·综述·

早期诊断脓毒症的生物标志物

袁周[1] 郑瑞强[2] 陈齐红[2] 王小明[1]

[1]扬州大学临床医学院,江苏扬州 225001;[2]江苏省苏北人民医院重症医学科,江苏扬州 225001
通信作者:郑瑞强,Email:13952721411@163.com

【摘要】 脓毒症是住院患者发病率及病死率较高的主要原因。早期有效识别脓毒症并进行临床干预可降低住院患者病死率。目前已有超过 170 种不同生物标志物被提出在脓毒症诊断中具有潜在价值,但更多是用于评估预后而不是用于诊断。这些生物标志物由于缺乏较高的特异度或敏感度而未在临床中常规使用。因此,为早期识别及诊断脓毒症患者,进一步评估脓毒症患者病情严重程度及预测预后,寻找较高敏感度及特异度的生物标志物对临床医生来说至关重要,联合生物标志物可能比单一生物标志物更有效。通过针对目前热门的脓毒症新型生物标志物及其在床旁的潜在用途进行综述,以期指导临床决策。

【关键词】 脓毒症; 生物标志物; 早期诊断

基金项目:国家自然科学基金(81670065);江苏省科技项目(BE2017691);江苏省扬州市科技计划项目(YZ2017086)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026

Biomarkers for the early diagnosis of sepsis

Yuan Zhou[1], Zheng Ruiqiang[2], Chen Qihong[2], Wang Xiaoming[1]

[1]Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; [2]Department of Critical Care Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: 13952721411@163.com

【Abstract】 Sepsis is the main cause of higher morbidity and mortality in hospitalized patients. Rapid recognition of sepsis as the cause of deterioration is desirable, so effective treatment can be initiated rapidly. More than 170 different biomarkers have been assessed for potential use in sepsis, more for prognosis than for diagnosis. None have sufficient specificity or sensitivity to be routinely employed in clinical practice. Therefore, it is essential for clinicians to seek more specific and sensitive biomarkers to early identify and diagnosis of sepsis patients, and further assess the severity and predict prognosis. Thus, combined biomarkers may be more effective than a single biomarker. This article focused on the current novel biomarkers of sepsis and their potential use at the bedside to guide clinical decision-making.

【Key words】 Sepsis; Biomarker; Early diagnosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670065); Jiangsu Provincial Science and Technology Project (BE2017691); Yangzhou City Science and Technology Planning Project of Jiangsu Province (YZ2017086)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026

脓毒症(sepsis)是导致全球感染患者发病率及病死率升高的主要原因之一,因患者大多发生多器官功能受累入住重症医学科(ICU)而备受关注[1]。2016 年 Sepsis-3 标准将脓毒症定义为机体对感染的异常宿主反应导致危及生命的器官功能障碍,涉及复杂的病理生理过程,包括宿主、免疫、炎症及凝血功能异常等多个方面,以及细胞功能、代谢及微循环的改变等。Sepsis-3 标准更关注早期对脓毒症的判断及对多器官功能障碍的识别,在其诊断标准中加入了序贯器官衰竭评分(SOFA),并针对急诊科或普通病房患者提出快速序贯器官衰竭评分(qSOFA)以早期识别及治疗脓毒症[2-3]。然而,该诊断标准自提出以来备受争议,被认为敏感度较高、特异度偏低,可能导致脓毒症过度诊断,其预测价值低于其他常规使用的评分系统[4-5]。对于急诊科或者普通病房患者,常因不能快速诊断脓毒症而延误及时有效的治疗。有研究显示,延迟 1 h 的有效抗菌药物及支持治疗,将导致脓毒症患者的病死率增加 5%~10%[6]。因此,早期识别和诊断脓毒症尤为重要,应借鉴临床诊断急性心肌梗死的生物标志物,寻找较高敏感度、特异度的生物标志物对脓毒症进行早期诊断。现对脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展进行综述。

