细胞在严酷环境下的存活。有动物实验报道,脓毒症小鼠体内 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数目明显减少,激活自噬能够促进 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的存活,表明自噬在脓毒症的发病过程中对淋巴细胞具有保护作用<sup>[4]</sup>。另有研究报道,脓症患者外周血淋巴细胞中自噬相关蛋白 Beclin-1 及自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, Atg5) 表达水平降低与病情加重、预后恶化有关<sup>[5-6]</sup>,提示脓毒症发病过程中淋巴细胞的自噬受到抑制,进而可能削弱自噬对淋巴细胞的保护作用,引起淋巴细胞数目减少并导致脓毒症病情加重。但目前自噬在老年脓毒症发病及预后评估中的作用尚不清楚。因此,本研究将以自噬为切入点观察外周血自噬相关蛋白 Beclin-1、Atg5 表达与老年脓症患者预后的相关性,旨在阐明自噬在老年脓毒症发病中的作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月至 2019 年 10 月河北北方学院附属第一医院收治的 136 例老年脓症患者作为脓毒症组。纳入标准:(1)符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[7]</sup>中脓毒症的诊断标准;(2)年龄 60 岁以上;(3)入院后立刻留取外周静脉血标

本;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫功能缺陷疾病;(2)入院前正在使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗。选取同期体检且一般资料与脓毒症组匹配的 55 例健康者作为对照组。脓毒症组男 75 例、女 61 例,年龄 62~76 岁,平均(70.38±9.85)岁;对照组男 32 例、女 23 例,年龄 60~72 岁,平均(68.28±11.45)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究取得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 外周血 Beclin-1、Atg5 表达的检测

取脓毒症组和对照组的外周静脉血 5 mL,采用淋巴细胞分离液(上海碧云天公司)分离淋巴细胞,而后加入 RIPA 裂解液(上海碧云天公司)裂解淋巴细胞、提取蛋白,采用 BCA 试剂盒(上海碧云天公司)检测蛋白水平,将含有 30  $\mu$ g 蛋白的标本用于 Western blot 实验。在十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离蛋白,电转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,5%脱脂牛奶室温孵育 PVDF 膜 1 h,1:1 000 稀释的 Beclin-1、Atg5 一抗(英国 Abcam 公司)或 1:2 500 稀释的  $\beta$ -actin 一抗(美国 Sigma 公司)4  $^{\circ}$ C 孵育 PVDF 膜过夜,洗膜 3 次后室温孵育 1:2 000 稀释的二抗 1 h,最后在凝胶成像仪(美国 Bio-rad 公司)中显影得到蛋白条带,根据条带灰度值、以  $\beta$ -actin 为内参计算 Beclin-1、Atg5 的表达水平。

#### 1.2.2 临床资料收集

查阅脓毒症患者的病历,收集以下临床资料:性别,年龄,既往病史[高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)],生命体征(体温、收缩压、舒张压),入院 24 h 的实验室检查指标[白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、血红蛋白、清蛋白、血肌酐、C 反应蛋白、降钙素原,计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lym-

phocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte lymphocyte ratio, MLR)],根据入院后24 h内各项指标的最差值计算急性生理和慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。

### 1.2.3 预后情况判断

查阅脓毒症患者的病历,根据入院后28 d的病情判断预后(包括存活和死亡),自动出院或临终前放弃的患者均视作死亡。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS21.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用非参数秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;采用Kaplan-Meier曲线分析预后,受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能,影响因素采用COX回归分析,联合指标的生成采用logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平比较

与对照组比较,脓毒症组外周血 Beclin-1、Atg5 的表达水平均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图1、表1。

