

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.020

综述

脓毒症相关生物标志物的研究进展

王静综述 乔佑杰审校

作者单位: 300121 天津市人民医院重症医学科

通信作者: 乔佑杰, E-mail: Youjieq@yahoo.com

【摘要】 脓毒症被定义为“由宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍”。尽管脓毒症的治疗在过去几年中发展迅速,但临床治疗中脓毒症的发病率和病死率仍在攀升。此外,由于脓毒症的表现形式多样,临床医生在脓毒症患者的诊断、治疗和管理方面仍面临严峻挑战。文章综述了对脓毒症早期诊断或对疾病的严重程度及预后评估有潜在价值的生物标志物,包括传统的与感染相关的生物标志物:降钙素原、C 反应蛋白、细胞因子等;与炎症反应激活和免疫失衡相关的生物标志物:钙卫蛋白、血清穿透素 3、可溶性 CD14 亚型、中性粒细胞 CD64、单核细胞趋化蛋白-1、肾上腺髓质素和肾上腺髓质素前体、可溶性髓样细胞触发受体-1、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体、Toll 样受体 4、程序性死亡-1 受体、可溶性肿瘤坏死因子 1 型受体等;与器官功能障碍相关的新型生物标志物:血管生成素-1 和血管生成素-2、基质金属蛋白酶、MicroRNA、长链非编码 RNA 等。通过对上述标志物的总结,为优化脓毒症的诊断和治疗策略提供帮助。

【关键词】 脓毒症;生物标志物;诊断;预后评估**【中图分类号】** R446 **【文献标识码】** A

Research progress of sepsis related biomarkers Wang Jing, Qiao Youjie. Department of Critical Care Medicine, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Qiao Youjie, E-mail: Youjieq@yahoo.com

【Abstract】 According to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), sepsis is defined as “life-threatening organ dysfunction caused by the dysregulated host response to infection”. Although the treatment of sepsis has developed rapidly in the past few years, the incidence rate and mortality of sepsis in clinical treatment are still rising. In addition, due to the various manifestations of sepsis, clinicians still face severe challenges in the diagnosis, treatment and management of sepsis patients. Here, we review the biomarkers that have potential value for early diagnosis of sepsis or assessment of disease severity and prognosis, including 1 Traditional biomarkers related to infection: procalcitonin, C-reactive protein, cytokines, etc; 2 Biomarkers related to inflammation activation and immune imbalance: calprotectin, pentraxin3, soluble CD14 subtype, CD64, monocyte chemoattractant protein-1, adrenomedullin and Pro-Adrenomedullin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, toll like receptor 4, programmed death-1 receptor, soluble tumor necrosis factor-1 receptor, etc; 3 New biomarkers related to organ dysfunction: angiopoietin-1 and angiopoietin-2, matrix metalloproteinase, microRNA, Long non-coding RNA, etc. It is hoped that the summary of the above markers will help to optimize the diagnosis and treatment strategies of sepsis and bring help to relevant research.

【Key words】 Sepsis; Biomarkers; Diagnosis; Prognosis evaluation

根据脓毒症 3.0 的定义,脓毒症是因宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。目前可用于脓毒症早期诊断的资源有限。序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分虽然可以帮助诊断脓毒症,识别高死亡风险的患者,但它不是针对脓毒症的特定工具^[1]。人们一直在研究针对脓毒症的生物标志物,希望通过它们能对脓毒症的诊断、治疗及预后评估带来益处。目前已有 100 多种关于脓毒症的生物标志物被提出^[2],确定哪种标志物可能有助于优化诊断

和治疗策略仍然是一个挑战。本文将目前有助于脓毒症早期诊断或对疾病严重程度及预后评估有潜在价值的标志物做一综述。

1 传统的与感染相关的生物标志物

1.1 降钙素原(procalcitonin, PCT) PCT 是过去 10 年间研究最多的与感染相关的炎性标志物,它是一种细菌感染后刺激细胞释放出的由 116 个氨基酸组成的糖蛋白。1993 年 Assicot 等^[3]发现血清中 PCT 含量与感染性疾病密切相关,并提出 PCT

可作为人体细菌性感染的血清标志物。之后有很多对于 PCT 的研究,认为它是脓毒症早期诊断的可靠生物标志物。近期一项多中心的研究,纳入了 266 例符合脓毒症 3.0 标准的患者,其中一部分患者以 PCT 指导抗生素治疗,结果显示与对照组相比 PCT 组可以减少感染的远期后遗症,并可显著降低病死率^[4]。

