

脓毒症生物标志物研究进展

敖玉培, 胡怀东*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月11日

摘要

脓毒症目前定义为由宿主对感染的免疫反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 通常可归因于细菌感染, 但病毒、真菌或寄生虫引起的感染也可能导致脓毒症。如果不及早发现并及时处理, 可能导致感染性休克、多器官衰竭和死亡。据统计, 脓毒症发病率及死亡率极高, 是重症医学科危重症患者死亡的主要原因, 且对于幸存者, 也导致生活质量严重下降。因此, 及时诊断及治疗脓毒症, 成为医疗卫生工作的重点。但目前尚无法建立金标准或有效的指标来明确识别脓毒症患者。近年来, 关于脓毒症相关生物标志物的研究取得了较大的进展, 对脓毒症的早期识别有着较高的灵敏性和特异性。本研究就几种生物标志物在感染及脓毒症的发生、发展中的研究进展进行阐述。

关键词

脓毒症, 生物标志物

Research Progress in Biomarkers of Sepsis

Yupei Ao, Huaidong Hu*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 7th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 11th, 2023

Abstract

Sepsis is currently defined as life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the host's immune response to infection and can often be attributed to bacterial infection, but infections caused by viruses, fungus, or parasites can also cause sepsis. If not detected early and treated promptly, it will lead to septic shock, multiple organ failure, and death. According to statistics, the incidence and mortality of sepsis are extremely high, which is the main cause of death for critically ill patients in the Department of Intensive Care Medicine, and for survivors, it also leads to a serious decline in the quality of life. Therefore, timely diagnosis and treatment of sepsis has become

*通讯作者。

the focus of medical and health work. However, there is currently no gold standard or effective indicator to clearly identify patients with sepsis. In recent years, great progress has been made in the research on sepsis-related biomarkers, and it has high sensitivity and specificity for the early recognition of sepsis. This study describes the research progress of several biomarkers in the occurrence and development of infection and sepsis.

Keywords

Sepsis, Biomarkers

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

脓毒症首先于 1989 由 Roger Bone 及其团队提出[1]。1992 年, 一个国际共识小组首次将脓毒症定义为全身炎症反应综合征(SIRS)。除了确立 SIRS 标准外, 还定义了脓毒症、重度脓毒症、脓毒性休克、脓毒症诱发的低血压和多器官功能障碍综合征[2]。2016 年, 脓毒症被定义为由宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 使用顺序器官功能衰竭评估(SOFA)评分, 对怀疑感染或者可疑感染的患者, 当 SOFA 评分 ≥ 2 分时, 可诊断为脓毒症; 对于可疑感染的患者, 若满足快速 SOFA (qSOFA)评分中两项及以上(收缩压 ≤ 100 mmHg、呼吸频率 ≥ 22 次/分、意识改变), 可进一步行 SOFA 评分评估是否存在器官功能衰竭[3]。据世界卫生组织统计, 2017 年全世界有约 4890 万例脓毒症病例和 110 万脓毒症相关死亡病例, 是约占全球死亡总人数的 20%, 且近一半脓毒症病例发生在儿童中[4]。即使幸存者, 生活质量同样受到了较大的影响, 常伴有神经肌肉无力、功能状态下下降、抑郁、焦虑和创伤后应激综合征等[5]。因此, 及时准确地诊断脓毒症对于扭转其不利的临床病程至关重要。

目前对于诊断脓毒症缺乏快速可靠的诊断标准, 标准血培养被认为诊断脓毒症的可靠手段, 但存在周转时间长(微生物生长到可检测水平需要 6 小时至 5 天, 药物敏感度测试需要额外的 24~48 小时), 灵敏度低, 需要样本量大等缺陷; SIRS 标准、SOFA 评分和快速 SOFA (qSOFA)评分主要针对于预测结局, 对于早期诊断的特异性和敏感性较低[6] [7]。因此, 在临床中, 对于脓毒症的诊断及治疗, 具有一定的滞后性, 造成感染进一步进展, 甚至对全身器官造成不可逆的损伤, 甚至导致死亡。因此, 如何早期预测脓毒症的发生及发展, 成为及时有效治疗脓毒症、提高预后、减少死亡发生的关键。

2. 脓毒症生物标志物

脓毒症生物标志物可指示脓毒症的存在与否或严重程度, 对指导抗生素治疗, 评估治疗疗效及脓毒症的恢复起重要作用, 同时可预测脓毒症相关并发症发生。近年来, 脓毒症标志物在血液、唾液、尿液、细胞外囊泡中均得到广泛的研究, 尽管这些生物标志物都不能周到地满足脓毒症生物标志物的所有理想特征, 但在临床实践中展示出了较强的实用性[8] [9] [10] [11] [12]。现就几种生物标志物在脓毒症的发生、发展中的研究进展进行阐述。