1 脓毒症的炎症反应机制

脓毒症传统上被认为是失控的炎症反应的结果,它的特点是对感染的反应失调,这是由免疫系统对入侵微生物的病原体相关分子模式(PAMPs)的识别所引发的。PAMPs 是高度保守的抗原,大多来源于细菌或者真菌,病原体通过与 PAMPs 相互作用激活免疫细胞,包括 Toll 样受体(TLR)、C 型凝集素受体(CTLR)、视黄醛诱导的基因 1 受体(RIG1)、核苷酸合寡聚化结构域样受体(NLRP)4 种识别受体[7]。由此产生的炎症反应激活了许多复杂的细胞内外级联反应,此外,同样的受体还接受来自损伤细胞释放的内源性分子,这些损伤相关分子模式(DAMPs)与 PAMPs 同样对宿主免疫系统起作用,可诱导炎症反应升级[8]。同时,机体通过多

种途径介导的代偿性抗炎反应综合征(CARS),导致糖皮质激素释放增加[9]。炎症反应的最终结果是毛细血管通透性增加和血管舒张,导致低血压、组织低灌注,进一步引起凝血功能异常。有研究显示,炎症诱导凝血功能异常,凝血的激活促进炎症反应,炎症与凝血之间的介导是脓毒症病理生理机制的关键点[10]。脓毒症中凝血功能异常和低血压增加可导致多器官功能衰竭,是脓毒症最严重后果[11]。大量的分子机制涉及脓毒症期间的炎症级联反应,其中许多炎症指标已经被应用于临床。

2　脓毒症的早期生物标志物

生物标志物是促进早期诊断、鉴别高并发症风险患者和检测疾病进展的工具。目前生物标志物已经在临床实践中用于各个医学领域,如心肌梗死患者的肌钙蛋白 T、疑似肺栓塞患者的 D-二聚体及各种肿瘤相关标志物等。而在脓毒症诊断中,生物标志物还处于起步阶段。在 2010 年,Pierrakos 和 Vincent[12]估计至少有 178 种不同的脓毒症生物标志物被报道。在美国国立医学图书馆 PubMed 数据库中检索 "biomarker in sepsis",近 10 年来约 4 800 篇相关文章已发表。尽管已经确定了许多脓毒症的生物标志物[12],但最新的 "拯救脓毒症运动"(SSC)指南提及降钙素原(PCT)和(1,3)-β-D 真菌葡聚糖 / 半乳甘露聚糖(G/GM)试验可用于诊断感染而不能早期诊断脓毒症[4]。到目前为止,没有确切的生物标志物可以诊断脓毒症或者预测预后,临床上 PCT 用于指导抗感染药物使用,G/GM 试验用于判断是否有真菌感染[13],而不是用于早期识别或诊断脓毒症。生物标志物的局限性主要归因于脓毒症复杂的病理生理过程。本次综述主要针对目前热门的脓毒症新型生物标志物及其在床旁的潜在用途,以期指导临床决策。

2.1　PCT:PCT 是一种无激素活性的糖蛋白生物标志物,是降钙素的前体。在发生感染时,PCT 来源于甲状腺 C 细胞外,如肝脏、肾脏、脂肪等组织器官,由肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-1)等炎性细胞因子释放。赵凯等[14]认为,PCT 作为一种感染性炎性标志物,在原位肝移植术后早期诊断重症感染、鉴别诊断感染性与非感染性疾病、排斥反应、细菌性与非细菌性感染、鉴别诊断细菌性与病毒性感染和原因不明性发热、评估病情、判断预后及指导抗菌药物合理应用等方面均有重要价值。研究显示,在健康志愿者体内注射大肠杆菌内毒素后,血清 PCT 水平在 3~6 h 内迅速上升[15],而在病毒性感染时,PCT 水平未见明显变化[16],可能是因为在病毒感染时,干扰素减弱了 PCT 的释放[17]。在 ICU 患者中,许多研究评估了 PCT 对脓毒症的诊断价值及对预后的预测价值。Simon 等[18]认为,PCT 在区分感染与非感染性全身炎症反应方面有优势。Wacker 等[19]对 30 项关于 PCT 与脓毒症关系的研究进行系统回顾及 Meta 分析,认为 PCT 区别脓毒症患者与非感染性全身炎症反应患者的敏感度为 77%〔95% 可信区间(95%*CI*)=72%~81%〕,特异度为 79%(95%*CI*=74%~84%)。有研究显示,在其他非感染性情况下,如心脏手术[20]、髓样甲状腺癌[21]、异体移植物抗宿主病[22]等患者 PCT 水平可能升高,从而限制了 PCT 作为脓毒症生物标志物的特异度[23]。