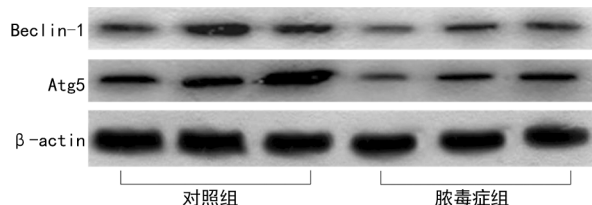
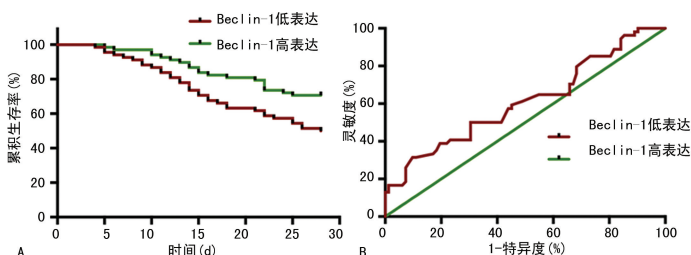


图1 Western blot 检测外周血 Beclin-1、Atg5 的表达情况

### 2.2 脓毒症组存活与死亡患者外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平比较

与存活患者比较,脓毒症组死亡患者外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。



### 2.3 外周血 Beclin-1、Atg5 预测脓毒症患者预后的 Kaplan-Meier 曲线及 ROC 曲线分析

按照脓毒症组外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平的中位数将其分为高表达和低表达患者,经 Kaplan-Meier 曲线分析,与 Beclin-1、Atg5 低表达患者比较,高表达患者的28 d 累积生存率明显增加( $P < 0.05$ )。绘制外周血 Beclin-1、Atg5 表达预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线,曲线下面积分别为 0.611(95% CI: 0.512~0.709,  $P = 0.030$ )、0.626(95% CI: 0.532~0.720,  $P = 0.013$ ),见图2。

表1 两组外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	脓毒症组 (n=136)	对照组 (n=55)	t	P
Beclin-1	0.59±0.20	1.00±0.32	10.67	<0.001
Atg5	0.59±0.20	1.00±0.38	9.71	<0.001

### 2.4 脓毒症组存活与死亡患者临床资料比较

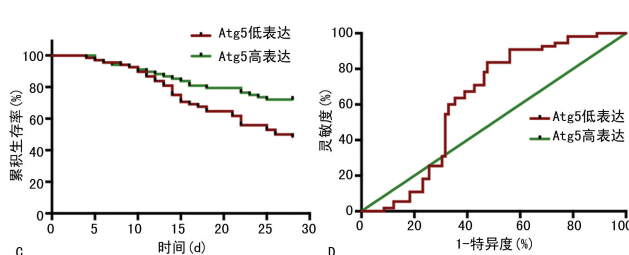
与脓毒症组存活患者比较,死亡患者的性别、年龄、高血压、冠心病、糖尿病、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、清蛋白、C反应蛋白水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 NLR、PLR、MLR、血肌酐、降钙素原、APACHE II 明显增加( $P < 0.05$ ),见表3。

表2 脓毒症组存活与死亡患者外周血 Beclin-1、Atg5 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	存活患者 (n=82)	死亡患者 (n=54)	t	P
Beclin-1	0.63±0.20	0.53±0.20	2.705	0.008
Atg5	0.59±0.20	0.52±0.11	2.457	0.016

### 2.5 脓毒症预后的 COX 回归分析

以脓毒症预后作为因变量,以存活与死亡患者比较差异有统计学意义的因素作为自变量进行 COX 回归分析。结果显示:NLR、MLR、Beclin-1、Atg5、APACHE II 是脓毒症预后的影响因素( $P < 0.05$ ),见表4。



