

脓毒症相关生物标志物的研究进展

王 淞¹, 陆金帅^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院苏州路院区急诊科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月23日; 发布日期: 2024年1月30日

摘 要

脓毒症是发病率和死亡率都极高的疾病。脓毒症的临床表现无特异性且发病机制也极其复杂, 这导致了脓毒症的早期诊断变得困难。临床上及早的诊断脓毒症, 及时地给予抗生素治疗, 可以挽救患者的生命。所以寻找简便、特异性和敏感性都高的生物标志物, 对于脓毒症的早期诊断、预后判断都极为重要。本文对目前临床上已使用的生物标志物, 和一些新发现的有潜力的生物标志物予以综述。

关键词

脓毒症, 生物标志物, 早期诊断

Research Progress on Sepsis-Related Biomarkers

Song Wang¹, Jinshuai Lu^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Emergency Department, Suzhou Road Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 23rd, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Sepsis is a disease with extremely high morbidity and mortality. The clinical manifestations of sepsis are nonspecific, and the pathogenesis is extremely complex, which makes early diagnosis of sepsis difficult. Early clinical diagnosis of sepsis and timely antibiotic treatment can save the patient's life. Therefore, finding simple, specific, and sensitive biomarkers is extremely important for early diagnosis and prognosis of sepsis. This article reviews the biomarkers currently used clinically and some

*通讯作者。

newly discovered potential biomarkers.

Keywords

Sepsis, Biomarkers, Early Diagnosis

Copyright © 2024 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(Sepsis)是宿主对感染反应失调导致的严重器官功能障碍, 并伴有组织和器官的严重损伤, 直至感染性休克、多器官功能衰竭(MODF)和死亡[1]。脓毒症是一种可能危及生命的疾病, 在全球发病率很高, 2017 年全球有近 5000 万人确诊患有脓毒症, 估计有 1100 万人死于脓毒症。严重脓毒症患者的死亡率约为 30%~50%, 脓毒症休克患者的死亡率超过 50% [2]。在临床上, 标准血培养技术一直是诊断脓毒症的金标, 但血培养在许多临床实验室中仍然是一个劳动密集型且耗时的过程[3], 并且其培养的成功率较低, 需多次取样培养以提高阳性率, 耽误患者病情延误治疗。因此, 寻找灵敏度、特异度高的生物标志物能在临床实践中起到重要辅助作用, 在脓毒症的诊断、治疗和预后评估中发挥重要作用。本文对目前临床上已使用的生物标志物, 和一些新发现的有潜力的生物标志物予以综述。

2. 降钙素原(Procalcitonin, PCT)

PCT 是降钙素激素的前体, 降钙素由甲状腺中的 C 细胞产生, 在较小程度上由全身其他神经内分泌细胞产生。PCT 在胎儿发育的早期就在中枢神经系统中表达, 但 PCT 本身的功能尚不清楚; 它在甲状腺中转化为降钙素, 一种参与钙稳态的激素。由于 PCT 在正常生理条件下几乎只在甲状腺中产生, 因此在健康患者血清中通常检测不到[4]。在细菌感染期间, PCT 水平在 2~6 小时内迅速升高, 6~24 小时达到高峰[5], 这使得 PCT 成为区分细菌性感染和非细菌性感染的早期生物标志物。一项对 101 名患有全身炎症反应综合征(SIRS)且预计住院时间为 24 小时的重症监护病房(ICU)患者进行的前瞻性研究显示, 脓毒症和培养阳性患者的 PCT 水平较高, 以 PCT 浓度为 1 ng/ml 为临界值, 脓毒症的敏感性为 0.89, 特异性为 0.94 [6]。PCT 除了可以早期识别脓毒症, 在使用抗生素治疗中, PCT 还可以帮助临床医生了解如何使用抗生素以及使用多长时间。有研究发现, 当 PCT 水平从峰值浓度下降 80%或降至 0.5 ng/ml 已被证实是缩短抗生素疗程的一种方法[7]。PCT 已是医学领域广泛应用的生物标记物。然而有研究发现[2], PCT 检测的 AUC 值为 0.882, 灵敏度和特异度分别为 79.76%和 91.36%; 而 IL-10 + IL-17 + PCT 的 AUC 值为 0.976, 灵敏度和特异度分别为 91.67%和 96.30%, IL-10 + IL-17 + PCT 三者联合的 AUC、灵敏度、特异度均高于单独使用 PCT, 表明 PCT 联合其他生物标志物可以更好的诊断脓毒症。