2.2　可溶性 CD14 亚型(presepsin):可溶性 CD14 亚型是诊断和检测脓毒症的新型生物标志物,作为脂多糖(LPS)和 LPS 结合蛋白的受体,由巨噬细胞和单核细胞表达的糖蛋白在炎症反应中发挥作用[24-25]。临床研究显示,脓毒症患者可溶性 CD14 亚型水平升高早于 PCT 或 IL-6[26-27]。Liu 等[27]认为,可溶性 CD14 亚型是脓毒症早期诊断和评估脓毒症患者预后的有效生物标志物(敏感度 71%~72%,特异度 70%~86%,阴性预测值 52%~71%)。Ulla 等[24]进行的一项多中心前瞻性研究显示,可溶性 CD14 亚型血清水平与脓毒症的严重程度高度相关。但有研究表明,可溶性 CD14 亚型诊断脓毒症的阳性似然比及阴性似然比分别为 3.90 和 0.21(当阳性似然比>10.0 或阴性似然比<0.1 时,诊断或排除某种疾病的可能性显著增加)[28]。因此,虽然可溶性 CD14 亚型水平对脓毒症患者具有中度诊断效能,但单独使用时不能用于诊断或排除脓毒症[29]。

2.3　可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1):在髓样细胞上表达的触发受体存在于多形核粒细胞及成熟的单核细胞表面[30],并且在细菌或真菌感染时表达增加[31]。Jiyong 等[32]发表的一篇系统综述和 Meta 分析显示,从感染部位取样测得的 sTREM-1 升高,可高度预测细菌感染。一项评估 sTREM-1 作为脓毒症诊断标志物的 Meta 分析显示,血浆中 sTREM-1 在区分脓毒症与全身炎症反应综合征(SIRS)方面具有中度诊断效能,敏感度为 79%(95%*CI*=65%~89%),特异度为 80%(95%*CI*=69%~88%)[33],但该项 Meta 分析纳入的研究较少,且存在异质性,该作者认为往往较小的研究偏向于较高的敏感度及特异度。有研究显示,脓毒症患者 sTREM-1 水平在发病早期即明显升高[34]。未来 sTREM-1 作为脓毒症早期诊断的生物标志物仍有待进一步确定。

2.4　中性粒细胞 CD64:中性粒细胞 CD64 是一种高亲和力的免疫球蛋白受体,具有介导细胞吞噬的作用,在嗜中粒细胞和单核细胞中低表达。王丽娟和托娅[35]通过总结有关 CD64 在细菌感染性疾病中的临床应用发现,检测 CD64 有助于细菌感染的早期诊断、鉴别诊断、疾病严重程度的评估及预后判断。有研究证明,CD64 表达对于细菌感染患者具有特异度[36-37];Cid 等[38]认为,CD64 作为诊断脓毒症的生物标志物,其敏感度和特异度分别为 79%(95%*CI*=70%~86%)、91%(95%*CI*=85%~95%),受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.94;Li 等[39]研究显示,CD64 诊断细菌感染的敏感度和特异度分别为 76%、85%。最新的一项 Meta 分析显示,CD64 鉴别 ICU 早期脓毒症患者的能力优于 PCT 及 C-反应蛋白(CRP)[37]。尽管目前有关 CD64 对脓毒症患者预后预测价值的文献并不广泛,但鉴于其可用于诊断的潜力,CD64 仍然是早期诊断脓毒症有希望的候选者[40],有待更多研究进一步验证。

2.5　可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR):suPAR 可能作为感染性疾病的潜在生物标志物[41]。尿激酶

