

乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药治疗糖尿病酮症酸中毒合并感染性休克的临床疗效研究[△]

李世平*, 吝新英, 范平平 (张家口市第一医院急诊 ICU, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R977.1⁺5;R977

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)06-0685-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.010



摘要 目的:探讨乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药治疗糖尿病酮症酸中毒(DKA)合并感染性休克患者的临床疗效。方法:选择2021年6月至2023年7月该院收治的DKA合并感染性休克患者80例,采用随机数表法分为对照组(40例)和研究组(40例)。两组患者均给予常规治疗,在常规治疗的基础上,对照组患者给予胰岛素泵持续皮下注射胰岛素注射液,研究组患者在对照组的基础上给予注射用乌司他丁。比较两组患者的临床指标、酸中毒及血糖指标、T淋巴细胞亚群、炎症和氧化应激指标水平,以及不良反应、临床疗效。结果:研究组患者的总有效率为90.00%(36/40),较对照组的72.50%(29/40)显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者尿酮体转阴时间、血糖恢复时间和pH纠正时间短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血乳酸(Lac)、血酮体(KET)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、CD8⁺、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)和丙二醛(MDA)水平降低,且研究组患者Lac、KET、FBG、HbA_{1c}、CD8⁺、TNF- α 、PCT和MDA水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者二氧化碳结合力(CO₂CP)、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺和超氧化物歧化酶(SOD)水平升高,且研究组患者CO₂CP、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺和SOD水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组、对照组患者的不良反应发生率比较[10.00%(4/40) vs. 7.50%(3/40)],差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药治疗DKA合并感染性休克,可改善患者临床症状、酸中毒及血糖指标和免疫功能,调节炎症、氧化应激状态,治疗效果显著且安全。

关键词 乌司他丁;胰岛素泵;糖尿病酮症酸中毒;感染性休克

Clinical Efficacy of Ulinastatin Combined with Continuously Subcutaneous Administration of Insulin Pump in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis Complicated with Septic Shock[△]

LI Shiping, LIN Xinying, FAN Pingping (Dept. of Emergency ICU, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of ulinastatin combined with continuously subcutaneous administration of insulin pump in the treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) complicated with septic shock. **METHODS:** A total of 80 patients with DKA complicated with septic shock admitted to Zhangjiakou First Hospital from Jun. 2021 to Jul. 2023 were selected to be divided into control group (40 cases) and research group (40 cases) via the random number table method. Both groups were given conventional treatment, the control group was given continuously subcutaneous insulin injection of insulin pump on the basis of conventional treatment, the research group was given ulinastatin for injection basis on the control group. The clinical indicators, acidosis and blood glucose indicators, T lymphocyte subsets, inflammation and oxidative stress indicators, adverse drug reactions and clinical efficacy were compared between two groups. **RESULTS:** The total effective rate of the research group was 90.00% (36/40), significantly higher than 72.50% (29/40) of control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The negative-conversion time of urine ketone body, recovery time of blood glucose and correction time of pH in the research group were shorter than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of blood lactic acid (Lac), blood ketone body (KET), fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), CD8⁺, tumor necrosis factor α (TNF- α), procalcitonin (PCT) and malondialdehyde (MDA) of both groups were decreased, the levels of Lac, KET, FBG, HbA_{1c}, CD8⁺, TNF- α , PCT and MDA in the research group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of carbon dioxide binding power (CO₂CP), CD4⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ and superoxide dismutase (SOD) of both groups increased, the levels of CO₂CP, CD4⁺, CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ and SOD in the research

△ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20221601);张家口市重点研发计划项目(No. 2221228D)

* 主治医师。研究方向:急诊重症医学诊治。E-mail:lishiping367@163.com

group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions between the research group and control group [10.00% (4/40) vs. 7.50% (3/40)] were not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Ulinastatin combined with continuously subcutaneous administration of insulin pump in the treatment of DKA complicated with septic shock can improve clinical symptoms, acidosis, blood glucose indicators and immune function, regulate inflammation and oxidative stress, with significant therapeutic effect and safety.

