



脓毒症生物标志物的最新进展

赵景昕, 缪朝玉, 徐添颖

Recent advances in biomarkers of sepsis

ZHAO Jingxin, MIAO Chaoyu, XU Tianying

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202105040>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于组学技术的抑郁症相关生物标志物研究进展

Research progress in depression related biomarkers based on omics technology

药学实践杂志. 2018, 36(3): 198-203 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.002

新型冠状病毒肺炎病毒性脓毒症治疗策略研究进展

Advances in treatment strategies for COVID-19 viral sepsis

药学实践杂志. 2020, 38(5): 398-403, 422 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005042

黄连提取物减轻脓毒症相关急性肾损伤的代谢组学研究

The protective effect of *Rhizoma Coptidis* extracts against the sepsis associated with acute kidney injury based on metabolic analysis

药学实践杂志. 2020, 38(5): 435-440 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003127

炎性细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展

Recent advances of inflammatory cytokines in the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis

药学实践杂志. 2018, 36(1): 9-12 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.002

代谢组学在白血病中的研究进展

Research progress of metabolomics in leukemia

药学实践杂志. 2019, 37(5): 385-389, 399 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.001

抗骨质疏松治疗药物研究的新进展

Research progress on drugs in osteoporosis therapy

药学实践杂志. 2017, 35(6): 490-494, 542 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.003



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

脓毒症生物标志物的最新进展

赵景昕^a, 缪朝玉^a, 徐添颖^{a,b} (海军军医大学: a. 药理学教研室, b. 麻醉药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 脓毒症可以导致危及生命的器官功能障碍, 是危重患者死亡的主要原因之一。脓毒症的早期诊断与正确治疗是降低病死率的关键, 但目前尚无诊断的金标准。理想的脓毒症生物标志物应该具有早期诊断和预测不良预后的能力, 且具有较好的敏感性和特异性。脓毒症的候选生物标志物众多, 本文重点综述了急性期蛋白、可溶性受体、非编码 RNA 和其他近期关注度较高的候选标志物的最新进展。

[关键词] 脓毒症; 生物标志物; 诊断; 预后

[中图分类号] R97 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)06-0491-08

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202105040

Recent advances in biomarkers of sepsis

ZHAO Jingxin^a, MIAO Chaoyu^a, XU Tianying^{a,b} (a. Department of Pharmacology, b. Department of Anesthetic Pharmacology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Sepsis can cause life-threatening organ dysfunction and is one of the leading causes of death in critically ill patients. Early diagnosis and correct treatment of sepsis are the key to reducing the fatality, however, there is no golden standard for diagnosis at present. The ideal sepsis biomarker can be used for early diagnosis and predicting poor prognosis with good sensitivity and specificity. There are many candidate biomarkers for sepsis. This article reviews the latest developments on acute phase proteins, soluble receptors, non-coding RNAs and other candidate biomarkers of sepsis that attracted more recent attention.

[Key words] sepsis; biomarker; diagnosis; prognosis

脓毒症是因感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍, 其发病率和死亡率很高。根据柳叶刀杂志最新报道, 2017 年全球记录的脓毒症病例为 4890 万例, 与脓毒症相关的死亡为 1100 万例, 约占全球所有死亡病例的 20%^[1]。发达国家如美国每年脓毒症病例约为 170 万例, 与脓毒症相关的死亡约 27 万例^[2]。在低收入及中等收入的国家, 脓毒症更是重症监护病房 (ICU) 患者的主要死亡原因, 死亡率高达 80%^[3]。世界卫生组织已经认识到脓毒症对全球健康的重大威胁, 并加强了对脓毒症的预防、诊断和治疗^[4]。尽管如此, 脓毒症的死亡率依然很高, 主要原因之一是目前并没有诊断脓毒症的金标准, 临床缺乏早期诊断和病情预测的手段。传统的标准微生物培养方法非常耗时, 且有相当比例的假阴性结果。降钙素原 (PCT) 是唯一写进临床指南的脓毒症标志物, 可用于指导抗生素的

使用, 但并不具有独立诊断的能力。C 反应蛋白 (CRP) 作为传统的炎性指标, 其诊断特异性较差。为了给临床提供准确及时的诊断及预后标准, 脓毒症标志物一直是研究热点。本文对近年来关注度较高的、新的脓毒症候选生物标志物进行了综述, 主要包括急性期蛋白、可溶性受体、非编码 RNA 和其他候选标志物。

1 急性期蛋白

1.1 正五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX-3)

PTX-3 作为正五聚蛋白 (pentraxins, PTX) 长五肽亚家族的一员, 由脂多糖 (LPS) 等微生物成分或炎性细胞因子刺激分泌, 可以参与髓系细胞对病原体的识别, 通过产生抗微生物微环境发挥抵抗作用^[5]。

