

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.017

扬州地区 12 121 例女性 HPV 感染情况及基因型分布研究

张亚芬, 丁昌平[△]

扬州大学附属医院检验科, 江苏扬州 225100

摘要:目的 分析扬州地区不同年龄段女性人乳头瘤病毒(HPV)感染情况及基因型分布,为扬州地区防治 HPV 感染提供临床依据。方法 采用聚合酶链反应体外扩增结合导流杂交技术对 12 121 例女性的宫颈脱落细胞标本进行 HPV 基因分型检测。分析总体及不同年龄组的 HPV 感染、HPV 单一和多重感染分布情况,以及 3 种疫苗保护的 HPV 基因型感染情况。结果 扬州地区 HPV 总感染率为 22.71%(2 753/12 121),以单一高危型感染为主,感染率最高的 5 种基因型依次为 HPV52、16、58、53、51 型;HPV 感染率在不同年龄组女性间比较,差异有统计学意义($\chi^2=83.39, P<0.001$), <20 岁年龄组感染率最高(45.37%);HPV 九价疫苗覆盖的基因型感染占比为 65.46%。结论 扬州地区女性 HPV 感染以单一高危型为主,以 HPV52、16、58、53、51 型多见,适龄女性推荐优先选择 HPV 九价疫苗。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因型; 疫苗

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0510-05

Prevalence and genotype distribution of HPV infection among 12 121 females in Yangzhou

ZHANG Yafen, DING Changping[△]

Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Yangzhou

University, Yangzhou, Jiangsu 225100, China

Abstract: Objective To investigate the human papilloma virus (HPV) infection status, genotype distribution characteristics among females of different age groups in Yangzhou, and to provide a reliable basis for guiding prophylactic HPV vaccination and cervical cancer prevention. **Methods** Polymerase chain reaction amplification in vitro and flow-through hybridization were used to detect the infection and genotype of HPV in 12 121 female cervical epithelial exfoliated cells, HPV infection rates overall and in different age-group were analyzed, as well as the distribution of HPV single and multiple infections, and HPV genotype infection status protected by the three vaccines. **Results** The overall HPV infection rate in Yangzhou was 22.71%(2 753/12 121), HPV infection among females in Yangzhou was mainly single high-risk HPV infection. The most common five infection subtypes were HPV52, 16, 58, 53, 51. The difference on HPV infection rates among different age groups had statistical significant ($\chi^2=83.39, P<0.001$), with the highest peak in the younger than 20-year old group. The infection rate of HPV genotypes covered by nine-valent vaccine accounted for 65.46% of all of the infections females. **Conclusion** HPV infection among females in Yangzhou is mainly single high-risk HPV infection, and which is mainly caused by HPV52, 16, 58, 53, 51 subtypes. Nine-valent vaccine which incorporating more HPV genotypes should be a prior choice for females in Yangzhou.

Key words: human papilloma virus; genotype; vaccine

宫颈癌作为一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其发病率和病死率在全世界女性肿瘤中居第 4 位,2018 年在全球范围内宫颈癌新发病例近 57 万,死亡病例约 31.1 万,对女性的健康和生命构成了严重威胁^[1-2]。近年来,宫颈癌在发展中国家的发病率和病死率不断增加,并趋于年轻化^[3]。而持续性人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌及其癌前病变的主要原因^[4]。迄今为止已经鉴定出 200 多种 HPV 基因型,其中 40 多种与生殖道疾病相关,根据其致病性分为高危型和低危型。HPV 疫苗的接种能够预防宫颈癌。但 HPV 在不同地区和人群中的感染率和基因型

分布表现出多样性^[5],因此,统计不同地区、不同时期的 HPV 流行病学数据对于 HPV 疫苗策略制订及疗效的评估尤为重要。本研究回顾性分析了 2018 年 11 月至 2020 年 7 月本院就诊及体检女性的 HPV 感染情况,以期为扬州地区 HPV 防控策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2018 年 11 月至 2020 年 7 月在本院妇科门诊就诊及健康体检中心体检的 12 121 例女性为研究对象,其中妇科门诊就诊患者 9 684 例,健康体检中心体检女性 2 437 例,年龄 16~88 岁。纳入标准:扬州地区常住女性;处于非妊娠状态;未注射过 HPV

