

• 论 著 •

血清 miR-182、SP-D 水平与脓毒症患者预后的关系*

吴梅秋¹, 邱名耀², 王海曼¹, 黎晓虹¹

海南医学院第一附属医院: 1. 创伤 ICU; 2. 急诊科, 海南海口 570102

摘要:目的 探讨血清微小 RNA-182(miR-182)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)水平与脓毒症患者预后的关系。**方法** 选取该院收治的脓毒症患者 120 例为脓毒症组,脓毒症组患者又根据 28 d 时的预后情况分为死亡组 26 例,存活组 94 例。另选取非脓毒症引起的全身炎症反应综合征(SIRS)患者 120 例为 SIRS 组及健康体检者 120 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测受试者 miR-182 水平,采用酶联免疫吸附试验检测受试者 SP-D 水平。**结果** 与对照组比较,SIRS 组、脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 SIRS 组比较,脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组急性生理与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分、血清降钙素原(PCT)、miR-182、SP-D 水平均明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脓毒症患者血清 miR-182、SP-D、PCT 水平与 APACHE II 评分均呈正相关($P<0.05$)。miR-182 低表达组的 28 d 累积生存率明显高于 miR-182 高表达组,SP-D 低表达组的 28 d 累积生存率明显高于 SP-D 高表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-182、SP-D、APACHE II 评分、PCT 水平升高是脓毒症患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 miR-182、SP-D 水平升高是脓毒症患者死亡的独立危险因素,可为患者预后评估提供参考。

关键词: 脓毒症; 微小 RNA-182; 肺表面活性蛋白 D; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.007 **中图法分类号:**R459.7

文章编号:1673-4130(2021)12-1436-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum miR-182, SP-D levels and the prognosis of patients with sepsis*

WU Meiqiu¹, QIU Mingyao², WANG Haiman¹, LI Xiaohong¹

1. Department of Trauma ICU; 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum microRNA-182 (miR-182), pulmonary surfactant protein D (SP-D) and the prognosis of patients with sepsis. **Methods** A total of 120 patients with sepsis in the hospital were selected as sepsis group. According to the prognosis at 28 day, the patients in sepsis group were divided into death group (26 cases) and survival group (94 cases). In addition, 120 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) not caused by sepsis were selected as SIRS group and 120 healthy people took physical examination as control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the level of miR-182 in subjects, and the level of SP-D in subjects was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with control group, the levels of serum miR-182 and SP-D in SIRS group and sepsis group were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with SIRS group, the levels of serum miR-182 and SP-D in sepsis group were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, serum procalcitonin (PCT), miR-182 and SP-D levels in death group were significantly higher than those in survival group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum miR-182, SP-D, PCT levels in patients with sepsis were positively correlated with APACHE II score ($P<0.05$). The 28 day cumulative survival rate of miR-182 low expression group was significantly higher than that of miR-182 high expression group, and the 28 day cumulative survival rate of SP-D low expression group was significantly higher than that of SP-D high expression group, and the difference was

* 基金项目: 海南省卫生和计划生育委员会行业科研项目(18A200064)。

作者简介: 吴梅秋, 女, 主治医师, 主要从事脓毒症诊治研究。

本文引用格式: 吴梅秋, 邱名耀, 王海曼, 等. 血清 miR-182、SP-D 水平与脓毒症患者预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12):

statistically significant ($P<0.05$). MiR-182, SP-D, APACHE II score and PCT level increased were the independent risk factors of death in patients with sepsis ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum miR-182 and SP-D levels are independent risk factors of death in patients with sepsis, which can provide a reference for the prognosis evaluation of patients.