1.2 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP) CRP 是临床最常用的脓毒症早期诊断生物标志物之一,也是临床广泛使用的炎症指标。其敏感度高、但缺乏特异性。2019 年发表的一篇 meta 分析纳入了 9 项临床研究,其中脓毒症组 495 例患者,非脓毒症组 873 例患者,通过评价 PCT 和 CRP 在脓毒症诊断中的临床价值,结果显示:PCT 和 CRP 在成人脓毒症诊断中具有中等程度的价值,PCT 的诊断准确性和特异性高于 CRP^[5]。所以临床上 CRP 应注意与其他标志物联合使用和动态监测,以提高其诊断准确性。

1.3 细胞因子 细胞因子作为参与免疫调节的组成部分,存在于所有有核细胞中。机体失控性炎症反应学说被认为是脓毒症发病机制的重要基础。炎症细胞过度激活并释放大量的炎症细胞因子是脓毒症发生发展的重要机制之一。因此,细胞因子也被认为是脓毒症的生物标志物。目前作为标志物的细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 和 IL-10 等在文献中反复被提及并相互比较,证明其在脓毒症诊断中的优越性。有研究者比较了脓毒症患者以及非感染性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)患者血清中 TNF- α 和 IL-10 水平。结果表明,脓症患者血清中 TNF- α 和 IL-10 的表达水平显著高于非感染性 SIRS 患者,且病情严重程度与 TNF- α 和 IL-10 表达水平正相关^[6]。最近在一项以脓毒症 3.0 为诊断标准的脓毒症和脓毒性休克的研究中,血清 IL-6 区分脓毒症与非脓毒症的曲线下面积(AUC)为 0.83 - 0.94 ($P < 0.001$),敏感度 0.804,特异度 0.889^[7]。

2 与炎症反应激活和免疫失衡相关的生物标志物

2.1 钙卫蛋白(calprotectin) 钙卫蛋白是中性粒细胞胞浆中含量最丰富的蛋白质之一。这种钙结合蛋白由 2 个亚基 S100A8 和 S100A9 组成,广泛分布于人体细胞、组织及体液中,是一种重要的炎症反应蛋白。当细菌感染后由中性粒细胞释放入血,通常在数小时内随着细菌或内毒素的反应而增加^[8]。近年研究发现,在脓毒症时,钙卫蛋白表达水平可明显升高(正常人的血清钙卫蛋白浓度通常低于 1 mg/L,发生脓毒症时可升高 100 倍^[9-10])。

在一项前瞻性观察研究中,脓毒症患者的血清钙卫蛋白浓度显著升高,较 PCT 浓度更敏感地区分脓症患者和非脓症患者。同时发现,在评估脓毒症严重程度及预后方面,钙卫蛋白水平与 30 天病死率直接相关^[11]。Dubois 等^[12]研究发现,当脓毒性休克患者 SOFA 评分相似时,较高的血清钙卫蛋白水平可提示更高的死亡风险。

2.2 血清穿透素 3 (pentraxin3, PTX3) PTX3 是属于长链五聚蛋白亚家族的急性期蛋白,在炎症细胞因子刺激下,各类免疫细胞、内皮细胞和上皮细胞均分泌 PTX3。它通过激活经典

补体途径以及促进巨噬细胞和树突状细胞识别病原体,在炎症反应早期发挥作用。在脓毒症后 6 ~ 8h 可见 PTX3 水平显著升高($> 100 \mu\text{g/L}$),而健康者体内 PTX3 水平几乎检测不到($< 2 \mu\text{g/L}$)^[13]。

一项针对 101 例脓毒症患者的研究,检测脓症患者发病第 1 天的血浆 PTX3 水平,并与健康组进行了比较,结果显示,脓毒症组的 PTX3 显著增加,它预测脓毒症休克最高 AUC 为 0.798 (95% CI, 0.666 - 0.921, $P < 0.001$)^[7]。另一项前瞻性单中心研究也显示出血清 PTX3 水平可以确定脓毒症的诊断,而且与疾病严重程度具有相关性,这项研究认为 PTX3 是评估脓毒症和脓毒性休克严重程度的早期生物标志物^[14]。