KEYWORDS Ulinastatin; Insulin pump; Diabetic ketoacidosis; Septic shock

糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是常见的医疗紧急情况,是由于循环胰岛素有效浓度降低和反调节激素(儿茶酚胺、胰高血糖素、生长激素和皮质醇)伴随升高引起的,以高血糖、酮症和酸中毒为主要特征,起病急、病情变化快,严重威胁患者的生命健康^[1-2]。胰岛素泵(连续皮下胰岛素输注装置)可皮下连续输注速效胰岛素,能够根据机体血糖浓度提供胰岛素可变速率,改善传统给药途径可控性差等问题,减少给药次数,提高患者满意度^[3-4]。但对于 DKA 合并感染性休克患者,仅通过胰岛素泵治疗难以逆转感染性休克引起的全身炎症损伤,难以满足治疗预期效果。乌司他丁是重要的内在广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂,可对炎症部位中性粒细胞弹性蛋白酶发挥抗炎作用,被用于休克、胰腺炎等急性炎症性疾病^[5-6]。目前,关于乌司他丁纠正 DKA 合并感染性休克有效性的研究较少。本研究旨在观察乌司他丁联合胰岛素泵治疗 DKA 合并感染性休克的临床疗效,并从炎症反应、氧化应激和免疫功能方面探讨其影响效果,为该类患者的临床治

疗提供可靠的参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2021 年 6 月至 2023 年 7 月我院收治的 DKA 合并感染性休克患者 80 例。(1)纳入标准:①符合《中国糖尿病血酮检测专家共识》中 DKA 相关诊断标准,即尿酮体阳性,血糖>11.1 mmol/L, pH<7.3, 碳酸氢根<15 mmol/L^[7];且符合感染性休克相关诊断标准,有明确的感染灶、血培养可能有致病微生物生长,并经血常规、肾功能和尿常规检查,电解质测定、病原学检查及心电图等辅助检查确诊^[8]。②病例资料完整。③认知功能正常,可进行正常沟通交流。(2)排除标准:合并肝肾肾功能衰竭或存在恶性肿瘤者;有家族遗传史者;循环性休克者。本研究经我院伦理委员会审核通过(伦理批号:2021 临床伦理 41 号),且患者或其家属均签署知情同意书。采用随机数表法,将患者分为研究组和对照组,各 40 例。两组患者一般资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病类型/例		糖尿病病程/($\bar{x}\pm s$,年)	合并症/例			心率/($\bar{x}\pm s$,次/min)	体温/($\bar{x}\pm s$,℃)	收缩压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
	男性	女性		1 型	2 型		高脂血症	高血压	冠状动脉粥样硬化				
研究组($n=40$)	24	16	57.95±6.80	19	21	6.05±1.20	12	17	11	99.64±21.91	38.11±0.94	70.19±8.76	56.87±10.27
对照组($n=40$)	22	18	58.30±7.15	17	23	6.10±1.25	11	18	11	98.75±22.37	38.29±0.89	71.26±8.41	57.23±11.36
χ^2/t	0.205		0.224	0.202		0.182	0.072			0.180	0.879	0.557	0.149
P	0.651		0.823	0.653		0.856	0.965			0.858	0.382	0.579	0.882

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

1.2 方法

两组患者入组后均进行动脉血气分析,电解质、血糖、尿常规和血压监测检查,并予以生命体征测量、吸氧级床旁心电监护,脱水中度及以上的患者予以补液治疗,纠正电解质、抗休克和抗感染等常规治疗。(1)对照组患者采取胰岛素泵持续皮下注射胰岛素注射液(规格:10 mL/400 IU),剂量为 0.1 IU/(kg·h),酮体结果呈阴性后剂量改为 0.05 IU/(kg·h)。(2)研究组患者在对照组的基础上给予注射用乌司他丁(规格:5 万 IU)10 万 IU,溶解于 0.9%氯化钠注射液 500 mL 中,静脉滴注,1 日 2 次。两组患者均治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标:检测尿酮体转阴时间、血糖恢复时间及 pH 纠正时间。