疫苗;无全子宫切除史,无宫颈手术史及未接受过盆腔放射治疗。将研究对象按照年龄分为 6 组:<20 岁组($n=108$),20~<30 岁组($n=2\ 410$),30~<40 岁组($n=4\ 346$),40~<50 岁组($n=3\ 463$),50~<60 岁组($n=1\ 467$)及 ≥ 60 岁组($n=327$)。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 标本采集 采样避开月经期,采样前 24 h 无性行为,采样前 72 h 内避免阴道冲洗及阴道用药。以窥阴器暴露宫颈,宫颈刷置于宫颈口处轻刷并顺时针旋转 3~5 圈,取出宫颈刷放入加有细胞保存液的标准管中,立即送检。

1.3 HPV DNA 提取和基因分型 HPV 分型检测试剂盒购自潮州凯普生物化学有限公司,采用聚合酶链反应(PCR)体外扩增结合导流杂交技术对 21 种 HPV 亚型进行检测,包括 15 种高危型 HPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66 和 68 型)和 6 种低危型 HPV(HPV6、11、42、43、44 和 CP8304 型),实验步骤严格按照试剂盒操作规程进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计数资料以例数或百分率表示,不同分组间 HPV 感染率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 GraphPad prism 8.0 绘制百分比构成图。

2 结果

2.1 HPV 感染率及基因型分布 在 12 121 例女性中,HPV 基因型检测显示 2 753 例 HPV 阳性,HPV 总感染率为 22.71%。其中,就诊于妇科门诊的患者 HPV 感染率(24.68%,2 390/9 684)明显高于健康体检中心体检的女性 HPV 感染率(14.90%,363/2 437),差异有统计学意义($\chi^2 = 106.19, P < 0.01$)。

HPV 最常见的 5 种基因型依次为 HPV52 型(5.06%, 613/12 121), HPV16 型(3.70%, 448/12 121), HPV58 型(3.14%, 380/12 121), HPV53 型(2.66%, 322/12 121)和 HPV51 型(2.26%, 274/12 121),均属于高危型 HPV 亚型;而最常见的 3 种低危型 HPV 基因型分别为 HPVCP8304 型(1.94%, 235/12 121), HPV44 型(0.68%, 83/12 121)和 HPV6 型(0.65%, 79/12 121),见图 1。

2.2 不同年龄组的 HPV 感染率 HPV 感染率在不同年龄组间呈 U 型分布,见图 2。感染率在<20 岁组达到峰值(45.37%, 49/108),随着年龄的增长逐渐下降,在 30~<40 岁组为最低值(20.52%, 892/4 346),随后逐渐上升,在 ≥ 60 岁组出现第二个峰值(32.72%, 107/327)。不同年龄组的感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 83.39, P < 0.001$)。高危型 HPV、低危型 HPV 及高危型+低危型 HPV 混合感染率与 HPV 总感染率表现出平行趋势。各年龄组均以高危型 HPV 感染为主,其中<20 岁组感染率最高

的是 HPV16 型(12.96%, 14/108),而其他年龄组, HPV52 型均是感染率最高的亚型[按年龄增长依次为 5.52% (133/2 410)、4.74% (206/4 346)、4.65% (161/3 463)、5.45% (80/1 467)、7.95% (26/327)]。