2.3 可溶性 CD14 亚型(soluble CD14 subtype, sCD14-ST 或 Presepsin) CD14 是一种跨膜糖蛋白,是存在于单核细胞、巨噬细胞及中性粒细胞表面的受体。它是 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)的成员,能够识别革兰阳性和革兰阴性病原体的配体组。CD14 以 2 种形式存在,即膜结合形式(mCD14)和可溶形式(sCD14)。sCD14 具有不同的亚型,sCD14-ST 亚型的 N 端片段称为 Presepsin^[15]。健康人血液中 sCD14 水平低,浓度仅为微克级。当细菌、真菌等微生物感染时 Presepsin 血清水平急剧升高,是诊断和检测脓毒症的新型生物标志物之一^[16]。同时在疾病严重程度和病死率预测中也具有一定的作用^[17]。

2019 年的一项系统回顾和 meta 分析,纳入了 19 项观察研究,共有 3 012 例患者,结果显示,Presepsin 的敏感性和特异性分别为 0.84 (95% CI, 0.80 - 0.88) 和 0.73 (95% CI, 0.61 - 0.82),PCT 诊断败血症的敏感性和特异性分别为 0.80 (95% CI, 0.75 - 0.84) 和 0.75 (95% CI, 0.67 - 0.81)。结果显示,Presepsin 和 PCT 的 AUC 分别为 0.87 和 0.84,在脓毒症早期诊断方面两者表现相当^[18]。另一项纳入了 40 例 ICU 患者的小型研究结果显示,与 SIRS 评分或序贯器官衰竭评估快速(qSOFA)评分相比,ICU 患者的早期 Presepsin 测量在诊断脓毒症和预测病死率方面更准确^[19]。

2.4 中性粒细胞 CD64 (nCD64) nCD64 又称免疫球蛋白 Fc γ 受体 1 (FcR1),在单核细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞上表达,在感染发生的 4 ~ 6 h 内,在促炎细胞因子的作用下 nCD64 表达明显上调,因此被认为是一个有价值的脓毒症诊断生物标志物。有研究提出 nCD64 是脓毒症早期诊断的敏感而特异的检测方法,在健康志愿者中,nCD64 在中性粒细胞上的表达水平极低,但在炎症反应或感染后显著升高。nCD64 值 ≥ 2 398 分子/细胞能区分脓毒症和非脓毒症^[20]。

在 2019 年对 14 项研究,2471 例患者进行的一项 meta 分析中,nCD64 优于 CRP 和 PCT 诊断脓毒症的效果^[21]。最近几项关于儿科重症前瞻性双盲研究结果显示:儿科重症监护室患者入院时 nCD64 与 PCT 和 CRP 呈正相关,而且 nCD64 可能成为区分细菌和病毒感染的新型标志物^[22]。据报道,中性粒细胞上的 nCD64 表达与 SIRS 和脓毒症的严重程度有关。nCD64 的缺失通过下调 TLR4 信号通路提高脓毒症小鼠的存活率^[23]。但是,由于 nCD64 需要使用流式细胞术来测量,因此在临床中快速检测还有一定的局限性。

2.5 单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-

1) MCP-1 是 MCP 家族中研究占比较多的成员,通常由氧化应激、细胞因子或生长因子诱导,由内皮细胞和单核细胞等细胞分泌,与趋化蛋白受体 2 结合后发挥不同的生理作用,如诱导淋巴细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)归巢、迁移、激活、分化发育及炎症反应发生等。

一项研究纳入了 143 例脓毒症患者,结果发现,血清 MCP-1 水平与脓毒症严重程度直接相关。MCP-1 预测 28 天病死率(AUC 0.766)高于 PCT(AUC 0.621)及 SOFA 评分(AUC 0.640)^[24]。此外,脓症患者血浆 MCP-1 水平与其他细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10)水平直接相关,是预测脓毒症发展的潜在生物标志物^[25-26]。许志平等^[27]的研究表明,MCP-1 对于脓毒症死亡风险评估具有很好的敏感性和特异性,能够为脓毒症临床评估提供更好的检测指标。

