

脓毒症早期生物诊断标志物研究进展

范俊杰¹, 余闻静¹, 肖洪¹, 刘鑫², 郑江², 龙宇鹏¹

1. 重庆陆军第九五八医院, 重庆 400020; 2. 重庆西南医院临床医学研究中心, 重庆 400038

摘要:脓毒症是因感染引起宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 其病情发展迅速、死亡率高。血培养是诊断脓毒症的金标准, 但耗时较长。因此, 特异性的辅助检查指标成为临床医生诊断脓毒症所关注的焦点。现出现各类脓毒症早期生物诊断标志物, 对临床诊断治疗、判断病情预后以及疗效评估具有重要的临床价值。本研究对脓毒症早期生物诊断标志物的研究进展进行综述, 为临床早期诊断和治疗脓毒症提供新依据。

关键词:脓毒症; 早期诊断; 诊断标志物

中图分类号: R459.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2022)12-1545-06 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.12.034

Research progress on early diagnostic biomarkers for sepsis

FAN Jun-jie¹, YU Wen-jing¹, XIAO Hong¹, LIU Xin², ZHENG Jiang², LONG Yu-peng¹

1. NO. 958 Army Hospital of PLA, Chongqing 400020, China;

2. Clinical Medical Research Center, Chongqing Southwest Hospital, Chongqing 400038, China

Abstract: Sepsis is a dysregulated host response caused by infection, resulting in a life-threatening organ dysfunctional disease with rapid progression and high mortality. Blood culture is the gold standard for its diagnosis, but it is time-consuming. Therefore, specific auxiliary diagnosis markers have become the focus of clinicians' attention in diagnosing sepsis. Various types of early biologic diagnostic markers for sepsis are now available, which are of great clinical values for clinical diagnosis and treatment of sepsis, prognosis of the disease and evaluation of efficacy. This study reviews the research progress on early diagnostic biomarkers for sepsis, with a view to providing new evidence for the early clinical diagnosis and treatment of sepsis.

Keywords: sepsis; early diagnosis; diagnostic marker

脓毒症(sepsis)是指由宿主对感染反应失调引起的威胁生命的器官功能障碍性疾病(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1]。脓毒症发生率高, 据估计, 全球每年脓毒症患者数大约 5 000 万例, 脓毒症相关死亡病例约 1 100 万例, 病死率接近 1/5, 成为全球严重的公共卫生负担^[2]。据国外流行病学调查显示, 由脓毒症及脓毒性休克引起的死亡患者数已经超过急性心肌梗死的死亡数, 并呈继续增加趋势^[3]。近年来, 由于抗生素、糖皮质激素类药物及免疫抑制剂等广泛应用, 人口老龄化等多种因素, 脓毒症发生率不断升高, 成为中国人口常见死亡原因之一, 对人类健康造成巨大威胁^[4]。脓毒症可由任何感染引起, 但最常见的感染部位是肺部(64%)、腹部(20%)、血流(15%)、肾脏和泌尿生殖道(14%)^[5]。脓毒症的病理生理过程十分复杂, 涉及炎症、免疫、凝血功能障碍等多个方面, 与机体多系统、多器官功能损

害密切相关^[6]。早期诊断、及时治疗不但对改善患者预后具有积极作用, 且可以避免临床滥用抗菌药物, 减少耐药菌株的产生^[7]。现就近年对脓毒症的诊断及早期生物诊断标志物研究进展进行综述, 以期临床早期诊断和治疗脓毒症提供新思路。

1 脓毒症的诊断

2016 年美国重症医学会与欧洲重症医学会联合发布的 Sepsis 3.0 将脓毒症定义为因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 该定义强调了宿主对感染的非稳态反应的首要地位。序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)得分 ≥ 2 分发生器官功能障碍患者住院病死率达 10%^[8]。Sepsis 3.0 将脓毒症休克定义为脓毒症合并严重的循环、细胞和代谢紊乱, 具有更高的死亡风险(住院病死率超过 40%)。脓毒症休克是在脓毒症的基础上, 出现持续性低血压, 在充分容量复苏后仍需使用血管活性药来维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg, 血乳酸水平 ≥ 2 mmol/L (>18 mg/dL)^[5]。国际共识提出床旁快速 SOFA (quick SOFA, qSOFA), 即呼吸频率