PTX-3 的产生不依赖肝脏, 在反映快速炎症过程方面优于传统的生物标志物。多项研究已经证明其较好的诊断价值^[6-8], 认为其诊断能力并不弱于 PCT 和 CRP。

PTX-3 还被认为可以作为脓毒症的预后标志物, 既是 28 d 死亡率的独立相关因素^[9], 也可以预测脓毒症休克^[10]。除此之外, Hu 等^[11]的研究认为

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目 (81730098); 海军军医大学高等级成果培植计划 (2018-CGPZ-A03)

[作者简介] 赵景昕, 硕士研究生, Email: zzjx1899@163.com

[通信作者] 徐添颖, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: xty7910@163.com

PTX-3(AUC=0.78)在预测28 d死亡率方面优于PCT和乳酸,并提出将PTX-3、PCT和乳酸作为一组标志物能更好的预测死亡率(AUC=0.90, 95%CI 0.83~0.94),这也为多种生物标志物的联合应用指明了方向。

1.2 肾上腺髓质素(ADM)与中区肾上腺髓质素(MR-proADM)

肾上腺髓质素(ADM)来源于更大的前体肽(Pro-ADM),MR-proADM是其活性形式。LPS、细胞因子和缺氧刺激导致的感染会促进ADM的合成和分泌。在脓毒症过程中,ADM既可以通过cAMP介导血管扩张作用,也具有稳定内皮屏障和抗菌抗炎的作用。在脓毒症休克时ADM水平可上升20~30倍。脓症患者初诊ADM浓度升高与血管活性药物需求增加、器官衰竭恶化和死亡率增加有关。值得注意的是,内源性ADM水平在高血压、缺血、内分泌和代谢紊乱等情况下也会增加。

有研究表明,在贯序器官衰竭评估(SOFA)评分阴性的情况下,MR-proADM同样具有重要的诊断意义,且与器官衰竭和28 d死亡率显著相关^[12-13]。值得注意的是,Buendgens等^[14]发现了ADM在长达26个月的随访中仍具有死亡率预测价值。

Daga等^[15]发现女性脓症患者血清ADM水平升高更为明显,且女性患者的死亡率更低,认为主要原因是ADM发挥了作为神经激素的正面保护作用。而后Ajith^[16]对此文章发表了评论,虽然肯定了初诊ADM水平对血管活性药物需求、恶化的器官功能障碍和死亡率的预测能力,但ADM与脓毒症的利害关系尚需继续研究。有趣的是Daga等^[17]也对此评论做出了回复,进一步解释并坚持其原有看法。

2 可溶性受体

2.1 可溶性白细胞分化抗原14亚型(sCD14-ST, Presepsin)

CD14是单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞表面的LPS受体,Presepsin是机体感染后产生的可溶性CD14亚型。多项研究已经表明Presepsin具有诊断脓毒症的能力^[18],但关于Presepsin对预后的预测能力尚有争议。有研究称Presepsin与免疫功能低下的脓毒症患者的预后相关,而PCT与不良预后无明显相关性,究其原因,可能是生物标志物产生机制的不同,PCT是由LPS和某些细胞因子诱导的,而Presepsin的产生则并不依赖LPS和细

胞因子,这也解释了一些研究者发现Presepsin在小鼠盲肠结扎穿孔(CLP)模型中升高,而在LPS模型中无明显变化^[19]。有趣的是,Kaplan等^[20]提出Presepsin与白蛋白的比值具有更好的脓毒症预后的预测能力。在预测脓毒症并发症方面,除了脓毒症休克,Presepsin还可预测脓毒症急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血^[21]。另外,Presepsin是革兰阴性菌细胞壁中LPS的受体之一,全血与细菌共培养结果表明革兰阴性菌诱导的Presepsin水平高于革兰阳性菌,说明Presepsin具有鉴别细菌感染种类的潜能^[22]。

2.2 可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)

髓样细胞触发受体-1(TREM-1)表达于髓系细胞表面,在细菌和真菌感染时表达显著增加,具有炎症放大器的作用。sTREM-1作为TREM-1的可溶性形式,可以代表TREM-1的激活情况,被认为是脓毒症的诊断和预测的候选生物标志物。

多项研究认为sTREM-1具有诊断脓毒症的作用,但诊断能力仍有争议^[23-24]。荟萃分析显示sTREM-1对脓毒症的诊断能力中等,需要更多的大规模研究来进一步评估sTREM-1的诊断准确性^[25]。除此之外,sTREM-1还被发现表达于内皮细胞和血小板,在非感染性炎症中以及心血管手术后甚至非病理状态下也会升高^[26]。因此,血浆sTREM-1作为脓毒症诊断标志物仍需继续研究。

sTREM-1作为脓毒症的预后标志物似乎更有希望,Gibot等^[27]认为sTREM-1是与预后相关的独立因素。多项研究描述了类似的结果,并且Zhang等^[28]认为血清sTREM-1浓度比CRP和PCT更准确地反映脓毒症的严重程度,对脓毒症预后的动态评估更敏感。Charles等^[29]的一篇高质量研究也提供了有力证据,认为与PCT和CD64相比,sTREM-1是更为理想的预后标志物。