A:Kaplan-Meier 曲线;B:ROC 曲线;C:Kaplan-Meier 曲线;D:ROC 曲线。

图2 外周血 Beclin-1、Atg5 预测脓毒症患者预后的 Kaplan-Meier 曲线及 ROC 曲线

表3 脓毒症组存活与死亡患者临床资料比较

项目	存活患者(n=82)	死亡患者(n=54)	$\chi^2/t/Z$	P
男[n(%)]	45(54.88)	30(55.56)	0.006	0.938
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	69.37 $\pm$ 10.27	71.33 $\pm$ 9.38	1.127	0.262
高血压[n(%)]	32(39.02)	17(31.48)	0.804	0.370
糖尿病[n(%)]	14(17.07)	7(12.96)	0.421	0.516
冠心病[n(%)]	12(14.63)	10(18.52)	0.362	0.547
白细胞计数[M(Q1,Q3), $\times 10^9/L$ ]	13.84(9.39,16.86)	14.57(9.22,20.45)	1.472	0.188
NLR( $\bar{x}\pm s$ )	3.72 $\pm$ 0.92	4.48 $\pm$ 1.17	4.209	<0.001
PLR( $\bar{x}\pm s$ )	97.43 $\pm$ 18.17	103.67 $\pm$ 10.69	2.275	0.025
MLR( $\bar{x}\pm s$ )	0.41 $\pm$ 0.16	0.49 $\pm$ 0.12	3.217	0.002
血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	117.22 $\pm$ 27.14	112.35 $\pm$ 30.25	0.978	0.330
血小板计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	216.35 $\pm$ 43.24	204.76 $\pm$ 42.98	1.533	0.128
血肌酐( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	151.33 $\pm$ 36.41	197.34 $\pm$ 34.15	7.388	<0.001
清蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	36.14 $\pm$ 9.69	34.22 $\pm$ 7.94	1.212	0.228
C反应蛋白[M(Q1,Q3),mg/L]	68.79(41.38,103.48)	77.51(38.86,142.83)	1.551	0.185
降钙素原( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	11.35 $\pm$ 2.55	17.34 $\pm$ 4.78	9.491	<0.001
APACHE II( $\bar{x}\pm s$ ,分)	21.14 $\pm$ 5.77	27.13 $\pm$ 6.92	5.469	<0.001

表4 脓毒症预后的 COX 回归分析

项目	$\beta$	S. E.	OR(95%CI)	Wald $\chi^2$	P
Beclin-1	-0.412	0.238	0.784(0.502,0.937)	5.327	0.012
Atg5	-0.557	0.615	0.835(0.612,0.978)	4.772	0.019
NLR	0.075	0.394	1.221(1.094,39.696)	6.009	0.003
PLR	0.015	0.658	1.131(0.839,23.194)	1.384	0.188
MLR	0.385	0.287	1.198(1.075,9.191)	4.842	0.024
血肌酐	0.521	0.774	1.209(0.874,2.352)	1.938	0.121
降钙素原	0.337	0.475	1.291(0.922,2.931)	2.142	0.095
APACHE II	0.772	0.915	1.422(1.083,3.174)	5.988	0.008

## 2.6 外周血 Beclin-1 与 Atg5 联合指标预测脓毒症预后的 logistic 回归与 ROC 曲线联合分析

在 logistic 回归模型中生成 Beclin-1 联合 Atg5 预测脓毒症组患者预后的新指标为  $2.426 - 2.456 \times \text{Beclin-1} - 2.566 \times \text{Atg5}$ , 绘制 Beclin-1 与 Atg5 联合指标预测脓毒症组患者预后的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.672(95%CI: 0.582~0.762,  $P=0.001$ ), 见图 3。

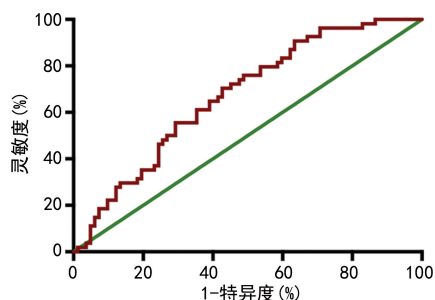


图3 Beclin-1 与 Atg5 联合指标预测脓毒症组患者预后的 ROC 曲线

## 3 讨论

近些年脓毒症的临床救治进展迅速, 1 h 内使用抗生素、早期液体复苏、多器官功能支持等治疗手段的应用使脓毒症的死亡率明显降低。尽管如此, 老年脓毒症患者的救治难度仍较大, 受到基础疾病多、免疫力低下等因素的影响, 患者更易发生多器官功能障碍、死亡率较高。近来越来越多的学者关注到感染后免疫功能抑制对脓症患者预后产生不利影响, 阐明免疫抑制发生机制、靶向增强免疫功能可为提高脓毒症救治成功率提供帮助。