Key words: sepsis; microRNA-182; pulmonary surfactant protein D; prognosis

脓毒症是严重感染、创伤、休克、大手术后常见的并发症及患者死亡原因之一,是由各种致病微生物感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),可进一步导致多器官功能衰竭,其中肺是最易发生感染的器官^[1-2]。近年来,脓毒症发病率及病死率呈逐年上升趋势,已对人类健康造成严重威胁。既往研究多以白细胞计数及其分类、C 反应蛋白等指标来评估脓毒症患者的预后,但上述指标特异度较低^[3-4]。因此,积极探索与脓毒症预后有关的分子生物学指标,制订完善的预后评价系统,将有利于防止脓症患者病情恶化并改善其预后。微小 RNA(miRNA)是一类高度保守的内源性非编码核苷酸,在细胞生长、发育、分化中发挥重要的调节作用^[5]。miRNA-182 是 miRNA 家族的一员,定位于人 7 号染色体(7p32.2),与肿瘤发生发展、炎症反应有关^[6]。肺表面活性蛋白 D(SP-D)属于 C 型凝集素超家族成员,参与病原体的清除及免疫反应、炎症反应和过敏反应的调节,与肺部疾病有关^[7]。目前,有关血清 miR-182、SP-D 在脓症患者中的表达情况及与预后关系的研究较少,本研究对此进行了相关探讨,以期临床诊治工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2020 年 5 月本院创伤 ICU 收治的脓症患者 120 例作为脓毒症组,其中男 59 例,女 61 例;年龄 40~83 岁,平均(62.18±10.52)岁。根据脓症患者 28 d 时的预后情况又将其分为死亡组 26 例,存活组 94 例。另选取同期非脓毒症引起的 SIRS 患者 120 例作为 SIRS 组,其中男 60 例,女 60 例;年龄 40~83 岁,平均(62.55±10.19)岁。选取同期健康体检者 120 例作为对照组,其中男 63 例,女 57 例;年龄 41~83 岁,平均(62.27±10.26)岁。脓毒症组、SIRS 组与对照组性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)脓毒症组患者均符合脓毒症相关诊断标准^[8],即存在感染、序贯器官衰竭评分(SOFA)^[9]≥2 分;(2)SIRS 组患者符合 SIRS 相关诊断标准^[10],即体温>38℃或<36℃,心率>90 次/分,呼吸频率>20 次/分或二氧化碳分压(PaCO₂)<4.6

kPa,白细胞计数>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L;(3)临床资料完整者。排除标准:(1)近期使用免疫抑制剂治疗的患者;(2)不愿意配合本研究的患者。本研究获得本院医学伦理委员会批准后实施,所有受试对象及其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 SP-D 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号 SEA480Hu-1)购自上海恒斐生物科技有限公司;Trizol 试剂(货号 MN562J2)、反转录试剂盒(货号 J6547M)、SYBR Premix Ex Taq 荧光定量 PCR 试剂盒(货号 N5643MJ)购自美国 Sigma 公司;miR-182 及内参 U6 引物由生工生物工程(上海)有限公司合成;荧光定量 PCR 分析仪(型号 QuantGene 9600)购自杭州博日科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集脓毒症组患者的临床资料,包括性别、年龄、感染部位、降钙素原(PCT)水平。采用急性生理与慢性健康状况 II(APACHE II)评分对脓毒症组患者入院时疾病严重程度进行评分,以急性生理评分、年龄评分、慢性健康评分 3 项指标为评分依据,最高分为 71 分,分数越高,病情越严重^[11]。

1.3.2 标本采集 收集所有患者入院后 24 h 内及体检者体检当日空腹肘静脉血 5 mL,静置 25~30 min,室温条件下以 4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,于-80℃冰箱中保存,备用。

1.3.3 血清 SP-D 水平检测 从-80℃冰箱中取出血清标本,解冻,采用 ELISA 检测血清 SP-D 水平,操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 血清 miR-182 水平检测 从-80℃冰箱中取出血清标本,按照试剂盒说明书提取总 RNA,参照反转录试剂盒说明书将 RNA 反转录为 cDNA。参照荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行实时荧光定量 PCR 反应,所用引物序列见表 1。反应体系为 20 μL:SYBR Premix Ex Taq 10 μL, cDNA 1 μL, H₂O 8 μL,上下游引物各 0.5 μL。反应步骤:95℃预处理 20 s,95℃ 10 s,60℃ 20 s,72℃ 10 s,共 40 个循环。以 U6 作为内参基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-182 相对表达水平。

表 1 引物序列

基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
miR-182	TGACAAAGGCAGGAGGTA	ATCTCTGGGTGCTGGTGAAGG
U6	AAGGTGAAGGTCGGAGTCAAC	GGGGTCATTGATGGCAACAATA

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、SIRS 组、脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平比较 与对照组比较,SIRS 组、脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平均明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与 SIRS 组比较,脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平均明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 存活组与死亡组临床资料比较 存活组与死亡组性别、年龄、感染部位比较,差异无统计学意义 ($P >$