2.3 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(SuPAR)

尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物的膜结合型受体。SuPAR是其可溶性形式,广泛存在于体液中。当身体处于炎症或其他疾病状态时,激活的免疫细胞尤其是中性粒细胞使SuPAR水平显著上调,其浓度与免疫系统活动呈正相关^[30]。

在鉴别脓毒症和全身炎症反应综合征(SIRS)方面,SuPAR表现出了比PCT更好的鉴别能力(AUC 0.89 vs 0.82),但在预测脓症患者死亡率方面PCT更具优势^[31]。

SuPAR的预后价值研究更为广泛。希腊的脓

毒症研究小组在 2020 年报道, SuPAR<4 ng/ml 被认为可以安全出院, SuPAR>6 ng/ml 是不良结果的警示信号, SuPAR>12 ng/ml 的患者 28 d 死亡率在 17%~50%^[32]。一项法国学者^[33]的前瞻性、多中心的国际研究表明, SuPAR 联合可溶性血管内皮生长因子受体-2(sVEGFR2)对早期病情恶化有较好的预测能力(AUC=0.70)。Pregernig 等^[34]的一项纳入 44 项研究的荟萃分析肯定了 SuPAR 预测死亡率的作用, 得出临界值为 5.2 ng/ml (95% CI 4.5~6.0, $P<0.01$)。2020 年的一篇综述, 系统地回顾分析了 SuPAR 的脓毒症诊断和预后价值, 共纳入 30 项研究的 6906 名患者, 认为 SuPAR 具有诊断脓毒症(AUC=0.83)、预测死亡率(AUC=0.78)以及鉴别脓毒症与 SIRS 的作用(AUC=0.81)。与以往 Meta 分析确定的 PCT 有效性相比, SuPAR 具有相似的临床指导价值, 但 SuPAR 表现出更高的特异性, 有助于弥补 PCT 的不足^[30]。

3 非编码 RNA

3.1 微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA)

miRNA 是由 20 到 24 个核苷酸组成的非编码 RNA, 可与靶 mRNA 结合减少蛋白质表达甚至导致转录沉默。在应激条件下, miRNAs 可通过对多个靶标的协同效应来改变细胞反应, 精细调节基因表达的模式^[35]。近年来陆续有学者发现了 miRNAs 的脓毒症诊断和预测作用。

在诊断方面, miR-16a 作为新生儿败血症的诊断标志物, 可抑制 IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的 mRNA 表达, 并促进 IL-10 等抗炎因子 mRNA 表达^[36]。miR-328 也表现出了较好的诊断潜能(AUC=0.926), 抑制 miR-328 的表达水平可以改善脓毒症患者的心功能障碍和心脏炎症^[37]。Hermann 等^[38]的研究表明, miR-193a-5p 和 miR-542-3p 可用于鉴别非感染性疾病和感染性疾病(社区获得性肺炎或脓毒症), miR-1246 的表达水平随着疾病严重程度的增加而发生显著变化, 从而鉴别健康人群、社区获得性肺炎和脓毒症。

在预测方面, 循环 miR-10a 水平可以区分脓毒症和感染, 并预测 28 d 的死亡率。脓症患者 miR-223 的表达与 APACHE II 评分($P<0.001, r=0.526$)和 SOFA 评分($P<0.001, r=0.390$)呈正相关。脓症患者外周血单个核细胞 miR-10a 水平降低, 且与病情严重程度呈负相关^[39]。另外, 在 28 d 内死亡的患者中, miR-223 的表达高于 28 d 的幸存者^[40]。

此外, miRNAs 在预测脓毒症并发急性肾损伤

方面具有独特作用。脓症患者其血、尿 miR-22-3p 水平都会降低, 可预测急性肾损伤和 28 d 生存率^[41]。血清 miR-21-3p 联合实验室指标对脓毒症并发急性肾损伤具有较高的预测价值(AUC=0.962)^[42]。

Chen 等^[43]综述了 miR-155 与脓毒症的相关性, 对比多项研究, 肯定了循环 miR-155 作为诊断标志物和预后标志物的作用, 但入院后 48 h 循环 miR-155 明显下降, 表明 miR-155 的上调仅存在于脓毒症早期。需要注意的是, Link 等^[44]提出了不同意见, 在对 miR-26b-5p、miR-122-5p、miR-143-3p、miR-146a-5p、miR-193-3p、miR-223-3p 研究之后, 并没有发现独立的 miRNAs 能够明确区分脓毒症和非脓毒症 ICU 患者, 认为 miRNAs 的诊断能力并不优于现行评分系统。