型纤溶酶原激活物受体(uPAR)在嗜中粒细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞、内皮细胞和肿瘤细胞上表达。在炎症刺激期间,蛋白酶将 uPAR 从细胞表面切割,产生可在血液、尿液和脑脊液中检测到的可溶形式的受体 suPAR[42-43]。研究显示,suPAR 水平在急性病程患者中升高,且 suPAR 作为脓毒症生物标志物,具有中等水平的特异度(64%~77%),其诊断价值并不优于其他生物标志物[44-45]。一项前瞻性研究显示,急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)与血清 suPAR 呈显著正相关,提示 suPAR 与脓毒症严重程度相关,因此 suPAR 可以帮助临床医生识别高危患者,促进早期治疗[42, 46]。然而,考虑到缺乏高敏感度及特异度的生物标志物,需要进一步评估 suPAR 与其他生物标志物结合是否有利于改善早期诊断效能。

2.6 肝素结合蛋白(HBP):HBP 是由中性粒细胞衍生的颗粒蛋白,因与肝素有较强的结合能力而得名。生理情况下,血液 HBP 水平低于 10 μg/L;而在机体发生感染时,入侵病原体与模式识别受体结合,激活巨噬细胞及单核细胞,中性粒细胞大量释放 HBP,引起内皮细胞的细胞骨架重排,致使细胞屏障的破坏及炎性细胞等大分子物质流出[47],引起低血压甚至休克。Linder 等[48-49]进行的多项临床研究显示,在各种细菌引起的临床感染患者中均可检测到较高 HBP 水平,并提示 HBP 是脓毒症患者循环衰竭的早期生物标志物。有研究显示,HBP 预测脓毒症的 AUC(0.85)显著优于目前使用的 PCT(0.78)、CRP(0.76)、白细胞计数(WBC,0.74)等生物标志物。但 Chew 等[50]也发现,在 ICU 治疗的非感染性疾病(外伤、急性胰腺炎、呼吸心搏骤停等循环衰竭)患者中也可检测到升高的 HBP,从而限制了 HBP 作为脓毒症生物标志物的特异度。为进一步解决此类问题,一项纳入更高异质性人群的多中心研究(HERO 研究)正在进行中[51]。

2.7 富组氨酸糖蛋白(HRG):HRG 是一种单链 α2 血浆糖蛋白,具有多结构域特点,大多由肝脏合成,受凝血酶激活释放,参与调节机体血管新生、免疫反应、凝血、细胞增殖、抑菌等多种生理活动[52]。健康者血浆 HRG 水平为 100 mg/L。有研究报道,HRG 与细菌或真菌感染有关,在其中起到宿主防御作用[53]。Wake 等[54]进行的一项动物实验显示,在盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症小鼠中,血浆 HRG 显著降低,并且给予外源性 HRG 可改善脓毒症小鼠存活率。最新的一项前瞻性观察性研究显示,引起 SIRS 的感染患者的 HRG 水平显著低于非感染患者,且脓毒症患者 HRG 显著低于 SIRS 非感染患者;研究者将 SIRS 患者分为感染组和非感染组进一步分析显示,HRG、PCT、可溶性 CD14 亚型诊断脓毒症的 AUC 分别为 0.97、0.82 和 0.77,说明 HRG 检测 SIRS 中脓毒症患者的效能优于 PCT 和可溶性 CD14 亚型[55]。但该研究为单中心研究且样本量过小,存在一定的局限性,需要更大规模的验证性研究证实。

综上所述,脓毒症的发展是机体病理生理演变及临床上患者病情变化的演变过程,其临床表现缺乏特异性。不同的生物标志物在脓毒症中的病理生理过程不尽相同,因此,单一的生物标志物因敏感度或特异度不佳而难以对脓毒症进行快速诊断及病情评估。最新一项前瞻性研究显示,PCT、IL-6 及 sTREM-1 联合对脓毒症具有高度诊断效能[56],未来联合生物标志物可能更有助于脓毒症早期诊断及病情预后评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 蔡国龙,严静.《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》背景介绍[J/OL].中华重症医学电子杂志(网络版),2016,2(1):40-42. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537.2016.01.010.
Cai GL, Yan J. An introduction to *Chinese guidelines for management of severe sepsis/septic shock* [J/OL]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2016, 2 (1): 40-42. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537.2016.01.010.