基金项目:国家自然科学基金(81772137; 81873955); 战、创伤致骨缺损治疗策略与器械开发(CX2019LC121)

作者简介:范俊杰(1995-), 女, 硕士, 检验技师, 主要从事病原生物学研究及临床工作。

≥ 22 次/min;意识改变;收缩压 ≤ 100 mmHg,以快速评估和预测脓毒症患者是否存在器官功能障碍。

《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018 年)》指出患者标本血培养阳性仍是当前确诊脓毒症患者感染的金标准,建议至少进行需氧瓶和厌氧瓶两组血培养以诊断脓毒症^[9]。但血培养在临床诊疗活动中具有明显的延后性,培养耗时长(48~72 h)且阳性率低,仅 30%~40%的脓毒症患者出现血培养阳性结果,这些因素共同限制了血培养在脓毒症诊断中的应用^[10]。因此,寻找特异性的脓毒症早期诊断标志物具有重要意义。

2 脓毒症的早期诊断标志物

2.1 血清降钙素原(procalcitonin, PCT) PCT 主要由甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)以及肺和小肠的神经内分泌细胞分泌,是降钙素的前体蛋白。PCT 主要通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或其他毒性代谢产物诱导的直接通路和各种炎症介质诱导的间接通路两种机制产生^[11]。生理状态下 PCT <0.05 $\mu\text{g/L}$; PCT $0.05\sim 0.5$ $\mu\text{g/L}$ 提示患者仅有轻度炎症或局部细菌感染; PCT $0.5\sim 2.0$ $\mu\text{g/L}$,提示中度全身炎症反应或脓毒症,有高度器官功能障碍风险; 2.5 $\mu\text{g/L} < \text{PCT} < 10$ $\mu\text{g/L}$ 提示高度自身炎症反应、严重脓毒症或脓毒性休克,常伴器官功能障碍,有死亡风险; PCT >10 $\mu\text{g/L}$ 时,提示脓毒症休克,常伴器官功能衰竭,有高度死亡风险^[12]。当 PCT 下降率高于 80%~90%或 PCT <0.25 $\mu\text{g/L}$ 时,停止应用抗生素可减少细菌耐药性的发生,故目前将 PCT <0.25 $\mu\text{g/L}$ 作为抗生素停用的参考指征^[13]。值得注意的是,非感染情况(如创伤、大型手术、休克)PCT 也升高,单独检测 PCT 临床价值有限^[14]。

2.2 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) CRP 作为急性时相反应蛋白,常被用于感染的早期判断^[15]。与 PCT 相比,CRP 敏感性较高但特异性偏低,不能用于区分感染和非感染因素导致的炎症反应。健康成年人的血浆 CRP 水平较低(CRP <3 mg/L),炎症反应发生后 6~8 h 开始升高,并维持 36~50 h,CRP >50 mg/L 可作为诊断脓毒症的最佳阈值,而脓毒症患者在 CRP 96 h 下降率为 80%是抗生素停用标准^[16]。CRP 水平无明显升高有助于临床排除脓毒症。

2.3 穿透素 3(pentraxin 3, PTX3) PTX3 是一种可溶性模式识别受体,在促炎因子和外源微生物刺激下迅速产生。PTX3 和 CRP 均属于正五聚蛋白家族成员(pentraxins, PTXs),在天然免疫应答中发挥重要作

用。PTX3 通过与补体 C1q 和 H 因子相互作用,激活和调节补体级联反应。尽管 PTX3 和 CRP 基因序列高度相似,但二者来源和作用机制并不相同,CRP 主要由肝细胞在白细胞介素 6(interleukin, IL-6)等促炎因子的刺激作用下产生,而 PTX3 可由不同类型的细胞分泌,如树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等,其主要诱导剂为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白细胞介素 1 β (interleukin, IL-1 β)^[17]。PTX3 作为急性期反应蛋白,在炎症或感染发生后 6~8 h 开始增加,可从基础水平(<2 ng/ml)迅速增加到 100~1 000 ng/ml。研究发现,PTX3 具有抗感染作用,PTX3 缺陷小鼠对真菌(烟曲霉)、细菌(铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌)、病毒(巨细胞病毒)的易感性增强^[18]。此外,PTX3 通过其 N 端结构域可以降低内毒素和盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症小鼠模型的死亡率,对机体具有保护作用^[16]。