2.1. C 反应蛋白(CRP)

CRP 是一种由 224 个氨基酸组成的五聚体蛋白, 由肝细胞分泌入血液中, 是目前最广泛使用和研究

的生物标志物之一。血清 CRP 水平在炎症和感染时可增加, 其对各种类型的炎症(包括急性胰腺炎、过敏性休克)敏感性较高, 但对细菌感染的特异性较低[13] [14]。CRP 可在任何组织损伤起初的 6~72 小时内发生从 10 至 100 倍迅速而剧烈的变化, 因此, CRP 可作为炎症水平刺激程度或器官功能障碍程度较低阶段的敏感性指标。但随着全身炎症和器官功能障碍的进一步加重, CRP 接近于临界, 随着炎症进一步加重, 也无法进一步升高, 故 CRP 对全身炎症和器官功能障碍的进展的预测价值较低[15] [16]。

目前, 在临床实践中认为, CRP ≥ 10 mg/L 作为诊断脓毒症有较好的敏感性和特异性[17]。但在其他非感染性疾病中, 同样存在 CRP ≥ 10 mg/L。一项研究对 370 名连续住院的成年患者进行了 CRP 检测, 发现细菌感染(120 mg/L), 炎症性疾病(65 mg/L), 实体瘤(46 mg/L), 非细菌感染(32 mg/L)和心血管疾病(6 mg/L)之间的中位 CRP 值显著差异[18]。另外, 许多生理等其他因素(例如年龄, 性别, 体重指数, 运动, 饮食, 睡眠, 药物使用等)同样可影响 CRP 值。因此, 尽管细菌感染患者 CRP 水平较高, 但仅根据一个较高的 CRP 值来区分是否存在细菌感染是不可靠的, 需进一步结合临床表现及其他辅助检查。

2.2. 降钙素原(PCT)

PCT 是甲状腺 C 细胞合成的含有 116 个氨基酸的多肽, 由单核细胞和肝细胞产生的降钙素原前体蛋白, 健康人血清 PCT 浓度通常在 0.5 ng/mL 以下, 其对细菌感染特异性较高[13]。当暴露于细菌内毒素后, 机体在 2~4 小时内 PCT 水平急剧上升, 6~8 小时内达到平台, 24 小时后恢复正常水平。但由于其生理范围极低, 对于炎症水平刺激程度或器官功能障碍程度较低的阶段, PCT 升高并不明显, 导致其预测早期感染灵敏性较低[13] [19]。另外, 严重病毒感染和非感染性炎症反应与 PCT 增加无关, 或仅轻度升高[19]。PCT 在对于指导脓毒症治疗及改善患者预后中也起到较大作用, 研究表明, 当 PCT 低于基线的 80% 或低于 0.5 ng/ml 时, 使用停止抗生素可有效地缩短抗菌治疗时间、以及抗生素相关不良事件和感染并发症, 如多重耐药微生物和艰难梭菌感染的发生[20] [21]。多项证据表明, 相比于 CRP, PCT 对于检测成人脓毒症以及评估严重程度的临床价值较高, 且 PCT 的升高, 在一定程度上可以提示感染反应失调导致的全身器官的损害进一步加重[22] [23]。同样, 对于新生儿脓毒症的预测和诊断, PCT 有更好的准确性更好[24]。另有研究表明, 经验性抗生素治疗开始后 36 小时内的 CRP 和 PCT 系列测量结果正常, 可以高概率排除新生儿早期脓毒症的存在[25]。

2.3. 穿透素-3 (PTX3)

PTX-3 是一种急性期蛋白, 是由白细胞介素-1、肿瘤坏死因子 α 和 Toll 样受体激动剂等细胞因子强烈诱导在树突状细胞、单核细胞、内皮细胞或中性粒细胞等多种细胞中表达[26]。在一项纳入了 213 名脓毒症和脓毒性休克的重症医学科患者研究中, 通过在第 1、3 和 8 天测量 PTX-3, 降钙素原和白细胞介素-6 的血浆水平, 最终证明, PTX-3 与较高的乳酸水平、APACHE II 以及 SOFA 评分相关($p = 0.0001$)。脓毒症或脓毒性休克患者的 PTX-3 水平始终显著高于对照组($p \leq 0.001$)。血浆 PTX-3 水平能够在第 1、3 和 8 天显著区分脓毒症和脓毒性休克($p = 0.0001$), 且其预测价值于 PCT 相当[27]。另有两项荟萃研究, 分别纳入 16 项研究(3001 名脓毒症患者)和 17 项研究(3658 名脓毒症患者), 最终证明, 严重脓毒症患者的 PTX-3 水平明显高于轻度脓毒症患者, 非存活患者的 PTX-3 水平明显高于存活患者, PTX-3 水平升高显著增加了全因死亡的风险[28]。