3.2 长链非编码 RNA(lncRNA)

lncRNA 是一类超过 200 个核苷酸的 RNA, 通过调控靶基因的表达广泛参与细胞的增殖、分化和凋亡^[42]。有结果显示脓毒症患者的血浆中多种 lncRNA 表达增加至 28~70 倍, 单纯的 LPS 诱导也有相同的结果^[45]。

lncRNA 肺腺癌转移相关转录因子 1(MALAT1)已被证明通过抑制 NF- κ B 活性来调节 LPS 刺激的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达^[46]。一项对 120 名脓症患者进行的前瞻性队列研究显示, lncRNA MALAT1 具有诊断脓毒症的价值(AUC=0.910), 对脓毒症休克和死亡率也有较好的预测能力^[47]。lncRNA 锌指蛋白反义链 1(zinc finger antisense 1, ZFAS1)被认为与类风湿性关节炎和急性心肌梗死等炎症性疾病有关, Xu 等^[48]发现 lncRNA ZFAS1 对脓毒症也有较好的诊断(AUC=0.814)和预测死亡率(AUC=0.628)的能力。

其余 lncRNA 多在预后方面起预测作用。lncRNA 富含丰富的转录本 1(nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1)是核体类斑点结构的重要组成部分, 调节 IL-8 等抗病毒基因的表达, 在先天免疫反应中发挥重要作用。脓症患者中 lncRNA NEAT1 水平的升高与 APACHE II 和 SOFA 评分呈正相关, 并与不良预后相关^[49-50]。lnc 母系表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3)的水平也与炎症反应和器官损伤程度正相关, 通过作为多种 miRNAs 的分子海绵即长效竞争性抑制剂发挥作用, 如 miR-21。近期一项纳入 219 名脓症患者和 219 名健康对照者的研究中, 对入院后 24 h 内采集的血浆样本中 lnc-MEG3 和 miR-21 含量进行分析, 发现 lnc-MEG3(AUC=0.887)和 lnc-MEG3/miR-21 比值(AUC=

0.934)对预测脓毒症风险升高有较好的预测价值,而 miR-21(AUC=0.801)对脓毒症风险降低有较好的预测价值^[51]。与之相反,脓毒症患者 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine up-regulated 1, TUG1) 的表达与急性生理与慢性健康评分 (APACHE II) 和序贯器官衰竭评分 (SOFA) 呈负相关,28 d 死亡组的 lncRNA TUG1 表达低于 28 d 存活组^[40]。

4 其他生物标志物

4.1 钙保护素

钙保护素是一种异源二聚体钙结合蛋白,高表达于髓系细胞的胞浆中。近期的两项研究^[52-53]都认为钙保护素对脓毒症有较好的诊断效能。有趣的是,Wirtz 等^[54]提出初诊钙保护素高水平可能与死亡风险相关,而入院后钙保护素水平的升高则与长期良好结局相关。

4.2 中性粒细胞白细胞分化抗原 64(nCD64)

nCD64 又称高亲和力 Fc γ 受体 I,在中性粒细胞中静息状态下水平很低,在感染过程中被炎症因子上调。近期一篇纳入 133 名患者的研究^[55]表明,nCD64 对诊断新生儿脓毒症的敏感度为 94.7%,特异度为 93.6%,AUC 值为 0.925。Hashem 等^[56]关于诊断作用也得出了类似的结论 (AUC=0.922)。我国学者 2020 年的一项研究^[57]同样表明 nCD64 在诊断和预测死亡率方面均优于 PCT。

4.3 肠道微生物群

肠道是所有人体部位中微生物分布最密集和异质性最强的部位,肠道微生物群被认为是糖尿病、肝硬化、癌症和动脉粥样硬化等疾病发生发展的生物标志物。脓毒症会损害肠道微生物群的完整性,肠道微生物群也会影响脓毒症和器官衰竭的进程。根据 El MEHS 等^[58]的报道,肠道微生物群

检测可在发病前 1 天预测迟发性脓毒症的发生 (AUC=0.78)。Agudelo 等^[59]发现脓毒症患者的肠道微生物群特征为副杆菌属、梭杆菌属和嗜血杆菌属等炎症相关微生物的增加,认为其可以预测脓毒症的发展,尤其是肠球菌种类的丰富度可能是脓毒症潜在的预后生物标志物。遗憾的是,近期的一项纳入 150 名患者的前瞻性队列研究^[60]表明微生物多样性降低与死亡率的增加无关。而且饮食、抗生素和其他治疗手段都会引起肠道微生物群的变化,肠道微生物群作为脓毒症的生物标志物前景并不乐观。

