

· 综述 ·

## 重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展

方琦 陶京 常剑

武汉大学人民医院胰腺外科 430060

通信作者:陶京,Email:tj918@163.com

**【摘要】** 重症急性胰腺炎(SAP)发病迅猛,病死率高。多数患者会经历全身炎症反应综合征、代偿性抗炎反应综合征和混合性拮抗反应综合征的不同免疫状态。随着对SAP病理过程的深入了解,有研究结果显示:部分SAP患者后期会呈持久严重消耗,最终进展为持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)。目前PICS发病率呈逐年上升趋势,深入探讨其病理生理机制,对早期识别PICS及改善SAP患者的预后密切相关。笔者结合国内外最新研究进展,阐述SAP病程中PICS的诊断标准、发生发展及治疗进展情况,为SAP的预后提供治疗策略。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征; 诊断; 发病机制; 治疗

**基金项目:**国家自然科学基金(81702368)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.016

### Research progress in the diagnosis and treatment of persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome in severe acute pancreatitis

Fang Qi, Tao Jing, Chang Jian

Department of Pancreatic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Tao Jing, Email: tj918@163.com

**【Abstract】** Severe acute pancreatitis (SAP) has a severe attack and high incidence of case fatality rate. Almost all the SAP patients would undergo some different immune status including systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response syndrome and mixed antagonistic response syndrome. With more acknowledgement of the pathophysiology of SAP, come researches have revealed that a few SAP patients may gradually come into a terribly and durably consumptive phase, and ultimately progress to persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome (PICS). Now the morbidity of PICS has increased in recent years, therefore, it is helpful to recognize PICS early and improve the prognosis by discussing the pathophysiology deeply. Based on the new research progress at home and abroad, this article reviewed the diagnostic criteria, occurrence and development, and treatment of PICS in SAP, in order to offer treatment strategy for the SAP.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome; Diagnosis; Pathophysiology; Therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81702368)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.016

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病迅猛,病死率高。其发病机制主要有“胰酶自身消化学说”“氧化应激”“胰腺腺泡内钙超载”及“肠道细菌易位”等多种学说,其最终病理生理过程都是引起大量炎症因子瀑布样释放,形成早期全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[1-3]</sup>。SAP患者机体在炎症反应时产生抗炎反应减少机体损害,当促炎-抗炎反应达到平衡,机体恢复内环境稳态;否则,SIRS期机体消耗大量免疫细胞,炎症细胞不断激活-反应-凋亡<sup>[4]</sup>。过度抗炎因子及糖皮质激素、儿茶酚胺、前列腺素E<sub>2</sub>等抗炎性内分泌激素的释放,使机体陷入免疫抑制,形成代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)<sup>[5]</sup>。此时,患者极易遭受二次感染引发SIRS。SAP患者机体CARS和SIRS呈不平衡扩大共存时,则形成混合性拮抗反应综合征(mixed antagonistic response syndrome, MARS)<sup>[6]</sup>。随着病程发展,感染等并发症迁延不愈,机体促炎反应对抗炎反应的优势逐步被逆转,最终形成持续低水平炎症反应和严重免疫抑制,并伴有长期高分解代谢,即形成持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome, PICS)。PICS复杂的病理改变一旦启动则难以逆转。因此,笔者结合国内外最新研究进展,就SAP中PICS的诊断与治疗进行探讨。

### 1 PICS定义及诊断标准

2012年,Moore等首次提出PICS,认为其是一种属于慢重症范畴的独立综合征,由创伤、脓毒症等多种损伤因素导致,以住院时间长、持续炎症反应、免疫抑制和蛋白质高分解代谢为临床特征的综合征<sup>[7-8]</sup>。其临床表现通常为长期轻度器官功能不全、呼吸机依赖、反复院内感染、营养不良、体质量进行性下降、乏力、精神状态失常(痴呆、抑郁等)、长期需紧急医疗支持和家庭护理等,病死率高<sup>[9]</sup>。目前,关于PICS的研究尚处于初步阶段,有研究结果显示:PICS诊断标准为(1)ICU住院时间 $\geq 14$  d。(2)持续性炎症,C反应蛋白 $> 150$  mg/L。(3)免疫抑制,总淋巴细胞 $< 0.8 \times 10^9$ /L。(4)分解代谢,血清Alb $< 30$  g/L,肌酐身高指数 $< 80\%$ ,住院期间体

