

ciency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(2): 176-183.

[18] Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease[J]. Liver Int, 2012, 32(5): 845-851.

[19] Trépo E, Ouziel R, Pradat P, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease[J]. J Hepatol, 2013, 59(2): 344-350.

[20] Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM. Vitamin D in systemic and Organ-Specific autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 45(2): 256-266.

[21] Gentile I, Scarano F, Celotti A, et al. Low vitamin D levels are associated with the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic HCV infection[J]. In Vivo, 2015, 29(3): 399-404.

[22] Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, et al. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(11): 1597-1603.

[23] Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, et al. Vitamin D supplementation modulates T Cell-Mediated immunity in humans; results from a randomized control trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 533-538.

[24] Hu XD, Jiang SL, Liu CH, et al. Preventive effects of 1, 25-(OH)₂VD₃ against ConA-induced mouse hepatitis through promoting vitamin D receptor gene expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(6): 703-708.

[25] Lange CM, Gouttenuire J, Duong FH, et al. Vitamin D receptor and Jak-STAT signaling crosstalk results in calcitriol-mediated increase of hepatocellular response to IFN-α[J]. J Immunol, 2014, 192(12): 6037-6044.

(收稿日期: 2016-02-24 修回日期: 2016-05-13)

• 综 述 •

乙型肝炎基因分型的研究进展*

张桂前¹, 高建梅¹, 孙 鹭¹综述, 段 勇^{2△}审校

(1. 云南省第一人民医院检验科, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院检验科, 昆明 650032)

关键词: 乙型肝炎; 基因分型; 乙型肝炎病毒

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 033 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2016)15-2136-04

乙型肝炎(简称乙肝)病毒(HBV)感染是严重的公共卫生问题,全球约 20 亿人感染过 HBV,其中 3.5 亿人成为了慢性 HBV 感染者^[1],约 15%~40% 的 HBV 感染者最终发展成为了肝硬化或肝癌^[2],全球每年约 100 万人死于乙肝所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌。HBV 的感染呈地方性流行,超过 75% 的 HBV 感染者分布于西太平洋地区和东南亚国家,乙肝表面抗原(HBsAg)携带率在西欧、北美仅 0.1%~0.9%,而在亚洲国家高达 5%~10%。中国累计有 7 亿人曾感染过 HBV,有 1.2 亿人成为了病毒携带者,每年约 60 万人死于 HBV 感染引起的相关疾病。HBV 感染的临床转归不仅与患者年龄和免疫力有关,而且也与病毒株的基因型密切相关,所以研究 HBV 基因型有重要的临床意义。通过 HBV 基因分型,可以了解基因型的地区分布特点以及在人群中的变异和进化趋势。

1 概 述

HBV 属于嗜肝病毒的一种,核酸为部分共价闭环状双链 DNA,其双链长度不同,与病毒 mRNA 互补全长的一条链为负链,而另一条为正链,长度不定,约为负链的 50%~100%。病毒基因组长度在 3 182~3 221 个核苷酸,含 4 个部分重叠的开放读码框(ORF),即前 S/S 区、前 C/C 区、P 区和 X 区。S-ORF 分为前 S1 区、前 S2 区和 S 区,各有其起始密码子

ATG,编码大、中、小 3 种包膜蛋白;C-ORF 分为前 C 区和 C 基因区,各自有起始密码 ATG,编码 HBeAg 及 HBcAg,这一区段最保守,是免疫攻击的靶表位所在;P-ORF 是最长的阅读框,与 C-ORF、S-ORF、X-ORF 重叠,编码病毒聚合酶;X-ORF 编码 HBx 蛋白,HBx 是一种多功能的反式调节因子,可反式激活增强子和启动子的转录功能。在病毒基因组上,不仅有编码蛋白的结构基因,还有调节元件,包括 4 个启动子、2 个增强子、糖皮质激素应答元件、负调节元件、CCAAT 元件等。由于 HBV 复制过程中需经过 RNA 中间体的逆转录,而该逆转录酶又缺乏校正功能,所以 HBV 具有高变异性,其突变率约为 (1.4~3.2)×10⁻⁵ 位点/年。因此,在生活环境和免疫压力下,HBV 不断变异从而形成了不同的准种、基因型和基因亚型。

