

肠道菌群、血清 ET、PCT 水平与脓毒症病情程度、 预后的相关性

牛俊杰, 姬文娟, 于拽拽
(晋城大医院检验科, 山西 晋城 048006)

[摘要] **目的** 探讨脓症患者肠道菌群、血清内毒素(ET)、降钙素原(PCT)水平与病情程度、预后的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2022 年 12 月晋城大医院 373 例脓症患者, 根据脓毒症病情程度分为脓毒症组($n=261$)、脓毒症休克组($n=112$)。比较 2 组一般资料、肠道菌群、血清 ET、PCT 水平, 并比较不同肠道菌群紊乱程度患者血清 ET 和 PCT 水平, 分析血清 PCT、ET 水平与脓毒症肠道菌群紊乱程度的关系。统计患者 28 d 预后, 比较死亡与存活患者入院时肠道菌群、血清 ET、PCT 水平, 分析肠道菌群、血清 ET、PCT 水平预测预后的价值。**结果** 脓毒症休克组双歧杆菌、乳酸杆菌计数低于脓毒症组, 大肠埃希菌、肠球菌属计数及血清 ET、PCT 水平高于脓毒症组($P<0.05$); 肠道菌群紊乱程度 III 度患者血清 ET、PCT 水平高于 II 度、I 度患者, II 度患者高于 I 度患者($P<0.05$); 脓症患者血清 ET、PCT 水平与肠道菌群紊乱程度呈正相关($P<0.05$); 死亡患者入院时双歧杆菌、乳酸杆菌计数低于存活患者, 肠球菌属、大肠埃希菌计数及血清 ET、PCT 水平高于存活患者($P<0.05$); 双歧杆菌、肠球菌属、大肠埃希菌、乳酸杆菌、血清 ET、PCT 预测预后为死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.788、0.782、0.787、0.768、0.791、0.776, 联合预测的 AUC 最大, 为 0.928($P<0.05$)。**结论** 脓症患者肠道菌群、血清 ET、PCT 水平与病情程度密切相关, 且在预测预后方面具有较好应用价值。

[关键词] 脓毒症; 肠道菌群; 内毒素; 降钙素原; 预后

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)04-0140-06

Correlation between Gut Microbiota, Serum ET, PCT Levels with the Severity and Prognosis of Sepsis

NIU Junjie, JI Wenjuan, YU Zhuazhuai

(Dept. of Clinical Laboratory, Jincheng General Hospital, Jincheng Shanxi 048006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the levels of intestinal flora, serum endotoxin (ET), and procalcitonin (PCT) in patients with sepsis and their disease severity and prognosis. **Methods** A total of 373 patients with sepsis in Jincheng University Hospital from January 2016 to December 2022 were selected and divided into sepsis group ($n=261$) and sepsis shock group ($n=112$) according to the severity of sepsis. The general data, intestinal flora, serum ET and PCT levels were compared between the two groups, and the serum ET and PCT levels were compared among patients with different degrees of intestinal flora disturbance. The relationship between serum PCT and ET levels and the degree of intestinal flora disturbance in sepsis was analyzed. The prognosis of patients for 28 days was statistically analyzed, and the intestinal flora, serum ET, and PCT levels at the time of admission were compared between dead and alive patients to analyze the value of intestinal flora, serum ET, and PCT levels in predicting prognosis. **Results** Patients in the septic shock group had lower counts of bifidobacteria and lactobacilli compared to the sepsis group, while counts of *Escherichia coli*, enterococci, as well as serum levels of ET and PCT were higher in the septic shock group. The severity of disruption in gut microbiota was

[收稿日期] 2023-09-25

[基金项目] 山西省应用基础研究计划基金资助项目(201901D111342)