质量下降 > 10% 或 BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>, 前白蛋白 < 100 g/L, 视黄醇结合蛋白 < 1 000 mg/L<sup>[8,10]</sup>。笔者认为:(1) 由于各医疗中心 ICU 收治患者标准不尽相同, 应对 ICU 患者进行明确定义或通过制订评估慢性器官功能不全的相关评分(如 Marshall 评分、APACHE II 评分)等作为 PICS 诊断标准。(2) 目前 PICS 诊断指标受各组织器官功能状态及患者机体状态影响较大, 特异性不高, 可通过进一步测定 IL-6、IL-10、IL-1 受体拮抗剂、降钙素原、人白细胞抗原-DR、CD80 (CD86) 及骨髓来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 等进行诊断<sup>[11-12]</sup>。(3) PICS 确诊标准尚无明确规定。因此, PICS 的诊断还需结合更多具有特异性的实验室检查和临床检查进行完善, 以期更好地指导临床治疗。

## 2 SAP 中 PICS 的发生

SAP 中 PICS 是 SIRS-CARS-MARS 基础上的一种独立免疫状态, 其持续炎症反应和免疫抑制是 SIRS 与 CARS 持续发展的连续状态。

有研究结果显示: MDSCs 是 SAP 患者出现持续炎症和免疫抑制的中心环节<sup>[13]</sup>。MDSCs 是一种多功能、不成熟髓性细胞的异质群体, 在癌症、炎症及自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。MDSCs 可以产生大量抗炎因子(IL-10、IFN- $\gamma$ 、RANTES、单核细胞趋化蛋白-1、基质细胞衍生因子-1 等)、表达诱导型一氧化氮合酶、消耗精氨酸、增加 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞凋亡、促进调节性 T 细胞增多、负向调节免疫系统、促使 Th1 向 Th2 漂移等, 从而抑制特异性免疫<sup>[16-17]</sup>。同时, MDSCs 还可产生促炎因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、LTA4H、MIP-1 $\beta$  等)维持先天性免疫, 抵抗感染及再次感染。Makarenkova 等<sup>[18]</sup>提出: 轻、中度损伤可引起 MDSCs 一过性升高, 而重度损伤则引起其持续性升高。MDSCs 的持续性升高则形成持续炎症反应-免疫抑制, 并促进蛋白质分解代谢, 是 PICS 的主要发生机制。但 PICS 作用机制复杂多变, 目前仍存在较多争议。

SAP 患者发生 PICS 时, 由于营养摄入不足、长期慢性炎症应激等使大量细胞因子和激素释放失衡, 发生胰岛素抵抗、葡萄糖利用障碍, 导致机体大量蛋白质和脂肪分解供能, 分解代谢大于合成代谢。临床常表现为应激性高血糖、体重下降、肌肉丢失、重度营养不良, 甚至出现多器官功能障碍<sup>[19]</sup>。有研究结果显示: E3 泛素连接酶 TRIM、MuR1 蛋白、肌肉萎缩相关基因-1、血清淀粉酶样蛋白 A 的早期活化和表达上调与肌肉蛋白质高分解代谢、大量丢失和功能障碍密切相关, 葡萄糖转运蛋白 4 功能障碍可导致肌纤维糖供给障碍, 从而加剧蛋白质和脂肪的消耗供能<sup>[20]</sup>。即使给予 SAP 患者全营养治疗, 其体重仍持续下降, 骨骼肌明显萎缩, 严重影响患者预后。

## 3 SAP 中 PICS 的治疗进展

有研究结果显示: SAP 晚期发生 PICS 的患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、急性肺损伤、低血容量性休克、谵

妄、脓毒症、肺炎、真菌感染、多器官功能障碍综合征等并发症发生率及病死率明显增加<sup>[21-23]</sup>。因此, PICS 预示 SAP 患者预后不良。PICS 需要系统性、全方位、多模式的治疗方案。