2 乙型肝炎的基因分型和流行分布

由于全基因序列分析比较复杂,HBV 旧的分型原则可根据部分基因特别是 S 基因序列进行分型,因为 S 基因的序列相对其他序列而言异质性最小,也更加保守,从而根据 S 区基因序列的异质性≥4% 的标准代替全基因序列分型。但新近提出的分型原则认为必须要以全基因组序列作为分型依据,并纠正了一些错误分型。例如, Khedive 等^[3]对伊朗的 HBV 携带者 681 bp 的分离株进行分析,报告了 5 株亚型(D5 和 D8),这与

* 基金项目:云南省应用基础研究计划-昆医联合专项资助项目(2014FB094)。

△ 通讯作者, E-mail: duanyong7@139.com。

已知的地理分布不一致;以及 Shi 等^[4]对 B3 亚型的错误分型等。目前 HBV 有 8 个证实基因型(A 至 H)和 2 个暂定基因型(I 和 J)^[5]。其中,基因型 A 又进一步分为 A1~A7 亚型;B 型分为 B1~B9 亚型;C 型有 C1~C16 亚型;D 型有 D1~D8 亚型;基因型 F 只有 4 种亚型 F1~F4;其他基因型目前还未发现亚型存在。

基因型分布在不同的地区和不同的人种中。有关 HBV 基因型研究表明,B 和 C 基因型主要分布在亚洲,而欧洲最常见的基因型是 A 和 D 型^[6]。地中海、中东、中亚地区以 D 型为主,北美地区 C 型为主,其次是 A 和 B 型,H 型少量分布在美国中部。印度的基因型以 D 型为主,D 型是全球分布最广的基因型,E 型是西非的优势亚型,F 型是在南美洲和中美洲发现的。G 型是目前 HBV 基因分型中最少见的一个型,它是 2000 年时由来自美国和法国的标本中分离的。G 型导致感染通常是会有其他型的 HBV 存在,最常见的就是 G 型合并 A2 型,因为 A2 型能够增强 G 型病毒的复制^[7]。我国以 B 和 C 两种基因型为主,也有少量的 A 和 D 基因型和 B/C 基因型混合感染,其中北方以 C 型为多,南方以 B 型占优势,各省之间并不完全相同^[8]。越来越多的研究表明在不同的国家、地区 and 人群中流行的 HBV 存在基因型上的差异。见表 1。

表 1 HBV 基因型的地理分布表^[9-14]

基因型	基因亚型	流行区域
A	A1~A7	非洲、欧洲、美国、西非、中非
B	B1~B9	东南亚、印度尼西亚、越南、法国、菲律宾、加拿大北部、阿拉斯加、丹麦
C	C1~C16	东南亚、远东地区、波利尼西亚、澳大利亚、菲律宾、印尼
D	D1~D9	中东地区、印度、日本、阿拉斯加、南非、索马里、大洋洲
E		仅分布于非洲西部
F	F1~F4	发现于中南美洲,是美国土著人优势基因型
G		法国、美国、墨西哥
H		少量分布在美国中部
I		南亚地区
J		琉球群岛

3 HBV 基因分型的方法

至今 HBV 基因分型的检测方法主要包括以下 10 种^[15-17]:

3.1 全基因测序法 全基因测序法是 PCR 扩增 HBV 全基因 DNA,扩增产物经胶回收后进行测序并做种系进化统计,分析不同病毒株之间的亲缘关系,得出各病毒株的亚型,该方法是分析和确定基因型的最准确方法,也是 HBV 基因分型的金标准。但耗时、费用高,不适用于大规模流行基因病学调查。

3.2 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP) 基因分型法 PCR-RFLP 基因分型法是先待测的靶 DNA 片段进行扩增,再用限制性核酸内切酶对扩增产物进行酶切,不同基因型的序列产生的限制性片段数目和长度不同,最后经电泳分析靶 DNA 片段而分型。此法不需杂交和测序,是一种有效、简便的分型方法,适用于流行病学调查研究。缺点是:酶切位点易受基因变异的影响,且混合感染或酶切不完全时,会出现复杂条带,影响结果判断。

3.3 单克隆抗体酶联免疫吸附试验(ELISA)分型法 单克隆抗体 ELISA 分型法是根据 HBV 前 S2 区的特异性表位设计特异的单克隆抗体,并用辣根过氧化物酶进行标志,一般采用双抗体夹心法分析联合检测,可以得到各待测标本的表位组合,这些表位与基因型存在对应关系,根据单克隆抗体表位鉴定出不同的基因型。该方法操作简便,可用于大样本的检测。但对一些混合型感染和 HBsAg 低水平表达的标本可能无法鉴别。