脓毒症感染患者血浆中 PTX3 水平与疾病严重程度和器官功能障碍的程度正相关,可作为疾病不良预后的重要预测因子。受试者工作曲线下面积分析表明,PTX3 对支气管肺泡灌洗液(broncho alveolar lavage fluid, BALF)的诊断准确性优于 PCT、CRP 等生物标志物^[19]。通过对 3 001 例患者进行 meta 分析发现,严重脓毒症患者的 PTX-3 水平显著高于轻度脓毒症患者,PTX3 水平可预测严重脓毒症的发生率及死亡率,而 CRP 和死亡率无关^[20]。PTX3 不仅可作为脓毒症诊断分子标志物,还可作为疾病治疗指标。通过前瞻性分析比较 ICU 住院患者第一周血浆的 PTX3、PCT 和乳酸水平与脓毒症严重程度评分(SOFA 和 ApacheII)的相关性,所有的生物标志物均与 SOFA 和 ApacheII 相关,并与 28 d 死亡率相关^[21]。PTX3 和其他生物标志物联合使用,有助于对脓毒症患者进行诊断和分类。

2.4 D-二聚体(D-dimer, D-D) 20%~50%的脓毒症患者体内会发生弥散性血管内凝血,即血管内皮细胞受损和微血栓形成,可造成器官功能障碍,增加患者的死亡风险^[22]。血浆 D-D 是纤维蛋白原降解产物前体,能够反映凝血酶、纤溶酶的活性,被作为急诊脓毒症患者病情评估的重要标志物^[23]。Meini 等^[24]通过队列分析发现入院后 24 h 内评估 D-D 水平有助于预测脑膜炎奈瑟菌引起的脑膜炎患者的住院死亡风险和并发症; D-D <500 ng/mL 可排除进一步的并发症, D-D $>7 000$ ng/mL 可预测患者住院死亡风险显著增加(从 10%增加至 25%)。然而,由于脓毒症发生时,机体可通过增加纤溶酶原激活物抑制剂 1、凝血酶活

化纤维蛋白溶解抑制剂和血浆核产物水平(如细胞游离 DNA 和组蛋白)来抑制纤维蛋白溶解,脓毒症患者 D-D 的水平可能出现假阴性结果^[25-26]。

2.5 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14)

sCD14 是近年发现的用于早期诊断脓毒症的一种新型生物学标志物^[27]。CD14 是一类主要表达于单核/巨噬细胞的白细胞分化抗原,是机体识别外源性病原微生物的模式识别受体,分为膜结合亚型(mCD14)和可溶性亚型(sCD14)两种形式^[28]。mCD14 结合脂多糖和脂多糖结合蛋白复合物后,激活 Toll 样受体产生特异性炎症级联反应,mCD14 脱落后产生 sCD14,sCD14 被血浆中的蛋白酶降解后其 N 端的 64 个氨基酸形成的片段 sCD14-ST,称为 Presepsin^[29]。研究表明 Presepsin 诊断脓毒症的总体敏感度达到 86%,特异度达到 78%,显著高于常用的 PCT、IL-6 等诊断标志物,而且相比 PCT、CRP,Presepsin 具有鉴别 G+、G-的作用^[30]。此外,Presepsin 在机体感染早期(1 h)即可进行诊断,3 h 达到峰值,不受其他外科手术的影响,可较好地反映脓毒症患者病情严重程度,对临床治疗方案的制定具有一定的指导意义^[31]。

2.6 乳酸 血清乳酸水平主要反映组织低灌注和乏氧代谢,在临床上常作为脓毒症或脓毒症休克患者严重程度和预后的标志物。严重脓毒症时,机体会伴有微循环血管舒缩障碍,组织供氧不足,丙酮酸堆积等情况,血清乳酸的浓度可平均上升 30%以上^[5]。研究表明,大约半数脓毒症患者乳酸水平不高(乳酸<2 mmol/L),临床症状优先于生物标志物改变;当乳酸 2~4 mmol/L,评估为严重脓毒症,需静脉输注液体及抗生素,并需每小时评估患者情况;乳酸>4 mmol/L,提示脓毒症休克,此时无需考虑生命体征,积极复苏^[8]。Vincent 等^[32]通过系统检索已发表文章,共收集 96 项研究,进行统计学分析后发现降低血清乳酸浓度和较好的疾病(包括脓毒症)预后相关,作者引入乳酸动力学术语,反映乳酸生成水平大于乳酸清除率,以更好的评估血清乳酸浓度。最新研究发现,脓毒症免疫调节过程中,免疫细胞的激活需要有氧糖酵解代谢,而此过程产生的乳酸可能在脓毒症中发挥免疫抑制作用^[33]。