2.4. 长链非编码 RNA(lncRNA)

lncRNA 是指长度超过 200 nt 的非编码 RNA (ncRNA), 许多研究表明, lncRNA 通过调节不同的信号通路来调节败血症, 例如激活核因子 κB (NF- κB)的 Toll 样受体(TLR)信号通路, 从而引发败血症的炎症

反应[29]。许多研究发现, 在脓毒症过程中或暴露于细菌脂多糖(LPS)后, 人单核细胞, 心肌细胞和肾小管上皮细胞中 lncRNA 的表达发生了不同程度的改变[29] [30]。lncRNA 不仅参与脓毒症发生过程, 还通过不同的机制参与脓毒症诱导的多器官系统衰竭的发生, 包括心血管功能障碍、急性肺损伤和急性肾损伤[31] [32] [33]。NEAT1, MALAT1, THRIL, XIST, MIAT 和 TUG1 是参与脓毒症相关并发症病理学的 lncRNA [31]。不同的 lncRNA 在不同的脓毒症过程中表达不同。体外通过使用 LPS 刺激的外周血单核细胞(PBMC), NEAT1 的表达迅速增加, 并在 2 小时达到峰值, 而 PCT 需要 12~48 小时才能达到峰值, 表明 NEAT1 是感染期间的早期反应因子[29]。一项纳入 392 受试者的研究发现, 与健康对照组相比, 脓毒症患者的长非编码转移相关肺腺癌转录本 1 (lnc-MALAT1)和 microRNA (miR)-125a 增加, 并与 APACHE-II 评分、SOFA 评分、血清肌酐、CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 呈正相关。lnc-MALAT1/miR-125a 轴也是 28 日死亡风险增加的预测指标[34]。lncRNA MALAT1 通过下调 miR-150-5p 以增加 IL-6, TNF- α 和 NF- κ B 信号通路的表达, 导致心肌细胞 LPS 给药下的脓毒症相关炎症反应。MALAT1 还与 p38 MAPK/NF- κ B 和 miR-125b 相互作用, 加重脓毒症的心脏炎症和功能障碍[35]。目前 lncRNA 在脓毒症及其诱导的器官功能衰竭中的作用尚未得到充分探索, 仍需进一步研究来阐明其中的机制。

2.5. 单核细胞分布宽度(MDW)

单核细胞分布宽度是一种血清学参数, 描述了循环单核细胞的大小分布, 是最近一种新兴的脓毒症生物标志物。一项对 506 名入住重症医学科的成年患者进行前瞻性研究发现, 脓毒症或脓毒症休克患者的 MDW 值明显高于无脓毒症组。在发生重症医学科获得性脓毒症的患者中, MDW 显示从 21.33 (19.47~21.72)增加到 29.19 (27.46~31.47)。且 MDW 的增加不受脓毒症病因的影响。在脓毒症幸存者中, 从第一次到住院结束, MDW 值下降[36]。在一项国际性、前瞻性队列研究中, 纳入了 1517 名脓毒症患者, 最终证实 MDW 联合 WBC 检测脓毒症的准确性与 CRP 相似, 并超过了 PCT, 从而确定了 MDW 对早期脓毒症预测和诊断的临床价值[37]。当与 SIRS 标准(心动过速、呼吸急促、白细胞计数异常或体温)或 qSOFA 标准结合使用时, MDW 异常(>20.0)增加了脓毒症概率, 而正常 MDW 降低了脓毒症概率。单核细胞分布宽度作为 SIRS 和 qSOFA 参数的补充, 可帮助早期、快速的识别脓毒症[38]。同时, 另有研究表明, MDW 对鉴别血培养假阳性有一定的借鉴意义[39]。MDW 是一项新的脓毒症预测参数, 目前研究中已证明其有巨大的临床价值, 且其易于获得, 在临床中有较大的应用前景。