2.6 肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)和肾上腺髓质素前体(Pro-adrenomedullin, ProADM) ADM 是一种由 52 个氨基酸组成的肽,主要在内皮细胞和血管平滑肌细胞中产生,由多种组织分泌。ADM 通过介导血管舒张,参与调节体循环。由于循环中的 ADM 会迅速降解并从血液中清除,因此使用标准免疫分析法不易检测其水平。近年来研究发现,由 45~92 个氨基酸组成的肾上腺髓质素前体中片段(MR-proADM)有更长的半衰期,可间接反映 ADM 水平,且检测方便,已被作为脓毒症和脓毒性休克的生物标志物^[28]。

王来等^[29]对比脓症患者和健康志愿者血清中的 MR-proADM,结果显示严重脓症患者检测 MR-proADM 水平非常有必要,且联合检测 PCT 水平能够更为及时地诊断脓毒症。另一项纳入了 215 例患者(109 例脓症患者,106 例脓毒性休克患者)的研究中,ADM 四分位数与器官衰竭的数量以及 SOFA 评分、心血管、肾脏、凝血和肝脏功能损伤相关。ADM 水平也预测了 30 天病死率,与 SOFA 评分相似(AUC 0.827 对 0.830)。可见,ADM 可以作为脓毒症诊断及预测脓毒症患者的严重程度、器官衰竭和 30 天病死率的一种标志物^[30]。

2.7 可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1) sTREM-1 是一个表达于中性粒细胞、成熟的单核细胞、巨噬细胞表面的跨膜糖蛋白。细菌感染可增加细胞表面的 sTREM-1 表达。它参与触发 IL-8、MCP-1 和 TNF- α 的分泌,并诱导中性粒细胞脱颗粒。在 Wu 等^[31]的 meta 分析中,纳入了包括 11 项研究、1 795 例患者。他们发现在脓毒症诊断方面,sTREM-1 的敏感性和特异性分别为 0.79(95% CI, 0.65-0.89)和 0.80(95% CI, 0.69-0.88)。结果表明,血浆 sTREM-1 在区分脓毒症和 SIRS 方面具有中等的诊断性能^[31]。另一项纳入 19 项研究、2 418 例患者的 meta 分析中,探讨了 sTREM-1 在疑似脓毒症中的诊断价值。发现 sTREM-1 对高危患者脓毒症的诊断具有中等准确性,其综合敏感性为 0.82(95% CI, 0.73-0.89),特异性为 0.81(95% CI, 0.74-0.86)。可见,还需要更多的大规模研究来进一步评估 sTREM-1 的诊断准确性^[32]。

2.8 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(soluble urokinase-

type plasminogen activator receptor, suPAR) suPAR 是一种广泛存在于血液和体液中的膜结合受体,与某些疾病如关节炎、肝纤维化、疟疾和细菌感染等的严重程度有关,所以 suPAR 可能作为一种感染性疾病的潜在生物标志物。其浓度与免疫系统的活性直接相关,包括细胞黏附、迁移、趋化性、蛋白质水解、免疫激活、组织重塑、侵袭和信号转导等。

一项纳入 17 项研究的 Meta 分析显示,suPAR 对细菌感染或全身炎症反应具有中度诊断价值,AUC 为 0.83^[33]。另一项对涉及 30 项研究,6 906 例患者系统回顾和 Meta 分析中,suPAR 和 PCT 对脓毒症的诊断准确性相似。suPAR 诊断脓毒症的总敏感性为 0.76(95% CI, 0.63-0.86),特异性为 0.78。此外,区分脓毒症和 SIRS 的 AUC 为 0.81(95% CI, 0.77-0.84),敏感性为 0.67(95% CI, 0.58-0.76)和特异性为 0.82(95% CI, 0.73-0.88)^[34]。可见 suPAR 敏感性不强,需要进一步研究以评估 suPAR 与其他生物标志物结合使用是否能提高诊断效果。

2.9 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR4) TLR4 可以识别细胞表面的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)及其他损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),引发下游信号级联反应,诱导产生 TNF- α 、IL-6、IL-12 等炎症因子进行防御。

研究发现当脓症患者体内 TLR2、TLR4 等 TLRs 表达急剧增加,并激活 NK- κ B,使炎症因子大量释放时,可诱发重症脓毒症^[35]。尽管缺乏大规模的研究证明 TLR4 与 PCT 和 CRP 等生物标志物在脓毒症诊断中的相关性,但最近的一项研究结果总结了通过 TLR4 表达作为评估脓毒症严重程度的生物标志物的可能性($P < 0.05$)^[36]。