[作者简介] 牛俊杰(1978~), 男, 山西晋城人, 医学学士, 副主任技师, 主要从事临床微生物检验研究工作。

[通信作者] 姬文娟, E-mail: 946875452@qq.com

associated with higher serum levels of ET and PCT, with level III patients having higher levels than level II and level I patients. The levels of ET and PCT in septic patients were positively correlated with the severity of disruption in gut microbiota. Upon admission, deceased patients had lower counts of bifidobacteria and lactobacilli compared to surviving patients, while counts of enterococci, *Escherichia coli*, as well as serum levels of ET and PCT were higher in deceased patients. The predictive value for prognosis of death for bifidobacteria, enterococci, *Escherichia coli*, lactobacilli, ET, and PCT were 0.788, 0.782, 0.787, 0.768, 0.791, and 0.776 respectively. The combined predictive value had the highest AUC of 0.928. **Conclusion** The intestinal flora, serum ET, and PCT levels in patients with sepsis are closely related to the severity of the disease and have good application value in predicting prognosis.

[**Key words**] Sepsis; Intestinal microbiota; Endotoxins; Procalcitonin; Prognosis

据统计^[1-2], 全球脓毒症入院发生率为每年 3 150 万例, 其中 530 万例死亡。呼吸系统、胃肠道、泌尿系及皮肤软组织感染是脓毒症最常见原因, 其中肺部感染是脓毒症最常见原因^[3]。脓毒症病情复杂, 国内报道显示^[4], 肠道菌群紊乱是脓毒症病情进展的重要机制之一, 也是引发和加重多器官功能障碍综合征的“发动机”。国外报道指出, 脓症患者表现出肠道菌群紊乱, 其在脓毒症的发展和进展中起着至关重要的作用^[5]。内毒素(endotoxin, ET)是革兰阴性菌细胞壁成分, 细菌死亡后释放至人的血液和体液中。研究指出 ET 水平升高可促进脓毒症病情加重^[6]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是 1 种炎症因子, 也是临床诊断脓毒症的重要生物学指标^[7]。但目前少有报道研究肠道菌群、血清 ET、PCT 水平联合检测评估脓毒症病情程度及预后的价值。因此, 本研究重点比较不同病情程度脓症患者肠道菌群、血清 ET、PCT 水平变化, 探究其对病情程度及预后的评估价值, 以期对脓毒症病情评估、预后预测提供一定帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据纳入、排除标准: 选取 2016 年 1 月至 2022 年 12 月晋城大医院 373 例脓症患者, 根据脓毒症病情程度^[8]分为脓毒症组($n=261$)、脓毒症休克组($n=112$)。纳入标准: (1)确诊为脓毒症^[8]; (2)年龄 18 ~ 75 岁; (3)临床资料齐全; (4)患者或家属已签署同意书。排除标准: (1)因基础疾病引起的死亡; (2)精神疾病; (3)近 3 个月应用益生菌制剂; (4)血液疾病; (5)大量输血、应用血液制品; (6)伴肺结核、过敏性疾病、免疫性疾病。本研究通过晋城大医院伦理委员会审批(201510028)。

1.2 研究方法

所有患者均于入院当天采集新鲜粪便或灌肠后肠道内容物或肛拭子标本, 30 min 内送检, 检测大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌属计数, 以 $\log\text{CFU/g}$ 表示。并采集静脉血 3 mL, 3500 r/min 离心 5 min 处理取血清, 采用动态检测溶液吸光度法定量检测 ET 水平, 采用电化学发光检测 PCT 水平。

1.3 观察指标

(1) 2 组一般资料、肠道菌群(大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌属计数)、血清 ET、PCT 水平; (2) 不同肠道菌群紊乱程度(I 度、II 度、III 度)^[9]血清 ET、PCT 水平; (3) 统计患者 28 d 预后, 比较死亡与存活患者入院时肠道菌群、血清 ET、PCT 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析处理。计数资料以例数描述, 采用 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 2 组采用 t 检验。采用 Spearman 相关系数分析血清 ET、PCT 水平与脓毒症肠道菌群紊乱程度的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析肠道菌群、血清 ET、PCT 水平预测预后的价值, 联合预测实施 Logistic 二元回归拟合, 获得返回预测概率 $\logit(p)$, 将其作为独立检验变量进行 ROC 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料和肠道菌群、ET、PCT 比较

