

生物标志物在脓毒血症中临床应用的研究进展

高明权^{1,2} 牛毅^{1,2} (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院重症医学科 青海 西宁 810000

【摘要】：脓毒血症是一种危及生命的疾病，其特征是宿主对感染的反应失调，导致器官感染功能障碍。临床上表现无特异性，临床以 SOFA 评分诊断脓毒血症及判断严重程度，但对于脓毒血症的早期诊断更为重要。虽然 qSOFA 评分更能早期识别脓毒血症，但存在局限性，近年来生物标志物的研究在对脓毒血症的诊断，器官衰竭、预后的评估有着极大的意义。对生物指标的变化趋势的检测为临床早期诊断脓毒血症及评估预后提供生物学依据。

【关键词】：脓毒血症；生物标志物；诊断

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.014

1 引言

脓毒血症是一种由感染引起的全身性炎症反应失衡，通常伴有器官功能障碍，导致危及生命^{[1][2]}。包括四种脓毒血症的临床表型（ α 、 β 、 γ 、 δ ），不同表型的患者在临床表现和预后上存在显著差异^[3]。脓毒血症其发病率和死亡率在不同国家和人群中存在显著差异，在高收入国家，每年约有 280 万人因脓毒血症死亡^[4]，其致死率高达 40%，是重症患者的主要死亡原因之一^{[5][6]}。

脓毒血症的定义经历了多次演变，主要体现在对其病理生理机制的理解和临床表现的识别上。脓毒血症 1.0，即脓毒血症的初始定义，于 1991 年由重症医学学会（SCCM）和美国胸科医师学会（ACCP）提出。符合两项或更多项的全身炎症反应综合征（SIRS）标准的急性感染被定义为 SIRS。此外，基于病情的严重程度，已经确立了严重脓毒血症和感染性休克的标准^[7]。2001 年引入的脓毒血症 2.0 虽然并未显著改变定义，但是他纳入了复杂的临床诊断标准，这些标准被认为在临床应用的局限性，导致脓毒血症 1.0 标准仍在持续使用。2016 年，重症医学学会（SCCM）和欧洲重症医学学会（ESICM）召集了一个有 19 名参与者的国际工作组，修订目前的败血症和感染性休克定义。使用专家德尔菲共识过程，该小组制定了新的脓毒症 3.0 定义^{[8][9]}，他们移除感染和炎症之间的联系，弃用 SIRS 的标准。脓毒血症 3.0 通常通过序贯器官衰竭评分（SOFA）来识别和评估病情的严重程度^[8]。在临床中，对于已感染或疑似感染的患者，在初始评估中推荐使用 qSOFA 评分，如果 qSOFA 评分大于等于 2 分，则使用 SOFA 评分对患者情况进一步评估。同时新共识废除了严重脓毒血症这一概念，并将感染性休克定义为：在接受充分的液体复苏后，仍需要给予血管活性药物维持平均动脉压至少在 65mmHg 以上，并伴有血乳酸水平超过 2mmol/L^{[10][6]}。相关研究表明，通过 130 万次电子健康记录的就诊数据，比较了不同的临床标准，包括 SOFA 评分、SIRS 标准、LODS 评分以及 qSOFA 评分的有效性，在 ICU 患者中，SOFA 评分的预测有效性显著高于 SIRS 和 qSOFA，而

在非 ICU 患者中，qSOFA 评分的预测有效性则高于 SOFA 和 SIRS^[9]。目前脓毒血症的治疗需要快速、有效的干预，并结合抗生素管理和液体复苏等多方面的措施，以提高患者的生存率^{[4][11]}。