1.3.2 酸中毒及血糖指标:(1)酸中毒指标,抽取两组患者治疗前后空腹静脉血,通过全自动生化分析仪检测血清中血乳酸(Lac)、血酮体(KET)和二氧化碳结合力(CO₂CP)水平;(2)血糖指标,分别用血糖仪、高效液相离子交换层析法检测两组患

者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群水平:采用流式细胞仪检测两组患者治疗前后待测血液中 T 淋巴细胞亚群水平,包括 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。

1.3.4 炎症和氧化应激指标:采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后待测血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.3.5 不良反应:观察治疗期间荨麻疹、低血糖、心悸、恶心、呕吐和肝功能异常等发生情况。

1.4 疗效评定标准

依据相关指南,共识拟定疗效评定标准^[7-8]。(1)治疗后,临床症状明显缓解,尿酮体阴性,血气分析指标恢复正常,收缩压>90 mm Hg,病情稳定,意识恢复,尿量>30 mL/d,脉压>30 mm Hg,为显效;(2)治疗后,临床症状有所减轻,尿酮体阴性或弱阳性,血气分析指标改善但未恢复正常,收缩压>90 mm Hg,意识较治疗前有所改善,尿量增加,需要药物维持血流动力学稳定,为有效;(3)未达到以上标准,甚至恶化或死

亡,为无效。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

通过 SPSS 25.0 软件处理数据。计量资料均符合正态分布且确定方差齐性后采用 $\bar{x}\pm s$ 表述,行 t 检验;计数资料如临床疗效、不良反应等采用率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者的总有效率较对照组显著升高[90.00%(36/40) vs. 72.50%(29/40)],差异有统计学意义($\chi^2=4.021, P=0.045$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=40$)	21 (52.50)	15 (37.50)	4 (10.00)	36 (90.00)
对照组($n=40$)	17 (42.50)	12 (30.00)	11 (27.50)	29 (72.50)

表 4 两组患者治疗前后酸中毒及血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Lac/(mmol/L)		KET/(mg/dL)		CO ₂ CP/(mmol/L)		FBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=40$)	13.87±2.29	3.06±0.74*	7.43±1.24	1.92±0.38*	6.68±1.42	24.97±3.15*	16.54±2.69	6.29±1.36*	9.35±1.24	5.17±1.08*
对照组($n=40$)	13.91±2.52	4.81±1.12*	7.49±1.19	2.66±0.51*	6.72±1.37	21.02±3.24*	16.63±3.01	7.24±1.52*	9.42±1.31	7.12±1.26*
t	0.074	8.245	0.221	7.359	0.128	5.528	0.141	2.946	0.245	7.432
P	0.941	<0.001	0.826	<0.001	0.898	<0.001	0.888	0.004	0.807	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平比较

两组患者治疗前 CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 CD4⁺、

2.2 两组患者临床指标比较

研究组患者尿酮体转阴时间、血糖恢复时间、pH 纠正时间短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者临床指标比较($\bar{x}\pm s, h$)

组别	尿酮体转阴时间	血糖恢复时间	pH 纠正时间
研究组($n=40$)	22.43±5.02	5.32±1.19	9.45±2.04
对照组($n=40$)	33.57±7.95	7.04±1.48	14.98±2.37
t	7.493	5.728	11.185
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组患者治疗前后酸中毒及血糖指标比较

两组患者治疗前 Lac、KET、CO₂CP、FBG 和 HbA_{1c} 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 Lac、KET、FBG 及 HbA_{1c} 水平降低,且研究组患者低于对照组;两组患者 CO₂CP 水平升高,且研究组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

CD3⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平升高,且研究组患者高于对照组;两组患者 CD8⁺水平降低,且研究组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD3 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=40$)	29.24±4.47	39.86±5.94*	46.84±7.32	59.23±9.44*	23.91±2.95	17.96±3.14*	1.22±0.37	2.22±0.51*
对照组($n=40$)	30.06±5.12	34.68±5.46*	46.53±8.29	53.05±8.25*	24.09±3.11	20.97±2.34*	1.25±0.32	1.65±0.42*
t	0.763	4.061	0.177	3.118	0.266	4.861	0.388	5.456
P	0.448	<0.001	0.860	0.003	0.791	<0.001	0.699	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后炎症和氧化应激指标水平比较