3.4 型特异性引物-PCR 分型法 型特异性引物-PCR 分型法是对 HBV 各型别全序列或某目标序列(S 区)进行比对分析,找出每种基因型的独特序列,设计相应的引物进行两次或一次 PCR 扩增,经过扩增后得到不同长度的相应基因产物,通过琼脂糖凝胶电泳分析确定不同的基因型。该方法简化了操作步骤,特异性较高,是目前应用比较多的一种适合大样本研究的方法,不足是存在非特异性扩增。

3.5 PCR 微板核酸杂交-ELISA 法 PCR 微板核酸杂交-ELISA 法是将基因扩增、核酸分子杂交和酶联免疫显色 3 种技术融为一体,发挥了核酸分子杂交技术特异性高、PCR 检测技术灵敏度高和酶联显色检测方便的优点。首先将待测核酸进行 PCR 扩增,将扩增产物加入预先包被 HBV 通用探针的微孔板,再加入 HBV 各基因型显色探针,进行微板核酸杂交,然后通过酶联免疫显色判断结果。该方法耗时短、特异性强、且准确可靠,可用于大规模的 HBV 分型检测。

3.6 线性探针分析(LiPA)基因分型法 LiPA 基因分型法遵循反向杂交的原理,根据待测序列设计各型特异性线性探针并固化在支持物上,对待测标本特定序列进行 PCR 扩增,然后将扩增产物与固相探针反向杂交,经显色反应得出结果。该法最大优点是可鉴别用直接测序不能区分的混合型感染。

3.7 实时定量 PCR-溶解曲线分析 实时定量 PCR-溶解曲线分析是将传统 PCR 检测模式中的 PCR 扩增和检测相结合,并用溶解曲线分析确定基因型,不同的基因型其目标序列与探针结合时 GC 含量间的互补性差异导致不同的熔解温度(TM)。该方法快速准确,灵敏度高,可鉴别混合型感染。

3.8 限制性片段质谱多态性(RFMP) RFMP 以限制性内切酶切割 PCR 产物,产生型特异性寡核苷酸片段,产生片段的分子量用质谱进行分析。该方法检测限 100 copy/mL,灵敏度较高,可以检测突变型和野生型标本,但仪器体积庞大,价格昂贵。

3.9 多重 PCR 多重 PCR 是在同一 PCR 反应体系里加入 2 对以上引物,同时扩增出多个核酸片段,扩增产物经琼脂糖凝胶电泳分析确定其基因型。其经济、快速,可用于大规模研究,可检测混合基因型,但单核苷酸多态性(SNP)酶切位点可影响到方法的灵敏度。

3.10 PCR-侵入法 PCR-侵入法能检测不同的基因型和亚型,先用多重 PCR 扩增 S 序列,然后经过 2 个侵入反应,第 1 个侵入反应是将扩增产物与型特异的寡核苷酸初级探针(P1 或 P2)结合,根据基因型对 P1 或 P2 的 5'端进行切割,导致 5'翼片的释放,在第 2 个反应中,切割下来的 5'翼片能和其通用的 FRET 盒结合,导致其切割并释放特异性荧光,产生的荧光信号与 HBV 基因型相对应。该方法有极高的灵敏度,可检测混合基因型,同样 SNP 酶切位点可影响到方法的灵敏度。

4 乙肝基因型的致病性和治疗反应

研究资料显示,不同基因型/亚型其临床表现不同。日本

一项包括 585 例慢性乙肝患者的研究表明,基因型 B 较 C 型进展至肝硬化更缓慢,更早发生 HBeAg 血清转换和有更少的炎症活动^[18];基因型 C 和 D 引起的肝脏疾病比基因型 A 和 B 更严重,转化成肝癌的可能性更大。与基因型 B 相比,基因型 C 患者 HBeAg 阳性和 HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、肝脏病理的炎症和纤维化程度均较高;基因型 C 患者 HBeAg 更易在年龄偏大时发生血清转换延迟,对干扰素的应答率也较低。顾锡炳等^[19]的研究认为 C 基因型感染者非特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)比 B 基因型感染者高,非特异性细胞免疫清除 HBV 的作用相对较弱,在清除 HBV 的过程中可起肝细胞损伤。这可能是导致 C 基因型 HBV DNA 水平、HBeAg 阳性率、肝功能损害高于 B 基因型感染者的原因。美国的研究报道了 CHB 患者中 D 基因型更容易导致肝炎的发作,而瑞士的研究显示 A 基因型较 D 型更容易慢性化。35 岁前 B 基因型 HBV 易形成肝细胞癌(HCC),而 50 岁以后 C 型 HBV 感染者比 B 基因型更易形成 HCC。在所有年龄段内,混合型的病毒载量和 HBeAg 阳性率最高,提示混合型的 HBV 感染者较单个基因型感染者更容易形成 HCC^[20]。一般患者都会合并感染多于 2 个不同基因型的 HBV,例如在亚洲的 B 和 C 基因型的合并感染,G 基因型引发的慢性感染需要 A 基因型或 H 基因型的存在等。

