doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.011

·临床研究·

急诊科尿源性脓毒症的临床回顾性研究 *

乔 允 陆晓晔 徐欣晖 刘 黎 杨 倩 朱长清△

（上海交通大学医学院附属仁济医院 急诊科 上海 200127）

摘要 目的：回顾性研究急诊科住院患者的尿路感染及其所致脓毒症的临床及病原学特征。**方法：**选取 2014 年 1 月至 2017 年 8 月上海交通大学医学院附属仁济医院急诊病房及急诊 ICU 收治住院的 106 名诊断为“尿路感染”的患者，结合出院诊断及新版脓毒症诊断标准再评估，分为“尿脓毒症组”(n=45)和“非脓毒症组”(n=61)，收集和比较一般临床资料、实验室指标、病原学分类及特征。**结果：**1) 尿脓毒症组上尿路感染、泌尿系统梗阻以及上尿路梗阻并感染的发生率均显著高于非脓毒症组(P=0.042，P=0.011，P=0.035)。2)尿脓毒症组白细胞计数(P=0.002)、C 反应蛋白(P<0.001)、降钙素原(P=0.028)、肌酐(P<0.001)、D- 二聚体(P<0.001)、APACHE II 评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II，APACHE II)(P<0.001)均明显高于非脓毒症组，而血清白蛋白(P<0.001)、血小板(P<0.001)计数、Glasgow 评分(P<0.001)均显著低于非脓毒症组；3)尿脓毒症组急性肾脏功能障碍(28/45，62.22%)发生率最高，凝血系统功能障碍发生率次之(25/45，55.56%)。中段尿培养中以屎肠球菌占比最高(11/40，27.5%)，其次为大肠埃希菌(8/40，20%)。**结论：**上尿路感染与泌尿系统梗阻是发生尿脓毒症的危险因素，相较于非脓毒症患者，尿脓毒症患者炎症指标、肌酐、D- 二聚体、APACHE II 评分水平更高，白蛋白、血小板及 Glasgow 评分更低，肾功能障碍与凝血功能障碍在尿脓毒症患者中更多见。临床需对中段尿培养肠球菌阳性的患者引起重视。

关键词：尿路感染；尿脓毒症；回顾性研究；器官功能障碍

中图分类号：R691.3；R631.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)02-253-05

A Retrospective Study on the Urosepsis in the Emergency Department*

QIAO Yun, LU Xiao-ye, XU Xin-hui, LIU Li, YANG Qian, ZHU Chang-qing△

(Emergency Department, Ren Ji hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127, China)

ABSTRACT Objectives: To investigate the clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with urinary tract infection (UTI) and urosepsis who were admitted in the Emergency Department. **Methods:** Patients who were admitted in the Emergency Ward and Emergency Intensive Care Unit (EICU) of Ren Ji hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, China) due to urinary infection from January 2014 to August 2017 were retrospectively studied, they were divided into two groups: urosepsis group(n=45) and non-sepsis group(n=61) according to the final discharge diagnosis and Sepsis 3.0. The data of clinical features, laboratory biomarkers, and pathogenic characteristics were collected and analyzed. **Results:** 1)The incidence of upper urinary infection, urinary tract obstruction and Infection occurring in upper urinary tract obstruction were significantly higher in urosepsis group than those in the non-sepsis group (P=0.042, P=0.011, P=0.035). 2)Compared with non-sepsis group, the urosepsis group had significantly higher laboratory parameters including peripheral leukocyte count(P=0.002), serum C-reactive protein (P<0.001), plasma calcitonin (P=0.028), serum creatinine(P<0.001), and blood D-dimer(P<0.001) and APACHE II score(P<0.01). While significantly lower serum albumin (P<0.001), lower platelet count(P<0.001) and lower Glasgow score(P<0.01) were observed in urosepsis group. 3) Patients with urosepsis were more likely to develop acute kidney injury(28/45, 62.22%), followed by dysfunction of blood coagulation system(25/45, 55.56%). *Enterococcus faecium* was the leading causative bacteria in midstream urine culture(11/40, 27.5%), followed by *Escherichia coli* (8/40, 20%). **Conclusions:** Upper urinary tract infection and urinary tract obstruction were risk factors for the occurrence of urosepsis. Urosepsis patients had significantly higher inflammatory biomarkers, higher creatinine, higher D-dimer level, higher APACHE II score, lower albumin, lower platelet count and lower Glasgow score. Kidney function and blood coagulation function were affected more by urosepsis. More attention were needed to the increase detection rate of Enterococcus in urine culture.