为了探索乳酸诱导巨噬细胞向抗炎表型转变的机制,Hoque 等^[34]在乳酸存在的情况下用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理巨噬细胞,发现促炎细胞因子(Pro-IL1 β 、Pro-IL-18、Casp1 和 Nlrp3)显著减少,而抗炎细胞因子(IL-10)的产生不受影响。乳酸诱导巨噬细胞向 M2 表型转化,影响 LPS 诱导促炎细胞因子的产生和 GPR81 依赖的 TLR4/TLR9 介导的

信号通路拮抗,从而减弱 LPS 诱导的 NF- κ B 激活相关。值得注意的是,乳酸是人体广泛存在的代谢产物,可于人体近端小管重吸收,通过肾脏排泄,随着疾病的加重出现适应性保护反应,而且需要考虑乳酸陷阱、非脓毒症升高(肝病、创伤和肿瘤等),因此不应该将乳酸作为独立的脓毒症标志物。

2.7 细胞因子 脓毒症患者体内存在明显的免疫功能紊乱情况,即存在 CD3⁺T 淋巴细胞亚群比例、CD4⁺T 淋巴细胞亚群比例、CD4⁺/CD8⁺明显降低,以及 TNF- α 、干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)、IL-6 等细胞因子水平明显增高^[35]。研究表明,CD4⁺T 淋巴细胞功能正常可保护中性粒细胞发挥细胞吞噬功能,其功能失调可造成感染状态进一步失控^[36]。TNF- α 及 IFN- γ 是炎症早期最主要的促炎细胞因子,在免疫防御反应中发挥重要作用,也是内毒素损伤效应的关键介质,TNF- α 可引起白细胞黏附,有助于在炎症部位聚集白细胞,同时激活中性粒细胞释放多种蛋白水解酶及氧自由基,扩大炎症反应,在内毒素注射后 1 h 达到高峰^[37]。作为肝细胞刺激因子,IL-6 在感染或外伤引起的急性炎症反应中诱导急性期反应蛋白的合成,并促进 B 细胞增殖、分化并产生抗体,内毒素刺激 2~3 h 后内 IL-6 可达到最高水平。同时,血浆中 IL-6 水平也可作为重型、危重型 COVID-19 病毒性脓毒症患者不良预后的重要提示^[38]。

中性粒细胞 CD64 抗原,是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段受体之一。健康人体 CD64 主要在单核细胞表面表达,在中性粒细胞表面低水平表达。当机体发生感染时,中性粒细胞被激活,在其表面大量表达 CD64^[39]。在发生脓毒症时,PCT 和 CRP 等生物标志物不推荐作为区分严重感染和急性炎症状态的依据,而 CD64 可区分细菌感染,而且在成人与儿童中无差异,均有良好的诊断价值。当发生细菌感染时,表达 CD64 的中性粒细胞比例和 CD64 的强度均升高,而病毒感染时只有表达 CD64 的中性粒细胞比例升高^[40]。

2.8 脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)与肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP) LBP 被认为是激活 LPS 诱导先天免疫反应的替代生物标志物,脓毒症时 LBP 成倍增加,但是抗生素药物使用对 LBP 水平影响较大,限制了 LBP 在诊断脓毒症中的应用^[41-42]。HBP 是一种多功能炎症蛋白,主要存在于中性粒细胞的分泌颗粒和嗜天青颗粒中。健康人群外周血中 HBP 水平<10 μ g/L,当发生感染时,部分病原菌侵入血液中刺激多形核白细胞释放 HBP,从而使外周血 HBP 水平升高。血浆 HBP

浓度 $>15\text{ }\mu\text{g/L}$ 是诊断严重脓毒症的最佳指标,发热患者高水平血浆 HBP 浓度预示快速进展的脓毒症^[43]。联合应用 HBP 及 PCT 可提升对脓毒症的早期诊断效能。