### 3.1 清除坏死感染灶

SAP 后期治疗重点是清除胰腺坏死感染灶<sup>[24-27]</sup>。腹腔残余坏死感染是 PICS 发生的主要原因, 因此, 积极处理感染灶及合理的抗感染治疗是预防与治疗 PICS 的关键。近年来, 创伤递增治疗(step-up)成为 SAP 坏死组织清除的重要原则, 主要包括早期经皮穿刺置管引流、后期腹腔镜辅助胰腺坏死组织清除、视频辅助下腹膜后清创引流术、NOTES 技术下胰腺坏死组织清除等微创处理方式<sup>[28]</sup>。van Santvoort 等<sup>[29-30]</sup>的研究结果显示: 与早期开腹手术比较, step-up 治疗方式显著降低 SAP 术后并发症发生率、缩短住院时间、降低再次入院率, 提高治愈率。虽然 step-up 治疗可显著改善 SAP 患者的预后, 但也存在诸多问题, 如经皮穿刺置管引流时机把握不当、穿刺位置欠妥、引流效果不佳、疗效评估不及时、升级治疗指征不准等, 可能延误治疗导致 PICS 发生, 加重病情进展。笔者中心认为: step-up 治疗应做到充分引流、及时评估、适时升级, step-up 治疗不能完全替代开腹手术。

### 3.2 营养治疗

SAP 患者早期即进入持续消耗状态, 分解代谢长期大于合成代谢。因此, 合理的营养支持在 SAP 治疗中尤为重要。目前, 大多数营养治疗的相关研究都集中在 SAP 早期<sup>[31-33]</sup>。早期肠内营养可维持肠道机械、生物、免疫屏障功能, 调整肠道微生态, 防止细菌及内毒素易位, 减少肠源性感染及后期 PICS 的发生<sup>[34]</sup>。有前瞻性随机对照试验结果显示: 早期合理的肠内营养可显著降低 SAP 患者后期 PICS 发生率<sup>[35]</sup>。近年来, 针对危重患者 PICS 阶段提出“合成代谢营养支持”新理念<sup>[36]</sup>。即在传统营养支持的基础上采用睾酮、氧甲氢龙、生长激素、胰岛素样生长因子-1、脱氧表雄酮等激素调节代谢, 同时强化胰岛素治疗和早期活动, 促进机体恢复免疫功能, 改善合成代谢和消耗状态。

### 3.3 免疫治疗

有研究结果显示: 逆转免疫细胞功能障碍, 恢复免疫系统功能有利于 SAP 患者的转归, 改善 PICS 预后<sup>[37]</sup>。通过抑制 MDSCs 改善 SAP 患者免疫状态可能是免疫治疗的突破口。目前关于 MDSCs 在炎症与免疫方面的研究相对较少, 可借鉴癌症患者的免疫治疗方法, 合理运用于 SAP 治疗中。有研究结果显示: 在癌症患者中, 全反式维甲酸可减少 MDSCs, 并促使 MDSCs 向正常树突细胞和巨细胞分化<sup>[38]</sup>。磷酸二酯酶 5 抑制剂可减少精氨酸酶 1 和一氧化氮合成酶 2 的表达, 从而降低 MDSCs 的免疫抑制作用, 增强 T 细胞免疫功能, 起到抗肿瘤作用<sup>[39]</sup>。还有研究结果显示: 前列腺素 E2 可诱导 MDSCs 的产生, 环氧合酶-2 是前列腺素 E2 必需的合成酶。所以, 通过抑制环氧合酶-2 和前列腺素 E2 的产生可降低 MDSCs 的数量, 恢复机体免疫功能<sup>[40-41]</sup>。目前, 尚无临床试验证明抑制 MDSCs 是否有利于 SAP 预后, 并且有研究结果显示: 若抑制脓毒症和烧伤患者 MDSCs 的增殖, 反而会

降低患者的生存率<sup>[42]</sup>。因此,如何合理地调控 MDSCs 的活性和数量,使其在炎症与免疫中发挥正面作用还需进一步研究。

Meisel 等<sup>[43]</sup>的研究结果显示:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子可提高巨噬细胞免疫功能,增加 HLA-DR 表达,减少重症感染患者 ICU 住院时间、机械通气时间及 28 d 病死率。胸腺肽  $\alpha 1$ 、 $\gamma$  球蛋白也可改善患者免疫状态,改善预后。此外,程序性死亡受体 1、甘露糖结合凝集素、IL-15、IL-17 等也具有免疫调节,改善预后的作用,但还需大样本临床试验进一步验证<sup>[44-46]</sup>。