4.4 血管生成素

血管生成素 (Angpt) 是血管生成生长因子家族中的一员,由血管内皮细胞在炎症等应激条件下分泌。Angpt-1 发挥稳定血管内皮和抗炎的正面作用,而 Angpt-2 对 Angpt-1 产生竞争性拮抗作用^[61]。Angpt-2 可能具有预测脓毒症休克的能力 (AUC=0.631)^[10]。Angpt-2/Angpt-1 的比值也具有预测作用,据韩国的一项报道^[62],Angpt-2/1 预测 28 d 死亡率的能力与 SOFA 评分无显著差异 (AUC 0.736 vs 0.745)。

5 小结

本文综述的急性期蛋白、可溶性受体、非编码 RNA 和其他的标志物的作用及效能如表 1 所示。早期诊断和正确治疗是降低脓毒症病死率的关键。但由于脓毒症病理生理机制复杂,个体差异较大,体征和症状无特异性,早期诊断极为困难。目前被研究的诊断标志物主要参与先天免疫反应的初始发病机制,预后标志物通常与脓毒症引起的器官功能障碍有关。这些候选标志物在脓毒症发病机制中的作用以及最佳联合使用策略,都需要进一步的研究,以供将来的临床使用。

表 1 脓毒症生物标志物作用及效能比较

分类	标志物	作用	效能				参考文献
			AUC	临界值	敏感性(%)	特异性(%)	
急性期蛋白		诊断新生儿脓毒症	0.875	?	100	94.3	[6]
		诊断新生儿脓毒症	0.995	5.6 μ g/L	98.3	96.7	[7]
	PTX-3	预测28天死亡率	0.69	?	?	?	[9]
		预测脓毒症休克	0.798	15877 pg/ml	50	100	[10]
		预测28天死亡率	0.78	49.9 ng/ml	83.3	64.2	[11]
		诊断脓毒症	0.85	1.5 pg/ml	83	76.47	[12]
	ADM	预测器官衰竭	0.69	75 pg/ml	?	?	[13]
		诊断脓毒症	0.731	?	?	?	[14]
		预测总死亡率	0.655	1.4 nmol/L	81.1	39.8	

(续表 1)

分类	标志物	作用	效能				参考文献	
			AUC	临界值	敏感性(%)	特异性(%)		
可溶性受体	Presepsin	诊断脓毒症	0.792	380 pg/ml	83.5	62.2	[18]	
		预测30天死亡率	0.683	556 pg/ml	73.1	59.6		
		诊断免疫功能低下患者的脓毒症	0.87	1 248 pg/ml	66	100		
	sTREM-1	诊断脓毒症	0.97	60 ng/ml	96	89	[25]	
		诊断脓毒症	0.868	108.9 pg/ml	83	81	[26]	
		预测脓毒症死亡率	0.74	180 pg/ml	86	70	[29]	
		预测脓毒症休克	0.823	222.5 pg/ml	59.5	93.3	[30]	
		预测脓毒症死亡率	0.64	954.4 pg/ml	54.5	78	[31]	
		诊断脓毒症	0.89	5.58 pg/ml	96	72.2	[33]	
	SuPAR	预测脓毒症病情恶化	0.66	?	90	20	[35]	
		预测脓毒症死亡率	?	5.2 ng/ml	?	?	[36]	
		诊断脓毒症	0.83	7.5 pg/ml	76	78	[32]	
预测死亡率		0.78	9.6 pg/ml	74	70			
MicroRNA	miRNA-16a	鉴别脓毒症与CIRS	0.81	7.5 pg/ml	67	82	[36]	
	miR-328	诊断新生儿脓毒症	0.968	3.164	88	98		
	miR-10a	诊断脓毒症	0.926	0.305	87.6	86.36		[37]
		预测28天死亡率	0.804	0.18	65	85.7		[39]
	miR-223	诊断脓毒症	0.699	?	?	?		[40]
		预测28天死亡率	0.924	?	?	?		[40]
lncRNA	lncRNA MALAT1	miR-21-3p	预测脓毒症并发急性肾损伤	0.962	?	97	91.4	[42]
		诊断脓毒症	0.91	1.895	83.33	85	[47]	
		预测脓毒症休克	0.836	3.665	70.37	92.42		
	预测脓毒症死亡率	0.886	3.62	81.82	89.47			
	lncRNA ZFAS1	诊断脓毒症	0.814	?	92.1	63.5	[48]	
		预测脓毒症死亡率	0.628	?	92.1	35.5		
	lncRNA NEAT1	诊断脓毒症	0.785	?	?	?	[49]	
		预测28天死亡率	0.726	?	?	?		
		诊断脓毒症	0.887	?	?	?		
	lnc-MEG3	预测28天死亡率	0.704	?	?	?	[51]	
诊断脓毒症		0.846	?	?	?	[40]		
lncRNA TUG1	预测28天死亡率	0.705	?	?	?			
	Calprotectin	诊断脓毒症	0.79	1.3 ng/l	81	56	[52]	
诊断脓毒症		0.91	?	?	?	[53]		
诊断新生儿脓毒症		0.925	41.60%	94.7	93.6	[55]		
其他	nCD64	诊断脓毒症	0.879	8 MFI	75	89.4	[56]	
		预测28天死亡率	0.85	5.45 MFI	93.3	65.3		
	诊断脓毒症	0.922	43%	85.6	93	[57]		
	肠道微生物群	诊断迟发性脓毒症	0.78	?	?	?	[58]	
	Angiopietin 2	预测脓毒症休克	0.631	9047 pg/ml	42.31	88.24	[61]	
Angiopietin 2/1	预测28天死亡率	0.736	3.2	69.8	70.6	[62]		