3. 小结与展望

目前, 多项生物标志物已在脓毒症的早期预测、诊断和预后中展示了较好的灵敏性和特性行, 对临床实践提供了较好的参考价值。但同时, 每一种生物标志物都有各自的不足或缺陷, 需要我们不断去探索其他潜在生物标志物进而寻求理想的生物指标物。理想的脓毒症生物标志物应具有诊断和预测价值(高灵敏度、高特异性), 供体变异性低, 可在快速且经济高效的床旁测定, 并经得起多中心试验的验证。几种脓毒症生物标志物联合应用可提高诊断的灵敏性于特异性, 但仍需大量的研究证实, 因此, 理想的脓毒症生物标志物仍需我们积极探索。

参考文献

- [1] Vincent, J.L., Martinez, E.O. and Silva, E. (2011) Evolving Concepts in Sepsis Definitions. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **23**, 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2010.12.002>
- [2] Liu, A.C., Patel, K., Vunikili, R.D., et al. (2020) Sepsis in the Era of Data-Driven Medicine: Personalizing Risks, Diagnoses, Treatments and Prognoses. *Briefings in Bioinformatics*, **21**, 1182-1195. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz059>
- [3] Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., et al. (2018) Sepsis and Septic Shock. *The Lancet*, **392**, 75-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)

- [4] Pant, A., Mackraj, I. and Govender, T. (2021) Advances in Sepsis Diagnosis and Management: A Paradigm Shift towards Nanotechnology. *Journal of Biomedical Science*, **28**, 6. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00702-6>
- [5] Berry, M., Patel, B.V. and Brett, S.J. (2017) New Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock: Implications for Treatment Strategies and Drug Development? *Drugs*, **77**, 353-361. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0698-0>
- [6] Tidswell, R., Inada-Kim, M. and Singer, M. (2021) Sepsis: The Importance of an Accurate Final Diagnosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 17-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30520-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30520-8)
- [7] Lippi, G. (2019) Sepsis Biomarkers: Past, Present and Future. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **57**, 1281-1283. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1347>
- [8] Pierrakos, C. and Vincent, J.L. (2010) Sepsis Biomarkers: A Review. *Critical Care*, **14**, R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>
- [9] Fisher, J. and Linder, A. (2017) Heparin-Binding Protein: A Key Player in the Pathophysiology of Organ Dysfunction in Sepsis. *Journal of Internal Medicine*, **281**, 562-574. <https://doi.org/10.1111/joim.12604>
- [10] Lin, G.C., Kung, E., Smajlhodzic, M., et al. (2021) Directed Transport of CRP across *in Vitro* Models of the Blood-Saliva Barrier Strengthens the Feasibility of Salivary CRP as Biomarker for Neonatal Sepsis. *Pharmaceutics*, **13**, 256. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020256>
- [11] Tang, Y., Ling, N., Li, S., et al. (2021) A Panel of Urine-Derived Biomarkers to Identify Sepsis and Distinguish It from Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Scientific Reports*, **11**, 20794. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99595-0>
- [12] Raeven, P., Zipperle, J. and Drechsler, S. (2018) Extracellular Vesicles as Markers and Mediators in Sepsis. *Theranostics*, **8**, 3348-3365. <https://doi.org/10.7150/thno.23453>
- [13] Cao, X.E., Ongagna-Yhombi, S.Y., Wang, R., et al. (2022) A Diagnostic Platform for Rapid, Simultaneous Quantification of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Human Serum. *EBioMedicine*, **76**, 103867. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103867>
- [14] Lee, E.H., Lee, K.H., Song, Y.G., et al. (2022) Discrepancy of C-Reactive Protein, Procalcitonin and Interleukin-6 at Hospitalization: Infection in Patients with Normal C-Reactive Protein, Procalcitonin and High Interleukin-6 Values. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 7324. <https://doi.org/10.3390/jcm11247324>
- [15] Rajab, I.M., Hart, P.C. and Potempa, L.A. (2020) How C-Reactive Protein Structural Isoforms with Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Frontiers in Immunology*, **11**, 2126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>
- [16] Castelli, G.P., Pognani, C., Meisner, M., et al. (2004) Procalcitonin and C-Reactive Protein during Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Organ Dysfunction. *Critical Care*, **8**, R234-R242. <https://doi.org/10.1186/cc2877>
- [17] Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., et al. (2012) An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology*, **102**, 25-36. <https://doi.org/10.1159/000336629>
- [18] Mac Giollabhui, N., Ellman, L.M., Coe, C.L., et al. (2020) To Exclude or Not to Exclude: Considerations and Recommendations for C-Reactive Protein Values Higher than 10 mg/L. *Brain, Behavior, and Immunity*, **87**, 898-900. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.01.023>
- [19] Ruan, L., Chen, G.Y., Liu, Z., et al. (2018) The Combination of Procalcitonin and C-Reactive Protein or Presepsin Alone Improves the Accuracy of Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Critical Care*, **22**, 316. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>
- [20] Kyriazopoulou, E., Poulakou, G. and Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2021) Biomarkers in Sepsis: Can They Help Improve Patient Outcome? *Current Opinion in Infectious Diseases*, **34**, 126-134. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000707>
- [21] Kyriazopoulou, E., Liaskou-Antoniou, L., Adamis, G., et al. (2021) Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-Associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 202-210. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1201OC>
- [22] Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F.M., et al. (2013) Procalcitonin as a Diagnostic Marker for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **13**, 426-435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
- [23] Sridharan, P. and Chamberlain, R.S. (2013) The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilting at Windmills? *Surgical Infections (Larchmt)*, **14**, 489-511. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.028>
- [24] Rashwan, N.I., Hassan, M.H., Mohey El-Deen, Z.M., et al. (2019) Validity of Biomarkers in Screening for Neonatal Sepsis—A Single Center-Hospital Based Study. *Pediatrics & Neonatology*, **60**, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.001>