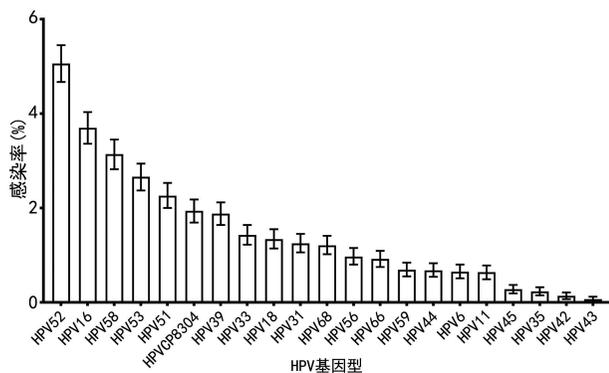


图 1 扬州地区 12 121 例女性中 HPV 基因型的感染率

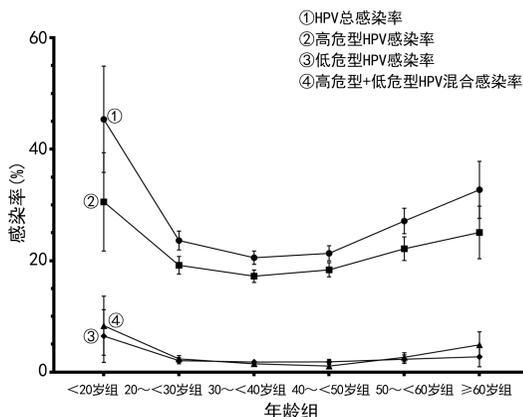


图 2 不同年龄组的 HPV 感染率

2.3 HPV 单一和多重感染分布情况 在 2 753 例 HPV 感染的女性中,单一感染和多重感染的占比分别为 73.70% (2 029/2 753)和 26.30% (724/2 753)。在多重感染病例中,双重感染最多,随着多重感染基因型数目的增加其构成比明显下降:双重感染 506 例(18.38%),三重感染 163 例(5.92%),四重感染 36 例(1.31%),五重感染 13 例(0.47%),六重感染 6 例(0.22%)。

在多重感染中,六重感染均为高危型+低危型混合感染,而单纯高危型感染最多为五重感染,单纯低危型感染最多为二重感染。在多重感染中, HPV52、53 型合并感染占 6.91% (50/724),其次是 HPV16、52 型(6.35%, 46/724)、 HPV51、52 型(5.39%, 39/724)、 HPV52、58 型(5.11%, 37/724)和 HPV53、58 型(3.73%, 27/724)。

在不同的年龄组中,均以单一高危型感染为主,其次为多重高危型感染,见表 1。

2.4 3 种疫苗保护的 HPV 基因型感染情况 在 2 753 例 HPV 感染阳性的女性中,根据目前市售的三类 HPV 疫苗,分析受疫苗保护的 HPV 基因型感染率:九价疫苗覆盖的基因型(HPV16、18、31、33、45、52、58、6、11 型)感染占比为 65.46% (1 802/2 753),

而四价疫苗覆盖的基因型(HPV16、18、6、11型)、二价疫苗覆盖的基因型(HPV16、18型)感染占比分别为25.68%(707/2 753)和21.61%(595/2 753),见表2。

当按年龄组进行分析时,各年龄组中九价疫苗覆

盖的基因型多重感染构成比分别为40.82%、29.53%、18.83%、17.89%、22.61%和35.51%,而各年龄组中九价疫苗覆盖的单一感染构成比分别为28.57%、39.72%、44.39%、44.72%、44.97%和38.32%。

表1 不同年龄组 HPV 单一和多重感染分布情况[n(%)]

年龄组	n	单一感染			多重感染			
		高危型	低危型	合计	高危型	低危型	高危型+低危型	合计
<20岁组	49	20(40.82)	7(14.29)	27(55.10)	13(26.53)	0(0.00)	9(18.37)	22(44.90)
20~<30岁组	569	335(58.88)	48(8.44)	383(67.31)	127(22.32)	2(0.35)	57(10.02)	186(32.69)
30~<40岁组	892	605(67.83)	78(8.74)	683(76.57)	143(16.03)	1(0.11)	65(7.29)	209(23.43)
40~<50岁组	738	527(71.41)	59(7.99)	586(79.40)	109(14.77)	5(0.68)	38(5.15)	152(20.60)
50~<60岁组	398	254(63.82)	31(7.79)	285(71.61)	71(17.84)	3(0.75)	39(9.80)	113(28.39)
≥60岁组	107	57(53.27)	8(7.48)	65(60.75)	25(23.36)	1(0.93)	16(14.95)	42(39.25)
合计	2 753	1 798(65.31)	231(8.39)	2 029(73.70)	488(17.73)	12(0.44)	224(8.14)	724(26.30)

表2 不同年龄组 HPV 疫苗覆盖的基因型感染率[n(%)]

年龄组	n	二价疫苗覆盖的基因型			四价疫苗覆盖的基因型			九价疫苗覆盖的基因型		
		单一感染	多重感染	合计	单一感染	多重感染	合计	单一感染	多重感染	合计
<20岁组	49	5(10.20)	13(26.53)	18(36.73)	11(22.45)	16(32.65)	27(55.10)	14(28.57)	20(40.82)	34(69.39)
20~<30岁组	569	73(12.83)	74(13.01)	147(25.83)	92(16.17)	90(15.82)	182(31.99)	226(39.72)	168(29.53)	394(69.24)
30~<40岁组	892	101(11.32)	68(7.62)	169(18.95)	113(12.67)	80(8.97)	193(21.64)	396(44.39)	168(18.83)	564(63.23)
40~<50岁组	738	96(13.01)	46(6.23)	142(19.24)	107(14.50)	58(7.86)	165(22.36)	330(44.72)	132(17.89)	462(62.60)
50~<60岁组	398	64(16.08)	28(7.04)	92(23.12)	73(18.34)	34(8.54)	107(26.88)	179(44.97)	90(22.61)	269(67.59)
≥60岁组	107	15(14.02)	12(11.21)	27(25.23)	16(14.95)	17(15.89)	33(30.84)	41(38.32)	38(35.51)	79(73.83)
合计	2 753	354(12.86)	241(8.75)	595(21.61)	412(14.97)	295(10.72)	707(25.68)	1 186(43.08)	616(22.38)	1 802(65.46)

