

# 脓毒症预后相关生物标志物的研究进展

屈峻杰<sup>1</sup>, 石晓卉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

## 摘要

脓毒症是人体对感染的免疫反应失调而导致的全身多脏器功能障碍, 在重症监护住院患者中具有高发病率、高死亡率等特点。因此早期评估脓毒症患者预后并及时干预治疗对降低患者死亡率、减少患者住院时间及住院费用等具有重要意义。近年来, 寻找简单、可靠的早期生物标志物, 早期评估脓毒症患者不良预后, 是目前临床中关注的热点问题之一, 该文就近年用于评估脓毒症患者预后的生物标志物的研究进展进行综述。

## 关键词

脓毒症, 生物标志物, 预后

# Advances in the Study of Prognosis-Related Biomarkers in Sepsis

Junjie Qu<sup>1</sup>, Xiaohui Shi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Critical Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Sepsis is a systemic multiple organ dysfunction caused by the imbalance of immune response to infection. Sepsis has the characteristics of high morbidity and mortality in intensive care inpatients. Therefore, early evaluation of the prognosis of patients with sepsis and timely intervention treatment is of great significance to reduce mortality, hospitalization time and hospitalization costs. At present, there are many biomarkers that can be used to evaluate the prognosis of patients with sepsis, and these biomarkers have their own advantages in clinical application. This

paper reviews the research progress of biomarkers used to evaluate the prognosis of patients with sepsis in recent years.

## Keywords

Sepsis, Biomarkers, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脓毒症是感染引起的全身免疫反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍[1], 在全球范围内具有高发病率、高死亡率等特点。经积极治疗后, 脓毒症患者的死亡率虽然较前下降, 但仍居高不下, 死亡率高达 20%~50%, 是住院患者及重症患者的主要死亡原因之一, 是目前临床研究的热点问题之一, 给全世界的医疗资源带来巨大的挑战[2]。脓毒症的具体发病机制仍需进一步研究, 主要与机体的全面免疫炎症反应失调相关, 进而导致全身脏器及外周灌注不足, 缺氧常发生内环境紊乱, 尤其是电解质紊乱可诱发心脏、中枢神经系统、肌肉等多器官功能失调, 加重患者病情, 甚至导致死亡[3] [4]。而早期评估脓毒症患者预后, 进一步进行干预治疗可有效降低脓症患者死亡率及缩短住院时间等, 因此评估脓症患者预后极为重要。高效的生物标志物可帮助临床医师对脓毒症患者的预后进行早期识别及评估, 但目前仍没有理想的金标准, 仍需多种生物标志物联合对脓毒症患者的病情及预后进行判断。本文就近年来临床便于检测的脓毒症预后相关生物标志物的研究进展综述如下。

## 2. 炎症相关生物标志物

### 2.1. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

PCT 是甲状腺 C 细胞分泌的一种由 116 个氨基酸组成的降钙素前体蛋白, 当机体在感染、急性多器官功能衰竭、严重创伤等情况下, 机体可释放多种细胞因子, 导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 其中包括 PCT 的释放, 且较其他炎症因子产生更早[5]。有研究表明, 在健康人群的血液中 PCT 的水平非常低(<0.05 ng/ml) [6]。当机体存在感染时, PCT 的血清水平随着感染的严重程度而升高, 并且在大多数研究中, 据报道死亡患者的 PCT 水平 > 10 ng/ml [7], 但是入院时 PCT 血清浓度升高并不一定能够表明患者预后差, Durranc、张权等研究表明[8] [9], 入院 48 小时后 PCT 浓度对脓症患者预后情况更有意义。综上, PCT 相比其他炎症因子而言具有入血时间早、半衰期短、特异度、灵敏度高等特点, 依然为高效的预测脓症患者预后的指标, 但需进行动态监测评估。

### 2.2. 血小板与淋巴细胞比值(Platelet/Lymphocyte Ratio, PLR)

近年来, 已发现淋巴细胞和血小板计数在炎症反应中发挥重要作用[10]。越来越多的研究表明, 血小板参与脓毒症的病理生理通路, 并在器官功能障碍中发挥关键作用。当血管内皮出现损伤时, 可进一步激活血小板, 活化的血小板与其他血小板、白细胞和内皮细胞相互作用, 并在微血管纤维蛋白网络和血栓中不断消耗, 导致微血栓的形成, 从而出现血小板减少。在脓毒症和感染性休克中, 血小板的激活和消耗以及血小板与血管壁的相互作用不受控制, 最终会导致全身性血栓性微血管病变, 出现全身弥散性