Key words: Urinary tract infection; Urosepsis; Retrospective study; Organ dysfunction

Chinese Library Classification(CLC): R691.3; R631.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)02-253-05

* 基金项目：上海市科学技术委员会科研计划项目(15DZ1941307)

作者简介：乔允(1990-)，医学硕士，住院医师，主要研究方向：脓毒症，电话：13482418941，E-mail：415697556@qq.com

△通讯作者：朱长清，硕士生导师，教授，主要研究发向：脓毒症、急性中毒，E-mail：zhucq1965@126.com

(收稿日期：2018-03-23 接受日期：2018-04-18)

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

前言

尿路感染 (urinary tract infection,UTI) 是临床常见急症疾病。急诊科作为急症感染疾病首先诊治的科室,也同样面临各种单纯性或复杂性的尿路感染,甚至部分发展成脓毒症及脓毒症休克。有报道 9%-31%脓毒症由泌尿系统感染引起[1],2016 年 SEPSIS 3.0[2]的更强调了脓毒症导致全身反应失调甚至致死性的器官功能障碍。近年来,尿脓毒症早期识别、评估和处理日益受到重视,对改善临床转归和预后有重要意义。本研究通过回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 8 月于我院急诊科急诊病房及急诊监护室住院的共 106 名尿路感染患者的临床资料, 旨在发现尿脓毒症的临床和实验室特点,为此类疾病的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 1 月至 2017 年 8 月于仁济医院急诊病房及急诊 ICU 就诊住院并主要诊断为“尿路感染”患者 106 例,所有病人均随访至离院,并排除病史资料不全、中途自动离院以及合并其他复杂感染的患者。

1.2 诊断标准

单纯性及复杂性尿路感染诊断标准参考 2014 版《泌尿系感染诊断治疗指南》,脓毒症参考“第三届国际脓毒症与脓毒症休克定义共识 Sepsis 3.0”[2]对于脓毒症更新的诊断标准,若疑似感染的患者 SOFA 评分 (Sequential Organ Failure Assessment,SOFA)变化程度≥ 2 分,则发生了脓毒症。器官功能障碍按照 SOFA 评分标准,如一系统指标较基线水平变化增加一分及以上则视为该器官发生功能障碍。

1.3 研究方法

回顾性分析 106 名患者的临床资料, 记录患者临床表现,尿路感染诱因,入院后 24 小时内测定外周血白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、总胆红素、肌酐等指标,并记录患者 Glasgow 评分、APACHE II 评分以及患者尿路感染病原学检查阳性结果,分析相关临床特征。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计学处理, 正态分布的计量资料采用均数± 标准差表示,非正态分布的资料用中位数和四分位数表示,计数资料以频数(比例)表示。比较组间差异时计量资料符合正态分布的样本用 t 检验、非正态分布的样本用 Mann-Whitney 检验,计数资料用卡方检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿路感染患者发生脓毒症的临床特点

106 例住院患者中,男性患者 42 例,女性 64 例,平均年龄为 70.43± 16.07 岁,中位住院天数为 12(9,20)天。以尿路感染患者病程中是否发生脓毒症进行分组,分为脓毒症组(n=45)与非脓毒症组(n=61),两组患者在性别、年龄、起病症状如(发热、尿路刺激症状)、高血压、糖尿病、肾脏病史、神经系统疾病、骨骼系统疾病、泌尿手术史、留置导尿管史以及泌尿系统结构异常等相关危险因素方面并无显著差异(P>0.05)。尿脓毒症组患者上尿路感染发生率、尿路梗阻疾病如膀胱出口梗阻、泌尿系统结石与肿瘤的发生率均明显高于非脓毒症组(P=0.042,P=0.011),其中尿脓毒症组中上尿路感染合并上尿路梗阻的发生率亦较非脓毒症有显著差异(P=0.035)(见表 1)。