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

HBP 又称 azurocidin 或 CAP37, 是一种中性粒细胞衍生的颗粒蛋白, 是脓毒症的重要诊断和预测生物标志物。HBP 预先储存在中性粒细胞的分泌囊泡和嗜天青颗粒中, 并在中性粒细胞表面的 b2 整合素交联, 当感染时中性粒细胞被激活其中的 HBP 被释放, HBP 的释放导致内皮通透性增加, 它可以通过诱导细胞骨架重排, 导致血管和中性粒细胞外渗和聚集, 从而放大全身炎症反应[8]。Kahn 等人[9]的研究发现, 感

染且伴有器官功能障碍患者的血浆 HBP 水平明显高于非感染患者。患者功能障碍的器官数量越多, 其血浆 HBP 水平越高。在非感染患者中, HBP 水平总体较低, 这些分析表明, HBP 在检测脓毒症引起的器官功能障碍方面具有良好的性能。一项前瞻性队列研究发现, 非休克脓毒症患者的 HBP 水平明显高于局部感染患者($p < 0.01$)。此外, 脓毒性休克患者的 HBP 水平明显高于无休克的脓毒症患者($p < 0.01$)。脓毒症患者 HBP (临界值 ≥ 28.1 ng/mL) 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.893, 高于临界值 ≥ 2.05 ng/mL 的 PCT (0.856)和临界值 ≥ 151.9 mg/L 的 CRP (0.699), 以 HBP ≥ 28.1 纳克/毫升为临界值, 诊断脓毒症的敏感性为 84.9%, 特异性为 78.3% [10]。另有研究发现[11], 在出现脓毒症休克或器官功能障碍之前的 72 小时, 患者的血清 HBP 水平就已升高, 这表明 HBP 可作为脓毒症患者的早期诊断生物标志物。Han 等人的一项模型研究, 他们运用统计分析方法来评估 qSOFA 评分、HBP 标记和其他临床指标之间的相关性。研究将数据分为训练集和验证集, 并开发了三个基于实验室标记的模型(qSOFA-NLR 评分、qSOFA-CRP 评分和 qSOFA-HBP 评分)来预测死亡率。研究结果显示 qSOFA-HBP 模型在预测脓毒症患者死亡风险方面表现出较好的判别能力, 其性能远高于 qSOFA-NLR 评分、qSOFA-CRP 评分和单独使用 qSOFA 评分[12]。但该研究并未提及单独使用 HBP 评估脓毒症患者 28 天死亡率的能力。Katsaros 等人的研究发现[13], 单一的 HBP 和 PCT 不能预测 28 d 病死率; 两者联合应用的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 44.8%、81.8%、17.3%和 94.6%。类似的结果表明 HBP 可以作为脓毒症的诊断生物标志物, 但独立预测脓毒症患者的死亡率效果却不佳, 或许是他们的研究样本太少, 在评估脓毒症死亡率方面有待进一步探索。

4. 白介素-6 (IL-6)

白细胞介素-6 (IL-6)是一种促炎细胞因子,由 T 淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞和单核细胞合成[14]。IL-6 会吸引白细胞和急性期蛋白参与炎症清除过程[15]。IL-6 在免疫反应和炎症反应调节中发挥重要作用[16]。IL-6 是先天性免疫和适应性免疫所必需的,是有效清除病原体所必需的,在人体中具有重要的生理作用,可调节急性期反应、造血、新陈代谢率、脂质平衡和神经发育[17]。Takahashi 等人的研究中, IL-6 诊断脓毒症的敏感性和特异性分别为 0.861 和 0.806 (95%置信区间[CI]: 0.735~0.913), 因此, 血清 IL-6 水平的测量有助于脓毒症患者的感染诊断[18]。Shao 等人的研究中, IL-6 用于脓毒症鉴别诊断时, 其曲线下面积 AUC 为 0.881, 当 IL-6 水平超过 7 pg/mL 时, 鉴别诊断脓毒症的敏感性为 72.5%, 特异性为 100.0%, 表现出较高的诊断效率。还能用于鉴别革兰阴性菌与革兰阳性菌, 革兰阴性菌的 IL-6 水平较革兰阳性菌高[19]。Song 等人的研究中发现, IL-6 对脓毒症和感染性休克的诊断和预后价值均优于 PCT [14]。Yu 等人研究显示, IL-6 与脓毒症患者的死亡率没有显著相关性[20], 然而在 Song、Ling 等人[14] [21] 的研究中, IL-6 是所有炎症指标中预测脓毒症 28 天内死亡的唯一独立危险因素, IL-6 与脓毒症患者的死亡率相关。IL-6 在预测脓毒症患者预后方面存在争议, 还需要未来进一步研究。