2 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 有可比性。脓毒症休克组大肠埃希菌、肠球菌属计数及血清 ET、PCT 水平高于脓毒症组, 乳酸杆菌、双歧杆菌属计数低于脓毒症组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组一般资料和肠道菌群、ET、PCT 比较 $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$ Tab. 1 General information and comparison of gut microbiota, ET, and PCT in two groups $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

项目	脓毒症组($n=261$)	脓毒症休克组($n=112$)	t/χ^2	P
性别			1.355	0.244
男	163(62.45)	77(68.75)		
女	98(37.55)	35(31.25)		
年龄(岁)	49.62±7.83	51.19±8.26	1.746	0.082
体重指数(kg/m^2)	23.26±1.87	23.00±1.91	1.223	0.222
基础疾病			1.536	0.464
多发伤	115(44.06)	57(50.89)		
恶性肿瘤	90(34.48)	35(31.25)		
其他	56(21.46)	20(17.86)		
感染部位			0.906	0.924
肺部	152(58.24)	61(54.46)		
腹腔	42(16.09)	21(18.75)		
泌尿系	35(13.41)	17(15.18)		
皮肤软组织	20(7.66)	9(8.04)		
其他部位	12(4.60)	4(3.57)		
合并症				
高血压	35(13.41)	21(18.75)	1.752	0.186
糖尿病	22(8.43)	14(12.50)	1.489	0.222
高脂血症	18(6.90)	13(11.61)	2.282	0.131
肠道菌群				
双歧杆菌($\log\text{CFU}/\text{g}$)	9.21±1.10	7.02±0.88	18.658	<0.001*
乳酸杆菌($\log\text{CFU}/\text{g}$)	8.75±0.92	6.84±0.81	19.030	<0.001*
大肠杆菌($\log\text{CFU}/\text{g}$)	10.15±1.38	13.25±1.84	17.911	<0.001*
肠球菌($\log\text{CFU}/\text{g}$)	8.31±1.05	10.43±1.29	16.650	<0.001*
ET(pg/mL)	9.97±2.13	25.68±5.41	40.255	<0.001*
PCT(ng/mL)	1.65±0.51	6.19±1.56	42.123	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.2 不同肠道菌群紊乱程度患者 ET、PCT 比较

373 例脓症患者肠道菌群紊乱程度为：I 度 118 例，II 度 149 例，III 度 106 例。肠道菌群紊乱程度 III 度患者血清 ET、PCT 水平高于 II 度、I 度患者，II 度患者高于 I 度患者，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 不同肠道菌群紊乱程度患者 ET、PCT 比较 $(\bar{x} \pm s)$
Tab. 2 Comparison of ET and PCT in patients with different degrees of gut microbiota disorder $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	ET(pg/mL)	PCT(ng/mL)
I 度	118	10.06±2.18	1.69±0.54
II 度	149	16.23±3.14	3.36±1.09
III 度	106	23.05±4.68	5.02±1.53
F		403.972	251.669
P		<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.3 ET、PCT 与肠道菌群紊乱程度的相关性

Spearman 相关性分析显示，脓症患者血清 ET、PCT 水平与肠道菌群紊乱程度(赋值：I 度=1，II 度=2，III 度=3)呈正相关($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 ET、PCT 与肠道菌群紊乱程度的相关性
Tab. 3 Correlation between ET, PCT and the degree of gut microbiota disorder

指标	检验值	ET	PCT
肠道菌群紊乱程度	r_s	0.604	0.519
	P	<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

2.4 死亡与存活患者肠道菌群、ET、PCT 比较

373 例脓症患者 28 d 预后情况为：死亡

61 例, 存活 312 例, 病死率为 16.35% (61/373)。死亡患者入院时双歧杆菌、乳酸杆菌计数低于存活患者, 大肠埃希菌、肠球菌属计数及血清 ET、PCT 水平高于存活患者 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 肠道菌群、ET、PCT 预测预后的价值