### 3.4 康复治疗

PICS 的发生与多种病理、生理变化密切相关,虽然营养治疗、免疫治疗是改善 PICS 预后的重要手段,但对于营养及免疫强化治疗效果不佳的患者,联合早期康复锻炼,如四级早期活动疗法、神经肌肉电刺激疗法、抗阻训练等,可显著减缓患者肌肉分解代谢,甚至逆转肌肉丢失分解,促进合成代谢,从而减轻肌肉神经损害,改善机体功能,减少 ICU 获得性虚弱和 PICS 发生率,这有利于机体后期生理功能的恢复,改善 PICS 预后<sup>[47-49]</sup>。所以,尚需制订标准的功能锻炼方法和流程,进一步加强早期康复治疗的临床应用。此外,加强患者随访、提供长期家庭医疗及护理支持也有利于 PICS 的恢复<sup>[49]</sup>。

## 4 小结

多数 SAP 患者有大面积坏死并发感染,会经历 SIRS-CARS-MARS-PICS 及 Sepsis 状态,在不同状态中炎症与免疫调控具有各自特点。PICS 作为 SAP 晚期预后的重要标志,其发病机制复杂多样。虽然目前对 PICS 在炎症反应、免疫抑制及分解代谢的病理生理方面有了初步认识,但其临床诊断标准和免疫调控的特点还需进一步完善和深入研究。PICS 预防与治疗并非单方面,它需要系统性、全方位、多模式相结合的治疗方案。如何合理地结合多种模式进行治疗,仍然是目前临床工作的难点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, et al. Acute Pancreatitis: Bench to the Beside [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132 (3): 1127-1151. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.055.
- [2] 马清卓,王孟春.妊娠合并急性胰腺炎的病因和诊治进展 [J]. *上海医学*, 2019, 42 (2): 113-116.
- [3] 芦波,钱家鸣.重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展 [J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32 (7): 590-592.
- [4] 张喜平,陈汉卿,田华.重症急性胰腺炎的免疫失衡与治疗研究概况 [J]. *医学研究杂志*. 2008, 37 (9): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2008.09.037.
- [5] 熊建平,文军.急性胰腺炎中全身炎症反应综合征与抗炎症反应综合征 [J]. *国际外科学杂志*, 2008, 35 (9): 627-630. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2008.09.020.
- [6] Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, et al. Coincidence of pro-and anti-inflammatory responses in the early phases of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (5): 1015-1023.
- [7] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (2): 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- [8] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72 (6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [9] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism: evolution of multiple organ dysfunction [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2016, 17 (2): 167-172. DOI: 10.1089/sur.2015.184.
- [10] Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after blunt trauma [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (1): 21-29. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182ab1a5b.
- [11] Venet F, Tissot S, Debard AL, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (8): 1910-1917. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275271.77350.B6.
- [12] Liu CY, Wang YM, Wang CL, et al. Population alterations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b+/CD14/CD15+/CD33+ myeloid-derived suppressor cells and CD8+ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136 (1): 35-45. DOI: 10.1007/s00432-009-0634-0.
- [13] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (6): 1463-1474. DOI: 10.1084/jem.20062602.
- [14] Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma [J]. *Mol Med*, 2011, 17 (3/4): 281-292. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178.
- [15] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (3): 162-174. DOI: 10.1038/nri2506.
- [16] Fehérvári Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114 (9): 1209-1217. DOI: 10.1172/JCI23395.
- [17] 边钟政,张建立.N-3 多不饱和脂肪酸治疗持续性炎症-免疫抑制分解代谢综合征 [J/CD]. *中华肥胖与代谢病电子杂志*, 2015, 1 (3): 161-163. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9605.2015.03.012.
- [18] Makarenkova VP, Bansal V, Matta BM, et al. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (4): 2085-2094. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2085.
- [19] 陈辉,杨毅.持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征:重症感染的真凶? [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (8): 670-671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.08.003.
- [20] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. *JAMA*, 2013, 310 (15): 1591-1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
- [21] 李百强,杨娜,叶博,等.重症急性胰腺炎并发持续性炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征临床分析 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (7): 719-724. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.009.
- [22] 谢沛,刘爱茹,郑楷炼,等.重症急性胰腺炎合并腹腔出血和胰