血管内凝血(DIC) [11]。低淋巴细胞数量也可能与脓毒症患者的存活时间短有关,事实上,淋巴细胞减少是脓毒症引起的免疫抑制的一个常见标志,因为它会阻止微生物清除并易患严重感染,而严重感染是脓毒症相关死亡的主要原因[12]。通过相关研究发现,当 PLR 低于一定水平时,死亡率随着 PLR 逐渐降低而增加。PLR 超过一定范围后,PLR 越高,死亡率越高[13],因而只有在某一浓度区间内,脓症患者预后相对较好。PLR 上限最佳截断值为 159.592 时,预测患者 28 d 死亡的敏感度为 74.70%,特异度为 60.50% [14]。由上可知,PLR 具有作为新的脓毒症预后生物标志物的潜力,且其数值增高、降低均可反应脓症患者预后较差,但其同时也与栓塞性疾病、肿瘤等疾病相关,故而数值亦可受影响,联合其他生物学指标对脓症患者预后进行识别敏感性更高,从而帮助医师可及时识别脓毒症不良预后并进行干预。

### 2.3. 单核细胞分布宽度(Monocyte Distribution Width, MDW)

相关研究表明,单核细胞形态的变化反映了先天免疫的细胞激活状态,在此阶段,单核细胞转变为活化的细胞形式,从外周血快速移动到感染部位,并改变其大小和体积[15],而 MDW 是一种与大量单核细胞激活时发生的细胞形态变化相关的细胞测量参数,常用于检测单核细胞的形态异质性。Agnello 等人[16]研究表明,当 MDW 等于 23.0 U 时,对早期脓毒症诊断的敏感性和特异性分别为 95.7%和 79.7%,在用于预测脓毒症的 ROC 曲线分析中,来急诊科和重症监护室的患者的 MDW AUC 分别为 0.964 (95% CI 0.945~0.984)和 0.937 (95% CI 0.888~0.987),从而可以看出,MDW 具有对脓毒症早期预测的潜力。Crouser 等人[17]研究表明,MDW 可以区分脓毒症和 SIRS,并且 MDW 升高的幅度与感染严重程度和器官功能障碍相关,MDW 值的升高与感染的严重程度平行。故而 MDW 在帮助医师对脓症患者严重程度及不良预后进行识别时具有良好的指导意义,且该指标易于监测,有较高的灵敏度及特异度。

## 3. 电解质相关指标

### 3.1. 钠离子(Serum Na<sup>+</sup>)

钠离子是参与生理过程、维持细胞形态与功能的一种电解质。在重症监护室(ICU)中钠离子紊乱是常见的电解质紊乱之一,通常与重症患者的预后紧密相关,尤其是高钠血症,根据荷兰的一项研究[18],在过去二十年中,高钠血症的发病率从 13%增加到 24%。近期相关研究发现,高钠血症与脓症患者高死亡率相关,Mohamed Shirazy 等人发现[19],高钠血症的脓症患者在第 1 天和第 3 天的死亡率之间没有任何相关性。而在第 7 天时死亡率明显升高(分别为  $P = 0.388$ 、 $0.709$  和  $0.030$ )。但是第 1 天高钠血症的脓症患者 ICU 的住院时间明显延长( $P = 0.039$ )。另外,Chiang-Yu Lin 等[20]研究表明低钠血症、正常血钠组、高钠血症组在 7 天、14 天、28 天和住院死亡率方面均表现出显著差异(分别为  $P = 0.030$ 、 $0.009$ 、 $0.010$  和  $0.033$ )。但是与正常血钠组相比,高钠血症组的 7 天、14 天、28 天和住院死亡率更高(分别为  $P = 0.014$ 、 $0.004$ 、 $0.003$  和  $0.014$ )。但是目前为止,高钠血症与脓症高死亡率之的病理机制仍不清楚,Hai-bin Ni 等[21]认为可能与细胞收缩、葡萄糖利用受损和神经肌肉功能障碍,机械通气时间延长等相关。同时也有学者提出脓症患者高钠血症可能与免疫状况相关,当机体发生炎症反应时,钠离子可刺激炎症因子表达。高盐条件有利于 T 细胞的增殖,并促使这些细胞向促炎表型转变,同时损害这些细胞的耐受功能。T 细胞分化为细胞毒 T 细胞、辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞。高盐环境通过 NFAT5 和血清/糖皮质激素调节的蛋白激酶 1 (SGK1)依赖的信号通路促进产生 IL-17 的 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞(Th17 细胞)的发育[20]。综上可知,脓症高钠血症患者在第 7 天后死亡率明显增加,同时高钠与炎症反应相互促进,从而导致患者病情进一步加重,因而在临床工作中,需警惕脓症患者血钠浓度变化,及时分析原因并采取相应措施,以改善脓症患者不良预后及缩短 ICU 住院时间。但高钠血症与脓症之间的病理机制,仍待进一步研究。