2.9 巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) MIF 最初被鉴定为一种由活化的 T 淋巴细胞分泌的抑制巨噬细胞随机迁移的分子,具有促进炎症局部浸润、增生、活化、释放多种炎症因子的作用^[44]。MIF 来源于单核/巨噬细胞,在内毒素刺激下由下丘脑垂体前叶皮质细胞以激素分泌的方式分泌并具有多种复杂的生物学作用^[45]。与其他促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 在分泌前需要进行 mRNA 从头合成以及蛋白质合成的方式不同,单核/巨噬细胞内含大量已成熟的 MIF,受到 LPS 等刺激后可快速从胞内储备库中分泌到循环系统发挥功能,而且只需要极低 LPS 浓度(低于诱导 TNF- α 所需量的 10 倍甚至 100 倍)即可触发^[46]。

越来越多的文献表明,MIF 与脓毒症、炎症和自身免疫疾病的发病机制有关,提示 MIF 可作为脓毒症早期生物诊断标志物。Chao CH 等^[47]利用人微血管内皮细胞和脐静脉内皮细胞评估凝血酶对体外内皮细胞通透性、自噬和 MIF 分泌的影响,发现抑制 MIF 降低了凝血酶诱导的自噬和内皮细胞高通透性,从而有效减轻内毒素诱导的脓毒症小鼠模型的血管渗漏和死亡的发生。Toldi 等^[48]通过对 1 876 名受试者(其中包括 1 206 名脓毒症患者)进行统计学分析,发现脓毒症患者 MIF 水平高于健康对照组及非感染性炎症患者组,严重脓毒症患者 MIF 水平高于轻度脓毒症患者,提示 MIF 可作为脓毒症诊断和预后的生物标志物。

2.10 表观遗传学 随着二代高通量测序技术的发展,与脓毒症相关的表观遗传学和分子机制研究使得脓毒症诊断和治疗方法不断得到改进。微小 RNA (micro RNAs, miRNAs)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNAs)、非编码环状 RNA(non-coding circularized RNA, circRNA)和外泌体均可作为脓毒症患者新的诊断标志物。miRNAs 是内源基因编码的单链微小 RNA 分子,可介导靶细胞基因表达,具有免疫调节、炎性调控等作用。研究发现,脓毒症患者血清 miR-146b 表达水平和患者 28 d 死亡风险相关^[49]。miR-326、miR-370-3p 及 miR-486-5p 在脓毒症患者体内异常升高,可作为脓毒症的早期诊断标志物,并与患者病情及预后密切相关^[50-51]。在人脐静脉内皮细胞中添加脓毒症患者血浆或 LPS 后,lncRNAs 的表达量增加了 28~70 倍,这些差异表达可能与炎症反应的调节有

关^[52]。例如,lnc-IL7R 可以与编码人白细胞介素 7 受体 α 亚基的基因相互作用,以减少 LPS 诱导的促炎反应^[53]。Khan 等^[54]通过荧光激活细胞分选术发现,与健康受试者相比,社区获得性肺炎脓毒症患者外周血单个核细胞中 circRNA 的表达程度高于 CD4⁺、CD8⁺T 细胞或 B 细胞。

外泌体是一种来自血小板的特定细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs),从尿液、脑脊液、唾液和血浆中分离出来的外泌体可作为肝脏损伤、肾脏疾病、神经退行性疾病和癌症的预后和诊断标志物^[55]。近期研究发现脓毒症患者循环中的外泌体可以通过氧化还原和炎症机制在脓毒症患者血管细胞中触发超氧化物的合成和诱导凋亡。脓毒性休克患者的外泌体含有与致病过程相关的 miRNAs,如细胞周期调节、氧化应激和炎症反应。外泌体 miR-146a 抑制内毒素诱导的小鼠炎症反应,而 miR-155 反过来促进炎症反应^[56]。总的来说,外泌体转运是脓毒症期间细胞间沟通的一种新途径。

3 小结与展望

脓毒症的发生发展是一个复杂的过程,早期诊断脓毒症对患者的治疗至关重要。大量循证医学证明,单一的诊断方式不能取得良好的效果,因此在脓毒症的治疗中提倡多种指标早期诊断,尽早有序地使用一些重要措施。