不同基因型的 HBV 感染者对抗病毒治疗的反应也存在差异。一项台湾的研究报道指出,干扰素治疗后,B 基因型的 HBeAg 血清转换率为 41%,而同组中 C 基因型的转换率仅为 15%^[21],且基因型 A 和 B 对干扰素为基础的治疗比基因型 C 和 D 有更好的反应。B 基因型感染的预后一般较好,B 基因型 HBeAg 阳性的 CHB 患者对 IFN- α 治疗的应答率高于 C 基因型,A 基因型患者高于 D 基因型。研究显示 B 型 CHB 患者经拉米夫定治疗后 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清转换率及 ALT 复发率均显著高于 B+C 及 C 基因型 CHB 患者,这可能与 C 基因型预后不良有关^[22]。B1 基因亚型的患者比 B2 基因亚型具有更高的 HBeAg 阳性率及拉米夫定耐药的发生率。也有研究表明:C2 基因亚型比 B2 基因亚型更易发生拉米夫定耐药,在 CHB 患者中更明显。目前有感染 B2 基因亚型的 HCC 患者术后易复发的报道^[23],提示基因型不仅与 HCC 的发生有密切关系,同时也影响着肿瘤的复发和转移。当然,有些基因型的临床结果和治疗反应等仍存在争议,如基因型 D^[24]等,为此还需要做进一步的研究。

5 小 结

全球化和移民人口的增大加快了病毒株之间的分布和重组,如基因型 A/D、A/E、C/D、G/C、D/F、A/F 等的重组,由于重组导致基因片段在不同的病毒株之间的移动是导致 HBV 多样性的原因^[25],而移民是全球性 HBV 分布的混杂因素,大量的移民改变了 HBV 基因型的分布,导致了越来越多异国株的出现^[26-27]。目前 HBV 基因分类方法尚不完善,本领域的专家开始关心那些新发现的亚型的分类是否准确。Pourkarim 等^[28]认为分型时应该系统地对病毒基因组进行分析,而不是仅仅对部分序列进行分析。Mahmoud 等提出了新术语“recombino-亚型”和“immigro-亚型”;Pourkarim 也同时认为,对于重组株没必要给予特定的分型,只需归于重组亚型就好。HBV 基因型的分类存在很多复杂因素,对此还需要做更多的研究。

参考文献

- [1] Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2009, 373(9663): 582-592.
- [2] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2): 335-352.
- [3] Khedive A, Norouzi M, Ramezani F, et al. Hepatitis B virus surface protein mutations clustered mainly in CTL immune epitopes in chronic carriers: results of an Iranian nationwide study[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(7): 494-501.
- [4] Shi W, Zhu C, Zheng W, et al. Subgenotype reclassification of genotype B hepatitis B virus[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 116-119.
- [5] Yousif M, Kramvis A. Genotype D of hepatitis B virus and its subgenotypes: An update[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(4): 355-364.
- [6] Lazarevic I, Cupic M, Delic D, et al. Distribution of HBV genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes among chronically infected patients in Serbia[J]. *Arch Virol*, 2007, 152(11): 2017-2025.
- [7] Zaijier HL, Boot HJ, Van Swieten P, et al. HBsAg-negative mono-infection with hepatitis B virus genotype G[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(11): 815-819.
- [8] Zeng G, Wang Z, Wen S, et al. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China[J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(6): 609-617.
- [9] Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(1): 14-30.
- [10] Sharma S, Sharma B, Singla B, et al. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 794-802.
- [11] Kim BJ. Hepatitis B virus mutations related to liver disease progression of Korean patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(2): 460-467.
- [12] Thedja MD, Muljono DH, Nurainy N, et al. Ethnogeographical structure of hepatitis B virus genotype distribution in Indonesia and discovery of a new subgenotype, B9[J]. *Arch Virol*, 2011, 156(5): 855-868.
- [13] Shi W, Zhang Z, Ling C, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections[J]. *Infect Genet Evol*, 2013, 16: 355-361.
- [14] Alvarado-Mora MV, Pinho JR. Distribution of HBV genotypes in Latin America[J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(3 Pt B): 459-465.
- [15] Malmström S, Berglin-Enquist I, Lindh M. Novel method for genotyping hepatitis B virus on the basis of TaqMan

real-time PCR[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1105-1111.