3 讨论

近年来宫颈癌在我国的发生率呈上升趋势,并趋于年轻化^[3]。中国女性2018年宫颈癌新发病例近11万,死亡病例近5万^[6]。HPV持续感染是宫颈癌发生的主要原因。目前,针对宫颈癌有比较完善的三级预防策略,其中HPV疫苗接种和宫颈癌筛查是防控宫颈癌的一级和二级预防措施^[7]。我国目前已有3类HPV疫苗批准上市:HPV二价疫苗(覆盖HPV16、18两种亚型)、HPV四价疫苗(覆盖HPV16、18、6、11 4种亚型)、九价疫苗(覆盖HPV16、18、31、33、45、52、58、6、11 9种亚型)。

人群中HPV感染率和基因型分布表现出较大的地域差异,研究不同地区HPV感染率和基因型分布对评价HPV疫苗的有效性有指导意义。本研究调查了扬州地区1212例女性患者的HPV感染情况,结果表明HPV总感染率为22.71%,与省内其他城市相比,与苏州(22.55%)^[8]较相近,高于徐州(20.0%)^[9],低于南京(28.79%)^[10],表明在同一个省份的不同地区之间,HPV感染率同样存在差异,可能与不同地区的经济条件、人群性行为习惯、自我保护

意识等相关。此外,本研究中于健康体检中心体检的女性人群HPV感染率为14.90%,目前已发表的2007—2018年系统评价和多中心研究均证实我国大陆普通女性人群HPV总感染率为13.1%~18.8%^[11]。

本研究2753例HPV感染女性患者中,HPV单一感染占比为73.70%,多重感染占比为26.30%,且高危型的检出率远远高于低危型,扬州地区女性人群以单一高危型感染为主,其次为多重高危型感染。在多重感染中,HPV52、53型合并感染是扬州地区最常见的组合,其次为HPV16、52型合并感染。与单一感染相比,HPV多重感染之间是否存在协同作用、HPV多重感染与宫颈病变程度是否相关目前并不明确。HPV多重感染在宫颈病变中可能具有协同作用,从而影响宫颈癌的预后。梅洁等^[12]认为HPV16型和其他亚群的混合感染可能在宫颈癌的发生、发展中存在协同作用。有研究发现同一种群的HPV型别之间可能有协同作用:α9种群(HPV16、31、33、35、52、58型)多重感染患者较单一感染患者患宫颈癌的风险高5.3倍,α7种群(HPV18、39、45、59和68型)多重感

染患者较单一感染患者患宫颈癌的风险高 2.5 倍^[13]。而另有研究表明,HPV 多重感染与宫颈癌患者存活率呈低相关^[14]。同时也有不同的观点认为尽管 HPV 多重感染在临床上很常见,但并不会明显增加宫颈癌及鳞状上皮病变风险^[15]。此外,还有研究者认为 HPV 多重感染没有协同作用,且多重感染与宫颈病变的严重程度呈负相关^[16],这提示 HPV 各亚型间可能存在竞争作用,多重感染可能引起机体更有效的免疫反应,这一问题有待今后更多的研究来探讨。

本研究中,扬州地区 HPV 感染最常见的 5 种亚型为 HPV52、16、58、53、51 型,均属于高危型。一项 Meta 分析指出,我国南方女性人群中最常见感染的 HPV 亚型为 HPV52 型,北方女性最常见感染的 HPV 型为 HPV16 型^[5],与本研究中扬州地区 HPV52 型检出情况相一致。