### 3.2. 钙离子(Serum Ca<sup>2+</sup>)

钙离子是人体内比较重要的物质, 通常需要通过食物摄取, 其具有调节机体的神经传导、肌肉收缩、激素释放等多种生理功能[22]。近些年在关于低钙血症与脓毒症患者预后的研究较多, 有研究指出, 在脓毒症患者中低钙血症发生率为 15%~88% [23]。费明明等在低钙血症对脓毒症患者预后的影响研究中发现, 存活组与死亡组中血钙的浓度分别为  $2.04 \pm 0.19$ 、 $1.90 \pm 0.20$  ( $P < 0.01$ ), 且血钙水平  $< 1.92$  mmol/L 时预测脓毒症预后的敏感度为 52.56%, 特异度为 82.93%, 同时还发现脓毒症患者血钙水平与 PCT、APACHE II 评分呈负相关( $r_1 = -2.10$ ,  $P_1 = 0.04$ ,  $r_2 = -3.91$ ,  $P_2 < 0.01$ ) [24]。根据相关研究表明, 钙离子在脓毒症患者中的作用机制如下: ① 细菌、病毒、真菌的病原体分泌大量侵袭性酶、毒素等, 使细胞膜受损, 从而导致细胞膜对钙离子的通透性升高, 导致细胞外钙离子流向细胞内, 同时三磷酸腺苷(ATP)合成减少, ATP 供能较弱, 钙泵活性降低, 从而发生胞内钙蓄积, 进一步导致血钙降低。② 当胃肠道、肝肾功能出现障碍时, 维生素 D 和钙摄取、吸收、合成减少, 25-羟维生素 D 降低可导致低钙血症[25] [26]。③ 脓毒症时体内激素水平受到影响, 胰高血糖素分泌增加, 促进降钙素释放, 抑制骨吸收, 机体抑制甲状旁腺激素(PTH)分泌, 降低骨骼和肾小管上皮细胞对 PTH 的敏感性, 骨钙动员以及钙在肾小管重吸收发生障碍, 从而导致低钙血症[27]。由上可知 Ca<sup>2+</sup>与人体生理功能息息相关, 血钙浓度在一定程度上反映了人体机能状况, 与脓毒症患者的预后有着密不可分的关系, 尽管在临床工作中离子紊乱十分常见, 但仍需引起医师的重视, 尤其在重症患者中。