2.10 程序性死亡-1(programmed death-1, PD-1)受体 PD-1 最初是从凋亡的小鼠 T 细胞杂交瘤中克隆而来,属于 CD28 免疫球蛋白超家族成员,主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞表面。可诱导共抑制细胞表面蛋白,对建立免疫耐受非常重要。PD-1 存在 2 种已知配体,即 PD-L1 和 PD-L2,二者均通过竞争与 PD-1 结合。PD-L1 是 PD-1 主要的结合配体。

之前的研究表明,严重脓毒症和脓毒性休克患者表现出 PD-1 更高的表达^[37]。在最近的一项前瞻性观察中,纳入 114 例患者进行分析,四种信号分子(PD-1、CD28、PD-L1 和 CD86)的 NK 细胞表达程度与 SOFA 评分直接相关^[38]。在脓毒症等高抗原负荷的环境下,PD-1/PD-L1 的异常上调会引起固有和适应性免疫系统紊乱,造成多器官功能衰竭甚至死亡。PD-1 作为一种新的预后生物标志物的能力可能进一步增强脓症患者 SOFA 评分的预测能力。

2.11 可溶性肿瘤坏死因子 1 型受体(soluble tumor necrosis factor-1 receptor, sTNFR1) 脓毒症时, TNF 释放增多,2 种 TNF 膜结合受体 TNFR1 和 TNFR2 被释放到循环中以调节炎症反应。这些受体进一步裂解,产生可溶性片段,分别为 sTNFR1 和 sTNFR2,这些片段与 TNF 结合并抑制其活性。

一项关于脓毒症免疫反应的临床研究纳入了 163 例重症患者,评估了与 TLR4 信号通路相关的促炎和抗炎细胞因子的

变化。发现 sTNFR1 浓度可有效区分感染及其他导致 ICU 住院的原因。与在 ICU 接受治疗的其他患者相比, sTNFR1 在脓毒症患者组中观察到更高的浓度。除了脓毒症的诊断价值外, 这种蛋白质似乎还具有评估预后的价值。在死亡的患者组中也显示出更高的浓度^[39]。

3 与器官功能障碍相关的新型生物标志物

3.1 血管生成素-1 (Angiopoietin-1, Ang-1) 和血管生成素-2 (Angiopoietin 2, Ang-2) Ang 存在 2 种常见的亚型 Ang1 及 Ang2, 二者均以酪氨酸激酶受体 Tie 作为受体。二者可竞争性的与 Tie-2 受体结合。Ang1 和 Tie2 的结合主要起到稳定血管屏障的作用, 而 Ang2 和 Tie2 的结合则介导了血管内皮屏障的破坏, 参与脓毒症毛细血管渗漏的发生, 这是器官功能障碍的主要机制之一^[40]。Ang-2 主要由激活的内皮细胞分泌。在静止的内皮细胞中 Ang-2 几乎不表达。脓毒症时在各种毒素和炎症介质的刺激下, Ang-2 从内皮细胞中迅速释放出来。导致血管渗漏, 刺激细胞迁移到周围组织, 触发炎症反应和凝血途径的激活, 最终导致器官功能障碍^[41]。

在多项脓毒症的临床研究中, 高水平的 Ang2 和低水平的 Ang-1 或高 Ang-2/Ang-1 和低 Ang-1/Ang-2 比率与脓毒症的器官功能障碍和不良临床结局相关, 包括预测急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的严重程度等^[25, 40, 42]。

3.2 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 基质金属蛋白酶是一个大家族, 因其需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名。MMPs 和金属蛋白酶组织抑制剂 (metalloproteinases, TIMPs) 是调节损伤后伤口愈合的关键介质^[43]。

Hoffmann 等^[44] 为了研究严重脓毒症患者的 MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 和 IL-6 血浆水平及其与预后的关系, 纳入了 37 例严重脓毒症患者和 37 例健康志愿者, 并通过 ELISA 方法测定了 MMPs 水平。结果表明, 与健康对照组相比, 脓毒症患者的 MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 和 IL-6 水平显著升高 ($P < 0.001$)。在另一项单中心纳入 48 例脓毒症及脓毒症休克患者的前瞻性研究显示, 入院时的 MMP-3 和住院前 72 h 内 IL-6 的变化可以为脓毒症患者提供预后的评估^[45]。当然, 这还需要的进一步的研究来确定这些细胞因子作为衡量脓毒症严重程度和预测死亡率的效用。