而对于扬州地区 HPV 感染最常见的 5 种亚型,我国已上市的 3 类 HPV 疫苗均对 HPV16 型具有可靠的保护效力,同时九价疫苗还能够覆盖 HPV52、58 型,这两种亚型在扬州地区感染率居第 1 位和第 3 位,表明覆盖更多 HPV 基因型的九价疫苗能够为扬州地区女性提供更多的保护。已有的研究表明,与四价疫苗的保护效力(70%)相比,九价疫苗对宫颈癌的保护效力增加到 90%^[17],且对生殖器疣有良好的预防效果^[18],因此,HPV 九价疫苗应作为扬州地区适龄女性 HPV 疫苗接种时的首选。有研究表明,与四价疫苗相比,二价疫苗 Cervarix(英国葛兰素史克公司)因其独特的佐剂系统,有更高的免疫原性,能够诱导产生更高滴度的 HPV16、18 型抗体^[19],并且对疫苗未覆盖的 HPV 亚型有更广泛的交叉保护作用,二价疫苗 Cervarix 对 $\alpha 9$ 种群的 HPV31 型、HPV33 型、HPV52 型和 $\alpha 7$ 种群的 HPV45 型有明显保护效果,而四价疫苗仅对 HPV31 型的保护效果明显^[20];但二价疫苗 Cervarix 对生殖器疣的保护效力低于四价疫苗^[18],且不良反应略高于四价疫苗。总体而言,二价疫苗、四价疫苗在预防宫颈癌方面具有相似的效力^[17],因此,扬州地区适龄女性在这两类疫苗的选择中可以根据疫苗价格、市场供给等因素综合考虑。

同时,本研究还分析了 3 类疫苗覆盖的基因型感染情况:在 2 753 例 HPV 感染女性患者中,九价疫苗覆盖的基因型感染例数仅占 65.46%,说明九价疫苗尚不能保护其他其未覆盖的高危型 HPV 所致的感染。因此,研发能够覆盖更多 HPV 基因型的新型多价疫苗具有重要意义,目前由成都生物制品研究所和中国生物研究院联合研发的一类新药“十一价 HPV 疫苗”已进入 II 期临床试验(临床研究数据库 <https://www.ClinicalTrials.gov>),相对于九价疫苗,该疫苗根据 HPV 在中国的流行特征增加了相应的高危型 HPV,有望进一步扩大对宫颈癌等疾病的预防范围。

本研究结果还表明,HPV 感染率在不同年龄组间呈 U 型分布:<20 岁组的 HPV 感染率(45.37%)最高,随年龄的增长逐渐下降,在 30~<40 岁组达到最低值(20.52%),随后逐渐上升,在 ≥ 60 岁组出现第二个峰值(32.72%)。<20 岁组的 HPV 感染率最高,原因可能在于过早的性生活使尚未发育成熟的宫颈组织暴露于某些病毒,导致潜在变异^[21]。研究表明,50%以上的年轻女性在开始性行为后的 3 年内就会发生 HPV 感染^[19]。而 HPV 疫苗无法消除已存在的 HPV 感染,因此,推荐早期接种 HPV 疫苗,以减少 HPV 感染。根据《HPV 疫苗临床应用中国专家共识》,13~15 岁女性是接种 HPV 疫苗的最佳人群,在发生性行为之前接种 HPV 疫苗才可起到最佳保护效果,并且在年龄较小时接种可产生更高的抗体水平。而 ≥ 60 岁组 HPV 感染率高可能是由于该年龄段女性免疫功能下降、病毒清除能力减弱、个人卫生意识薄弱等,更易形成 HPV 持续感染。因此,应加强健康教育、普及 HPV 感染及宫颈癌相关知识,重视高危人群 HPV 感染的筛查。

综上所述,扬州地区女性 HPV 感染型别以单一高危型为主,且以 HPV52、16、58、53、51 型为主,其中在 <20 岁青年女性中以 HPV16 型感染最常见;应重点加强对 <20 岁、 ≥ 60 岁女性人群的干预;推行 HPV 疫苗的早期接种,同时加强宫颈癌筛查,以有效降低宫颈癌发病率。因本研究是一个单中心研究,样本量较小,需要开展多中心大样本研究,为疫苗策略和疗效评价提供更全面准确的数据。

参考文献

- [1] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Global Health, 2020, 8(2): e191-e203.
- [2] BRAY F, FERLAY F, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] CHEN T, WEI M, LIU Y, et al. Rising mortality rate of cervical cancer in younger women in urban China[J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(2): 281-284.
- [4] 褚光萍, 胡佳, 魏薇, 等. 苏州市姑苏区女性高危型人乳头状瘤病毒感染情况及与宫颈病变的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1374-1376.
- [5] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 103-113.
- [6] BRUNI L, ALBERO G, SERRANO B, et al. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV information centre). Human papillomavirus and related diseases in China. Summary Report 10 December 2018 [EB/OL]. (2018-09-10) [2021-02-12]. <https://www.sohu.com/a/>

297354783_693871.