参考文献

- [1] Katoch T, Singh A, Suri V, et al. Diagnostic performance of biomarkers in maternal sepsis: a prospective observational study [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 154(2):312-317.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study [J]. Lancet, 2020, 395(10219):200-211.
- [3] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority-A WHO resolution [J]. N Engl J Med, 2017, 377(5):414-417.
- [4] Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, et al. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock [J]. J Infect, 2021, 82(5):125-134.
- [5] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392(10141):75-87.
- [6] Mierzcha - Pasierb M, Lipińska - Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring-procalcitonin as standard, but what next? [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2019, 51(4):299-305.
- [7] 朱孟沙, 张贵英, 赵清娟, 等. Presepsin 在脓毒症早期诊断和预后评估中应用价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(2):152-154.
- [8] 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.
- [9] 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]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1):3-22.
- [10] Venkataranganayaka AK, Kenihithlu MG. Bacterial lipoproteins in sepsis [J]. Immunobiology, 2021, 226(5):152128.
- [11] 慕婉晴, 顾国嵘. 降钙素原 (PCT) 在脓毒症临床诊断治疗中作用的研究进展 [J]. 复旦学报 (医学版), 2019, 46(1):103-107.
- [12] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4):243-257.
- [13] Giannakopoulos K, Hoffmann U, Ansari U, et al. The use of biomarkers in sepsis: a systematic review [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2017, 18(6):499-507.
- [14] Wu F, Hou XQ, Sun RR, et al. The predictive value of joint detection of serum amyloid protein A, PCT, and Hs-CRP in the diagnosis and efficacy of neonatal septicemia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13):5904-5911.
- [15] 辛海亮, 吴倩, 张园园. 血流感染致脓毒症患者血清降钙素原、前列腺素-2、C 反应蛋白水平变化及意义 [J]. 实用预防医学, 2018, 25(11):1394-1396.
- [16] Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial [J]. Crit Care Med, 2013, 41(10):2336-2343.
- [17] Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al. The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10:794.
- [18] Ciancarella V, Lembo-Fazio L, Paciello I, et al. Role of a fluid-phase PRR in fighting an intracellular pathogen: PTX3 in Shigella infection [J]. PLoS Pathog, 2018, 14: e1007469.
- [19] Ketter P, Yu JJ, Cap AP, et al. Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(5):501-507.
- [20] Lee YT, Gong M, Chau A, et al. Pentraxin-3 as a marker of sepsis severity and predictor of mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2018, 76(1):1-10.
- [21] Hu C, Zhou Y, Liu C, et al. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock [J]. Oncotarget, 2018, 9: 5125-5136.
- [22] Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, et al. D-dimer corrected for thrombin and plasmin generation is a strong predictor of mortality in patients with sepsis [J]. Blood Transfus, 2020, 18(4):304-311.
- [23] 赵茜, 李剑, 李素彦, 等. 降钙素原及 D-二聚体检测对急诊脓毒症患者病情及预后的预测价值分析 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(11):67-70.
- [24] Meini S, Sozio E, Bertolino G, et al. D-dimer as biomarker for early prediction of clinical outcomes in patients with severe invasive infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* [J]. Front Med, 2021, 8:627830.
- [25] Semeraro F, Colucci M, Caironi P, et al. Platelet drop and fibrinolytic shutdown in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2018, 46:e221-e228.
- [26] Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, et al. Low D-dimer levels in sepsis: good or bad? [J]. Thromb Res, 2019, 174: 13-15.
- [27] Pietrasanta C, Ronchi A, Vener C, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an early marker of neonatal sepsis and septic shock: a prospective diagnostic trial [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(5):580.
- [28] Ozkan S, Kahveci U, Hur I, et al. Prognostic importance of serum presepsin level in pneumonia focal sepsis and its relationship with other biomarkers and clinical severity scores [J]. Saudi Med J, 2021, 42(9):994-1001.
- [29] Velissaris D, Zarefopoulos N, Karamouzou V, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis [J]. Cureus, 2021, 13(5):e15019.
- [30] Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis [J]. Clin Chim Acta, 2015, 450: 97-103.
- [31] Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, et al. The utility of neutrophil CD64 and presepsin as diagnostic, prognostic, and monitoring biomarkers in neonatal sepsis [J]. Int J Microbiol, 2020, 2020: 8814892.
- [32] Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review [J]. Crit Care, 2016, 20(1):257.
- [33] Nolt B, Tu F, Wang X, et al. Lactate and immunosuppression in sepsis [J]. Shock, 2018, 49(2):120-125.
- [34] Hoque R, Farooq A, Ghani A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7):1763-1774.
- [35] 骆付丽, 华维, 钱民, 等. T 淋巴细胞亚群及 Th1/Th2 细胞因子谱早期鉴别细菌尿源性脓毒症 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4):502-506.
- [36] Huang H, Wang S, Jiang T, et al. High levels of circulating GM-CSF+CD4+T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study [J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(6):602-610.
- [37] Chen J, Xuan J, Gu YT, et al. Celastrol reduces IL-1 β induced matrix catabolism, oxidative stress and inflammation in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 208-219.
- [38] Zhou F, Yu T, Du RH, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [39] Sharma A, Nguyen P, Taha M, et al. Sepsis hospitalizations with versus without cancer: epidemiology, outcomes, and trends in nationwide analysis from 2008 to 2017 [J]. Am J Clin Oncol, 2021, 44(10):505-511.
- [40] Zhou Y, Yang Y, Pappas D. Microfluidic chips for sepsis diagnosis [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2321: 207-219.