两组患者治疗前 TNF- α 、PCT、MDA 和 SOD 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 TNF- α 、PCT 和

MDA 水平降低,且研究组患者低于对照组;两组患者 SOD 水平升高,且研究组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后炎症和氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α /(μ g/L)		PCT/(μ g/L)		MDA/(μ mol/L)		SOD/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=40$)	6.49±1.15	1.35±0.39*	20.13±5.98	7.38±2.18*	9.19±2.47	3.97±0.73*	23.15±6.17	33.02±7.93*
对照组($n=40$)	6.53±1.27	3.64±0.75*	19.94±6.09	10.97±2.56*	9.07±2.53	5.21±1.12*	23.46±5.87	27.25±7.28*
t	0.148	17.133	0.141	6.753	0.215	5.866	0.230	3.390
P	0.883	<0.001	0.888	<0.001	0.831	<0.001	0.819	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应比较

治疗期间,研究组患者发生低血糖、心悸、恶心和肝功能异常各 1 例;对照组患者发生荨麻疹、低血糖和心悸各 1 例。研究组、对照组患者的不良反应发生率比较[10.00%(4/40) vs. 7.50%(3/40)],差异无统计学意义($\chi^2=0.157, P=0.692$)。

3 讨论

糖尿病是慢性代谢紊乱疾病,可由胰岛素外周作用抵抗、

胰岛素分泌不足或两者兼有引起。近年来,随着我国居民饮食结构的改变,糖尿病的发病率在全国范围内呈升高趋势。临床不合理用药、感染和分娩等因素均可引起 DKA 的发生,进而导致 DKA 发病率居高不下,其中感染是最重要的因素,尤其是对于 DKA 合并感染性休克患者,如若未及时采取有效措施,极易导致患者死亡^[9-10]。既往临床治疗以补液、补充胰岛素和纠正酸碱、水、电解质紊乱为主,虽有一定的治疗效果,但患者病死

率仍居高不下^[11]。

氧化应激和炎症是在感染性休克病理生理学中起关键作用的 2 种中枢机制,机体对感染的正常反应始于先天免疫细胞对微生物成分的识别,促进促炎因子如白细胞介素(IL)、趋化因子和黏附分子等的释放,目的是招募免疫细胞来消除入侵因子^[12]。在正常情况下,促炎和抗炎介质之间存在平衡,使机体能够克服感染,修复组织;当促炎和抗炎平衡失调时,就会发生感染性休克现象^[13-14]。感染性休克伴有促炎因子的过度释放,引发全身性损伤、内皮功能障碍、血管舒缩张力失调和通透性增加,导致内皮屏障功能丧失,引起组织水肿,损伤脏器,且活性氧的过度形成引起血管舒缩功能障碍和线粒体损伤,诱发氧化应激反应,加重免疫功能紊乱,导致多脏器功能衰竭^[15]。乌司他丁是可提高溶酶体膜的稳定性、减少溶酶体酶的合成和递送、清除氧气或羟基自由基的糖蛋白,可用于急性休克的治疗^[16]。本研究结果显示,研究组患者的总有效率为 90.00%,较对照组(72.50%)显著升高;与对照组比较,研究组患者尿酮体转阴时间、血糖恢复时间和 pH 纠正时间均缩短,表明乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药对 DKA 合并感染性休克患者的治疗效果显著,可改善患者临床症状,与岳琳莹等^[17]的研究结果一致。治疗后,研究组患者的 KET、FBG 和 HbA_{1c} 较对照组更低,CO₂CP 水平较对照组更高,提示乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药可改善 DKA 合并感染性休克患者的酸中毒及血糖指标,且 2 种药物具有良好的协同作用。