以存活患者为阴性样本, 死亡患者为阳性样本, 绘制入院时肠道菌群、血清 ET、PCT 预测脓

毒症预后为死亡的 ROC 曲线, 双歧杆菌、大肠埃希菌、乳酸杆菌、肠球菌属、血清 ET、PCT 预测预后为死亡的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.788、0.782、0.787、0.768、0.791、0.776, 联合预测的 AUC 最大, 为 0.928 ($Z=2.136$ 、2.141、2.138、2.319、2.057、2.284, $P < 0.05$), 见表 5、图 1。

表 4 死亡与存活患者肠道菌群、ET、PCT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of gut microbiota, ET, and PCT between deceased and surviving patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	双歧杆菌(logCFU/g)	乳酸杆菌(logCFU/g)	大肠杆菌(logCFU/g)	肠球菌(logCFU/g)	ET(pg/mL)	PCT(ng/mL)
存活	312	8.54±0.95	8.33±0.84	10.86±1.51	8.49±1.13	14.46±2.68	2.48±0.76
死亡	61	6.70±0.79	6.42±0.73	13.79±1.88	10.64±1.32	25.73±5.69	6.57±1.51
t		14.194	16.573	13.282	13.207	23.994	31.634
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 5 肠道菌群、ET、PCT 预测预后的价值

Tab. 5 The predictive value of gut microbiota, ET, and PCT for prognosis

指标	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P
双歧杆菌	0.788	0.753 ~ 0.820	7.20 logCFU/g	91.84	54.17	<0.001*
乳酸杆菌	0.782	0.747 ~ 0.814	6.85 logCFU/g	77.55	69.44	<0.001*
大肠杆菌	0.787	0.753 ~ 0.820	13.01 logCFU/g	74.49	71.63	<0.001*
肠球菌	0.768	0.732 ~ 0.801	10.07 logCFU/g	69.39	75.20	<0.001*
ET	0.791	0.756 ~ 0.823	23.67 pg/mL	73.51	71.23	<0.001*
PCT	0.776	0.740 ~ 0.808	6.08 ng/mL	73.47	70.24	<0.001*
联合预测	0.928	0.905 ~ 0.947	—	89.80	82.74	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

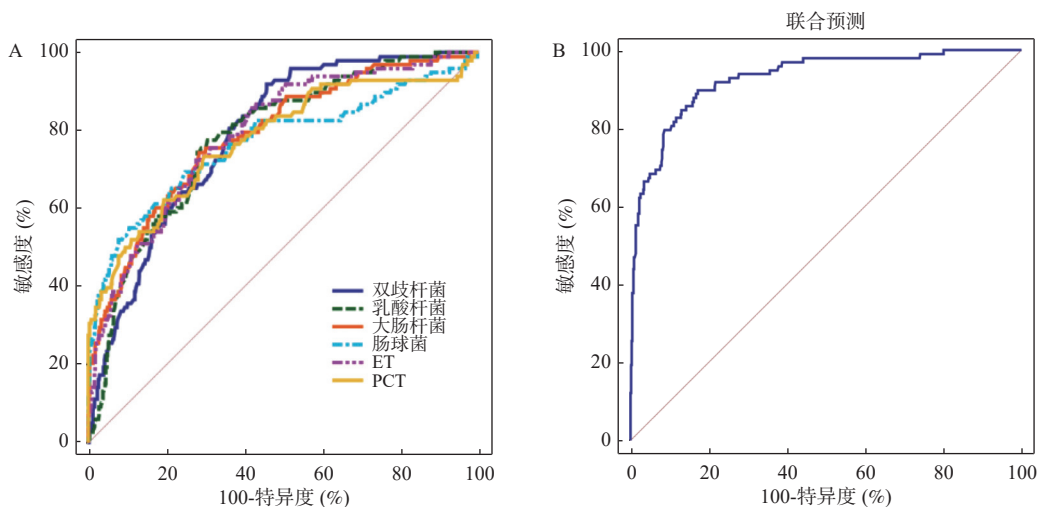


图 1 肠道菌群、ET、PCT 预测预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of gut microbiota, ET, and PCT predicting prognosis