0.05);死亡组 APACHE II 评分、血清 PCT 水平均明显高于存活组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 存活组与死亡组血清 miR-182、SP-D 水平比较 与存活组比较,死亡组血清 miR-182、SP-D 水平均明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 对照组、SIRS 组、脓毒症组血清 miR-182、SP-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-182	SP-D(ng/mL)
对照组	120	1.01±0.23	98.31±39.96
SIRS 组	120	2.15±0.70 [*]	125.53±45.10 [*]
脓毒症组	120	3.96±1.28 ^{*#}	172.53±56.21 ^{*#}
<i>F</i>		365.237	74.740
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 SIRS 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 存活组与死亡组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	感染部位(<i>n</i>)				APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	PCT ($\bar{x} \pm s$,μg/L)
				肺部	腹腔	泌尿系统	颅内		
存活组	94	44/50	62.33±10.68	28	38	22	6	12.18±3.86	3.50±1.15
死亡组	26	15/11	62.03±10.36	3	0	5	18	17.35±5.19	6.72±2.21
<i>t</i> / χ^2		0.579	0.298			31.083		8.756	10.083
<i>P</i>		0.447	0.766			0.066		<0.001	<0.001

表 4 存活组与死亡组血清 miR-182、SP-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-182	SP-D(ng/mL)
存活组	94	3.61±1.20	155.68±53.27
死亡组	26	4.23±1.26	189.37±59.16
<i>t</i>		2.307	2.786
<i>P</i>		0.023	0.006

2.4 脓毒症患者血清 miR-182、SP-D、PCT 水平与 APACHE II 评分的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,脓毒症患者血清 miR-182、SP-D、PCT 水平与 APACHE II 评分均呈正相关 ($r = 0.623、0.597、0.433, P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 miR-182、SP-D、PCT 水平与 APACHE II 评分的相关性

指标	APACHE II 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-182	0.623	0.006
SP-D	0.597	0.010
PCT	0.433	0.001

2.5 血清 miR-182、SP-D 水平与脓毒症患者 28 d 短期生存率的关系 根据 miR-182、SP-D 水平均值

(3.96、172.53 ng/mL)将脓毒症患者分为 miR-182 高表达组(58 例)与 miR-182 低表达组(62 例),SP-D 高表达组(60 例)与 SP-D 低表达组(60 例)。miR-182 高表达组与 SP-D 高表达组的 28 d 累积生存率分别为 65.52%(38/58)、70.00%(42/60);miR-182 低表达组与 SP-D 低表达组的 28 d 累积生存率分别为 90.32%(56/62)、86.67%(52/60)。miR-182 低表达组的 28 d 累积生存率明显高于 miR-182 高表达组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.742, P = 0.001$);SP-D 低表达组的 28 d 累积生存率明显高于 SP-D 高表达组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.447, P = 0.020$)。Kaplan-Meier 生存曲线见图 1、2。

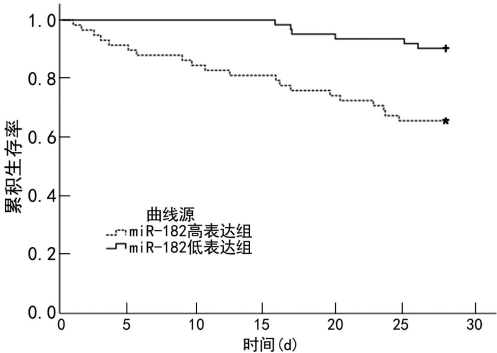


图 1 miR-182 高、低表达组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.6 脓毒症患者死亡的危险因素分析 以脓毒症患者是否死亡为因变量,以血清 miR-182、SP-D、APACHE II 评分、PCT 水平为自变量进行多因素 Lo-

gistic 回归分析,结果显示,miR-182、SP-D、APACHE II 评分、PCT 水平升高是脓毒症患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 6 脓毒症患者死亡的危险因素分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
miR-182	0.282	0.092	9.457	0.002	1.326	1.108~1.589
SP-D	0.191	0.079	5.872	0.015	3.211	2.037~8.414
APACHE II 评分	0.169	0.077	4.859	0.027	1.185	1.019~1.378
PCT	1.302	0.102	63.030	<0.001	3.678	3.012~4.492