5. CD64

中性粒细胞 CD64 是一种 IgG Fc 部分的高亲和力受体。中性粒细胞 CD64 属于免疫球蛋白超家族, 主要存在于单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等抗原递呈细胞表面。当人体受到感染或存在大量细菌内毒素时, 中性粒细胞会接触到脂多糖(LPS)、补体系统分子、IL-8、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子和其他细胞因子。这些分子会刺激 CD64 的表达, 并在一定时期内保持稳定[22]。在静息中性粒细胞的 CD64 表达量较低, 但一旦被刺激因子激活, 其表达量会迅速增加 10 倍, 在 4 到 6 小时内达到峰值 [23], 具有早期检测感染的能力。它在未激活的中性粒细胞上以低浓度表达, 但在败血症过程开始时可显著增加, CD64 诊断脓毒症, 其敏感性为 94.7%, 特异性为 93.6%, 曲线下面积(AUC) 0.925 [24], 这表明 CD64 在脓毒症的诊断中起作用。每天监测重症患者的 CD64 表达有助于诊断 ICU 获得性感染, 从而促

进及时的抗生素治疗。在临床实践中, 灵敏度高的生物标志物可作为“排除”相关疾病的工具。考虑到这一点, CD64 比其他标记物更敏感, 可作为一种用于检测脓毒症中低概率患者的脓毒症的工具[25]。尽管 CD64 在脓毒症检测方面具有优势, 但有研究发现, CD64 的纳入截止值有所不同, 导致的原因可能是实验室方法、采样时间和参与者年龄的差异导致的, 在未来研究中, 应该先确定该生物标志物在不同人群中的最佳截止值, 以获得最佳的研究结果[23]。

6. 可溶性 CD14 亚型(Presepsin)

可溶性 CD14 亚型(Presepsin)是一种新型的脓毒症生物标志物。Presepsin 是大小为 13 kDa, 是 CD14 的可溶性 N 端片段[26]。Presepsin 是在脓毒症期间, 循环细菌蛋白酶裂解 CD14 后产生的, 在病原体刺激后从免疫细胞表面脱离而释放[27]。Presepsin 水平在感染后 2 小时内增加, 并在 3 小时内达到峰值[28]。一项 meta 分析显示, 在诊断新生儿败血症中, Presepsin 的敏感性 0.94、特异性 1.0、受试者工作曲线下面积(AUC) 99%, 且 Presepsin 在 722 $\mu\text{g/L}$ 截止水平下获得的敏感性和特异性高于其在 539 $\mu\text{g/L}$ 截止水平下的敏感性和特异性, 较高的敏感性和特异性, 表明 presepsin 可单独用于诊断和排除新生儿败血症[27]。在一项研究中, 研究者分别记录了脓症患者入院第 1 天、第 3 天、第六天的血清中 Presepsin、PCT、CRP、WBC 值, 发现脓毒症死亡组的 Presepsin 值显著高于存活组, 而 PCT、CRP 和 WBC 值死亡组与存活组中没有显著差异。说明动态监测患者 Presepsin 可以预测脓毒症患者的预后[29]。Aliu-Bejta 等人, 在对成年人脓毒症患者的研究中发现, Presepsin 值高于 110 ng/ml 与感染性休克显著相关($p = 0.003$)。在设定的截止值为 110 ng/mL 时, 敏感性和特异性分别为 0.727 和 0.617。当截止值高于 110 ng/mL, 计算得出的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.703, 且 presepsin 与 SOFA 评分有强相关性[30], 说明 Presepsin 不仅有诊断脓毒症的效能, 还可以评估脓毒症患者的严重程度。Lee 等人的研究发现, 对于脓症患者, 预测 30 天死亡率的最佳 presepsin 水平截止值为 821 pg/mL ($p = 0.005$)。具有较高 presepsin 水平(≥ 821 pg/mL)的患者的死亡率显著高于具有较低 presepsin 水平(< 821 pg/mL)的患者(对数秩检验; $p = 0.004$)。在多变量 Cox 比例风险模型中, presepsin 可以预测脓症病例的 30 天死亡率(风险比, 1.003; 95%置信区间: 1.001~1.005; $p = 0.042$) [31], 这表明 Presepsin 是败血症和败血性休克患者 30 天死亡率的独立危险因素。然而, presepsin 的水平受肾功能的影响, 由于肾功能受损, Presepsin 的高值可能会持续存在。急性肾损伤也可能与血清 presepsin 水平有关, 在诊断脓毒症时应患者的肾功能计算 presepsin 的截止值提高诊断准确性[32]。