[2] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.

[3] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[4] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

[5] Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (7): 906-911. DOI: 10.1164/rccm.201604-0854OC.

[6] Pomara C, Riezzo I, Bello S, et al. A pathophysiological insight into sepsis and its correlation with postmortem diagnosis [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 4062829. DOI: 10.1155/2016/4062829.

[7] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. Cell, 2010, 140 (6): 805-820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022.

[8] Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response [J]. J Clin Invest, 2012, 122 (8): 2711-2719. DOI: 10.1172/JCI62423.

[9] Dendoncker K, Libert C. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 35: 85-96. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.04.002.

[10] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis [J]. Thromb Res, 2017, 149: 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.

[11] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (21): 2063. DOI: 10.1056/NEJMc1312359.

[12] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review [J]. Crit Care, 2010, 14 (1): R15. DOI: 10.1186/cc8872.

[13] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16 (7): 819-827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.

[14] 赵凯,刘懿禾,孙丽莹. 降钙素原检测在原位肝移植围手术期的应用[J/CD].实用器官移植电子杂志,2013,1(3):176-179.
Zhao K, Liu YH, Sun LY. Application of procalcitonin in perioperative period of orthotopic liver transplantation [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2013, 1 (3): 176-179.

[15] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79 (6): 1605-1608. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7989463.

[16] Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections [J]. Pediatr Infect Dis J, 1999, 18 (10): 875-881. DOI: 10.1097/00006454-199910000-00008.

[17] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future [J]. BMC Med, 2011, 9: 107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107.

[18] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (2): 206-217. DOI: 10.1086/421997.