表 1 尿脓毒症组与非脓毒症组的临床特点比较

Table 1 The comparison of clinical characteristics between urosepsis group and non-sepsis group

Urosepsis group	Urosepsis group n=45	Non-sepsis group n=61	P
Male(n%)	22(48.89)	20(32.78)	0.094
Age(years)	71.91± 15.54	69.34± 16.43	0.418
Upper urinary infection(n%)	15(33.33)	10(16.39)	0.042
Fever(n%)	34(75.56)	32(52.46)	0.835
Urinary irritation symptoms(n%)	9(20.00)	20(32.79)	0.144
Diabetes(n%)	13(28.89)	14(22.95)	0.488
Hypertension(n%)	16(35.56)	18(29.51)	0.510
Chronic kidney disease(n%)	6(13.33)	5(8.20)	0.391
Nervous system disease(n%)	12(26.67)	13(16.39)	0.521
Fracture,spine and joint disease(n%)	6(13.33)	7(11.48)	0.773
Urinary tract obstruction(n%)	20(44.44)	13(21.31)	0.011
History of urinary tract surgery (n%)	3(6.67)	3(4.92)	0.700
Indewelling catheter(n%)	14(31.11)	12(19.67)	0.176
Urinary system structural abnormalities (n%)	5(11.11)	4(6.56)	0.406
Infection occurring in upper urinary tract obstruction	9(20.00)	3(4.92)	0.035

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

2.2 尿脓毒症患者临床生化指标特点

与非脓毒症患者相比,脓毒症组患者表现为更高的白细胞计数(P=0.002)、C 反应蛋白(P<0.001)、降钙素原(P=0.028)、肌酐(P<0.001)、D- 二聚体(P<0.001)和 APACHE II 评分(P<0.001),而血清白蛋白(P<0.001)、血小板计数(P<0.001)及 Glasgow 评分(P<0.001)则显著降低(见表 2)。

表 2 尿脓毒症组与非脓毒症组临床指标和床边评分比较

Table 2 Comparion of the clinial indexes and bedside scores between urosepsis group and non-sepsis group

Related indexes	Urosepsis group n=45	Non-sepsis group n=61	P
Mean arterial pressure(mmHg)	86.49± 16.36	90.90± 11.92	0.111
Peripheral leukocyte count(× 10^9/L)	11.16(6.69,16.39)	7.54(5.13,9.37)	0.002
Platelet count(× 10^9/L)	145.71± 104.09	210.93± 74.94	<0.001
Serum C-reactive protein (mg/L)	88.6(33.5,144)	23.8(5.70,62.65)	<0.001
Plasma calcitonin(mg/mL)	0.39(0.1,5.00)	0.1(0.1,1.65)	0.028
Blood lactic acid (mmol/L)	2.23± 1.06	2.21± 0.89	0.941
Albumin(g/L)	29.73± 4.56	34.32± 6.22	<0.001
Alanine transaminase(U/L)	19(8.5,36.3)	19(11.5,27.3)	0.896
Total bilirubin(μmol/L)	11.5(7.9,17.45)	8(6.2,14)	0.060
Serum creatinine(mmol/L)	182.45± 123.57	77.32± 30.99	<0.001
Blood D-dimer(mg/L)	1(0.59,3)	0.4(0.2,0.81)	<0.001
Glasgow(score)	15(8,15)	15(15,15)	<0.001
APACHE II(score)	14.4± 5.73	8.54± 4.05	<0.001

2.3 尿脓毒症患者器官功能障碍特点

45 例脓毒症患者中出现单一脏器功能障碍有 19 例,两个脏器为 16 例。三个及以上脏器 10 例,其中器官功能障碍表现以肾脏功能障碍最多(28/45,62.22%),表现为肌酐进行性升高及尿量减少,凝血系统功能障碍表现次之(25/45,55.56%),表现为血小板计数的下降(见表 3)。