7. 总结

虽然新型的生物标志物越来越多, 但目前应用于临床实践的生物标志物少, 且特异性、灵敏度也欠佳。新型生物标志物能尽早运用于临床诊疗活动中, 可以及早发现脓毒症, 做到早发现、早诊断、早治疗, 以提高脓毒症患者的生存率。

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] Zhang, W., Wang, W., Hou, W., et al. (2022) The Diagnostic Utility of IL-10, IL-17, and PCT in Patients with Sepsis Infection. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 923457. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.923457>
- [3] 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>
- [4] Downes, K.J., Fitzgerald, J.C. and Weiss, S.L. (2020) Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, e01851-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01851-19>
- [5] Vijayan, A.L., Vanimaya, Ravindran, S., et al. (2017) Procalcitonin: A Promising Diagnostic Marker for Sepsis and

- Antibiotic Therapy. *Journal of Intensive Care*, **5**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8>
- [6] Müller, B., Becker, K.L., Schächinger, H., *et al.* (2000) Calcitonin Precursors Are Reliable Markers of Sepsis in a Medical Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine*, **28**, 977-983. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00011>
- [7] Schuetz, P., Beishuizen, A., Broyles, M., *et al.* (2019) Procalcitonin (PCT)-Guided Antibiotic Stewardship: An International Experts Consensus on Optimized Clinical Use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **57**, 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
- [8] 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>
- [9] Kahn, F., Tverring, J., Mellhammar, L., *et al.* (2019) Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker of Sepsis and Disease Severity at the Emergency Department. *Shock*, **52**, e135-e145. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001332>
- [10] Zhou, Y., Liu, Z., Huang, J., *et al.* (2019) Usefulness of the Heparin-Binding Protein Level to Diagnose Sepsis and Septic Shock according to Sepsis-3 Compared with Procalcitonin and C Reactive Protein: A Prospective Cohort Study in China. *BMJ Open*, **9**, e026527. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026527>
- [11] Tverring, J., Nielsen, N., Dankiewicz, J., *et al.* (2020) Repeated Measures of Heparin-Binding Protein (HBP) and Procalcitonin during Septic Shock: Biomarker Kinetics and Association with Cardiovascular Organ Dysfunction. *Intensive Care Medicine Experimental*, **8**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00338-8>
- [12] Han, X., Dou, Q., Zhu, Y., *et al.* (2022) Heparin-Binding Protein-Enhanced Quick SOFA Score Improves Mortality Prediction in Sepsis Patients. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 926798. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.926798>
- [13] 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>
- [14] Song, J., Park, D.W., Moon, S., *et al.* (2019) 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. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>
- [15] Zhang, Y., Li, B. and Ning, B. (2022) Evaluating IL-6 and IL-10 as Rapid Diagnostic Tools for Gram-Negative Bacteria and as Disease Severity Predictors in Pediatric Sepsis Patients in the Intensive Care Unit. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1043968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1043968>
- [16] Hu, P., Chen, Y., Pang, J. and Chen, X.H. (2019) Association between IL-6 Polymorphisms and Sepsis. *Innate Immunity*, **25**, 465-472. <https://doi.org/10.1177/1753425919872818>
- [17] McElvaney, O.J., Curley, G.F., Rose-John, S. and McElvaney, N.G. (2021) Interleukin-6: Obstacles to Targeting a Complex Cytokine in Critical Illness. *The Lancet. Respiratory Medicine*, **9**, 643-654. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
- [18] Takahashi, W., Nakada, T.A., Yazaki, M. and Oda, S. (2016) Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock*, **46**, 254-260. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000616>