现有的诊断标准评估的是与脓毒血症相关的器官损伤，但缺乏直接表明感染的标记物。尽管病原体检测，广泛认为是诊断感染最可靠的方法，但临床微生物培养和鉴定过程通常需要 2-3 天或者更长的时间，而且阳性率很低，这凸显出发现早期诊断脓毒血症标志物的迫切需求^{[12][13]}。此外，还需要能够监测身体代谢状态并持续评估患者严重程度的生物标志物，特别是与感染相关的病例中^[14]。近年来，关于脓毒血症的生物标志物已经超过 250 种，且这一数字还在不断增加。脓毒血症生物标志物因其在脓毒血症的早期诊断和预后方面作用而备受关注。理想的脓毒血症标志物应具有高敏感性和特异性，能够准确的提供早期脓毒血症的诊断^[15]，并具有快速和准确的结果，辅助临床早期治疗干预^[16]。本综述对近年来使用的具有良好研究结果的生物标志物进行了概述，并阐述它们的临床意义。

2 脓毒血症诊断的生物标志物

在这篇综述中，概述脓毒血症的诊断生物标志物，并重点关注脓毒血症生物标志物最新的研究进展和临床意义。

2.1 常用诊断性生物标志物

2.1.1 C 反应蛋白（CRP）

C 反应蛋白是一种由肝脏合成的五聚体结构的蛋白，受到多种细胞因子（如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 等）的刺激。在炎症状态下，细胞因子通过激活信号通路（如 JAK-STAT 通路）促进 CRP 的合成^{[17][18]}。在健康人中，CRP 水平通常较低，但在炎症或者急性感染的时，其水平会在 4-6 小时内开始升高，通常在 36-50 小时达到高峰^[19]。在最近一项研究，纳入 188 位脓毒血症患者，在评估 53 种生物标志在区分脓毒症和非脓毒症的全身炎症反应综合征（SIRS）中的准确性中，结果显示 CRP 是唯一一个在统计分析中与脓毒症显著相关的生物标志

物,其ROC-AUC值为0.73(95%置信区间为0.65-0.81),表明CRP在早期脓毒症检测中具有良好的有效性和临床应用价值,能够为临床决策提供重要支持^[20]。CRP虽然是快速识别脓毒症有价值的生物标志物,具有高度的敏感性,但特异性有限^[21],比如在创伤、手术和自身免疫性疾病等无菌性炎症中,CRP水平也会升高^[22]。当CRP水平升高可提示炎症存在,但是不能区分细菌感染和病毒感染,相关研究显示,通过计算CRP速度(cCRPv)来辅助诊断,细菌感染患者的CRP水平在入院时显著高于病毒感染患者,且细菌感染组的CRP速度也明显高于病毒感染组,当cCRPv值大于4的患者几乎100%是细菌感染,而较低的cCRPv值则更可能指示病毒感染^[23]。

2.1.2 降钙素原(PCT)

降钙素原(PCT)是一种由肝脏和其他组织产生的多肽,在细胞因子(如IL-1、IL-6和TNF- α 等)刺激下会大量产生^[24]。在病毒性和轻度细菌感染时,PCT水平保持稳定或略有升高,但在严重感染或脓毒症时,PCT水平会在2-4小时内开始上升,并在24小时达到峰值,上升数百倍到数千倍^[25]。尿液中PCT水平的检测对尿路感染或泌尿系统性的脓毒症患者具有重要意义,此外脑脊液(CSF)中的PCT水平有助于识别脓毒血症患者的中枢神经系统的感染。