### 3.3. 镁离子(Serum Mg<sup>2+</sup>)

镁离子是人体中第四大丰富的阳离子, 细胞内阳离子浓度, 由于在临床工作中对镁离子关注较少, 因而常常容易被忽略, 但是与重症患者的预后息息相关。Limaye 等[28]对 100 名 ICU 患者进行的另一项前瞻性观察研究表明, 入 ICU 时, 有 52% 的患者患有低镁血症, 41% 的患者血清镁离子水平正常, 而 7% 的患者患有高镁血症。在低镁血症患者中 73% 的患者需要机械通气支持而正常血镁中只有 53% ( $P < 0.05$ ), 且低镁血症的患者机械通气时间更长( $4.27 \pm 5.01$  天,  $P < 0.05$ ), 脓毒症发生率增加(38%), 低镁血症患者为 19% ( $P < 0.05$ ), 死亡率更高(57.7%)与镁水平正常的患者相比为 31.7% ( $P < 0.05$ )。童飞等人的一项回顾性研究研究表明, 在 207 例脓毒症患者中, 死亡组血镁水平明显低于存活组( $0.68 \pm 0.14$  比  $0.80 \pm 0.12$ ,  $P < 0.01$ ), 且脓毒症患者血镁水平与 PCT 呈显著负相关( $r = -0.173$ ,  $P < 0.05$ ), 与 APACHE II 评分呈显著正相关( $r = 0.159$ ,  $P < 0.05$ ), 通过 ROC 曲线分析, 血镁对脓毒症患者的死亡预测 AUC 及 95% CI 分别为 0.723 (0.655~0.791) [29]。关于镁离子在脓毒症患者中的作用机制研究如下, 在镁缺乏的情况下 pro-inflammatory 细胞因子(IL-6, TNF- $\alpha$ )释放增多。通过激活巨噬细胞, 嗜中性粒细胞和内皮细胞而导致炎症增加。此外, 在缺镁的大鼠中显示出胸腺的凋亡。其次, 镁离子在细胞中 NO 的释放中也起着重要作用, NO 的功能之一是防止体腔感染, 例如鼻窦炎, 肺炎和许多器官的粘膜感染。低镁血症阻止细胞释放 NO, 血管无法正常扩张, 导致反复感染的风险增加。镁离子的存在对于从硫胺素(维生素 B1)形成硫胺素焦磷酸是必不可少的。硫胺素缺乏会导致胃酸水平降低并导致胃肠道感染的风险增加[30]。在近些年低镁血症对脓毒症患者预后的影响研究中可知, 镁离子对重症患者来说是极其重要的, 因为对镁离子的重视程度不够, 不能及时对脓毒症患者病情变化进行识别及干预, 对脓毒症患者的预后改善不明显。所以我们应提高镁离子在脓毒症患者中的地位, 动态观察镁离子变化情况, 体现镁离子判断脓毒症患者预后的价值。

## 4. 其他生物标志物

### 4.1. 肝素结合蛋白(Heparin-Binding Protein, HBP)

HBP 也称为 CAP37, 是一种组成性表达的蛋白质, 储存在嗜中性粒细胞和嗜中性粒细胞的分泌囊泡

中,在免疫反应过程中早期释放[31]。Qing Li Dou 等人[32]的研究发现,在对比脓毒症患者入院时 CRP、PCT 和 HBP 水平预测 30 天死亡率的准确性可见入院 HBP 的预测准确性最高, AUC 为 0.79 (95% CI 0.76~0.89), 其次是 PCT (0.72)、乳酸(0.71)和 CRP (0.65), 并且还发现 HBPc-48 小时的预测准确度比入院时更高, AUC 为 0.82 (95% CI 0.75~0.89)。另外,在一项多中心研究中, Konstantinos Katsaro 等人[33]发现,脓毒症患者较非脓毒症患者的 HBP 明显更高。并且通过 ROC 曲线分析发现,血浆 HBP 水平高于 19.8 ng/ml 时,诊断脓毒症的敏感性和特异性最佳平衡。在比较脓毒症患者幸存组与死亡组之间的 HBP 浓度关系时发现,与幸存者相比,入院后 72 小时内死亡的患者的 HBP 明显更高,当与降钙素原联合对脓毒症患者 28 天进行预测时, HBP 和 PCT 升高患者的死亡率显著升高(17.3%对 5.6%,  $P = 0.001$ )。HBP 作为一种在脓毒症预后中的新型生物标志物,与其他的指标相比,在预测脓毒症预后中具有明显的优势,与 PCT、CRP、乳酸相比准确度更高,当与其联合进行预测时可进一步提高准确性。

#### 4.2. 解偶联蛋白 2 (Uncoupling Protein 2, UCP2)

UCP2 为线粒体膜表面的一种转运蛋白,在机体内起着保护线粒体的作用。当机体发生感染时,各类炎症因子释放,进一步引起全身免疫炎症反应,此时会诱发线粒体损伤,从而会导致 UCP2 表达上调[34]。Wei Huan 等人[35]研究可见,UCP2 在对脓毒症患者早期诊断及预测死亡率中均有一定的价值,在入院时,血清 UCP2 浓度脓毒症患者较非脓毒症患者明显增高( $263.21 \pm 29.99$  pg/mL vs.  $60.56 \pm 10.05$  pg/mL,  $P < 0.001$ )。血清 UCP2 预测 28 天死亡率的 AUC 为 0.704 (95% CI, 0.577~0.832,  $P < 0.05$ ), 最佳临界值为 246.52 pg/mL。同时在谢正应的研究中发现血清 UCP2 在脓毒性休克组浓度为( $264.8 \pm 52.3$ ) pg/mL, 脓毒症组( $152.6 \pm 35.7$ ) pg/mL, 对照组( $61.2 \pm 10.3$ ) pg/mL,  $P < 0.001$ 。Pearson 检验显示,UCP2 与 APACHE II、SOFA 评分、动脉血乳酸和 PCT 均呈正相关性( $r = 0.212$ 、 $0.257$ 、 $0.787$  和  $0.866$ , 均  $P < 0.05$ ) [36]。综上所述可知,在脓毒症早期血清 UCP2 即出现增高,且增高程度与脓毒症严重程度呈明显的正相关,对脓毒症患者死亡率预测效能高,能够为脓毒症患者治疗提供新靶点。