A: 肠道菌群、ET、PCT 单独预测预后的 ROC 曲线; B: 肠道菌群、ET、PCT 联合预测预后的 ROC 曲线。

3 讨论

3.1 研究背景

肠道菌群的组成变化与多种人类疾病有关,近年其在脓毒症中的作用越来越受临床重视。既往研究显示,脓毒症患者存在明显的肠道菌群紊乱,且是炎症反应激活和免疫应答紊乱的重要原因之一^[10]。但肠道菌群紊乱与脓毒症病情程度的关系尚未明确。

3.2 脓毒症患者肠道菌群变化及意义

本研究结果显示,随着脓毒症患者病情进展,其大肠埃希菌、肠球菌属计数明显升高,而乳酸杆菌、双歧杆菌计数明显降低。说明肠道菌群紊乱与脓毒症病情加重存在相关性。分析其原因在于,人体在正常状态下肠道中优势菌群与次要菌群数量相对平衡,其中双歧杆菌可产生乳酸、醋酸,有助于增强机体对钙磷铁的利用率,发挥保护肝脏、缓解腹泻、防治心血管疾病等多方面作用^[11]。乳酸杆菌能促进消化、增强免疫力,并能抑制病原菌入侵、定植肠道,抑制内毒素生产,减轻脓毒症诱导的器官损伤^[12]。大肠埃希菌、肠球菌属则是人体肠道中次要菌群,当机体免疫力降低、肠道长期缺乏刺激时,大肠埃希菌能转移到尿道、膀胱等部位,引起感染^[13]。肠球菌属是院内感染主要病原菌之一,可引发多种感染,如腹腔感染、肺部感染等^[14]。肠道是脓毒症主要靶器官之一,脓毒症发生时打破肠道菌群平衡状态,引起肠道菌群紊乱,损伤肠道黏膜,导致乳酸杆菌、双歧杆菌数量减少,而肠球菌属、大肠埃希菌数量增多,且大肠埃希菌、肠球菌属可通过损伤的肠道黏膜转移到无菌部位,能驱动脓毒症进展,形成恶性循环,最终促进脓毒症病情加重^[15-16]。

3.3 脓毒症患者血清 ET、PCT 水平变化及意义

本研究结果显示,脓毒症患者血清 ET、PCT 水平与病情程度呈正相关,这与陈君等^[17]研究结果基本一致。本研究还发现,随着肠道菌群紊乱程度加重,血清 ET、PCT 水平明显升高。说明血清 ET、PCT 水平与脓毒症病情进展有关,而肠道菌群紊乱可导致血清 ET、PCT 水平升高。分析其原因在于,脓毒症病情进展导致肠道黏膜损伤和肠道菌群紊乱加重,大肠埃希菌、肠球菌属数量增多、代谢增强;ET 是细菌代谢产物,肠道菌群紊乱加重导致 ET 生成增多,并进入血液循环,

引起血清 ET 水平升高;脓毒症病情和肠道菌群紊乱加重均能促进炎症反应,刺激机体大量释放 PCT 等炎症因子,引起血清 PCT 水平升高,且 ET、PCT 能损伤组织细胞,其水平升高可促进脓毒症病情进展^[18-19]。

3.4 脓毒症患者肠道菌群、血清 ET、PCT 预测预后的价值

脓毒症和脓毒症休克仍然是住院患者死亡的主要原因,病死率为 15%~56%^[20-21]。本研究中脓毒症患者 28 d 病死率为 16.28%。说明脓毒症患者病死率较高,早期准确预测死亡风险,有助于指导临床制定针对性干预措施。本研究结果显示,不同预后患者入院时肠道菌群、血清 ET、PCT 水平存在明显差异,表现为死亡患者双歧杆菌、乳酸杆菌计数更低,大肠埃希菌、肠球菌属计数及血清 ET、PCT 水平更高。可见入院时肠道菌群、血清 ET、PCT 水平与脓毒症患者预后存在一定关系,据此推测其在预测预后转归方面具有一定潜力。本研究进一步通过 ROC 曲线分析,结果发现乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌、肠球菌属、血清 ET、PCT 预测预后为死亡的 AUC 均在 0.7 以上,但单一指标预测效能有限,而联合预测的 AUC 明显增大,达到 0.928,可为临床预测脓毒症预后转归方向提供更准确参考依据。