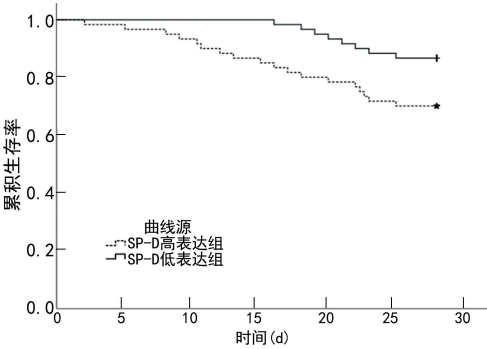


图 2 SP-D 高、低表达组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

脓毒症作为一种 SIRS,由感染引起,是 ICU 常见的危重症,极易引发多器官功能衰竭,若不及时诊断、治疗,其病死率可高达 80%^[12]。因此,积极探寻分子生物学指标,及早评估脓毒症预后并及时采取相应措施,对降低脓毒症患者的死亡风险,改善患者预后有重大意义。

miRNA 是一类非编码短链 RNA,长度为 18~25 个核苷酸,可以调节细胞早期发育,参与组织细胞分化与成熟,调控基因表达^[13]。研究证实,miRNA 可通过影响多种靶基因的表达及生物合成来调控炎症反应的发生^[14]。miR-182 的表达水平受基因转录和 miRNA 加工等调控,与免疫炎症反应关系密切。既往研究显示,脓毒症大鼠血清 miR-182 水平明显高于健康大鼠^[15]。也有研究发现,与健康对照组比较,早期脓毒症患者血清 miR-182 水平明显升高,可作为早期脓毒症的诊断标志物^[16]。本研究结果显示,脓毒症组血清 miR-182 水平明显高于对照组和 SIRS 组,死亡组血清 miR-182 水平明显高于存活组,提示血清 miR-182 高表达可能与脓毒症的发生、发展及预后关系密切,原因可能是脓毒症发生、发展过程中存在着明显的免疫功能紊乱,Toll 样受体(TLR)信号通路是发挥抗炎及修复作用的重要调节通路,涉及多种炎症因子,而 miR-182 是 TLR 信号通路的调控因子,其与白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的产生有关^[17]。SP-D 属于肺表面活性物质,能降低肺表面

张力,维持肺泡腔内肺表面活性物质磷脂的正常结构及功能,促进免疫系统对病原菌的清除,进一步抑制炎症因子的释放及淋巴细胞的增生^[18]。当肺部受到感染后,肺血管内皮细胞抗凝血酶-2 的完整性受损,肺血管通透性增加,促使肺泡中的 SP-D 向血管内渗透,进入血液循环,使血清中 SP-D 水平升高^[19]。因此,血清 SP-D 水平变化可用于判断脓毒症患者病情变化及指导临床治疗。周江等^[20]研究发现,与健康对照组比较,脓毒症组血清 SP-D 水平明显升高,且 SP-D 水平对脓毒症所致靶器官损伤的病情评估有一定指导意义。本研究结果显示,脓毒症组血清 SP-D 水平明显高于 SIRS 组及对照组,死亡组血清 SP-D 水平明显高于存活组,提示血清 SP-D 高表达可能与脓毒症发生、发展及预后关系密切,原因可能是脓毒症患者极易出现肺损伤,使肺血管通透性增加,促使肺泡中的 SP-D 向血管内渗透,进入血液循环,从而使血清 SP-D 水平异常升高。APACHE II 评分是根据患者年龄和既往健康状况对生命体征进行的评分,能够反映疾病严重程度^[21]。PCT 与细菌感染有关,对炎症反应有较高的敏感性及特异性^[22]。本研究中,死亡组 APACHE II 评分、PCT 水平明显高于存活组,提示 APACHE II 评分及 PCT 水平与脓毒症患者的预后有关。Pearson 相关分析结果显示,死亡组血清 miR-182、SP-D、PCT 水平与 APACHE II 评分均呈正相关,提示 miR-182、SP-D、PCT 也可用于反映脓毒症患者的病情严重程度。

对脓毒症患者 28 d 短期预后进行评价,对死亡的高危患者进行甄别,并早期给予适当干预,能够减缓或逆转病情恶化、减少病死率。宋中海等^[23]研究显示,血清 PCT、中性粒细胞 CD64 百分比等指标联合应用可评价脓毒症患者 28 d 病情转归情况,对于制订最佳治疗方案,改善患者预后有重要意义。本研究中,miR-182 低表达组 28 d 累积生存率明显高于 miR-182 高表达组,SP-D 低表达组 28 d 累积生存率明显高于 SP-D 高表达组;且进一步分析发现,miR-182、SP-D、APACHE II 评分、PCT 水平升高均是脓毒症患者死亡的独立危险因素。说明监测血清 miR-