- [25] Stocker, M., Van Herk, W., El Helou, S., *et al.* (2021) C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-Onset Sepsis within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, e383-e390. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa876>
- [26] Mantovani, A., Garlanda, C., Doni, A., *et al.* (2008) Pentraxins in Innate Immunity: From C-Reactive Protein to the Long Pentraxin PTX3. *Journal of Clinical Immunology*, **28**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9126-7>
- [27] Hamed, S., Behnes, M., Pauly, D., *et al.* (2017) Diagnostic Value of Pentraxin-3 in Patients with Sepsis and Septic Shock in Accordance with Latest Sepsis-3 Definitions. *BMC Infectious Diseases*, **17**, 554. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2606-3>
- [28] Lee, Y.T., Gong, M., Chau, A., *et al.* (2018) Pentraxin-3 as a Marker of Sepsis Severity and Predictor of Mortality Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, **76**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.016>
- [29] Wang, C., Liang, G., Shen, J., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 722004. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722004>
- [30] Hashemian, S.M., Pourhanifeh, M.H., Fadaei, S., *et al.* (2020) Non-Coding RNAs and Exosomes: Their Role in the Pathogenesis of Sepsis. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **21**, 51-74. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.05.012>
- [31] Ghafouri-Fard, S., Khoshbakht, T., Hussien, B.M., *et al.* (2021) Regulatory Role of Non-Coding RNAs on Immune Responses during Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 798713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.798713>
- [32] Wang, W., Yang, N., Wen, R., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA: Regulatory Mechanisms and Therapeutic Potential in Sepsis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 563126. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.563126>
- [33] Beltrán-García, J., Osca-Verdegal, R., Náchter-Sendra, E., *et al.* (2021) Role of Non-Coding RNAs as Biomarkers of Deleterious Cardiovascular Effects in Sepsis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **68**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.07.005>
- [34] Liu, W., Geng, F. and Yu, L. (2020) Long Non-Coding RNA MALAT1/microRNA 125a Axis Presents Excellent Value in Discriminating Sepsis Patients and Exhibits Positive Association with General Disease Severity, Organ Injury, Inflammation Level, and Mortality in Sepsis Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23222. <https://doi.org/10.1002/jcla.23222>
- [35] Li, J., Zhang, Y., Zhang, D., *et al.* (2021) The Role of Long Non-Coding RNAs in Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 684348. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.684348>
- [36] Piva, E., Zuin, J., Pelloso, M., *et al.* (2021) Monocyte Distribution width (MDW) Parameter as a Sepsis Indicator in Intensive Care Units. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **59**, 1307-1314. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0192>
- [37] Hausfater, P., Robert, B.N., Morales, I.C., *et al.* (2021) Monocyte Distribution width (MDW) Performance as an Early Sepsis Indicator in the Emergency Department: Comparison with CRP and Procalcitonin in a Multicenter International European Prospective Study. *Critical Care*, **25**, 227. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03622-5>
- [38] Crouser, E.D., Parrillo, J.E., Martin, G.S., *et al.* (2020) Monocyte Distribution Width Enhances Early Sepsis Detection in the Emergency Department beyond SIRS and qSOFA. *Journal of Intensive Care*, **8**, 33. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00446-3>
- [39] Jo, S.J., Kim, S.W., Choi, J.H., *et al.* (2022) Monocyte Distribution Width (MDW) as a Useful Indicator for Early Screening of Sepsis and Discriminating False Positive Blood Cultures. *PLOS ONE*, **17**, e0279374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279374>