表 3 尿脓毒症患者器官功能障碍分类

Table 3 Classification of organ dysfunction in patients with urosepsis

Dysfunctional organ	One organ n=19	Two organs n=16	Three or more organs n=10	Total n=45
Cardio vascular system	0(0.00)	1(6.25)	4(40.00)	5(11.11)
Respiratory system	3(15.79)	0(0.00)	3(30.00)	6(13.33)
Liver	1(5.26)	4(25.00)	3(30.00)	8(17.78)
Renal system	8(42.11)	12(75.00)	8(80.00)	28(62.22)
Coagulation	5(26.32)	10(62.50)	10(100.00)	25(55.56)
Nervous system	2(10.53)	5(31.25)	4(40.00)	11(24.44)

2.4 细菌培养和药物敏感及耐药情况

共 106 例患者进行了中段尿培养,其中阳性结果 37 例,最终共 40 个菌株纳入相关研究, 其中革兰氏阳性菌共 18 株,以尿肠球菌为主(11/18),其次为粪肠球菌(3/18)。革兰氏阴性菌共分离到 17 株,以大肠埃希菌为主(8/17),其次为肺炎克雷伯杆菌(5/17)以及恶臭假单胞菌(2/17),另培养得到真菌 5 株。

2.4.1 尿肠球菌药敏结果 中段尿培养中以尿肠球菌最多,对尿肠球菌进行药敏检测可以发现利奈唑胺、替考拉宁与万古霉素全部敏感,磷霉素基本敏感,呋喃妥因、庆大霉素、红霉素则大部分耐药,氨苄西林及左旋氧氟沙星全部耐药(见图 1)。

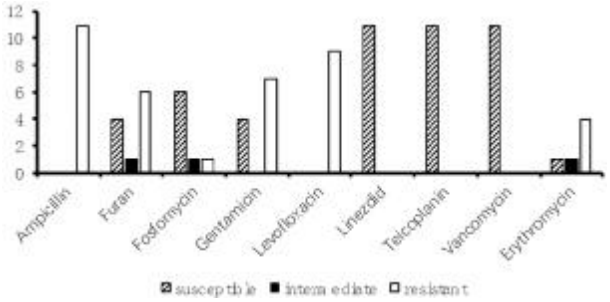

图 1 尿肠球菌药物敏感试验结果

Fig. 1 Drug sensitivity and resisitance of *Enterococcus faecium* in UTI

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

2.4.2 **大肠埃希菌药敏结果** 中段尿培养中大肠埃希菌检出率仅次于尿肠球菌,其中有 5 例大肠埃希菌产超广谱β- 内酰胺酶(ESBLs)。通过对其药敏检测,发现碳青霉烯类药物、磷霉素及头孢哌酮 / 舒巴坦全部敏感,阿米卡星基本敏感,复方磺胺、氨苄西林 / 舒巴坦、头孢他啶及头孢吡肟部分敏感,而氨苄西林、环丙沙星则基本耐药(图 2)。

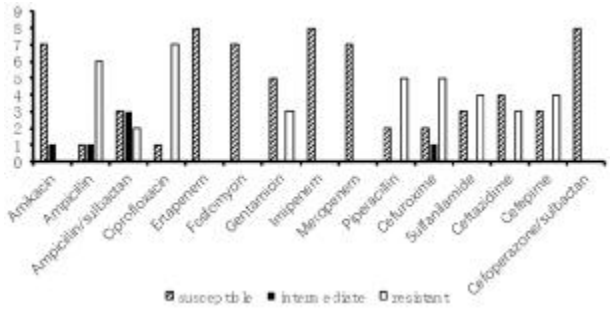

图 2 大肠埃希菌药物敏感试验结果

Fig.2 Drug sensitivity and resistance of *Escherichia coli* in UTI

2.4.3 **肺炎克雷伯杆菌药敏结果** 中段尿培养结果中共有 5 株肺炎克雷伯杆菌,其中有 1 例产超广谱β- 内酰胺酶(ESBLs),通过药敏结果发现庆大霉素全部敏感,碳青霉烯类药物基本敏感,磷霉素、头孢类药物、复方磺胺、环丙沙星以及加酶抑制剂的复合抗生素部分敏感,而氨苄西林全部耐药(图 3)。