在一项荟萃分析中,对2980名成人脓毒血症患者进行抽样,评估PCT在急诊科脓毒症中诊断的作用,结果显示PCT作为一种生物标志物,在脓毒血症的诊断中其水平显著升高($29.3 \pm 85.3 \text{ ng/mL}$),有较高的有效性,而对照组为 $0.34 \pm 8.6 \text{ ng/mL}$ 。此外PCT在预测阳性血培养结果方面表现出良好的诊断能力,其诊断比值比(OR)为3.64,且ROC分析显示PCT的区分能力显著优于乳酸和C反应蛋白^[26]。对于评估PCT水平在不同类型的脓毒血症(如革兰阴性细菌脓毒血症、革兰阳性细菌脓毒血症和真菌败血症)中也有一定的参考价值,结果显示PCT的最佳切割值为 3.11 ng/mL ,可以敏感且特异性地将革兰阴性败血症与真菌败血症区分开来,具有63.9%的敏感性和93.3%的特异性。此外,PCT在革兰阳性脓毒血症(0.48 ng/mL)和真菌性脓毒血症(0.60 ng/mL)中的水平相对较低,且两者之间没有显著差异($P=0.602$)^[27]。PCT对于脓毒血症的预后评估也有较高价值^[28]。PCT对抗生素使用有指导作用,当PCT水平降至 0.5 ng/mL 或从峰值水平下降80%时,停止使用抗生素。如果PCT水平仍然升高(超过 0.5 ng/mL),则建议继续或调整抗生素治疗方案,直至水平下降。这些标准化程序在减少抗生素的总体使用和加强抗生素管理方面显示出有效性^[29]。

2.1.3 白细胞介素-6(IL-6)

白细胞介素(IL-6)是由多细胞(如白细胞、内皮细胞、心肌细胞、脂肪细胞和成纤维细胞)生成的一种重要的炎症细胞因子。IL-6在免疫反应和炎症反应的调节中发挥着重要作用。

用。相关研究表明,IL-6能够独立预测脓毒血症的诊断,其敏感性为68%,特异性为83,曲线下面积(AUC)为0.764^[30]。而且高水平的IL-6已被证实与严重脓毒血症的发病风险和死亡率升高有关^[31]。此外,IL-6对感染的反应比C反应蛋白和降钙素原更快。随着更多的证据积累,我们可能会看到IL-6检测在临床上更广泛的应用,来改善脓毒血症的管理。

2.1.4 高迁移率族蛋白B1(HMGB1)

高迁移率族蛋白(HMGB1)是一种人体含量最丰富且研究最深入的非组蛋白核蛋白。在与其他因素的共同作用下具有细胞因子、趋化因子和生长因子的活性,协调免疫和免疫反应^[32]。1999年,HMGB1被确定为脓毒血症的晚期介质,通过激活巨噬细胞释放炎症因子,延长炎症反应,从而加重器官损伤^{[33][34]}。一项纳入209名脓毒血症的回顾性分析显示,HMGB1水平在不同严重程度的脓毒血症患者中存在显著差异,HMGB1的水平与脓毒血症的严重程度和预后显著相关,随着这些指标水平的增加,患者的病情加重和预后变差。因此,文章强调了监测这些指标在临床上对脓毒血症患者的病情评估和预后预测的重要性^[35]。

2.1.5 胰腺结石蛋白(PSP)

PSP是胰腺腺泡细胞分泌的一种急性期反应物。PSP水平的波动与脓毒症的进展密切相关,可作为早期诊断和及时治疗的基础^{[36][37]}。荟萃分析和研究表明,PSP诊断脓毒症的合并敏感性和特异性分别在0.7至0.86和0.73至0.78之间,与降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)相当^[38]。一项从1966年至2019年的荟萃分析涵盖了17项研究中的5项,旨在评估PSP的临床意义。结果表明,脓毒症患者的PSP水平(44.18 纳克/毫升)显著高于健康受试者(10.4 纳克/毫升),这表明PSP是住院患者早期诊断感染的有前景的生物标志物^[39]。研究表明,在受伤后14天内分析血清PSP水平,发现在临床脓毒症诊断前的头72小时内增加了两倍,并且增加了十倍以上。在脓毒性休克诊断前的第一个48小时内,与基线水平相比^[40]。一项在法国、瑞士、意大利和英国的14个重症监护病房进行的多中心前瞻性观察性临床研究发现,在243名患者中,PSP水平在脓毒症临床诊断的前五天就开始上升。降钙素原(PSP)的曲线下面积(AUC)(0.75)与C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)的相似,表明连续测量PSP在治疗患有医院获得性脓毒症的危重症患者方面可能具有潜在的临床益处^[41]。PSP的即时检测快速且方便,显示出早期识别脓毒症的强大潜力,不过通过大规模研究进行进一步验证是必不可少的。虽PSP作为脓毒症的生物标志物很有前景,但需要注意的是,其临床应用尚未广泛。需要进一步研究来确定PSP在常规临床实践中的用途,并确定其与现有脓毒症生物标志物相比的敏感性和特异性。至于关于使用PSP作为脓毒症生物标志物的指南或建议,目前没有主要医疗组织的具体指南或建议。然而,正在进行的