- [41] Bülow S, Heyd R, Toelge M, et al. Lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein as biomarkers for invasive pulmonary aspergillosis[J]. J Fungi, 2020, 6(4):304.
- [42] Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1):e001739.
- [43] Tian R, Chen X, Yang C, et al. Serum heparin-binding protein as a potential biomarker to distinguish adult-onset still's disease from sepsis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 654811.
- [44] Zhou YX, Liu LH, Tao SF, et al. Parthanatos and its associated components: promising therapeutic targets for cancer[J]. Pharmacol Research, 2020, 163: 105299.
- [45] Utispan K, Koontongkaew S. Macrophage migration inhibitory factor modulates proliferation, cell cycle, and apoptotic activity in head and neck cancer cell lines[J]. J Dent Sci, 2020, 16(1):342-348.
- [46] Ma M, Tao L, Liu A, et al. Macrophage migration inhibitory factor-794 CATT microsatellite polymorphism and susceptibility of tuberculosis: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20171626.
- [47] Chao CH, Chen HR, Chuang YC, et al. Macrophage migration inhibitory factor-induced autophagy contributes to thrombin-triggered endothelial hyperpermeability in sepsis[J]. Shock, 2018, 50(1): 103-111.
- [48] Toldi J, Nemeth D, Hegyi P, et al. Macrophage migration inhibitory factor as a diagnostic and predictive biomarker in sepsis: meta-analysis of clinical trials[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):8051.
- [49] Chen L, Zhang RX, Zhu L, et al. Correlation of microRNA-146a/b with disease risk, biochemical indices, inflammatory cytokines, overall disease severity, and prognosis of sepsis[J]. Medicine, 2020, 99(22):e19754.
- [50] 马海艳, 刘学文, 付盈菊, 等. 脓毒症患者外周血 miR-326 与 miR-370-3p 表达及其意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4):481-485.
- [51] Sun B, Guo S. miR-486-5p serves as a diagnostic biomarker for sepsis and its predictive value for clinical outcomes[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3687-3695.
- [52] Singh KK, Matkar PN, Muhammad S, et al. Investigation of novel LPS-induced differentially expressed long non-coding RNAs in endothelial cells[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 421:157-168.
- [53] Hashemian SM, Pourhanifeh MH, Fadaei S, et al. Non-coding RNAs and exosomes: their role in the pathogenesis of sepsis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21: 51-74.
- [54] Khan HN, Brands X, Aufiero S, et al. The circular RNA landscape in specific peripheral blood mononuclear cells of critically ill patients with sepsis[J]. Crit Care, 2020, 24(1):423.
- [55] Real JM, Ferreira LRP, Esteves GH, et al. Exosomes from patients with septic shock convey miRNAs related to inflammation and cell cycle regulation: new signaling pathways in sepsis? [J]. Crit Care, 2018, 22(1):68.
- [56] Alexander M, Hu R, Runtz MC, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin[J]. Nat Commun, 2015, 6:7321.

收稿日期:2021-11-01

更 正 启 事

《实用预防医学》2022 年 29 卷第 9 期 1093 页中基金项目编号 181860597 更正为 81860597。