淋巴细胞是在免疫应答中发挥重要作用的一类细胞, 多项临床研究报道淋巴细胞减少、NLR 增加与脓毒症的发生及预后的恶化有关<sup>[8-10]</sup>。自噬是脓毒症发病过程中与淋巴细胞减少密切相关的生物学环节, 自噬是溶酶体降解蛋白质、细胞器并进行再利用的过程, 有利于维持细胞稳态, 使细胞在感染、应激等病理

因素作用下存活。脓毒症的两项动物实验证实了自噬对淋巴细胞存活的调控作用。WANG 等<sup>[11]</sup>研究显示激活自噬能够促进脓毒症小鼠体内淋巴细胞存活。YING 等<sup>[12]</sup>研究显示抑制自噬能够促进脓毒症小鼠体内淋巴细胞凋亡,提示自噬在脓毒症发病过程中对淋巴细胞具有保护作用。结合国内相关临床研究发现的脓症患者淋巴细胞自噬蛋白 Beclin-1、Atg5 表达减少与预后恶化相关进行分析,脓毒症发病过程中自噬受抑制不利于其发挥淋巴细胞的保护作用,进而引起淋巴细胞减少、脓毒症病情加重<sup>[5-6]</sup>。

本研究以老年脓症患者为对象,分析了自噬与脓毒症发病及预后的关系。老年脓症患者外周血中 Beclin-1、Atg5 的表达明显减少且存活患者外周血中 Beclin-1、Atg5 的表达明显高于死亡患者,表明在老年脓症的发病过程中外周血淋巴细胞的自噬受到抑制且死亡患者自噬受抑制的程度更强,其机制可能是自噬受到过度抑制后淋巴细胞存活减少、免疫功能减弱并造成预后恶化。进一步通过 Kaplan-Meier 曲线及 ROC 曲线分析 Beclin-1、Atg5 表达与老年脓症患者预后的关系,随着 Beclin-1、Atg5 表达增加,老年脓症患者的 28 d 累积生存率也相应增加且 Beclin-1、Atg5 的表达对预后具有预测价值,由此进一步验证了 Beclin-1、Atg5 在老年脓症患者病情发展变化中的保护作用。

脓症患者预后的影响因素复杂,国内外多项研究报道 NLR、MLR 及 APACHE II 等辅助检查指标是脓症患者预后的影响因素<sup>[13-16]</sup>。本研究也对老年脓症患者预后的影响因素进行了分析,结果发现 Beclin-1、Atg5、APACHE II 与患者预后相关,其中 NLR、MLR、APACHE II 与预后相关的结果与既往多项研究的报道一致,但 APACHE II 过程复杂、依赖多项辅助检查指标,不利于病情的早期评估。Beclin-1、Atg5 与预后相关的结果与 Kaplan-Meier 曲线及 ROC 曲线分析的结果一致,在此基础上本研究还分析了两项指标联合评价预后的价值,在 logistic 模型中得到方程后生成 Beclin-1 联合 Atg5 的新指标,经 ROC 曲线分析:该新指标对老年脓症患者的预后具有预测价值且曲线下面积较单一指标增加,提示联合指标对老年脓症患者预后的评估价值优于单一指标。

综上所述,老年脓症患者外周血自噬相关蛋白 Beclin-1、Atg5 表达减少且与预后恶化有关,Beclin-1 联合 Atg5 用于评估老年脓症患者的预后具有更优的灵敏度和特异度,一方面为今后评估老年脓症病

情、将自噬标志蛋白作为评价预后的标志物提供了依据,另一方面也为今后探明自噬在脓毒症发病中的作用机制、发现通过自噬治疗脓毒症的新手段提供了思路。但本研究的样本量相对较少,仍需在今后的研究中继续增加样本量来寻找更优的截断值以提高联合检测的灵敏度和特异度。