研究和临床试验可能会在未来提供更多关于 PSP 在脓毒症管理中潜在作用的见解。

2.2 新型诊断标志物

2.2.1 Presepsin

Presepsin 又称为可溶性 CD14 亚型,是一种 N 端片段,来源于可溶性 CD14。它是在免疫细胞受到病原体刺激后释放到血液中的。Presepsin 的水平在感染发生后 2 小时内开始上升,并在 3 小时达到峰值,这使得它成为一种新型脓毒症生物标志物^[42]。Presepsin 的产生机制与免疫反应密切相关。当机体受到感染时,病原体刺激免疫细胞,导致可溶性 CD14 的释放,从而产生 Presepsin。由于 Presepsin 在感染早期就能迅速升高,因此它在脓毒症的早期诊断中具有重要意义^[43]。研究表明 Presepsin 的敏感性约为 95%,在急诊科和 ICU 中均可用于评估患者的感染风险和病情严重程度,但 Presepsin 单独使用时并不足以完全排除或确诊败血症^[42]。Presepsin 水平超过 946 ng/L 与革兰氏阴性菌性脓毒症密切相关,但超过正常值 600ng/时却不能区分革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌感染,表明较高的 Presepsin 水平更指示革兰氏阴性菌感染^[44]。相关研究显示,Presepsin 在诊断败血症方面的准确性与 PCT 相似,且在某些情况下甚至优于 PCT 和 CRP^[45]。Presepsin 作为一种新型生物标志物,能够在脓毒症早期提供诊断信息,帮助临床医生及时采取干预措施。尽管 Presepsin 在脓毒症中的表现良好,但其水平也可能在其他炎症状态中升高,因此在单独使用时可能会导致误诊^[44]。目前对 Presepsin 的研究仍在进行中,尚需更多大规模前瞻性研究来确立其在脓毒症诊断和预后中的确切作用。

2.2.2 分化簇 64 (CD64)

CD64 是免疫球蛋白 G (IgG) 的高亲和力受体,在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞的表面表达,并介导细菌吞噬作用,非活化的中性粒细胞很少表达 CD64,在促炎细胞因子(如 IFN- γ)激活中性粒细胞数小时后,该受体表达上调,当刺激减弱时,CD64 表达在几天内恢复到基础水平^[46]。一项荟萃分析纳入了 54 篇文章,结果显示,中性粒细胞 CD64 诊断脓毒症的综合敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.88 (95%可信区间[CI], 0.81-0.92)、0.88 (95%CI, 0.83-0.91)和 0.94 (95%CI, 0.91-0.96)^[47]。另一项研究,通过将 CD25、CD64 和 CD69 结合在一起,构建的联合显示出最准确的预测能力, AUC 达到了 0.978。这种联合检测方法在样本采集后 2 小时内即可完成分析,而当前标准的血培养方法需要 24-48 小时才能获得最终结果,因此这种联合在临床应用中具有更高的准确性和快速检测的优势^[48]。此外,CD64 对脓毒症预后的研究结果表明, nCD64 指数在预测 ICU 脓毒症患者的 28 天死亡率方面表现出色, AUC 为 0.906, 优于 CRP 和 PCT。此外, CRP 与 nCD64 指数的组合在预测效果上也优于单独使用 CRP、PCT 或 nCD64 指数^[49]。虽然 CD64 尚未纳入脓毒症管理的常规临床指南,但一些研究