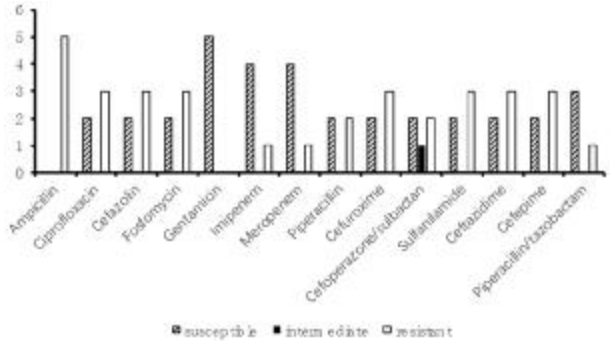

图 3 肺炎克雷伯杆菌药物敏感试验结果

Fig.3 Drug sensitivity and resisitance of *Klebsiella pneumonia* in UTI

3 讨论

尿源性脓毒症往往起病急、临床表现危重,如不及时处理将导致组织灌注不足,甚至发生脓毒症休克,可危及生命[3],已成为近年来急诊危重医学关注的热点。随着社会人口老龄化,糖尿病、一些慢性病类固醇激素及肿瘤疾病化疗的应用、泌尿系统手术的开展等等,尿路感染的发生率升高。同时,致病菌耐药菌株和高侵袭力菌株的增多也增加了临床处理的难度[4]。脓毒症是各种致病性微生物(如细菌、病毒等)侵入人体所引起的失控的炎症反应,是目前住院患者死亡的首要原因[5]。由细菌、毒素介导的炎症反应大多作用于血管内皮,血管内皮系统本身调控毛细血管血流、凝血、炎症反应的作用受到破坏,反应失控时,可能弥漫性影响全身毛细血管内皮系统,导致多脏器功能障碍的发生[6]。本研究显示尿脓毒症组合并的尿路梗阻疾病多于非脓毒症组,上尿路感染更易发生尿脓毒症,肾后性尿路梗阻是尿脓毒症最常见病因,梗阻后肾盂内压力升高,细菌、毒素可通过各种回流途径进入血液循环,进而引起尿脓毒症[7,8]。

白细胞计数、C 反应蛋白及降钙素原是临床常用炎症检测指标,可以在一定程度上反映患者全身炎症反应情况[9],尤其是降钙素原, 其血浆浓度往往在全身性细菌感染时会大幅上升,国内有报道降钙素原可用于上、下尿路感染定位的辅助指标,上尿路感染相较于下尿路感染在降钙素原水平上升高明显[10]。而尿脓毒症组患者白蛋白水平的降低与重症感染时所伴有的营养不良,炎症状态下肝脏合成能力减弱、全身毛细血管渗漏综合症及其他并发症密切相关[11]。APACHE II 评分是评价危重病患者的经典参考标准,对危重症患者诸多生理参数可以进行客观地分析。Glasgow 评分可以用于评价患者脑功能障碍情况,脓毒症所致的全身炎性反应、血流动力学和代谢异常等因素作用于脑部,可使脑血管内皮受损、脑组织缺血水肿、神经元功能障碍甚至凋亡[12],脓毒症脑病患者预后差,病死率高,因而早期识别与阻断其发展进程具有重要意义。本研究中,尿脓毒症患者在外周血白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、白蛋白、Glasgow 评分、APACHE II 评分上与非脓毒症组有显著的统计学差异。