#### 4.3. 血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid ASAA)

SAA 是人体内的一种急性时相反应蛋白,在正常人体中含量极低,当机体受到感染及组织损伤时可产生 SAA,参与机体免疫应答、炎症防御及脂质代谢等过程[37] [38]。在近些年的研究当中发现其与脓毒症患者密切相关,徐挺立等人发现 SAA 在正常人群、脓毒症组及脓毒症休克组中 SAA 浓度分别为( $7.58 \pm 0.34$ 、 $17.72 \pm 4.13$ 、 $32.59 \pm 5.54$ ,  $P < 0.01$ ),在脓毒症的诊断及严重程度分级中灵敏度较高,在对脓毒症患者死亡的 ROC 曲线分析显示, SAA 预测患者死亡的敏感度为 84.21%, 特异度为 71.54%, ROC 的曲线下最大面积(AUC 值)为 0.723 (95% CI: 0.713~0.843) [39]。但在牛凯旋等人的研究者发现, SAA 在对脓毒症患者死亡 ROC 曲线预测中敏感度仅为 56%, 特异度为 80%, 曲线下最大面积为 0.681 (95% CI: 0.536~0.827), 与降钙素原、白介素等指标相比诊断效能较低,但与其进行联合预测时可明显增高诊断效能[40]。综上所述可知, SAA 虽然具有对脓毒症患者进行诊断及预测死亡的潜力,但关于其效能价值仍具有争议,但在联合其他生物标志物对脓毒症进行识别及预测死亡率时可提高其价值。

### 5. 小结与展望

由于脓毒症具有高发病率及高死亡率的特点,目前仍是全球关注的热点问题之一。早期通过相关生物标志物对脓毒症进行识别及评估预后,可指导临床医师早期对脓毒症患者经行干预治疗以达到降低脓毒症患者死亡率及减少住院时间的目的。目前临床上可对脓毒症预后进行评估的指标众多,但仍没有理想的金标准,对理想的生物标志物要求具有较高的灵敏度和特异度,在检测方面也需要具有低成本、方便快捷、易于检测等特点。降钙素原、C-反应蛋白、白介素-6 等生物标志物在预测脓毒症预后中是临床

上常用的炎症指标, 并可以指导使用抗生素控制感染, 达到改善患者预后的目的。近些年的相关研究还发现 NLR、PLR、单核细胞分布宽度等指标在预测脓毒症预后也具有一定的价值, 其检测便捷、成本低, 逐渐也成为临床上常关注的指标之一。同时还可发现在重症患者中常出现电解质紊乱, 虽然其受多种因素干扰, 但是通过动态监测可发现, 在脓毒症预后较差的患者中各种离子的浓度出现明显的变化, 对脓毒症的治疗也具有指导意义。除此之外, HBP、UCP2、SAA、白细胞分化抗原 14 (CD14)、长链非编码 RNA (lncRNA)等是与脓症患者预后相关的新型生物标志物, 在临床工作中应用较少, 对脓毒症的预后具有一定的评估价值, 但仍需进一步在临床中进行研究验证。且单一生物标志物对脓毒症预后评估不够全面, 相比多种指标联合评估而言, 灵敏度和特异度较低。因此, 我们可以通过多种指标联合或与各类系统评分联合对脓症患者预后进行评估, 可提高准确性, 为临床诊疗提供更有力的依据。