和荟萃分析强调了其作为生物标志物的潜在用途。

2.2.3 可溶性触发受体 1 (sTREM-1)

sTREM-1 是一种糖蛋白,存在于中性粒细胞、成熟单核细胞和巨噬细胞表面。细菌引起的感染会导致 sTREM-1 的表达增加。作为 TREM 家族的一员, sTREM-1 是一种很有前景的感染生物标志物,因为它在血清、胸腔积液、痰液和尿液等体液中的定量检测能力。一项回顾性研究显示,重症和休克组的 H-FABP、sTREM-1 和 HMGB1 水平显著高于轻度组,且休克组的水平最高。此外,这些生物标志物的水平与急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分呈正相关,表明其与脓毒症的严重程度密切相关。研究还发现,死亡患者的这些生物标志物水平显著高于存活患者,且 sTREM-1 和 HMGB1 的较低水平与更好的生存预后相关^[50]。另外尿液中的 sTREM-1 浓度不仅可能反映全身性炎症的程度,还可能与肾脏的局部炎症反应相关^[51]。目前, sTREM-1 还需要进一步研究来确定其临床效用,尚未在临床实践中广泛应用。

2.2.4 环状 RNA (circRNAs)

环状 RNA (circRNAs) 最初于 20 世纪 70 年代在病毒中被发现,它是一组内源性 RNA,具有不同的全长序列,其特征是共价闭环结构,缺乏聚腺苷化的尾部,由反剪接事件形成;与线性 RNA (即 mRNA) 不同,环状 RNA 没有 5' 帽和 3' 尾结构^[52]。circRNA 在人体组织和细胞中相对稳定且广泛存在,且与多种疾病相关。通过基因本体 (GO) 和通路分析,研究发现与脓毒症相关的 circRNA 主要位于蛋白编码基因的外显子中,涉及多种代谢过程和免疫功能,支持脓毒症作为对感染的全身性炎症反应的病理特征^[53]。一项前瞻性研究,首先通过微阵列分析和实时定量 PCR (RT-qPCR) 验证了这两种 circRNA 在脓毒症中的差异表达。结果显示, hsa_circRNA_104484 和 hsa_circRNA_104670 在脓毒症患者的外泌体中表达显著高于健康对照者。此外, hsa_circRNA_104484 的表达水平为 1.829 ± 0.718 (脓毒症) 与 1.124 ± 0.506 (对照), $p=0.005$; hsa_circRNA_104670 的表达水平为 $2.045[1.319 - 3.049]$ (脓毒症) 与 $0.948[0.684 - 1.639]$ (对照), $p=0.003$ 。此外, ROC 曲线分析显示, hsa_circRNA_104484 的曲线下面积 (AUC) 为 0.782, 灵敏度为 0.545, 特异性为 0.947; 而 hsa_circRNA_104670 的 AUC 为 0.775, 灵敏度为 0.591, 特异性为 0.895。结果表明它们具有中等的诊断价值^[54]。截至目前,环状 RNA 作为脓毒症生物标志物的使用仍处于研究阶段,然而,随着进一步的验证研究和临床试验,环状 RNA 可能会在脓毒症指南中占据一席之地,成为可靠生物标志物。

2.2.5 微小核糖核酸-486-5p (microRNA-486-5p)