- 周感染[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(8): 564-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.08.013.
- [23] 万剑华, 何文华, 夏亮, 等. 重症急性胰腺炎并发门静脉血栓的预防[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(4): 286-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.04.018.
- [24] 王自法, 潘承恩, 刘绍浩, 等. 重症急性胰腺炎治疗的现状[J]. 中国现代普通外科进展, 2000, 3(2): 3-4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2000.02.002.
- [25] 党晓燕, 丁新爱, 孙媛. 重症急性胰腺炎继发感染性胰腺坏死患者细胞间黏附分子-1、降钙素原、血清 C 反应蛋白的表达及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(8): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.08.014.
- [26] 刘洁, 任佳, 郭树彬. 《2013 年急性胰腺炎临床实践指南》回顾与解读[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(4): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.04.029.
- [27] 李非. 急性胰腺炎外科干预的时机及技术探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.006.
- [28] 王晓丰. 腹腔镜在重症急性胰腺炎引流术中的价值分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(11): 900-901. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2016.11.018.
- [29] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(16): 1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa0908821.
- [30] van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1254-1263. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
- [31] 荆雪, 田字彬. 重症急性胰腺炎的早期营养支持治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.01.007.
- [32] 税金凤, 余婷媛, 许媛, 等. 埃索美拉唑联合免疫肠内营养治疗对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障和相关细胞因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(2): 62-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.02.017.
- [33] 余婷媛, 税金凤, 李亚男. 奥美拉唑联合免疫肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(3): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.03.019.
- [34] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment for the nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and american society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N)[J]. Crit Care Med, 2016, 44(2): 390-438. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001525.
- [35] Moore FA, Phillips SM, McClain CJ, et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome[J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32(1 Suppl): 121S-127S. DOI: 10.1177/0884533616687502.
- [36] Rosenthal M, Gabrielli A, Moore F. The evolution of nutritional support in long term ICU patients: from multisystem organ failure to persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome[J]. Minerva Anestesiol, 2016, 82(1): 84-96.
- [37] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(3): 260-268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- [38] Kusmartsev S, Cheng F, Yu B, et al. All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination[J]. Cancer Res, 2003, 63(15): 4441-4449.
- [39] Serafini P, Meckel K, Kelso M et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function[J]. J Exp Med, 2006, 203(12): 2691-2702. DOI: 10.1084/jem.20061104.
- [40] Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma[J]. Mol Med, 2011, 17(3/4): 281-292. DOI: 10.2119/molmed.2010.00178.
- [41] Eruslanov E, Daurkin I, Ortiz J, et al. Pivotal Advance: Tumor-mediated induction of myeloid-derived suppressor cells and M2-polarized macrophages by altering intracellular PGE<sub>2</sub> catabolism in myeloid cells[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(5): 839-848. DOI: 10.1189/jlb.1209821.
- [42] Fujita M, Kohanbash G, Fellows-Mayle W, et al. COX-2 blockade suppresses gliomagenesis by inhibiting myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(7): 2664-2674. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3055.
- [43] Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, et al. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(7): 640-648. DOI: 10.1164/rccm.200903-0363OC.
- [44] 苏和毅, 莫泽珣, 王蕊, 等. 胸腺肽 α1 干预治疗对脓毒症后的 PICS 老年患者免疫、代谢功能及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 119-123. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.01.030.
- [45] Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD<sup>+</sup> T cell activation during HIV infection[J]. Nat Med, 2010, 16(4): 452-459. DOI: 10.1038/nm.2106.
- [46] Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis[J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1401-1409. DOI: 10.4049/jimmunol.0902307.
- [47] 柯卉, 黄海燕. 四级早期活动与康复锻炼疗法预防病人 ICU 获得性衰弱的效果观察[J]. 护理研究, 2016, 30(6): 2202-2205. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.18.009.
- [48] Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, et al. Effect of exercise training and testosterone replacement on skeletal muscle wasting in patients with heart failure with testosterone deficiency[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(5): 575-586. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.02.014.
- [49] 李维勤. 脓毒症诊疗的新挑战——持续炎症、免疫抑制和分解代谢综合征[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 673-677. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.001.

(收稿日期: 2019-05-27)

**本文引用格式**

方琦, 陶京, 常剑. 重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(7): 701-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.016.

Fang Qi, Tao Jing, Chang Jian. Research progress in the diagnosis and treatment of persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome in severe acute pancreatitis[J]. Chin J Dig Surg, 2019, 18(7): 701-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.016.