## 参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., *et al.* (2020) Incidence and Mortality of Hospital- and ICU-Treated Sepsis: Results from an Updated and Expanded Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
- [3] Velly, L., Volant, S., Fitting, C., *et al.* (2021) Optimal Combination of Early Biomarkers for Infection and Sepsis Diagnosis in the Emergency Department: The BIPS Study. *Journal of Infection*, **82**, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.019>
- [4] 商蕾, 杨靖娴, 刘雪凯. 电解质检测对血培养阳性脓症患者转归的影响[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(3): 303-306.
- [5] Bartoletti, M., Antonelli, M., Blasi, F.A.B., *et al.* (2018) Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy: An Expert Consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **56**, 1223-1229. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0259>
- [6] Eschborn, S. and Weitkamp, J.-H. (2019) Procalcitonin versus C-Reactive Protein: Review of Kinetics and Performance for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Journal of Perinatology*, **39**, 893-903. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4>
- [7] Demirdal, T., Sen, P. and Nemli, S.A. (2018) Diagnostic Value of Procalcitonin in Predicting Bacteremia in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **22**, 78-84. [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_437\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_437_17)
- [8] Durrance, R.J., Ullah, T., Patel, H., *et al.* (2020) Marked Elevation in Serum Procalcitonin Levels Do Not Correlate with Severity of Disease or Mortality in Hospitalized Patients: A Retrospective Study. *Biomarker Insights*, **15**. <https://doi.org/10.1177/1177271920917941>
- [9] 张权, 刘泽鹏, 冯建宏, 李彩霞. 血清降钙素原及其动态变化对于脓毒症病情严重程度的评估价值[J]. 西部医学, 2023, 35(4): 543-547.
- [10] Shen, Y., Huang, X. and Zhang, W. (2019) Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor of Mortality for Sepsis: Interaction Effect with Disease Severity—A Retrospective Study. *BMJ Open*, **9**, e22896. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022896>
- [11] Thorup, C.V., Christensen, S. and Hvas, A.-M. (2020) Immature Platelets as a Predictor of Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 320-327. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400256>
- [12] Drewry, A.M., Samra, N., Skrupky, L.P., *et al.* (2014) Persistent Lymphopenia after Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock*, **42**, 383-391. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000234>
- [13] Zheng, R., Shi, Y.-Y., Pan, J.-Y. and Qian, S.-Z. (2023) Decrease in the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Days after Admission for Sepsis Correlates with in-Hospital Mortality. *Shock*, **59**, 553-559. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002087>
- [14] 张小彬, 刘丹, 闫晶, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值评估脓症患者预后的价值[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(4): 367-371.
- [15] Polilli, E., Frattari, A., Esposito, J.E., *et al.* (2021) Monocyte Distribution Width (MDW) as a New Tool for the Prediction of Sepsis in Critically Ill Patients: A Preliminary Investigation in an Intensive Care Unit. *BMC Emergency Medicine*, **21**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00521-4>