微小核糖核酸 (miRNAs) 是小型非编码 RNA 分子,通过与靶信使 RNA (mRNA) 结合,导致 mRNA 降解或翻译抑制,

从而在后转录水平上调控基因表达。与传统的生物标志物（如C反应蛋白和降钙素原）相比，miRNA在脓毒症中的诊断和预后潜力更为显著，具有早期和持续升高的特点，并且在储存样本中稳定。虽然miR-486-5p在骨骼肌中高度表达，并且与肌肉细胞的分化和功能密切相关^[55]，但是在一项研究中表明，miR-486-5p在脓毒症患者的血清中显著升高，并且与疾病的严重程度及炎症标志物（如PCT和CRP）呈正相关。通过ROC分析，miR-486-5p能够有效区分脓毒症患者与健康个体以及肺炎感染患者，显示出其作为脓毒症诊断生物标志物的潜力。此外，高水平的miR-486-5p被发现是脓毒症患者28天生存率差的独立预测因子。因此，miR-486-5p在脓毒症的早期诊断和预后评估中具有重要的临床意义^[56]。尽管miR-486-5p尚未纳入已确立的脓毒症管理临床指南或建议中，但正在进行的研究仍在验证其在这一环境中的生物标志物效用，以增强脓毒血症的参考文献：

诊断和预后能力。

3 小结

脓毒症的病理生理过程包括众多系统在细胞、组织及器官各层面的损害。现在认为脓毒症是一种机体稳态受损的复杂综合征，包括免疫功能紊乱和神经内分泌功能紊乱以及机体屏障的失效等。脓毒症缺乏典型的临床表现，但会出现相关生物标志物指标和器官功能衰竭指标和一些非实验室指标的升高，通过测定上述指标有助于早期诊断脓毒症，判断其预后，并给予早期的干预和治疗。在临床上有一定的使用价值。尽管生物标志物指标、一些非实验室指标和器官功能衰竭指标在脓毒症的诊断和预后评估上有潜在价值，但是其中大部分尚未在临床得到实践和应用，它们可以作为临床决策的参考依据，然而需严格对症使用。

- [1] RøSJøH,MASSON S,CAIRONI P,et al.Prognostic Value of Secretoneurin in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock:Data From the Albumin Italian Outcome Sepsis Study[J].Crit Care Med,2018,46(5):e404-e10.
- [2] Y U M H,CHEN M H,HAN F,et al.Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis[J].Int Immunopharmacol,2018,62:287-92.
- [3] SEYMOUR C W,KENNEDY J N,WANG S,et al.Derivation,Validation,and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis[J].Jama,2019,321(20):2003-17.
- [4] CECCONI M,EVANS L,LEVY M,et al.Sepsis and septic shock[J].Lancet,2018,392(10141):75-87.
- [5] MASSON S,CAIRONI P,SPANUTH E,et al.Presepsin(soluble CD14 subtype)and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis:data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial[J].Crit Care,2014,18(1):R6.
- [6] NAPOLITANO L M.Sepsis 2018:Definitions and Guideline Changes[J].Surg Infect(Larchmt),2018,19(2):117-25.
- [7] FLEISCHMANN-STRUZEK C,MELLHAMMAR L,ROSE N,et al.Incidence and mortality of hospital-and ICU-treated sepsis:results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J].Intensive Care Med,2020,46(8):1552-62.
- [8] SINGER M,DEUTSCHMAN C S,SEYMOUR C W,et al.The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J].Jama,2016,315(8):801-10.
- [9] SEYMOUR C W,LIU V X,IWASHYNA T J,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):762-74.
- [10] RAITH E P,UDY A A,BAILEY M,et al.Prognostic Accuracy of the SOFA Score,SIRS Criteria,and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit[J].JAMA,2017,317(3):290-300.
- [11] RHODES A,EVANS L E,ALHAZZANI W,et al.Surviving Sepsis Campaign:International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016[J].Intensive Care Med,2017,43(3):304-77.
- [12] PHUA J,NGERNG W,SEE K,et al.Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis[J].Crit Care,2013,17(5):R202.
- [13] VINCENT J-L,SAKR Y,SINGER M,et al.Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017[J].JAMA,2020,323(15):1478-87.
- [14] BALDIRÀJ,RUIZ-RODRÍGUEZ J C,RUIZ-SANMARTIN A,et al.Use of Biomarkers to Improve 28-Day Mortality Stratification in Patients with Sepsis and SOFA≤6[J].Biomedicines,2023,11(8).
- [15] MÉNDEZ HERNÁNDEZ R,RAMASCO RUEDA F.Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill

Patients:Clinical Evidence[J].J Pers Med,2023,13(2).