综上所述,随着脓毒症患者病情进展,肠道菌群紊乱加重,血清 ET、PCT 水平升高,早期检测肠道菌群及血清 ET、PCT 水平可为临床预测患者预后提供参考依据。本研究方法和数据可靠,但未进行脓毒症预后转归的多因素分析,这是本研究的不足之处,未来工作中仍需进一步完善和深入探讨。

[参考文献]

- [1] Liu D, Huang S Y, Sun J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56.
- [2] Stephen A H, Montoya R L, Aluisio A R. Sepsis and septic shock in low- and middle-income countries[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2020, 21(7): 571-578.
- [3] Ackerman M H, Ahrens T, Kelly J, et al. Sepsis[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2021, 33(4): 407-418.
- [4] 杨小娟, 杨晓军, 刘丹, 等. 脓毒症患者肠道菌群与肠屏障功能紊乱的相关性研究[J]. *中华急诊医学杂志*,

- 2022, 31(2): 210–216.
- [5] Yang X J, Liu D, Ren H Y, et al. Effects of sepsis and its treatment measures on intestinal flora structure in critical care patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(19): 2376–2393.
- [6] Lee M J, Bae J, Lee J H, et al. Serial change of endotoxin tolerance in a polymicrobial sepsis model[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6581.
- [7] 王超, 张荣丽. ICU脓毒症血症患者细菌内毒素水平与多种炎症因子的比较[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(8): 1070–1073, 封3.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(9): 741–756.
- [9] 顾晓霞, 高振军. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群失调与H. pylori感染和DAI评分及免疫球蛋白水平的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(3): 348–352.
- [10] 杨银娟, 尚亚楠, 尚向涛. 脓症患者肠道细菌紊乱与炎性细胞因子及T淋巴细胞亚群的相关性[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(9): 1092–1095.
- [11] Li H, Xie J Y, Guo X L, et al. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2127456.
- [12] Han S C, Zheng H T, Han F, et al. Lactobacillus johnsonii 6084 alleviated sepsis-induced organ injury by modulating gut microbiota[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(11): 3931–3941.
- [13] Stoll B J, Puopolo K M, Hansen N I, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of Escherichia coli, and the need for novel prevention strategies[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): e200593.
- [14] Huang X Q, Qiu J K, Wang C H, et al. Sepsis secondary to multifocal Enterococcus faecium infection: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(27): e19811.
- [15] 关岚, 周衡, 王聪, 等. 脓症患者肠道菌群多样性和结构变化分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(4): 514–519.
- [16] 邵瑞飞, 杨艳, 郑志榕, 等. 肠道菌群和“肠-肺”轴在脓毒症中的作用[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(8): 1109–1112.
- [17] 陈君, 王妮, 陈栩栩, 等. ICU脓症患者血清Presepsin、内毒素、IL-6、PCT水平与预后的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 356–359.
- [18] 张赟, 陈娟, 黄尧米. 血浆Th1/Th2细胞、ET、PTA、PCT与脓症患者病情严重程度及转归的关系分析[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(12): 1449–1453.
- [19] 刘莉, 吴晓颖, 李兴泉. 脓症患者中可溶性髓样细胞触发受体1、降钙素原、核因子 κ B水平与肠道菌群失调的相关性[J]. *微生物与感染*, 2021, 16(4): 256–260.
- [20] Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 239.
- [21] Font M D, Thyagarajan B, Khanna A K. Sepsis and septic shock – basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573–585.