- [16] Agnello, L., Sasso, B.L., Vidali, M., *et al.* (2021) Validation of Monocyte Distribution Width Decisional Cutoff for Sepsis Detection in the Acute Setting. *International Journal of Laboratory Hematology*, **43**, O183-O185. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13496>
- [17] Crouser, E.D., Parrillo, J.E., Seymour, C., *et al.* (2017) Improved Early Detection of Sepsis in the ED with a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker. *CHEST*, **152**, 518-526. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.039>
- [18] Oude Lansink-Hartgring, A., Hessels, L., Weigel, J., *et al.* (2016) Long-Term Changes in Dysnatremia Incidence in the ICU: A Shift from Hyponatremia to Hypernatremia. *Annals of Intensive Care*, **6**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0124-x>
- [19] Shirazy, M., Omar, I., Abduljabbar, D., *et al.* (2020) Prevalence and Prognostic Impact of Hypernatremia in Sepsis and Septic Shock Patients in the Intensive Care Unit: A Single Centre Experience. *The Journal of Critical Care Medicine*, **6**, 52-58. <https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0001>
- [20] Lin, C.-Y., Chen, Y.-M., Tsai, Y.-H., *et al.* (2022) Association of Hypernatremia with Immune Profiles and Clinical Outcomes in Adult Intensive Care Unit Patients with Sepsis. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2285. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092285>
- [21] Ni, H.-B., Hu, X.-X., Huang, X.-F., *et al.* (2016) Risk Factors and Outcomes in Patients with Hypernatremia and Sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*, **351**, 601-605. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.027>
- [22] Bravo-Sagua, R., Parra, V., López-Crisosto, C., *et al.* (2017) Calcium Transport and Signaling in Mitochondria. In: R. Terjung, R., Ed., *Comprehensive Physiology*, Vol. 7, American Physiological Society, Rockville, 623-634. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160013>
- [23] Iqbal, M., Rehmani, R., Hijazi, M., Abdulaziz, A. and Kashif, S. (2008) Hypocalcemia in a Saudi Intensive Care Unit. *Annals of Thoracic Medicine*, **3**, 57-59. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.39638>
- [24] 费明明, 李平, 陶小根, 等. 血钙水平对脓毒症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4): 418-421.
- [25] Fernández, R., Cortés, P., Del Rio, R., Acuña-Castillo, C. and Reyes, E.P. (2015) Lipopolysaccharide-Induced Ionized Hypocalcemia and Acute Kidney Injury in Carotid Chemo/Baro-Denervated Rats. In: Peers, C., Kumar, P., Wyatt, C., Gauda, E., Nurse, C. and Prabhakar, N., Eds., *Arterial Chemoreceptors in Physiology and Pathophysiology. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 860, Springer, Cham, 161-166. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18440-1\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18440-1_18)
- [26] 游婷婷. 脓毒症患者离子钙水平及危险因素分析[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(1): 14-18.
- [27] 朱永, 麦叶, 吴远怡, 等. 甲状旁腺激素及血清钙水平与脓毒症患者病情严重程度和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(17): 3319-3321.
- [28] Manvitha, G., Rampure, D.M. and Bandarupalli, S. (2020) Hypomagnesemia in Critically Ill Medical Patients—A Prognostic Indicator. *Journal of the Association of Physicians of India*, **68**, 88.
- [29] 童飞, 房晓伟, 朱春艳, 潘爱军. 低镁血症对重症脓毒症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 23-27.
- [30] Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W. and Erickson, S.B. (2015) Admission Hypomagnesemia Linked to Septic Shock in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Renal Failure*, **37**, 1518-1521. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1074519>
- [31] Liu, X.-W., Ma, T., Liu, W., *et al.* (2018) Sustained Increase in Angiotensin-2, Heparin-Binding Protein, and Procalcitonin is Associated with Severe Sepsis. *Journal of Critical Care*, **45**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.010>
- [32] Dou, Q.-L., Liu, J., Zhang, W., *et al.* (2022) Dynamic Changes in Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker for 30-Day Mortality in Sepsis Patients in the Intensive Care Unit. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 10751. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14827-1>
- [33] Katsaros, K., Renieris, G., Safarika, A., *et al.* (2022) Heparin Binding Protein for the Early Diagnosis and Prognosis of Sepsis in the Emergency Department: The Prompt Multicenter Study. *Shock*, **57**, 518-525. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001900>
- [34] Zhang, J.-L., Chen, Y.-T., Chen, G.-D., *et al.* (2017) Glucose-Insulin-Potassium Alleviates Intestinal Mucosal Barrier Injuries Involving Decreased Expression of Uncoupling Protein 2 and NLR Family-Pyrin Domain-Containing 3 Inflammasome in Polymicrobial Sepsis. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 4702067. <https://doi.org/10.1155/2017/4702067>
- [35] Huang, W., Wang, X., Zhang, H., Wang, C. and Liu, D. (2020) The Value of Serum Uncoupling Protein-2 Level for the Patients with Sepsis. *Shock*, **54**, 301-307. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001523>
- [36] 谢正应, 周新华, 王娟. 血清解偶联蛋白 2 在脓毒症及脓毒性休克中的表达及其临床意义[J]. 中国急救医学, 2021, 41(9): 803-807.

- 
- [37] 崔晓萌, 陈慧勇, 丁振奇, 等. 血清淀粉样蛋白 A (SAA)升高的大动脉炎(TA)患者免疫炎症状态[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(6): 793-798.
- [38] 曹琳, 宋晓文, 任金来, 宿振国. 血清淀粉样蛋白 A 的研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 221-224.
- [39] 徐挺立, 李丽芳, 徐天阳, 潘玲玲. 血清淀粉样蛋白 A、诱骗受体 3 与脓毒症病情严重程度及预后的关系[J]. 浙江实用医学, 2020, 25(1): 27-30.
- [40] 牛凯旋, 吴淑璐, 刘成, 邓晰明. 血清淀粉样蛋白 A 和白细胞介素-6 对脓毒症诊断及病情严重程度评估的临床价值[J]. 中华全科医学, 2022, 20(9): 1484-1487.