Sepsis3.0 认为脓毒症应该定义为“机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍”[2]。本研究中,尿脓毒症组肌酐、D- 二聚体水平更高,血小板计数更低,运用 SOFA 评分对脓毒症患者器官功能障碍进行进一步分析,结果显示尿脓毒症患者发生急性肾脏功能障碍比例最高,凝血系统次之。过去观点认为脓毒症相关的急性肾损伤 (Acute Kidney Injury,AKI)与肾脏缺血、低灌注相关[13],但目前研究显示急性肾损伤在肾脏循环灌注不变及增加情况下仍能发生,有研究表明一氧化氮途径、白细胞粘附、活性氧簇、炎症所致的内皮细胞损伤也是脓毒症致急性肾损伤的重要起始、发展的原因[14]。Hsiao[15]发现上尿路感染相较于下尿路感染更易发生急性肾功能损伤,如急性肾盂肾炎的患者容易出现中性粒细胞及吞噬细胞于间质的浸润,并造成肾实质的广泛破坏。因此,对于伴有脓毒症休克的上尿路感染患者更需积极预防 AKI 的发生。D- 二聚体的升高提示患者存在高凝状态,重症感染患者产生的促炎症细胞因子会激活凝血系统,导致凝血功能障碍,甚至弥散性血管内凝血的发生[16],脓毒症所致的血小板减少亦较为常见,而且常于早期发现,脓毒症纠正后相应血小板能回升,血小板减少可能与感染介导的破坏相关,其次,骨髓在病程中受到各种毒素、炎症介质影响,导致巨核细胞生成、成熟障碍或破坏过多而致血小板生成减少[17],而脓毒症所致内皮功能损伤又可促进内源性凝血系统,导致血栓状态的形成,引起血小板的消耗,有报道 G- 杆菌更易引起血小板减少的发生[18]。因此,对于尿脓毒症患者,除却抗感染本身,外科干预解除尿路梗阻、预防及治疗器官功能障碍的患者是重要环节,使用 SOFA 评分可以增加这类患者早期被筛选出来的几率, 抓住脓毒症病程中可以挽救和逆转的机会,阻止进一步的多脏器功能损伤发生。

本研究进一步分析了尿路感染患者的病原学及药敏特点,有利于及早使用合理、正确的抗感染药物预防尿脓毒症发生。本研究中,中段尿培养以尿肠球菌最多,大肠埃希菌其次,这与国内外文献报道以大肠埃希菌为主有所不符[19,20],不排除与样本量小、实验室检测差异等有关。利奈唑胺、替考拉宁与万古霉

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

素对屎肠球菌均敏感,大肠埃希菌对碳青霉烯类及加β- 内酰胺酶抑制剂的抗菌药物敏感率为 100%，肺炎克雷伯杆菌则对庆大霉素敏感性最高,其次为碳青霉烯类。过去对于尿路感染推荐的喹诺酮类及头孢类药物对上述常见细菌敏感性较差。有报道肠球菌、真菌等条件致病菌的感染日益严重,多与机体主动防御机制的削弱相关[7],可能与抗生素的大量使用、免疫抑制剂、介入操作等因素相关。因而目前临床培养得到的细菌谱可能与以往有较大改变,需引起相关重视。

综上,上尿路感染、泌尿系统梗阻是尿脓毒症发生的危险因素，尿脓毒症患者相较于非脓毒症患者炎症指标、肌酐、D-二聚体、APACHE II 评分水平更高,白蛋白、血小板及 Glasgow 评分更低,肾功能障碍与凝血功能障碍在尿脓毒症患者中更多见。临床需对中段尿培养肠球菌阳性的患者引起重视。

参 考 文 献(References)

[1] Nici Markus Dreger, Stephan Degener, et al. Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment [J]. Deutsches Ärzteblatt International, 2015, (112): 837-848

[2] 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

[3] Katsumi Shigemura, Kazushi Tanaka, Kayo Osawa, et al. Clinical factors associated with shock in bacteremic UTI [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45: 653-657

[4] Shigemura K, Arakawa S, Tanaka K, et, al. Clinical investigation of isolated bacteria from urinary tracts of hospitalized patients and their susceptibilities to antibiotics[J]. Infect Chemother, 2009, 15: 18-22