3.3 MicroRNA (miRNA) miRNAs 是一组由 20 ~ 24 个核苷酸组成的 RNA 分子, 通过裂解或是抑制 mRNA 的翻译, 起到调控蛋白表达的作用。miRNA 是宿主对感染反应的关键介质, 可在转录后调节多达 60% 的蛋白质编码基因的表达。它主要通过调节参与免疫途径的蛋白质表达来发挥作用。

蔡华忠等^[46] 检测 88 例脓毒症患者血清, 发现血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 在脓毒症心肌损伤中的表达增高, 且其特异性与敏感性均高于血清脑钠肽和肌钙蛋白。一项关于脓毒症大鼠模型的研究显示, 当脓毒症肾损伤时, 血清中 miR-21-3p 的表达显著增加^[47]。目前已经描述了 50 多种不同细菌和病毒感染的宿主-病原体相互作用的 miRNA 特征。通过多项研究筛选出的对脓毒症具有诊断价值的 miRNAs 包括 miR-25、

miR-122、miR-133a、miR-146 和 miR-4772 等多个相关标志物, 但是目前尚无针对脓毒症诊断的特异性 miRNAs 标志物^[48]。建议多种生物标志物联合使用的模式可能更值得研究和推荐^[49]。

3.4 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNAs) lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。能与 DNA、RNA 和蛋白结合, 参与调控基因的表达, 在机体的生长发育和细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程中发挥作用^[50-51]。尽管许多与炎症疾病 (包括脓毒症) 相关的非编码 RNA 已被确认, 但他们的功能和机制尚不完全清楚, 且存在争议。

转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 是具有保守特点的非编码 RNA, 早期可作为肺癌转移的预后标志物。目前越来越多的证据表明, MALAT1 是炎症细胞产生的重要调节因子, 可作用于不同的 miRNA, 调节不同靶基因, 进而调控炎症反应和免疫反应, 在炎症性疾病中受到广泛关注^[52]。一项对 120 例脓毒症患者的前瞻性队列研究显示, MALAT1 (AUC 0.910) 比 APACHE II 评分 (AUC 0.868) 和乳酸水平 (AUC 0.868) 更准确地诊断脓毒症, 预测 28 天生存率^[53]。由于 lncRNA 临床应用的研究较少, 若 lncRNA 和 miRNA 成为脓毒症诊断的新型标志物还需进行大规模的临床研究深入探讨。

4 小结

虽然目前已经确定了许多与脓毒症相关的生物标志物。然而, 很多标志物在脓毒症中的确切作用尚未十分明确。为了提高脓毒症诊断治疗的准确性和高效性, 仍需更多的研究来了解这些生物标志物在体内的作用机制, 从而明确生物标志物对脓毒症诊断、治疗及预后评估的价值。将患者临床特征与生物标志物相结合进行早期诊断和风险评估将是脓毒症诊断的未来方向。

参考文献

- [1] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [2] Pierrakos C, Velissaris D, Bischoff M, et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
- [3] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341 (8844): 515-518. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90277-n.
- [4] Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (2): 202-210. DOI: 10.1164/rccm.202004-1201OC.
- [5] Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (4): 5852-5859. DOI: 10.1002/jcb.27870.
- [6] 武宇辉, 李成荣, 何颜霞, 等. 脓毒症患儿血浆微 RNA 表达及其与炎症细胞因子的相关性 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52 (1): 28-33.