PCT 是急性期反应蛋白,可被微生物毒素、IL-1、IL-6 和 TNF-α 激活,根据炎症因子的水平而变化^[18]。TNF-α 是常见的炎症因子,具有多种功能,在机体的炎症反应和免疫反应中发挥重要作用,可作为机体炎症反应程度的灵敏指标^[19]。高血糖及感染性休克会产生活性氧,引起氧化应激反应,导致脂质过氧化产物 MDA 过量产生,SOD 作为最重要的抗氧化剂之一,在清除活性氧和保护组织免受损伤方面起着重要作用,可清除自由基,降低 MDA 水平,调节氧化和抗氧化动态平衡状态,控制活性氧含量,维持细胞功能^[20-21]。本研究结果显示,治疗后,研究组患者的 TNF-α、PCT、MDA 和 CD8⁺水平较对照组更低,SOD、CD4⁺、CD3⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平较对照组更高,提示乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药治疗可降低机体炎症因子和氧化应激,提高免疫功能。分析其原因,可能是乌司他丁可广泛抑制蛋白水解酶活性,减少炎症反应,消除炎症因子,抑制机体氧化应激反应,清除氧自由基,抑制过氧化物产生,并改善线粒体活性,改善细胞呼吸,增强细胞弹性蛋白酶活性,提高机体免疫功能,改善体循环,保护组织和器官的完整性^[22]。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),提示乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药的安全性较好。

综上所述,乌司他丁联合胰岛素泵持续皮下给药治疗,可调节 DKA 合并感染性休克患者的炎症、氧化应激状态,改善临床症状、酸中毒及血糖指标和免疫功能,治疗效果显著且安全。

参考文献

[1] HEALY A M, FAHERTY M, KHAN Z, et al. Diabetic ketoacidosis diagnosis in a hospital setting[J]. J Osteopath Med, 2023, 123(10): 499-503.

[2] HE Z C, LAM K, ZHAO W X, et al. SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: a pharmacovigilance assessment[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(3): 401-411.

[3] WANG S H, SHAO W, JIANG Q H, et al. Risk factors for glycemic control in hospitalized patients with type 2 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. Diabetes Ther, 2023, 14(1): 167-178.

[4] ALGHATAM G, O' KEEFFE D, TAHA H. Effects of alternate insulin pump settings in patients with type 1 diabetes during Ramadan: a randomized pilot study[J]. J Diabetes Sci Technol, 2023, 17(2): 409-416.

[5] 周少英, 刘博, 陈帆, 等. 乌司他丁联合序贯透析、持续血滤治疗重症急性胰腺炎致脓毒症休克疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2023, 11(2): 94-99.

[6] WANG S Q, JIAO W, ZHANG J, et al. Ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis: a single-center randomized controlled trial[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(19): 4601-4611.

[7] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病血酮监测专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 177-183.

[8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.

[9] SAEED A, ZIYAE F. Treatment of septic shock in two pediatric patients with severe diabetic ketoacidosis using invasive hemodynamic monitoring: a case report[J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 65.

[10] KARKI L, KHADKA M, OLI M P, et al. Diabetic ketoacidosis among diabetic patients admitted in the department of medicine of a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2023, 61(261): 409-412.

[11] 王杰, 张铁征, 徐书芬, 等. 白虎加人参汤联合胰岛素强化治疗糖尿病酮症酸中毒对血气指标及氧化应激的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 72-75.

[12] REINA-COUTO M, SANTOS-OLIVEIRA M, PEREIRA-TERRA P, et al. Urinary cysteinyl leukotrienes as biomarkers of endothelial activation, inflammation and oxidative stress and their relationship with organ dysfunction in human septic shock [J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2845.

[13] PATEL J J, WILLOUGHBY R, PETERSON J, et al. High-dose IV hydroxocobalamin (vitamin B12) in septic shock: a double-blind, allocation-concealed, placebo-controlled single-center pilot randomized controlled trial (the intravenous hydroxocobalamin in septic shock trial) [J]. Chest, 2023, 163(2): 303-312.

[14] BAKKER J, KATTAN E, ANNANE D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(2): 148-163.

[15] KOCH E B, MADSEN J M, WICHMANN S, et al. Bioimpedance and duration of organ dysfunction in septic shock-a prospective observational study[J]. J Intensive Care Med, 2023, 38(10): 966-974.

[16] 耿磊, 黄剑吟, 傅一牧, 等. 乌司他丁联合重酒石酸去甲肾上腺素治疗脓毒症休克的疗效及对心功能和血液动力学的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(7): 923-928.

(下转第 692 页)