【参考文献】

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, 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.
- [2] Center for Disease Control and Prevention(CDC). *Sepsis* 2021 [J/OL].<https://www.cdc.gov/sepsis/>.
- [3] SCHULTZ M J, DUNSER M W, DONDORP A M, et al. Current challenges in the management of *Sepsis* in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 43(5): 612-624.
- [4] World Health Organization (WHO). *Sepsis* 2018 [J/OL]. <https://www.who.int/health-topics/sepsis>.
- [5] 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.
- [6] Sabry A, Ibrahim M, Khashana A, et al. Assessment of pentraxin 3 in a systemic inflammatory response occurring with neonatal bacterial infection [J/OL]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2021 Jan 28. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm200550>.
- [7] FAHMEY S S, MOSTAFA N. Pentraxin 3 as a novel diagnostic marker in neonatal *Sepsis*[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2019, 12(4): 437-442.
- [8] HAMED S, BEHNES M, PAULY D, et al. Pentraxin-3 predicts short- and mid-term mortality in patients with *Sepsis* and septic shock during intensive care treatment[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 999-1011.
- [9] HANSEN C B, BAYARRI-OLMOS R, KRISTENSEN M K, et al. Complement related pattern recognition molecules as markers of short-term mortality in intensive care patients[J]. *J Infect*, 2020, 80(4): 378-387.
- [10] TIAN R, WANG X L, PAN T T, et al. Plasma PTX3, MCP₁ and Ang2 are early biomarkers to evaluate the severity of *Sepsis* and septic shock[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90(6): e12823.
- [11] 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(4): 5125-5136.
- [12] SPOTO S, NOBILE E, CARNÀ E P R, et al. Best diagnostic accuracy of *Sepsis* combining SIRS criteria or qSOFA score with Procalcitonin and Mid-Regional pro-Adrenomedullin outside ICU[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16605.
- [13] LEMASLE L, BLET A, GEVEN C, et al. Bioactive adrenomedullin, organ support therapies, and survival in the critically ill: results from the French and European outcome registry in ICU study[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(1): 49-55.
- [14] BUENDGENS L, YAGMUR E, GINSBERG A, et al. Mid-regional proadrenomedullin (MRproADM) serum levels in critically ill patients are associated with short-term and overall mortality during a two-year follow-up[J]. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 7184803.
- [15] DAGA M K, MAWARI G, KUMAR L, et al. Adrenomedullin and its possible role in improved survival in female patients with *Sepsis*: a study in south east Asian region[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(12): 1180-1184.
- [16] AJITH KUMAR A K. Adrenomedullin in *Sepsis*: finally, a friend or an enemy? *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(12): 1151-1153.
- [17] LEE W L. Reply to mehmoor: adrenomedullin: a double-edged sword in septic shock and heart failure therapeutics? *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(9): 1165.
- [18] RUANGSOMBOON O, PANJAIKAEW P, MONSOMBOON A, et al. Diagnostic and prognostic utility of presepsin for *Sepsis* in very elderly patients in the emergency department[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 723-732.
- [19] LEE J, KIM S, KIM K H, et al. The association between dynamic changes in serum presepsin levels and mortality in immunocompromised patients with *Sepsis*: a prospective cohort study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(1): 60.
- [20] KAPLAN M, DUZENLI T, TANOGLU A, et al. Presepsin: albumin ratio and C-reactive protein: albumin ratio as novel *Sepsis*-based prognostic scores: a retrospective study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2020, 132(7-8): 182-187.
- [21] SHIMOYAMA Y, UMEGAKI O, KADONO N, et al. Presepsin values predict septic acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, and shock[J]. *Shock*, 2021, 55(4): 501-506.
- [22] KOIZUMI Y, SAKANASHI D, MOHRI T, et al. Can presepsin uniformly respond to various pathogens? -an in vitro assay of new *Sepsis* marker[J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 33.
- [23] GIBOT S, KOLOPP-SARDA M N, BÉNÉ M C, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected *Sepsis*[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 9-15.
- [24] SU L X, HAN B C, LIU C T, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among *Sepsis* patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 157.
- [25] PONTRELLI G, DE CRESCENZO F, BUZZETTI R, et al. Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in paediatric *Sepsis*: a systematic review[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42: 44.
- [26] JOLLY L, CARRASCO K, DERIVE M, et al. Targeted endothelial gene deletion of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 protects mice during septic shock[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6): 907-918.
- [27] GIBOT S, CRAVOISY A, KOLOPP-SARDA M N, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during *Sepsis*[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(4): 792-796.
- [28] ZHANG J, SHE D Y, FENG D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