[16] SANZ CODINA M,ZEITLINGER M.Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis:A Review[J].Clin Pharmacokinet,2022,61(5):593-617.

[17] DIX C,ZELLER J,STEVENS H,et al.C-reactive protein,immunothrombosis and venous thromboembolism[J].Front Immunol,2022,13:1002652.

[18] MCFADYEN J D,ZELLER J,POTEMPA L A,et al.C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms:An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond[J].Subcell Biochem,2020,94:499-520.

[19] PóVOA P,SALLUH J I.Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients:a critical review[J].Ann Intensive Care,2012,2(1):32.

[20] PARLATO M,PHILIPPART F,ROUQUETTE A,et al.Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients:the CAPTAIN prospective multicenter cohort study[J].Intensive Care Med,2018,44(7):1061-70.

[21] PIERRAKOS C,VELISSARIS D,BISDORFF M,et al.Biomarkers of sepsis:time for a reappraisal[J].Crit Care,2020,24(1):287.

[22] MIERZCHAŁA-PASIERB M,LIPÍŃSKA-GEDIGA M.Sepsis diagnosis and monitoring-procalcitonin as standard,but what next?[J].Anaesthesiol Intensive Ther,2019,51(4):299-305.

[23] LARGMAN-CHALAMISH M,WASSERMAN A,SILBERMAN A,et al.Differentiating between bacterial and viral infections by estimated CRP velocity[J].PLoS One,2022,17(12):e0277401.

[24] MAVES R C,ENWEZOR C H.Uses of Procalcitonin as a Biomarker in Critical Care Medicine[J].Infect Dis Clin North Am,2022,36(4):897-909.

[25] PóVOA P,COELHO L,DAL-PIZZOL F,et al.How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside:guide to clinicians[J].Intensive Care Med,2023,49(2):142-53.

[26] ZAKI H A,BENSLIMAN S,BASHIR K,et al.Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department:a systematic review and meta-analysis[J].Syst Rev,2024,13(1):37.

[27] LI S,RONG H,GUO Q,et al.Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis[J].Journal of Research in Medical Sciences,2016,21(1):39.

[28] CHEN J,TU X,HUANG M,et al.Prognostic value of platelet combined with serum procalcitonin in patients with sepsis[J].Medicine(Baltimore),2023,102(34):e34953.

[29] OLIVEIRA C F,BOTONI F A,OLIVEIRA C R,et al.Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis:a randomized trial[J].Crit Care Med,2013,41(10):2336-43.

[30] HENNING D J,HALL M K,WATSJOLD B K,et al.Interleukin-6 improves infection identification when added to physician judgment during evaluation of potentially septic patients[J].Am J Emerg Med,2020,38(5):947-52.

[31] HU P,CHEN Y,PANG J,et al.Association between IL-6 polymorphisms and sepsis[J].Innate Immun,2019,25(8):465-72.

[32] KANG R,CHEN R,ZHANG Q,et al.HMGB1 in health and disease[J].Mol Aspects Med,2014,40:1-116.

[33] HARRIS H E,ANDERSSON U,PISETSKY D S.HMGB1:a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease[J].Nat Rev Rheumatol,2012,8(4):195-202.

[34] DENG C,ZHAO L,YANG Z,et al.Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury[J].Acta Pharmacol Sin,2022,43(3):520-8.

[35] MA K,ZHANG Y,HAO J,et al.Correlation analysis of systemic immune inflammatory index,Serum IL-35 and HMGB-1 with the severity and prognosis of sepsis[J].Pak J Med Sci,2023,39(2):497-501.

[36] LU B,ZHANG Y,LI C,et al.The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis[J].Am J Emerg Med,2018,36(8):1341-5.