182、SP-D、PCT 水平并及时进行 APACHE II 评分对临床评估脓毒症患者的预后具有重要意义,APACHE II 评分、miR-182、SP-D、PCT 水平升高的脓毒症患者短期死亡风险较大,对该部分患者在治疗中应予以重点关注。

综上所述,脓毒症患者血清 miR-182、SP-D 水平异常升高,是患者死亡的独立危险因素,可为脓毒症患者临床预后评估提供一定参考。

参考文献

- [1] YAMAKAWA K, MURAO S, AIHARA M. Recombinant human soluble thrombomodulin in Sepsis-induced coagulopathy: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(1): 56-65.
- [2] WEI S, GONZALEZ R E, CHANG R, et al. Elevated syndecan-1 after trauma and risk of sepsis: a secondary analysis of patients from the pragmatic, randomized optimal platelet and plasma ratios (PROPPR) trial[J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 227(6): 587-595.
- [3] 任玮, 吴森, 魏捷, 等. 肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数在脓毒症早期的临床对比初探[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(15): 1853-1856.
- [4] ZHANG F. Efficacy of cefotaxime combined with gamma globulins on C-reactive protein and procalcitonin in neonatal sepsis[J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(2): 172-176.
- [5] HIRSCHBERGER S, HUBNER M, STRAUB G, et al. Identification of suitable controls for miRNA quantification in T-cells and whole blood cells in sepsis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 801-810.
- [6] LI Z, ZHANG L, LIU Z, et al. miRNA-182 regulated MTSS1 inhibits proliferation and invasion in Glioma Cells[J]. *J Cancer*, 2020, 11(19): 5840-5851.
- [7] LIU J, YAO J, ZHANG L D, et al. Surfactant protein D (SP-D) gene polymorphism rs721917 is an independent predictor of acute kidney injury development in sepsis patients: a prospective cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(6): 546-553.
- [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): 801-810.
- [9] 林海煊. miR-15b、miR-210 和 miR-486 作为老年脓毒症诊断和判断预后标记物评估[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [10] BONE R C, BALK R A, CERRA F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [11] WANG X, SHI N, SHI H, et al. Correlations of acute cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer bleeding with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score, endothelin (ET), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and blood lipids[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(38): 9120-9126.
- [12] SWEENEY T E, PERUMAL T M, HENAO R, et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 694-698.
- [13] WANG G, ZHENG X, ZHENG Y, et al. Construction and analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveals functional genes in heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 994-1003.
- [14] YANG X, PANG Y Y, HE R Q, et al. Diagnostic value of strand-specific miRNA-101-3p and miRNA-101-5p for hepatocellular carcinoma and a bioinformatic analysis of their possible mechanism of action[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(1): 64-84.
- [15] NIELSEN B S, HOLMSTROM K. Combined microRNA in situ hybridization and immunohistochemical detection of protein markers[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 986(42): 353-365.
- [16] WANG S, XU M F, SUN Z A, et al. LINC01018 confers a novel tumor suppressor role in hepatocellular carcinoma through sponging microRNA-182-5p[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(2): G116-G126.
- [17] WANG J, XU Z M, CHEN X F, et al. MicroRNA-182-5p attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting Toll-like receptor 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 677-684.
- [18] 苏海燕, 姜哈丹, 吕芳芳, 等. 血清 CC16 及 SP-D 与重度肺炎儿童病情程度的关系研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(12): 1592-1594.
- [19] EBATA S, YOSHIZAKI A, FUKASAWA T, et al. Rapid decrease of serum surfactant protein-D levels predicts the reactivity of rituximab therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *J Dermatol*, 2020, 47(7): 796-800.
- [20] 周江, 秦康, 李子博, 等. SP-D、vWF、IL-8 联合检测应用于脓毒症所致靶器官损伤患者的预后评估[J]. *河北医药*, 2018, 40(24): 3729-3732.
- [21] 高宁, 汤玲. 重症肺炎患者预后和 APACHE II 评分及降钙素原水平变化的监测分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(10): 749-751.
- [22] 赵梦雅, 段美丽. 血乳酸和乳酸清除率与降钙素原联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的临床意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 449-453.
- [23] 宋中海, 高辉, 卢纯, 等. 血清降钙素原联合 T 淋巴细胞亚群及中性粒细胞 CD64 对脓毒症病情程度与预后的评估价值[J]. *临床荟萃*, 2018, 33(7): 568-574.