## 参考文献

- [1] 吴健锋. 脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(1): 30-36.
- [2] HOHLSTEIN P, GUSSEN H, BARTNECK M, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis[J]. J Clin Med, 2019, 8(3): 353.
- [3] VENET F, MONNERET G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(2): 121-137.
- [4] ZHANG D L, ZHANG S W, CHENG Q H, et al. Effects of peritoneal macrophage autophagy on the immune function of sepsis mice[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6(4): 52-59.
- [5] 刘成, 许雅倩, 邹琪. 脓症患者外周血淋巴细胞自噬相关基因 Beclin-1 和 LC3 的变化研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(6): 913-916.
- [6] 田香, 邓德传, 邓群艳. 右美托咪定对重症脓症患者炎症因子和凋亡因子及自噬相关蛋白的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(11): 1120-1123.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 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.
- [8] GAMEIRO J, FONSECA J A, JORGE S, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients [J]. Nefrologia, 2020, 13(19): 30213-30219.
- [9] 张培杰, 许铁. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对脓症患者病情严重程度及预后的评估和预测价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(7): 642-647.
- [10] ZHANG J, DENG R, JIA H, et al. (下转第 958 页)

- [4] MAZHAR K. The future of nonalcoholic fatty liver disease treatment [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(1):57-69.
- [5] TRIPATHI D, STANLEY A J, HAYES P C, et al. U. K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. *Gut*, 2015, 64(11):1680-1704.
- [6] HUANG L, YU Q S, ZHANG Q, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus surgical shunting in the management of portal hypertension [J]. *Clin Med J*, 2015, 128(6):826-834.
- [7] 裘法祖, 杨镇. 外科手术在门静脉高压症治疗中的地位 and 趋势 [J]. *外科理论与实践*, 1999, 4(2):65-66.
- [8] YIN L, LIU H, ZHANG Y, et al. The surgical treatment for port al hypertension: a systematic review and meta analysis [J]. *ISRN Gastroenterol*, 2013, 2013:464053.
- [9] 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术 [J]. *临床外科杂志*, 2004, 12(7):393-394.
- [10] 洪德飞. 腹腔镜脾切除联合贲门周围血管离断

术理念与技术创新 [J/CD]. *中华腔镜外科杂志 (电子版)*, 2018, 11(2):68-71.

- [11] 吴志勇, 陈炜. 肝硬化门脉高压症围手术期处理策略 [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(7):661-664.
- [12] 严茂林, 吴嘉艺, 魏少明, 等. 贲门周围血管离断联合脾切除及胃底部分切除治疗肝硬化门脉高压症胃底静脉重度曲张伴胃肾分流的临床疗效 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(10):1024-1029.
- [13] DING H G, ZHANG S B, LI L, et al. Advances in mechanisms and treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(3):454-457.
- [14] DAI C, LIU W X, JIANG M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophatic shunts in cirrhotic patients: long-term patency and clinical outcome results [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(5):1795-1803.

(收稿日期:2021-09-08 修回日期:2022-01-02)

(上接第 953 页)

- Risk factors and peripheral blood lymphocyte subset analysis of patients with ventilator-associated pneumonia: a Chinese population-based study [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10):3830-3838.
- [11] WANG H, BAI G, CUI N, et al. T-cell-specific mTOR deletion in mice ameliorated CD4(+) T-cell survival in lethal sepsis induced by severe invasive candidiasis [J]. *Virulence*, 2019, 10(1):892-901.
- [12] YING L, ZHAO G J, WU Y, et al. Mitofusin 2 promotes apoptosis of CD4(+) T cells by inhibiting autophagy in sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:4926205.
- [13] 王蔚, 周愚, 陈华, 等. 脓毒症早期血小板容积指数对脓症患者预后价值的研究 [J]. *中国呼吸*

与危重监护杂志, 2019, 18(4):357-361.

- [14] 沈侃, 邱泽亮, 许东伟, 等. 红细胞分布宽度对老年脓毒症患者预后评估的价值 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(3):398-401.
- [15] VIJAYGANAPATHY S, KARTHIKEYAN V S, SREENIVAS J, et al. Validation of APACHE II scoring system at 24 hours after admission as a prognostic tool in urosepsis: a prospective observational study [J]. *Investig Clin Urol*, 2017, 58(6):453-459.
- [16] 李晓刚, 张宁, 江宇星, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合序贯器官功能衰竭评分对老年脓毒症患者预后的预测作用 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(2):98-101.

(收稿日期:2021-08-28 修回日期:2021-11-29)