

• 论 著 •

血清 IL-35、PCSK9、miR-155 联合检测对脓毒症继发
多器官功能障碍综合征的预测价值*张梅香, 左志刚, 刘秀娟[△]

秦皇岛市第一医院重症医学科, 河北秦皇岛 066000

摘要:目的 探讨血清白细胞介素(IL)-35、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)、微小核糖核酸-155(miR-155)联合检测对脓毒症继发多器官功能障碍综合征(MODS)的预测价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月该院收治的脓毒症患者 170 例,根据 28 d 内是否继发 MODS 分为 MODS 组与无 MODS 组,比较两组临床资料及血清 IL-35、PCSK9、miR-155,采用 Pearson 法及偏相关系数分析血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与脓毒症病情程度及 MODS 发生风险的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 IL-35、PCSK9、miR-155 单独及联合检测对 MODS 的预测价值。另选取 2023 年 7 月至 2024 年 7 月该院脓毒症患者 83 例作为外部验证数据集进行外部验证。结果 MODS 组年龄、糖尿病者占比、快速序贯器官功能评估量表(qSOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评估量表 II(APACHE II)评分及血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平高于无 MODS 组($P<0.05$);Pearson 法分析显示,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与 qSOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$);偏相关系数分析显示,排除其他因素干扰后,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 仍与 MODS 发生风险显著相关($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 联合预测 MODS 的曲线下面积(AUC)为 0.907,大于各指标单独预测的 AUC,且外部验证 ROC 曲线分析显示,三者联合预测的 AUC 为 0.914。结论 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 表达与脓毒症继发 MODS 风险显著相关,联合检测对继发 MODS 具有一定预测价值,可作为临床预测 MODS 的辅助指标,从而指导临床防治。

关键词:白细胞介素-35; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 微小核糖核酸-155; 脓毒症; 多器官功能障碍综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.010

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)18-2231-06

文献标志码:A

Predictive value of combined detection of serum IL-35, PCSK9, and miR-155 for
sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome*ZHANG Meixiang, ZUO Zhigang, LIU Xiujuan[△]Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Qinhuangdao,
Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of combined detection of serum interleukin-35 (IL-35), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), and microRNA-155 (miR-155) for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** A total of 170 patients with sepsis admitted in the hospital from June 2020 to June 2023 were selected. Patients were divided into MODS group and non-MODS group according to whether they developed secondary MODS within 28 days. Clinical data and serum levels of IL-35, PCSK9, and miR-155 were compared between the two groups. Pearson method and partial correlation coefficient were used to analyze the correlation between serum IL-35, PCSK9, and miR-155 and the severity of sepsis and the risk of MODS, and receiver operating characteristics (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum IL-35, PCSK9, and miR-155 alone and in combination for MODS. In addition, 83 patients with sepsis in the hospital from July 2023 to July 2024 were selected as external validation data sets for external validation. **Results** Age, percentage of patients with diabetes mellitus, quick sequential organ function assessment scale (qSOFA) score, acute physiology and chronic health status evaluation scale II (APACHE II) score, and serum IL-35, PCSK9, and miR-155 levels in the MODS group were higher than those in the non-MODS group ($P<0.05$). Pearson method showed that serum IL-35, PCSK9, and miR-155 were positively cor-

* 基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(2024150);秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202004A118)。

作者简介:张梅香,女,主治医师,主要从事重症专业脓毒症方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:632502472@qq.com。

related with qSOFA score and APACHE II score ($P<0.05$). Partial correlation coefficient analysis showed that after excluding other factors, serum IL-35, PCSK9, and miR-155 were still significantly associated with the risk of MODS ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combination of serum IL-35, PCSK9, and miR-155 for predicting MODS was 0.907, which was greater than the AUC of each indicator alone. External validation ROC analysis showed that the AUC of combined detection of the three was 0.914. **Conclusion** The expression of serum IL-35, PCSK9, and miR-155 is significantly associated with the risk of sepsis-induced MODS. Combined detection has certain predictive value for the secondary development of MODS, and could be used as auxiliary indicators for clinical prediction for MODS, thereby guiding clinical prevention and treatment.