- [7] Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1) : 968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7.
- [8] Lipcsey M, Hanslin K, Stalberg J, et al. The time course of calprotectin liberation from human neutrophil granulocytes after Escherichiacoli and endotoxin challenge [J]. *Innate Immun*, 2019, 25 (6) : 369-373. DOI: 10.1177/1753425919848476.
- [9] Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in Inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1298. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01298.
- [10] Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242 (8) : 859-873. DOI: 10.1177/1535370216681551.
- [11] 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. DOI: 10.1080/00365513.2019.1703216.
- [12] Dubois C, Marcé D, Faivre V, et al. High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 15660. DOI: 10.1038/s41598-019-52184-8.
- [13] Albert Vega C, Mommert M, Boccard M, et al. Source of circulating pentraxin 3 in septic shock patients [J]. *Front Immunol*, 2019, 9 : 3048. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03048.
- [14] Tian R, Wang X, Pan T, et al. Plasma PTX3, MCP1 and Ang2 are early biomarkers to evaluate the severity of sepsis and septic shock. *Scand J Immunol*, 2019, 90 (6) : e12823. DOI: 10.1111/sji.12823.
- [15] Azim A. Presepsin: A promising biomarker for sepsis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25 (2) : 117-118. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23741.
- [16] Hung SK, Lan HM, Han ST, et al. Current evidence and limitation of biomarkers for detecting sepsis and systemic infection [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (11) : 494. DOI: 10.3390/biomedicines8110494.
- [17] Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111 : 649-656. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124.
- [18] Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7 : 22. DOI: 10.1186/s40560-019-0374-4.
- [19] Abdelshafey EE, Nasa P, Elgohary AE, et al. Role of presepsin for the diagnosis of sepsis and icu mortality: a prospective controlled study [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25 (2) : 153-157. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23715.
- [20] Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: A brief review [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24 (12) : 1242-1250. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23558.
- [21] Yeh CF, Wu CC, Liu SH, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9 (1) : 5. DOI: 10.1186/s13613-018-0479-2.
- [22] García-Salido A, de Azagra-Garde AM, García-Teresa MA, et al. Accuracy of CD64 expression on neutrophils and monocytes in bacterial infection diagnosis at pediatric intensive care admission [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38 (6) : 1079-1085. DOI: 10.1007/s10096-019-03497-z.
- [23] Wei ZM, Wang Z, Wan XJ, et al. FcR γ deficiency improves survival in experimental sepsis by down-regulating TLR4 signaling pathway [J]. *Immunol Res*, 2019, 67 (1) : 77-83. DOI: 10.1007/s12026-018-9039-y.
- [24] Zhu T, Liao X, Feng T, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: A prospective cohort study [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241 (2) : 139-147. DOI: 10.1620/tjem.241.139.
- [25] Tian R, Wang X, Pan 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. DOI: 10.1111/sji.12823.
- [26] Wang Y, Liu Q, Liu T, et al. Early plasma monocyte chemoattractant protein 1 predicts the development of sepsis in trauma patients: A prospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (14) : e0356. DOI: 10.1097/MD.000000000010356.
- [27] 许志平, 马红玲, 陈双峰, 吴铁军. MCP-1 和 mHLA-DR 检测对脓毒症患者病情危重程度及预后评估的临床意义 [J/OL]. *中华重症医学电子杂志: 网络版*, 2019, 5 (3) : 225-229.
- [28] Önal U, Valenzuela-Sánchez F, Vandana KE, et al. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin (MR-proADM) as a Biomarker for sepsis and septic shock; Narrative review [J]. *Healthcare (Basel)*, 2018, 6 (3) : 110. DOI: 10.3390/healthcare6030110.
- [29] 王来, 张继华, 李栋梁. 肾上腺髓质素前体中段肽水平对脓毒症患者诊断及预后的评估价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28 (2) : 129-132, 152. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.02.004.
- [30] Kim H, Hur M, Struck J, et al. Circulating biologically active adrenomedullin predicts organ failure and mortality in sepsis [J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39 (5) : 454-463. DOI: 10.3343/alm.2019.39.5.454.
- [31] 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.
- [32] Chang W, Peng F, Meng SS, et al. Diagnostic value of serum soluble triggering expressed receptor on myeloid cells 1 (sTREM-1) in suspected sepsis: A meta-analysis [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21 (1) : 2. DOI: 10.1186/s12865-020-0332-x.
- [33] Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 39481. DOI: 10.1038/srep39481.
- [34] Huang Q, Xiong H, Yan P, 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. DOI: 10.1097/