- (sTREM-1) reflect *Sepsis* severity and can predict prognosis: a prospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 53.
- [29] CHARLES P E, NOEL R, MASSIN F, et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with *Sepsis*[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 559.
- [30] HUANG Q R, XIONG H Y, YAN P J, et al. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with *Sepsis*: a systematic review and meta-analysis[J]. *Shock*, 2020, 53(4): 416-425.
- [31] SHARMA A, RAY S, MAMIDIPALLI R, et al. A comparative study of the diagnostic and prognostic utility of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and procalcitonin in patients with *Sepsis* and systemic inflammation response syndrome[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(4): 245-251.
- [32] VELISSARIS D, DIMOPOULOS G, PARISSIS J, et al. Prognostic role of soluble urokinase plasminogen activator receptor at the emergency department: a position paper by the Hellenic *Sepsis* study group[J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(3): 407-416.
- [33] LAFON T, CAZALIS M A, VALLEJO C, et al. Prognostic performance of endothelial biomarkers to early predict clinical deterioration of patients with suspected bacterial infection and *Sepsis* admitted to the emergency department[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 113.
- [34] PREGERNIG A, MÜLLER M, HELD U, et al. Prediction of mortality in adult patients with *Sepsis* using six biomarkers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 125.
- [35] WINTER J, JUNG S, KELLER S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(3): 228-234.
- [36] EL-HEFNAWY S M, MOSTAFA R G, EL ZAYAT R S, et al. Biochemical and molecular study on serum miRNA-16a and miRNA-451 as neonatal *Sepsis* biomarkers[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 25: 100915.
- [37] SUN B, LUAN C Y, GUO L S, et al. Low expression of microRNA-328 can predict *Sepsis* and alleviate *Sepsis*-induced cardiac dysfunction and inflammatory response[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(8): e9501.
- [38] HERMANN S, BRANDES F, KIRCHNER B, et al. Diagnostic potential of circulating cell-free microRNAs for community-acquired pneumonia and pneumonia-related *Sepsis*[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12054-12064.
- [39] ZHENG G, QIU G, GE M, et al. miR-10a in peripheral blood mononuclear cells is a biomarker for *Sepsis* and has anti-inflammatory function[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4370983.
- [40] LI N, WU S S, YU L. The associations of long non-coding RNA taurine upregulated gene 1 and microRNA-223 with general disease severity and mortality risk in *Sepsis* patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(50): e23444.
- [41] ZHANG H, CHE L, WANG Y, et al. Dereglated microRNA-22-3p in patients with sepsis-induced acute kidney injury serves as a new biomarker to predict disease occurrence and 28-day survival outcomes[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53: 2107-2116.
- [42] WU S Y, ZHANG H, WU W, et al. Value of serum miR-21-3p in predicting acute kidney injury in children with *Sepsis*[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2020, 22(3): 269-273. C: \Users\sxchen\Downloads\Chinese_httpswww.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32204765\.
- [43] CHEN M, WANG F, XIA H, et al. MicroRNA-155: regulation of immune cells in *Sepsis*[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8874854.
- [44] LINK F, KROHN K, BURGDORFF A M, et al. *Sepsis* diagnostics: intensive care scoring systems superior to MicroRNA biomarker testing[J]. *Diagnostics*, 2020, 10(9): 701.
- [45] HASHEMIAN S M, POURHANIFEH M H, 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.
- [46] ZHAO G, SU Z Y, SONG D, et al. The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- κ B[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(17): 2884-2895.
- [47] CHEN J J, HE Y F, ZHOU L L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 serves as an independent predictive biomarker for the diagnosis, severity and prognosis of patients with *Sepsis*[J]. *Mol Med Report*, 2020, 21(3): 1365-1373.
- [48] XU Y H, SHAO B B. Circulating long noncoding RNA ZNF1 antisense RNA negatively correlates with disease risk, severity, inflammatory markers, and predicts poor prognosis in *Sepsis* patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(9): e14558.
- [49] HE F, ZHANG C, HUANG Q. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of *Sepsis*[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16470.
- [50] HUANG Q H, HUANG C Y, LUO Y, et al. Circulating lncRNA NEAT1 correlates with increased risk, elevated severity and unfavorable prognosis in *Sepsis* patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(9): 1659-1663.
- [51] NA L, DING H J, XING E H, et al. Lnc-MEG3 Acts as a potential biomarker for predicting increased disease risk, systemic inflammation, disease severity, and poor prognosis of *Sepsis* via interacting with miR-21[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(4): e23123.
- [52] LARSSON A, TYDÉN J, JOHANSSON J, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a *Sepsis* marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(2): 156-161.
- [53] BARTÁKOVÁ E, ŠTEFAN M, STRÁNÍKOVÁ A, et al. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial *Sepsis*[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 93(3): 219-226.
- [54] WIRTZ T H, BUENDGENS L, WEISKIRCHEN R, et al. Association of serum calprotectin concentrations with mortality in critically ill and septic patients[J]. *Diagnostics*, 2020, 10(11): 990.
- [55] HASHEM H E, ABDEL HALIM R M, EL MASRY S A, et al. The utility of neutrophil CD64 and presepsin as diagnostic, pro-