[5] Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, et al. Sepsis: a roadmap for future research[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15: 581-614

[6] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues[J]. Am Surg, 2012, 78(1): 1-8

[7] Florian ME Wagenlehner, Christoph Lichtenstern, Caroline Rolfes, et al. Diagnosis and management for urosepsis [J]. Urology, 2013, (20): 963-970

[8] Xin-Hua Qiang,Tie-Ou Yu, Yi-Nan Li, et al. Prognosis risk of urosepsis in critical care medicine:a prospective observational study [J]. BioMed Research International, 2016, 9028924

[9] Fukashi Yamamichi, Katsumi Shigemura, Koichi Kitagawa, et al. Shock due to urosepsis: A multicentral study [J]. Can Urol Assoc J, 2017, 11(3-4): E105-109

[10] 李莉,辛晓妮.血清降钙素原、C 反应蛋白对尿路感染的诊断价值[J].山东医药, 2013, 53(21): 40-42

[11] 李亚莉,李志军,王东强,等.毛细血管渗漏综合征的治疗进展[J].中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 77-78

[12] 谢志超,廖雪莲,康焰.脓毒症相关性脑病的诊疗与研究新进展[J].中国感染与化疗杂志, 2015, 15(6): 609-613

[13] Boffa JJ, Arendshorst WJ. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 117-124

[14] Alexander Zarbock, Hernando Gomez, John A Kellum. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(6): 588-595

[15] Chih-Yen Hsiao, Huang-Yu Yang, Meng-Chang Hsiao, et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Patients with Urinary Tract Infection[J]. PLOS ONE, 2015 10(7): 1-11

[16] Rachelle P, Davis, Sarah, Miller-Dorey, et al. Platelets and coagulation in infection [J]. Clinical & Translational Immunology, 2016, (5): E89

[17] Sacha F de Stoppelaar, Cornelis van't Veer, Tom van der Poll. The role of platelets in sepsis [J]. Thrombosis and Haemostasis , 2014, (112): 666-677

[18] 高延民,刘红云,张弛,等.感染相关性血小板减少症 273 例临床分析[J].血栓与止血学, 2014, 20(4): 159-163

[19] 刘芳,周玉宝,马岚,等.尿路感染患者病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(19): 4396-4403

[20] Gloria Córdoba, Anne Holm, Frank Hansen, et al. Prevalence of antimicrobial resistant Escherichia coli from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark[J]. BMC Infectious Diseases, 2017, 17: 670

(上接第 226 页)

[21] Kumar H, Choi D K. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A Cell Survival Pathway? [J]. Mediators of inflammation, 2015, 58 (3): 47-58

[22] Corcoran A, O'connor J J. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system [J]. Acta physiologica (Oxford, England), 2013, 208(4): 298-310

[23] Greer S N, Metcalf J L, Wang Y, et al. The updated biology of hypoxia-inducible factor[J]. The EMBO journal, 2012, 31(11): 2448-2460

[24] Kasivisvanathan V, Shalhoub J, Lim C S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 in arterial disease: a putative therapeutic target [J]. Current vascular pharmacology, 2011, 9(3): 333-349

[25] Shi H. Hypoxia inducible factor 1 as a therapeutic target in ischemic stroke[J]. Current medicinal chemistry, 2009, 16(34): 4593-600

[26] Lukianova L D.Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation [J]. Patologicheskaia fiziologiia i eksperimental'naia terapiia, 2011, 12 (2): 3-19

[27] Dong Y, Li Y, Feng D, et al. Protective effect of HIF-1alpha against hippocampal apoptosis and cognitive dysfunction in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. Brain research, 2013, 15 (17): 114-121

[28] Greijer A E, Van Der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(10): 1009-1014

[29] Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): determinants of cancer progression [J]. Trends in biochemical sciences, 2015, 40(8): 425-434

[30] Palazon A, Goldrath A W, Nizet V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity[J]. Immunity, 2014, 41(4): 518-528

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn