

## 脓毒症治疗的研究进展

宋泽成, 陈林林, 鲁仁义, 刘梦肖, 王彦

### Progress on the treatment of sepsis

SONG Zecheng, CHEN Linlin, LU Renyi, LIU Mengxiao, WANG Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202405059>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202306008

#### 帕博利珠单抗治疗所致免疫相关不良反应与中医体质的相关性研究

Correlation between immune related adverse reactions in patients treated with pembrolizumab and Traditional Chinese Medicine constitution

药学实践与服务. 2024, 42(5): 217-222 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202311029

#### 89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202302039

#### 肠道菌群参与糖尿病肾病的机制研究进展

Research progress on the mechanism of gut microbiota participating in diabetes nephropathy

药学实践与服务. 2024, 42(5): 181-184, 197 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312023

#### 山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202307052

#### 帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer

药学实践与服务. 2024, 42(8): 334-340 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202303023



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

## 脓毒症治疗的研究进展

宋泽成<sup>1</sup>, 陈林林<sup>1</sup>, 鲁仁义<sup>1</sup>, 刘梦肖<sup>1,2</sup>, 王彦<sup>1,3</sup> (1. 海军军医大学药理学系军特药研究中心, 上海 200433; 2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 3. 真菌感染性疾病教育部医药基础研究创新中心, 上海 200433)

**[摘要]** 脓毒症是危及人类生命的急危重症, 目前脓毒症的临床治疗仍以提供支持治疗为主, 但是针对脓毒症的新药研发在不断推进, 针对脓毒症的免疫功能、炎症通路、凝血功能及血管内皮稳态相关治疗的研究已经取得了一定进展。该文就近年来脓毒症治疗领域的研究进展进行综述。

**[关键词]** 脓毒症; 药物治疗; 免疫治疗; 炎症; 凝血治疗

**[文章编号]** 2097-2024(2024)11-0457-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202405059

## Progress on the treatment of sepsis

SONG Zecheng<sup>1</sup>, CHEN Linlin<sup>1</sup>, LU Renyi<sup>1</sup>, LIU Mengxiao<sup>1,2</sup>, WANG Yan<sup>1,3</sup> (1. Military Special Medicine Research Center, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 3. Innovation Center for Medical Basic Research on Fungal Infectious Diseases, Ministry of Education, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Sepsis is a severe and life-threatening symptom that poses a significant risk to human health. Treatment mainly involves supportive care, but research on new drugs is ongoing. Advancements have been achieved in the management of immune function, inflammatory pathway, blood coagulation, and vascular endothelial homeostasis in sepsis. The advances in the treatment of sepsis in recent years were these reviewed in this article.

**[Key words]** sepsis; pharmacotherapy; immunotherapy; inflammation; coagulation management

脓毒症(sepsis)是由于宿主对细菌、真菌、病毒等感染的反应失调而引起的多器官功能障碍, 具有很高的致死率, 是感染致死的首要原因<sup>[1]</sup>。近年来, 虽然人类在重症监护领域已经取得了长足的进步, 但是严重脓毒症的总死亡率仍高达 26.7%<sup>[2]</sup>。针对脓毒症的治疗, 目前绝大多数仍是采用支持性疗法, 临床可用的干预措施只有非常有限的几种, 如液体复苏、应用抗生素和类固醇药物等。然而, 这些措施往往收效甚微。因此, 研发抗脓毒症新药, 改善患者预后, 降低脓毒症死亡率, 是目前亟待解决的问题。本文对近年来脓毒症治疗相关的研究进行综述, 以为今后抗脓毒症的研究提供思路。

### 1 早期研究总结

在过去的 40 多年里, 医药工作者针对脓毒症

的抗生素治疗开展了深入的研究。在确诊脓毒症或脓毒症休克后, 尽快给予患者有效的抗生素已获得医疗工作者广泛的认可。2021 年, 拯救脓毒症运动(SSC)指南建议, 对于可能发生脓毒症休克或高度可能发生脓毒症的成年人, 应在确诊后 1 h 内立即使用抗生素。与此同时, 人们也越来越关注抗生素的滥用问题, 指南建议对于感染可能性低且无休克的成年人, 应推迟使用抗生素, 以免加快病原体耐药的进程<sup>[3]</sup>。然而不幸的是, 近年来多重耐药菌感染所引发脓毒症的比例一直未能得到遏制, 新型抗生素的研发速度又远远滞后于细菌耐药的产生速度, 抗生素作为脓毒症治疗的一线药物, 已经陷入了困境。

研发针对脓毒症病理生理进程的治疗药物, 是解决目前脓毒症危害的必由之路, 人们早先已经进行了多项尝试, 例如针对细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 的药物 Etarnercept、Aflimomab、Anakinra 等; 针对毒力因子 LPS、革兰氏阴性菌内毒素、TLR4 的药物 HA-1A、ES、Eritoran 等; 针对凝血障碍的药物活化蛋白 C、抗凝血酶 III、肝素等; 以及针对免疫细胞的刺激因子 G-CSF 和 GM-CSF 等。这些研

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81772124); 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S11902900)

**[作者简介]** 宋泽成, 硕士研究生, 研究方向: 药理学, Email: szc3266402@126.com

**[通信作者]** 王彦, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗感染与抗炎药物药理学, Email: wangyancn@smmu.edu.cn

究虽然在临床前研究中取得了一定效果,但在进入临床试验后大多以失败告终<sup>[4]</sup>。尽管困难重重,目前仍有许多研究在不懈推进,并取得进展。

## 2 针对免疫功能相关的研究

近10年来,人们对脓毒症病程中的免疫学变化进行了广泛而深入的研究,揭示了免疫抑制在脓毒症发病机制中的作用。各种研究表明,在脓毒症的最初炎症阶段存活下来的患者很容易受到机会性微生物的院内感染而导致晚期死亡。据统计,超过70%的患者死亡发生在脓毒症发病的3d之后,而其中的大部分又发生在脓毒症发病的后几周<sup>[5]</sup>。免疫功能障碍或免疫抑制在脓毒症后延迟死亡的病理中起着关键作用<sup>[6]</sup>。因此,旨在刺激免疫系统的免疫治疗策略在逆转脓毒症诱导的免疫抑制和改善患者预后方面具有巨大的潜力。

### 2.1 针对IL-7的研究

IL-7被认为是人类T细胞发育必不可少的多功能细胞因子,它可以影响T细胞的增殖和分化,在脓毒症期间具有显著改善T细胞稳态的潜力<sup>[7]</sup>。IL-7与脓毒症治疗相关的主要作用机制包括诱导T细胞增殖,增加T细胞谱系的多样性,上调抗凋亡蛋白Bcl-2,减少淋巴细胞凋亡,增加黏附分子的表达,使其更好地运输和募集,以及帮助中性粒细胞向感染部位募集等<sup>[8-9]</sup>。

2018年公布的首个通过IL-7逆转脓毒症诱导的获得性免疫缺陷的随机临床试验IRIS-7( $n=27$ ),其结果表明,T细胞生长因子CYT107的耐受性良好,没有引起细胞因子风暴、炎症恶化或器官功能障碍的迹象,并且逆转了CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的显著丧失,使淋巴细胞计数和循环中的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞增加了3~4倍,促进了T细胞的增殖和活化<sup>[10]</sup>。2023年,该课题组公布了后续的一项为期90d的随机临床试验NCT03821038( $n=40$ ),结果表明,与安慰剂相比,静脉注射CYT107仍可逆转脓毒症导致的淋巴细胞减少,使淋巴细胞计数和循环中的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞增加2~3倍,但有可能给患者带来短暂的呼吸窘迫,因此,通过肌肉注射CYT107是更加优选的治疗方案<sup>[11]</sup>。目前,CYT107在临床试验中已经取得了一定的成效,但仍需要更大规模的临床试验来证实这一结果。

### 2.2 针对程序性死亡蛋白及其配体的研究

当脓毒症发生时,T细胞耗竭的标志物——程序性细胞死亡蛋白(PD-1)及其相应的配体(PD-

L1)的表达上调是免疫抑制的特征之一。在动物脓毒症模型和脓毒症患者中,PD-1/PD-L1的这种上调与死亡率的增加相关。临床前脓毒症模型和对脓毒症患者血液样本的分析表明,通过使用抗PD-1/PD-L1抗体阻断这一途径进行免疫调节,可以恢复免疫细胞功能,提高存活率。因此,针对PD-1/PD-L1的抗体治疗作为脓毒症免疫治疗的新方法正受到广泛关注<sup>[12-13]</sup>。

2019年,两项针对脓症患者使用免疫检查点抑制剂的1b期临床研究BMS-936559( $n=24$ )<sup>[14]</sup>和NCT02960854( $n=31$ )<sup>[15]</sup>都显示出了这一疗法具有良好的耐受性和安全性,并能使患者28d以上的免疫状态在一定程度上恢复。但同样,需要进一步的临床试验来验证其安全性和有效性。

## 3 针对炎症相关通路的研究

天然免疫细胞介导的全身炎症反应失调是脓毒症发病的关键机制之一。在脓毒症发病早期,各种病原相关分子模式(PAMP)如细菌肽聚糖、内毒素等,与免疫细胞表面的特异性受体结合触发了各级促炎症介质的顺序释放。这些促炎症介质的单独或协同作用,导致了脓毒症的发生发展。并且随着病程的进展,包括巨噬细胞、中性粒细胞在内的免疫细胞在靶器官的大量堆积,加剧了炎症介质在靶器官的积累,从而造成了多器官功能的损害<sup>[16]</sup>。因此,针对炎症相关通路的研究,一直是研究的热点问题。虽然先前一系列靶向诸如TNF- $\alpha$ 、IL-6、LPS、TLR4的药物最终都以失败告终,但目前仍有许多富有潜力的靶点值得我们探索。

### 3.1 黏附斑激酶-富含脯氨酸的酪氨酸激酶2通路

黏附斑激酶(FAK)是一类胞质非受体蛋白酪氨酸激酶,属于蛋白酪氨酸激酶超家族,与细胞骨架的动态变化有关,富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(Pyk2)是FAK家族的一种非受体酪氨酸激酶。近年来,FAK和Pyk2已被确定为新的介导炎症反应的关键参与者,参与动脉粥样硬化、哮喘的发病以及肿瘤的转移等<sup>[17-19]</sup>。

与此同时,近期一项有关FAK-Pyk2通路相关研究表明,通过药物抑制FAK-Pyk2通路可以提高临床相关的脓毒症造模小鼠的生存率,并对造模所致的器官功能障碍产生保护作用。这种有益的作用可能是由于通过调节FAK-Pyk2下游的炎症级联反应,如p38-MAPK和NLRP3,阻止了白细胞的过度浸润和相关的局部过度炎症的产生<sup>[20]</sup>。

### 3.2 Ras 同源基因家族成员/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶通路

Rho 属于低分子量 GTP 酶的 Ras 超家族, 目前研究最多的 Rho 成员主要有 Rho(A、B、C)、Rac(1、2、3)和 Cdc42 三类; Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (ROCK) 又称为 Rho 激酶, 是 Rho 下游的靶效应分子, 在全身组织中都有分布。Rho/ROCK 通路介导了许多病理生理信号, 主要包括细胞的迁移、吞噬、收缩、黏附和细胞骨架的重组等。目前, 一项针对 Rho/ROCK 通路和脓毒症关系的研究表明, ROCK 抑制剂可减轻 LPS 吸入模型所诱导的小鼠肺损伤; ROCK 抑制剂的预给药抑制了 LPS 诱导的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 生成和 MPO 活性的增加, 阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路, 并且可以减轻 LPS 所诱导的凝血障碍<sup>[21]</sup>。

### 4 针对凝血系统的研究

脓毒症患者的治疗反应和临床结果在不同的研究中差异很大, 最近人们认为这可能取决于潜在的脓毒症表型, 这些表型以不同的器官功能障碍模式为特征, 如凝血级联调节的失调<sup>[22]</sup>。虽然约 50%~70% 的脓症患者存在凝血功能异常, 但只有 35% 的患者出现明显的弥散性血管内凝血 (DIC)<sup>[23]</sup>, 以此为特征的表型被称作脓毒症相关凝血障碍 (SAC), SAC 的典型变化包括国际标准化比值 (INR) 升高和血小板计数降低, 而 SAC 严重程度的增加, 往往与较高的脓毒症死亡率挂钩<sup>[24]</sup>。目前, 人们针对凝血级联反应的靶向治疗已经取得了一定进展, 其中, 重组人可溶性血栓调节蛋白 (rhsTM) 便是其代表之一。

rhsTM 具有抗凝和抗炎作用, 并且能够抑制损伤相关分子模式 (如 HMGB-1 和组蛋白) 引起的炎症和器官损伤<sup>[25]</sup>。近几年有研究表明, 具有 SAC 表型的脓症患者可能可以通过使用 rhsTM 获益。

2019 年, 一项为了确定在标准治疗的基础上加用 rhsTM (ART-123) 对 SAC 患者的不良反应和疗效的 III 期随机临床研究 SCARLET ( $n=816$ ) 被公布。其结果表明, 在 800 名完成了研究并被纳入完整分析的患者中, ART-123 治疗组和安慰剂组的 28 d 全因死亡率在统计学上没有显著差异 [分别为 395 名患者中的 106 名 (26.8%) 和 405 名患者中的 119 名 (29.4%),  $P=0.32$ ]<sup>[26]</sup>。在随后的针对这项试验后分析发现, 尽管 ART-123 治疗组 28 d 全因死亡率的下降并不显著, 但是与安慰剂组相比, 接受 ART-123 治疗的患者的每个生物标记物与基线

相比都有显著变化 ( $P<0.05$ )<sup>[25]</sup>。

2020 年, 一项纳入了 1633 名患者的荟萃分析则显示, 在脓症患者中, SAC 与较高的 28 d 死亡率相关。应用 rhsTM 可降低 SAC 患者 28 d 死亡率, 但不能降低非 SAC 患者的死亡率<sup>[27]</sup>。

综上所述, 针对具有 SAC 表型的脓症患者, 使用 rhsTM 治疗是具有一定价值的, 但仍需要进一步的临床试验来确证。

### 5 针对血管内皮稳态的研究

在脓毒症的病理生理过程中, 血管内皮细胞功能的改变是其中的重要一环, 它关系着多种细胞因子的激活、炎性递质的释放以及凝血系统的激活, 并且在脓毒症休克和多器官功能损伤中扮演着重要作用。目前, 针对血管内皮稳态的靶向药物研究也已经取得了一定进展。

肾上腺髓质素 (ADM) 是一种主要由血管内皮细胞表达和分泌的自由循环肽, 在血管内显示出血管保护活性, 它可以关闭内皮细胞之间的间隙, 随后防止血管内液体和其他化合物不受控制地漏入间质-血管外空间 (即血管渗漏); 但在间质组织中, ADM 却具有血管舒张特性, 当浓度较高时会引起低血压, 这在脓症患者中常常会导致病情进展和恶化。Adrecizumab (ADZ) 是一种针对肾上腺髓质素 N 末端的靶向治疗药物, 通过靶向生物活性肾上腺髓质素 (bio-ADM) 来恢复和维持血管完整性, 并能够增强 ADM 对内皮屏障的保护作用。脓毒症休克的临床前模型显示, 使用 ADZ 调节 ADM 的信号通路, 可以改善内皮稳态、器官功能, 并提高宿主存活率, 因此, 该治疗策略可能通过提供减轻器官功能障碍的机会来改善脓毒症患者的预后<sup>[28-29]</sup>。

2021 年, 一项旨在调查 ADZ 安全性, 耐受性以及临床疗效和药动学的 II a 期临床研究 AdrenOSS-2 ( $n=301$ ) 公布了结果显示使用 ADZ 治疗脓毒症的耐受性较好, 并且 ADZ 治疗组相较于安慰剂组可以更快地降低患者的 SOFA 评分 ( $P=0.007$ )<sup>[29]</sup>。目前针对肾上腺髓质素治疗的研究显示出了较好的研究前景, 进一步的 II b/III 期临床研究可能将很快开始。

### 6 总结

脓毒症从本质上来说, 不能将其定义为某一个具体的疾病, 而是由感染引起的多器官功能不全的综合征, 因此具有相当大的异质性。其异质性可以体现为宿主的基础状态不尽相同; 脓毒症感染的病

原菌和感染的部位不同;累及器官的种类数量,以及严重程度等不同。可能正是由于这些异质性,才导致过去针对单一靶点的药物在进入临床试验后以失败告终。

针对脓毒症的这一特点,近年来人们基于基因组学指标、生物标志物和临床指标、临床大数据等将脓毒症进行了分型,力求对不同患者进行更精细化的治疗。例如2019年,Seymour等<sup>[22]</sup>通过临床大数据和机器学习方法,将脓毒症分为了 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  4个表型,其中 $\alpha$ 表型的临床特点为使用升压药物的剂量最小; $\beta$ 表型以高龄患者为主,具有多种合并症及肾功能不全; $\gamma$ 表型患者炎症反应明显,且以呼吸功能不全居多; $\delta$ 表型则更易发生肝功能不全及休克。由此可见,对于不同表型的脓毒症患者,其对应的治疗方式以及用药的侧重点也必然不同。因此对于未来的脓毒症药物研发,研究人员如果能够更加着眼于患者的异质性特征,针对不同表型的患者研发不同的药物,也许能够取得更加令人满意的结果。

### 【参考文献】

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [3] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [4] GOTTS J E, MATTHAY M A. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353(8059): i1585.
- [5] OTTO G P, SOSSDORF M, CLAUS R A, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate[J]. *Crit Care*, 2011, 15(4): R183.
- [6] BOOMER J S, TO K, CHANG K C, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594-2605.
- [7] UNSINGER J, MCGLYNN M, KASTEN K R, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3768-3779.
- [8] KASTEN K R, PRAKASH P S, UNSINGER J, et al. Interleukin-7(IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(11): 4714-4722.
- [9] VENET F, FORAY A P, VILLARS-MÉCHIN A, et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients[J]. *J Immunol*, 2012, 189(10): 5073-5081.
- [10] FRANCOIS B, JEANNET R, DAIX T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(5): e98960.
- [11] DAIX T, MATHONNET A, BRAKENRIDGE S, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1): 17.
- [12] ZHANG Y, LI J B, LOU J S, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R70.
- [13] PATERA A C, DREWRY A M, CHANG K, et al. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(6): 1239-1254.
- [14] HOTCHKISS R S, COLSTON E, YENDE S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of anti-programmed cell death-ligand 1 antibody(BMS-936559)[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632-642.
- [15] HOTCHKISS R S, COLSTON E, YENDE S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1360-1371.
- [16] INGERSOLL M A, PLATT A M, POTTEAUX S, et al. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(10): 470-477.
- [17] KIM S, CHO W, KIM I, et al. Oxidized LDL induces vimentin secretion by macrophages and contributes to atherosclerotic inflammation[J]. *J Mol Med*, 2020, 98(7): 973-983.
- [18] DUAN Y L, LEAROYD J, MELITON A Y, et al. Inhibition of Pyk2 blocks airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(4): 491-497.
- [19] ZHU X D, BAO Y H, GUO Y C, et al. Proline-rich protein tyrosine kinase 2 in inflammation and cancer[J]. *Cancers*, 2018, 10(5): 139.
- [20] ALVES G F, AIMARETTI E, EINAUDI G, et al. Pharmacological inhibition of FAK-Pyk2 pathway protects against organ damage and prolongs the survival of septic mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 837180.
- [21] DING R Y, ZHAO D M, LI X X, et al. Rho-kinase inhibitor treatment prevents pulmonary inflammation and coagulation in lipopolysaccharide-induced lung injury[J]. *Thromb Res*, 2017, 150: 59-64.
- [22] SEYMOUR C W, KENNEDY J N, WANG S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 2003-2017.

- [16] SINANI G, DURGUN M E, CEVHER E, et al. Polymeric-micelle-based delivery systems for nucleic acids[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2021.
- [17] MOHAN A, NAIR S V, LAKSHMANAN V K. Polymeric nanomicelles for cancer theragnostics[J]. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2018, 67(2): 119-130.
- [18] JIN G W, REJINOLD N S, CHOY J H. Multifunctional polymeric micelles for cancer therapy[J]. *Polymers*, 2022, 14(22): 4839.
- [19] MANJAPPA A S, KUMBHAR P S, PATIL A B, et al. Polymeric mixed micelles: improving the anticancer efficacy of single-copolymer micelles[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2019, 36(1): 1-58.
- [20] PATHAN T, GIRASE M, RAY D, et al. Scrutinizing micellar transitions and interfacial properties in mixed micelles comprising sodium dodecyl sulfate and sodium oleate: a tensiometric and scattering insight[J]. *J Mol Liq*, 2024, 397: 124138.
- [21] LI C L, GUAN H, LI Z H, et al. Study on different particle sizes of DOX-loaded mixed micelles for cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 196: 111303.
- [收稿日期] 2024-03-11 [修回日期] 2024-08-06  
[本文编辑] 蔺森

~~~~~  
(上接第 460 页)

- [23] LEVI M, VAN DER POLL T. Coagulation and sepsis[J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 38-44.
- [24] LYONS P G, MICEK S T, HAMPTON N, et al. Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5): 736-742.
- [25] LEVI M, VINCENT J L, TANAKA K, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-associated coagulopathy[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(8): 1140-1147.
- [26] VINCENT J L, FRANCOIS B, ZABOLOTSKIKH I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993-2002.
- [27] VALERIANI E, SQUIZZATO A, GALLO A, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7): 1618-1625.
- [28] DENIAU B, TAKAGI K, ASAKAGE A, et al. Adrecizumab: an investigational agent for the biomarker-guided treatment of sepsis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(2): 95-102.
- [29] LATERRE P F, PICKKERS P, MARX G, et al. Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided trial[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1284-1294.
- [收稿日期] 2024-05-29 [修回日期] 2024-07-08  
[本文编辑] 陈盛新