[16] 邹淑慧,应颖,周艳,等. 基于基因序列的乙型肝炎病毒基因分型方法的比较[J]. 南昌大学学报(理科版), 2013, 37(2): 179-184.

[17] Guirgis BS, Abbas RO, Azzazy HM. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(11): e941-e953.

[18] Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease[J]. Hepatology, 2003, 37(1): 19-26.

[19] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等. 乙型肝炎病毒 B、C 基因型引起的慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫比较[J]. 中国科学(生命科学), 2010, 40(5): 428-432.

[20] Toan NL, Song le H, Kremsner PG, et al. Impact of the hepatitis B virus genotype and genotype mixtures on the course of liver disease in Vietnam[J]. Hepatology, 2006, 43(6): 1375-1384.

[21] Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 998-1002.

[22] 方军伟,顾美芬. 拉米夫定治疗 B、B+C、C 基因型慢性病毒性乙型肝炎患者的临床疗效观察[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(6): 532-533.

[23] Yin J, Zhang H, Li C, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma: compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(9): 1685-1691.

[24] Karimi A, Moezzi M, Imani R. Sequence-based genotyping of hepatitis B virus in general population[J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 165-168.

[25] Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance[J]. World J Hepatol, 2015, 7(3): 289-303.

[26] Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, et al. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from central Europe [J]. Pol J Microbiol, 2015, 64(1): 15-21.

[27] Coppola N, Alessio L, Pisaturo M, et al. Hepatitis B virus infection in immigrant populations[J]. World J Hepatol, 2015, 7(30): 2955-2961.

[28] Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaei S, Kurbanov F, et al. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/ subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23): 7152-7168.

(收稿日期:2016-01-29 修回日期:2016-05-06)

• 综 述 •

儿童脓毒症实验室检查的若干进展*

肖 婷 综述, 吴定昌[△] 审校

(福建省龙岩市第一医院/福建医科大学附属龙岩第一医院检验科 364000)

关键词: 脓毒症; 儿童; 实验室检查
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 034 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2016)15-2139-03

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是儿科常见的危重病,系由于儿童期细菌等侵入血液循环并在其中生长繁殖产生毒素引起的全身性感染。各种不同的儿童基础病引起的脓毒症临床表现呈非特异性、且发病年龄小,具有发病率逐年上升和致死高等特点^[1],可进一步发展为严重脓毒症、脓毒性休克,是当今儿科危重病医学所面临的棘手问题。据统计,在国外儿科重症监护病房,儿童 SIRS 的发病率为 82%(其中脓毒症的发病率为 23%),严重脓毒症患儿的病死率高达 10.3%。每年有 600 万新生儿和儿童死于脓毒症。由于儿童(特别是新生儿)免疫功能尚未发育成熟、临床抗生素的滥用等等,仅借助“SIRS 诊断标准”两项同时伴有明确感染诊断患儿易出现误诊和漏诊。早年临床对儿童危急重症的病情评估已经进行了较为广泛而深入的研究,使用了一系列的评估

系统。针对儿童脓毒症的评分系统研究也有报告,Elebute 等就提出了脓毒症评分等级, Bumgartner 提出了脓毒症休克评分模型,但这些评分系统均因样本量太小、指标检测技术未普及等问题而未推广应用^[2-3]。因此,人们在努力探索寻找脓毒症的实验室指标,目前用于诊断儿童脓毒症的实验室理想标志物并不多,主要包括降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、血培养、sCD14-ST、血常规等。在此,笔者对儿童脓毒症的实验室诊断标志物近年来的进展做以下综述。

1 CRP

CRP 在健康人群血清含量极低,是最经典的炎症生物标志物,为急性时相反应蛋白。1930 年被提出,是最早应用于感染诊断的生物标志物之一,目前作为一种相对非特异性的炎症标志物已经被广泛应用。主要由肝细胞在白细胞介素(IL)-1、

* 基金项目:福建省卫生厅青年科研资助课题(2013-2-149)。
[△] 通讯作者, E-mail: 2658720712@qq. com。