- [19] Shao, W.X., Yu, D.J., Zhang, W.Y. and Wang, X.J. (2018) Clinical Significance of Interleukin-6 in the Diagnosis of Sepsis and Discriminating Sepsis Induced by Gram-Negative Bacteria. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **37**, 801-805. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001904>
- [20] Yu, B., Chen, M., Zhang, Y., *et al.* (2022) Diagnostic and Prognostic Value of Interleukin-6 in Emergency Department Sepsis Patients. *Infection and Drug Resistance*, **15**, 5557-5566. <https://doi.org/10.2147/IDR.S384351>
- [21] Ling, H., Chen, M., Dai, J., *et al.* (2023) Evaluation of qSOFA Combined with Inflammatory Mediators for Diagnosing Sepsis and Predicting Mortality among Emergency Department. *Clinica Chimica Acta*, **544**, Article ID: 117352. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117352>
- [22] Wagner, C., Deppisch, R., Deneffle, B., *et al.* (2003) Expression Patterns of the Lipopolysaccharide Receptor CD14, and the FC γ ? Receptors CD16 and CD64 on Polymorphonuclear Neutrophils: Data from Patients with Severe Bacterial Infections and Lipopolysaccharide-Exposed Cells. *Shock*, **19**, 5-12. <https://doi.org/10.1097/00024382-200301000-00002>
- [23] Cong, S., Ma, T., Di, X., *et al.* (2021) Diagnostic Value of Neutrophil CD64, Procalcitonin, and Interleukin-6 in Sepsis: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 384. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06064-0>
- [24] Hashem, H.E., Abdel Halim, R.M., El Masry, S.A., *et al.* (2020) The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic, Prognostic, and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis. *International Journal of Microbiology*, **2020**, Article ID: 8814892. <https://doi.org/10.1155/2020/8814892>

-
- [25] Pham, H.M., Nguyen, D.L.M., Duong, M.C., *et al.* (2023) Neutrophil CD64—A Prognostic Marker of Sepsis in Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1251221. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1251221>
- [26] Wu, J., Zhan, X., Wang, S., *et al.* (2023) The Value of Plasma Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Sepsis in Southern China. *Inflammation Research*, **72**, 1829-1837. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01787-z>
- [27] 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**, Article No. 316. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>
- [28] Yoon, S.H., Kim, E.H., Kim, H.Y. and Ahn, J.G. (2019) Presepsin as a Diagnostic Marker of Sepsis in Children and Adolescents: A Systemic Review and Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 760. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4397-1>
- [29] Fujii, E., Fujino, K. and Eguchi, Y. (2019) An Evaluation of Clinical Inflammatory and Coagulation Markers in Patients with Sepsis: A Pilot Study. *Acute Medicine & Surgery*, **6**, 158-164. <https://doi.org/10.1002/ams2.397>
- [30] Aliu-Bejta, A., Atelj, A., Kurshumliu, M., *et al.* (2020) Presepsin Values as Markers of Severity of Sepsis. *International Journal of Infectious Diseases*, **95**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.057>
- [31] Lee, S., Song, J., Park, D.W., *et al.* (2022) Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin and Procalcitonin in Non-Infectious Organ Failure, Sepsis, and Septic Shock: A Prospective Observational Study according to the Sepsis-3 Definitions. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-07012-8>
- [32] Ruangsomboon, O., Panjaikaew, P., Monsomboon, A., *et al.* (2020) Diagnostic and Prognostic Utility of Presepsin for Sepsis in Very Elderly Patients in the Emergency Department. *Clinica Chimica Acta*, **510**, 723-732. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.014>