- SHK. 000000000001434.
- [35] Okuno T, Koutsogiannaki S, Hou L, et al. Volatile anesthetics isoflurane and sevoflurane directly target and attenuate Toll-like receptor 4 system[J]. *FASEB J*, 2019, 33 (12) : 14528-14541. DOI:10. 1096/fj. 201901570R.
- [36] Younis FQ, Alwan AH, Zaki NH. Using of TLR2 and TLR4 as biomarker of sepsis severity detection [J]. *Al-Mustansiriyah Journal of Science*, 2018, 29 (2) : 83-92. DOI: <http://DOI.org/10.23851/mjs.v29i2.370>.
- [37] Liu Q, An L, Qi Z, et al. Increased expression of programmed cell death-1 in regulatory t cells of patients with severe sepsis and septic shock: An observational clinical study [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 86 (5) : 408-417. DOI:10. 1111/sji. 12612.
- [38] Jiang W, Li X, Wen M, et al. Increased percentage of PD-L1 + natural killer cells predicts poor prognosis in sepsis patients; A prospective observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1) : 617. DOI: 10. 1186/s13054-020-03329-z.
- [39] Stelmasiak M, Mikaszewska-Sokolewicz M, Niewiński G, et al. The soluble tumor necrosis factor receptor 1 as a potential early diagnostic and prognostic markers in intensive care unit patients with severe infections [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2020, 45 (2) : 160-169. DOI: 10. 5114/ceji. 2020. 97903.
- [40] Fang Y, Li C, Shao R, et al. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care; A prospective observational study [J]. *Thromb Res*, 2018, 171 : 149-154. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2018. 09. 059.
- [41] Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation [J]. *Tissue Barriers*, 2015, 3 (1-2) : e957508. DOI: 10. 4161/21688362. 2014. 957508. DOI: 10. 1007/s12098-012-0911-9.
- [42] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (21) : 5376. DOI: 10. 3390/ijms20215376.
- [43] Luanraksa S, Jindatanmanusan P, Boonsiri T, et al. An MMP/TIMP ratio scoring system as a potential predictive marker of diabetic foot ulcer healing [J]. *J Wound Care*, 2018, 27 (12) : 849-855. DOI: 10. 12968/jowc. 2018. 27. 12. 849.
- [44] Hoffmann U, Bertsch T, Dvorscak E, et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors are elevated in severe sepsis; prognostic value of TIMP-1 in severe sepsis [J]. *Scand J Infect Dis*, 2006, 38 (10) : 867-872. DOI: 10. 1080/00365540600702058.
- [45] Ricarte-Bratti JP, Brizuela NY, Jaime-Albarran N, et al. IL-6, MMP 3 and prognosis in previously healthy sepsis patients. IL-6, MMP-3 y pronóstico en pacientes con sepsis previamente sanos [J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2017, 74 (2) : 99-106.
- [46] 蔡华忠, 秦晓梦, 周峰, 等. 血清 miRNA-155-5p 和 miRNA-133a-3p 表达对脓毒症心肌损伤的诊断价值 [J]. *中国急救医学*, 2019, 39 (8) : 736-738. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2019. 08. 005.
- [47] Lin Z, Liu Z, Wang X, et al. MiR-21-3p plays a crucial role in metabolism alteration of renal tubular epithelial cells during sepsis associated acute kidney injury via akt/cdk2-foxo1 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019; 2821731. DOI: 10. 1155/2019/2821731.
- [48] Sygietowicz G, Sitkiewicz D. Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview [J]. *Braz J Infect Dis*, 2020, 24 (6) : 552-560. DOI: 10. 1016/j. bjid. 2020. 09. 004.
- [49] Link F, Krohn K, Burgdorff AM, et al. Sepsis diagnostics: Intensive care scoring systems superior to microrna biomarker testing [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (9) : 701. DOI: 10. 3390/diagnostics10090701.
- [50] Zeng T, Wang D, Chen J, et al. LncRNA-AF113014 promotes the expression of Egr2 by interaction with miR-20a to inhibit proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5) : e0177843. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0177843.
- [51] Qian X, Zhao J, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44 (1) : 33-52. DOI: 10. 1016/j. tibs. 2018. 09. 012.
- [52] Gu H, Zhu Y, Zhou Y, et al. LncRNA MALAT1 affects mycoplasma pneumoniae pneumonia via nf-kb regulation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8, 563693. DOI: 10. 3389/fcell. 2020. 563693.
- [53] Chen J, He Y, Zhou 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 Rep*, 2020, 21 (3) : 1365-1373. DOI: 10. 3892/mmr. 2020. 10923.

(收稿日期: 2022 - 12 - 03)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况, 我刊为此郑重声明如下: (1) 疑难病杂志社地址设在石家庄, 我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动, 任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2) 根据原国家新闻出版广电总局的有关规定, 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部, 其他任何冒用本刊名义, 在网上进行征稿及组稿的活动, 均属非法行为。(3) 作者来稿, 请直接通过本刊投稿网址进行投稿, 禁止发给个人, 收稿后本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>