- [37] ENGUIX-ARMADA A,ESCOBAR-CONESA R,GARCÍA-DE LA TORRE A,et al.Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients:C-reactive protein,procalcitonin,presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin[J].Clin Chem Lab Med,2016,54(1):163-8.
- [38] LELI C,FERRANTI M,MARRANO U,et al.Diagnostic accuracy of presepsin(sCD14-ST)and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis[J].J Med Microbiol,2016,65(8):713-9.
- [39] PRAZAK J,IRINCHEEVA I,LLEWELYN M J,et al.Accuracy of pancreatic stone protein for the diagnosis of infection in hospitalized adults:a systematic review and individual patient level meta-analysis[J].Crit Care,2021,25(1):182.
- [40] KLEIN H J,NIGGEMANN P,BUEHLER P K,et al.Pancreatic Stone Protein Predicts Sepsis in Severely Burned Patients Irrespective of Trauma Severity:A Monocentric Observational Study[J].Ann Surg,2021,274(6):e1179-e86.
- [41] PUGIN J,DAIX T,PAGANI J L,et al.Serial measurement of pancreatic stone protein for the early detection of sepsis in intensive care unit patients:a prospective multicentric study[J].Crit Care,2021,25(1):151.
- [42] VELISSARIS D,ZAREIFOPOULOS N,KARAMOUZOS V,et al.Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis[J].Cureus,2021,13(5):e15019.
- [43] LIANG J,CAI Y,SHAO Y.Comparison of presepsin and Mid-regional pro-adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock:a systematic review and meta-analysis[J].BMC Infect Dis,2023,23(1):288.
- [44] AZIM A.Presepsin:A Promising Biomarker for Sepsis[J].Indian J Crit Care Med,2021,25(2):117-8.
- [45] 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,2020,510:723-32.
- [46] XINI A,PISTIKI A,LADA M,et al.Association of the early absolute CD64-expressing neutrophil count and sepsis outcome[J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2019,38(6):1123-8.
- [47] CONG S,MA T,DI X,et al.Diagnostic value of neutrophil CD64,procalcitonin,and interleukin-6 in sepsis:a meta-analysis[J].BMC Infect Dis,2021,21(1):384.
- [48] ZHOU Y,ZHANG Y,JOHNSON A,et al.Combined CD25,CD64,and CD69 biomarker panel for flow cytometry diagnosis of sepsis[J].Talanta,2019,191:216-21.
- [49] HUANG N,CHEN J,WEI Y,et al.Multi-marker approach using C-reactive protein,procalcitonin,neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit:a retrospective cohort study[J].BMC Infect Dis,2022,22(1):662.
- [50] JIANG S,LIU L,ZHU X.Correlation of serum H-FABP,sTREM-1,and HMGB1 levels with severity and prognosis of sepsis[J].Am J Transl Res,2024,16(10):5846-55.
- [51] DERIVE M,GIBOT S.Urine sTREM-1 assessment in diagnosing sepsis and sepsis-related acute kidney injury[J].Crit Care,2011,15(6):1013.
- [52] BELTRÁN-GARCÍA J,OSCA-VERDEGAL R,NACHER-SENDRA E,et al.Circular RNAs in Sepsis:Biogenesis,Function,and Clinical Significance[J].Cells,2020,9(6).
- [53] JUN L,WANG Z,WANG S,et al.Circular RNAs as potential biomarkers for male severe sepsis[J].Open Life Sci,2024,19(1):20220900.
- [54] TIAN C,LIU J,DI X,et al.Exosomal hsa_circRNA_104484 and hsa_circRNA_104670 may serve as potential novel biomarkers and therapeutic targets for sepsis[J].Sci Rep,2021,11(1):14141.
- [55] LIU H C,HAN D S,HSU C C,et al.Circulating MicroRNA-486 and MicroRNA-146a serve as potential biomarkers of sarcopenia in the older adults[J].BMC Geriatr,2021,21(1):86.
- [56] 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,2021,14:3687-95.
- [57] BINDAYNA K.MicroRNA as Sepsis Biomarkers:A Comprehensive Review[J].Int J Mol Sci,2024,25(12).