[19] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic

marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13 (5): 426-435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
[20] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature [J]. Crit Care, 2006, 10 (5): R145. DOI: 10.1186/cc5067.
[21] Giovanella L, Verburg FA, Imperiali M, et al. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51 (7): 1477-1481. DOI: 10.1515/cclm-2012-0610.
[22] Shah NN, Watson TM, Yates B, et al. Procalcitonin and cytokine profiles in engraftment syndrome in pediatric stem cell transplantation [J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64 (3): e26273. DOI: 10.1002/pbc.26273.
[23] Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis [J]. Health Technol Assess, 2015, 19 (96): v-xxv, 1-236. DOI: 10.3310/hta19960.
[24] Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study [J]. Crit Care, 2013, 17 (4): R168. DOI: 10.1186/cc12847.
[25] 赖丽仁 . 新型脓毒症生物标志物 Presepsin（sCD14- 亚型）的研究进展 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志（网络版）, 2017, 3 (3): 178-181. DOI: 10.3877/j.issn.2096-1537.2017.03.005.
Lai LR. Research progress of presepsin: a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis [J/OL]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2017, 3 (3): 178-181. DOI: 10.3877/j.issn.2096-1537.2017.03.005.
[26] Cho SY, Choi JH. Biomarkers of sepsis [J]. Infect Chemother, 2014, 46 (1): 1-12. DOI: 10.3947/ic.2014.46.1.1.
[27] Liu B, Chen YX, Yin Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department [J]. Crit Care, 2013, 17 (5): R244. DOI: 10.1186/cc13070.
[28] Zhang J, Hu ZD, Song J, et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (47): e2158. DOI: 10.1097/MD.0000000000002158.
[29] Wu J, Hu L, Zhang G, et al. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (7): e0133057. DOI: 10.1371/journal.pone.0133057.
[30] Cao C, Gu J, Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases [J]. Front Med, 2017, 11 (2): 169-177. DOI: 10.1007/s11684-017-0505-z.
[31] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock [J]. Nature, 2001, 410 (6832): 1103-1107. DOI: 10.1038/35074114.
[32] Jiyong J, Tiancha H, Wei C, et al. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2009, 35 (4): 587-595. DOI: 10.1007/s00134-008-1333-z.
[33] Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2012, 16 (6): R229. DOI: 10.1186/cc11884.
[34] 王洪霞 , 李真玉 . 脓毒症患者血浆可溶性髓系细胞表达的触发受体 -1 水平及意义 [J]. 中华危重病急救医学 , 2011, 23 (5): 283-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.009.
Wang HX, Li ZY. Clinical study on plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (5): 283-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.009.
[35] 王丽娟 , 托娅 . 外周血中性粒细胞 CD64 在细菌感染性疾病中的临床研究新进展 [J]. 实用检验医师杂志 , 2016, 8 (1): 45-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.013.
Wang LJ, Tuo Y. New progress in clinical research of peripheral blood neutrophil CD64 in bacterial infectious diseases [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (1): 45-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.013.
[36] Dai J, Jiang W, Min Z, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker for neonatal sepsis: Meta-analysis [J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26 (2): 327-332.
[37] Jämsä J, Ala-Kokko T, Huotari V, et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU: post-test probabilities [J]. J Crit Care, 2018, 43: 139-142. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.038.
[38] Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2010, 60 (5): 313-319. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.02.013.
[39] Li S, Huang X, Chen Z, et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: a meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17 (1): e12-23. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.07.017.
[40] Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10 (10): 1349-1356. DOI: 10.1586/1744666X.2014.949675.
[41] Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study [J]. Crit Care, 2007, 11 (2): R38. DOI: 10.1186/cc5723.
[42] Zeng M, Chang M, Zheng H, et al. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34 (3): 375-380. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.11.004.
[43] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball [J]. Dis Markers, 2009, 27 (3): 157-172. DOI: 10.3233/DMA-2009-0657.
[44] Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit [J]. PLoS One, 2014, 9 (1): e87315. DOI: 10.1371/journal.pone.0087315.
[45] Donadello K, Scolletta S, Covajes C, et al. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis [J]. BMC Med, 2012, 10: 2. DOI: 10.1186/1741-7015-10-2.
[46] Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE Ⅱ score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor [J]. Crit Care, 2012, 16 (4): R149. DOI: 10.1186/cc11463.
[47] 冯敏 , 田仁富 , 邓明强 , 等 . 血清肝素结合蛋白对脓毒症的诊断价值分析 [J]. 临床血液学杂志（输血与检验）, 2018, 31 (2): 276-279.
Feng M, Tian RF, Deng MQ, et al. The value of HBP in the diagnosis of sepsis [J]. J Clin Hematol (Blood Transf Lab Med), 2018, 31 (2): 276-279.
[48] Linder A, Arnold R, Boyd JH, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (11): 2378-2386. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001265.
[49] Linder A, Åkesson P, Inghammar M, et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care, 2012, 16 (3): R90. DOI: 10.1186/cc11353.
[50] Chew MS, Linder A, Santen S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock: a prospective, cohort study [J]. Inflamm Res, 2012, 61 (4): 375-379. DOI: 10.1007/s00011-011-0422-6.
[51] Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis [J]. J Intern Med, 2017, 281 (6): 562-574. DOI: 10.1111/joim.12604.
[52] Poon IK, Patel KK, Davis DS, et al. Histidine-rich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma [J]. Blood, 2011, 117 (7): 2093-2101. DOI: 10.1182/blood-2010-09-303842.
[53] Priebatsch KM, Kvansakul M, Poon IK, et al. Functional regulation of the plasma protein histidine-rich glycoprotein by Zn^{2+} in settings of tissue injury [J]. Biomolecules, 2017, 7 (1). pii: E22. DOI: 10.3390/biom7010022.
[54] Wake H, Mori S, Liu K, et al. Histidine-rich glycoprotein prevents septic lethality through regulation of immunothrombosis and inflammation [J]. EBioMed, 2016, 9: 180-194. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.003.
[55] Kuroda K, Wake H, Mori S, et al. Decrease in histidine-rich glycoprotein as a novel biomarker to predict sepsis among systemic inflammatory response syndrome [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (4): 570-576. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002947.
[56] Dolin HH, Papadimos TJ, Stepkowski S, et al. A novel combination of biomarkers to herald the onset of sepsis prior to the manifestation of symptoms [J]. Shock, 2018, 49 (4): 364-370. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001010.

（收稿日期：2018-10-12）