- gnostic, and monitoring biomarkers in neonatal *Sepsis* [J]. *Int J Microbiol*, 2020, 2020: 8814892.
- [56] HASHEM H E, EL MASRY S A, MOKHTAR A M, et al. Valuable role of neutrophil CD64 and highly sensitive CRP biomarkers for diagnostic, monitoring, and prognostic evaluations of *Sepsis* patients in neonatal *ICUs* [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6214363.
- [57] YIN W P, LI J B, ZHENG X F, et al. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing *Sepsis* in emergency department [J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(2): 79-86.
- [58] EL MANOUNI EL HASSANI S, NIEMARKT H J, BERKHOUT D J C, et al. Profound pathogen-specific alterations in intestinal microbiota composition precede late-onset *Sepsis* in preterm infants: a longitudinal, multicenter, case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(1): e224-e232.
- [59] AGUDELO-OCHOA G M, VALDÉS-DUQUE B E, GIRALDO-GIRALDO N A, et al. Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for *Sepsis* [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1707610.
- [60] YIN L, WAN Y D, PAN X T, et al. Association between gut bacterial diversity and mortality in septic shock patients: a cohort study [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7376-7382.
- [61] LELIGDOWICZ A, RICHARD-GREENBLATT M, WRIGHT J, et al. Endothelial activation: the ang/Tie axis in *Sepsis* [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 838.
- [62] SEOL C H, YONG S H, SHIN J H, et al. The ratio of plasma angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a prognostic biomarker in patients with *Sepsis* [J]. *Cytokine*, 2020, 129: 155029.
- [收稿日期] 2021-05-12 [修回日期] 2021-10-07
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 490 页)

- [23] SU C I, KAO Y T, CHANG C C, et al. DNA-induced 2'3'-cGAMP enhances haplotype-specific human STING cleavage by dengue protease [J]. *PNAS*, 2020, 117(27): 15947-15954.
- [24] GUTJAHR A, PAPAGNO L, NICOLI F, et al. The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8⁺T cells [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(7).
- [25] HOU S, LAN X J, LI W, et al. Design, synthesis and biological evaluation of acridone analogues as novel STING receptor agonists [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 95: 103556.
- [26] ZHANG X, LIU B, TANG L, et al. Discovery and mechanistic study of a novel human *Stimulator-of-interferon-genes* agonist [J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(7): 1139-1149.
- [27] LIAN H, WEI J, ZANG R, et al. ZCCHC₃ is a co-sensor of cGAS for dsDNA recognition in innate immune response [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3349.
- [28] KU J W K, CHEN Y, LIM B J W, et al. Bacterial-induced cell fusion is a danger signal triggering cGAS-STING pathway via micronuclei formation [J]. *PNAS*, 2020, 117(27): 15923-15934.
- [29] PALERMO E, ACCHIONI C, DI CARLO D, et al. Activation of latent HIV-1 T cell reservoirs with a combination of innate immune and epigenetic regulators [J]. *J Virol*, 2019, 93(21).
- [30] DEWI PAMUNGKAS PUTRI D, KAWASAKI T, MURASE M, et al. PtdIns3P phosphatases MTMR3 and MTMR4 negatively regulate innate immune responses to DNA through modulating STING trafficking [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(21): 8412-8423.
- [31] GHOSH A, SHAO L, SAMPATH P, et al. Oligoadenylate-synthetase-family protein OASL inhibits activity of the DNA sensor cGAS during DNA virus infection to limit interferon production [J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 51-63.e5.
- [32] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 95-112.
- [33] HUANG Z F, ZOU H M, LIAO B W, et al. Human *Cytomegalovirus* protein UL31 inhibits DNA sensing of cGAS to mediate immune evasion [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1): 69-80.e4.
- [34] FU Y Z, GUO Y, ZOU H M, et al. Human *Cytomegalovirus* protein UL42 antagonizes cGAS/*MITA*-mediated innate antiviral response [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(5): e1007691.
- [收稿日期] 2020-08-09 [修回日期] 2020-12-25
[本文编辑] 李睿旻