- [7] 王临虹,赵更力.中国宫颈癌综合防控指南[J].中国妇幼保健研究,2018,29(1):1-3.
- [8] 李伟,王燕华,杨如,等.苏州地区不同年龄女性 HPV 感染的流行病学调查[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1753-1756.
- [9] 李见,王露.徐州地区人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的关系[J].中国性科学,2020,29(1):130-134.
- [10] ZHANG C, CHENG W, LIU Q, et al. Distribution of human papillomavirus infection: a population-based study of cervical samples from Jiangsu province[J]. BioMed Central, 2019, 16(1):67.
- [11] 中华预防医学会疫苗与免疫分会.宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识(简化版)[J].中华流行病学杂志,2019,40(12):1499-1516.
- [12] 梅洁,汪玲玲,王丹菡,等.人乳头瘤病毒多重感染与宫颈癌的临床特征[J].中华医院感染学杂志,2017,27(24):5657-5660.
- [13] SENAPATI R, NAYAK B, KARS K, et al. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187844.
- [14] GENTA M L, MARTINS T R, LOPEZ R V, et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e0182854.
- [15] 孔艳青,张雁瑞,陈莹莹,等.2 193 例 HPV 感染类型与宫颈病变关系的相关研究[J].重庆医学,2020,49(3):409-412.
- [16] ZHANG L, BI Q Q, DENG H, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):107.
- [17] 唐荣淳,徐睿,姚然然,等. HPV 疫苗安全性与有效性的研究现状及进展[J].传染病信息,2020,33(4):358-362.
- [18] 吉赛赛,李克莉,李燕,等.预防性人乳头瘤病毒疫苗的研发和使用进展[J].中国疫苗和免疫,2017,23(2):222-229.
- [19] 周旭,岳雅清,贾荣霞,等.预防性人乳头瘤病毒疫苗免疫接种研究进展[J].中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(5):567-572.
- [20] WHEELER C M, CASTELLSAGUÉ X, GARLAND S M, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1):100-110.
- [21] 李双,李明珠,丛青,等.人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(2):225-234.

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2022-11-05)

(上接第 509 页)

- [6] 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.
- [7] FEI M M, LI P, TAO X G, et al. Influence of hypocalcemia on the prognosis of septic patients[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2019, 31(4):418-421.
- [8] KOLSEN-PETERSEN J A. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2015, 59(2):137-139.
- [9] UCHIMIDO R, SCHMIDT E P, SHAPIRO N I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. Crit Care, 2019, 23(1):16.
- [10] INCE C, MAYEUX P R, NGUYEN T, et al. The endothelium in sepsis[J]. Shock, 2016, 45(3):259-270.
- [11] BUTLER M J, DOWN C J, FOSTER R R, et al. The pathological relevance of increased endothelial glycocalyx permeability[J]. Am J Pathol, 2020, 190(4):742-751.
- [12] RADEVA M Y, WASCHKE J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier[J]. Acta Physiologica (Oxf), 2018, 222(1):10. 1111/apha. 12860.
- [13] CHEUNG-FLYNN J, ALVIS B D, HOCKING K M, et al. Normal Saline solutions cause endothelial dysfunction through loss of membrane integrity, ATP release, and inflammatory responses mediated by P2X7R/p38 MAPK/MK2 signaling pathways [J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0220893.
- [14] MILFORD E M, READE M C. Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx[J]. Crit Care, 2019, 23(1):77.
- [15] CHANG R, HOLCOMB J B, JOHANSSON P I, et al. Plasma resuscitation improved survival in a cecal ligation and puncture rat model of sepsis[J]. Shock, 2018, 49(1):53-61.
- [16] STRAAT M, MÜLLER M C, MEIJERS J C, et al. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial[J]. Crit Care, 2015, 19(1):163.
- [17] IBA T, HIROTA T, SATO K, et al. Protective effect of a newly developed fucose-deficient recombinant antithrombin against histone-induced endothelial damage[J]. Int J Hematol, 2018, 107(5):528-534.
- [18] DENG X Y, CAO Y N, HUBY M P, et al. Adiponectin in fresh frozen plasma contributes to restoration of vascular barrier function after hemorrhagic shock[J]. Shock, 2016, 45(1):50-54.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)