Key words: interleukin-35; proprotein convertase subtilisin 9; microRNA-155; sepsis; multiple organ dysfunction syndrome

脓毒症是感染引起的失控性全身炎症反应综合征,病情进展快,严重时可导致多器官功能障碍综合征(MODS),救治难度增大,致死率升高^[1-2]。早期预测脓毒症患者继发 MODS 风险,以指导临床选择更合适的治疗方案或及早预防,从而降低 MODS 发生率,已成为当前临床亟待解决的难题及热点研究课题。白细胞介素(IL)-35 属抗炎因子,亦是免疫抑制因子,其表达与机体炎症反应及免疫应答具有紧密联系^[3]。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)对机体细菌内毒素清除具有一定抑制作用,在全身炎症反应中发挥正反馈作用^[4-5]。微小核糖核酸(miRNA)为高度保守、内源性非编码 RNA,可调控转录后基因表达,miR-155 作为 miRNA 重要成员,可参与机体炎症反应及免疫调节等病理生理过程^[6-7]。但既往研究多注重 IL-35、PCSK9、miR-155 在脏器功能障碍诊断及病情评估中的价值,关于各指标联合检测在脓症患者继发 MODS 预测中的应用尚处于初步探索阶段,国内外相关报道亦不多见,因此,本研究对此展开初次探讨,以期临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用队列研究,选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月本院收治的脓症患者 170 例,根据 28 d 内继发 MODS 情况分为 MODS 组($n=37$)和无 MODS 组($n=133$)。本研究经本院医学伦理委员会批准。所有纳入研究者对所有研究方案知情且同意。纳入标准:(1)符合脓毒症相关诊断标准^[8];(2)既往无脓毒症病史。排除标准:(1)有严重语言沟通、听力障碍;(2)存在行为或精神障碍,无法配合相关方案;(3)合并自身免疫缺陷;(4)合并恶性病变;(5)参与其他临床研究;(6)妊娠期或哺乳期女性;(7)较严重心血管疾病。脱落标准:(1)转院或自行退出研究;(2)配合度较低,未遵医嘱接受规范治疗;(3)失联或意外死亡。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 选取两名研究团队成员成立信息调查小组,共同查阅电子病案系统,采集患者临床资

料,包括性别、年龄、基础疾病(糖尿病、高血压)、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、感染部位(呼吸系统、消化系统、泌尿系统及其他)、快速序贯器官功能评估量表(qSOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评估量表 II (APACHE II) 评分等。

1.2.2 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平检测 抽取所有受检者入院时空腹外周静脉血约 3 mL,混匀后常温静置 30 min,于 4 ℃ 条件下离心 10 min,分离血清,−80 ℃ 冻存。采用双抗体夹心法测定血清 IL-35、PCSK9 水平。取 200 μL 样本滴入 1 000 μL 裂解液,提取血清总 RNA,逆转录生成 cRNA,进行聚合酶链反应扩增,并以 U6 为内参。引物序列:miR-155 上游 5′-CGTTAAGCTAATCGTGATAG-3′,下游 5′-GCAGGGTCCGAGGT-3′; U6 上游 5′-CTCGCTTCGGCAGCGCA-3′,下游 5′-AACGCTTCACGA-ATTT GCGT-3′。反应条件:95℃ 1.5 min,89 ℃ 30 s,65 ℃ 45 s,72 ℃ 延伸 1 min,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算血清 miR-155 水平。

1.2.3 MODS 诊断标准^[9] MODS 需符合下列判断标准:(1)感染引起全身失控性炎症反应(即脓毒症);(2)出现多个远隔器官功能损伤;(3)出现内毒素/肠道细菌移位。

1.3 质量控制 (1)信息调查成员采集资料前需经统一培训、考核;(2)IL-35、PCSK9、miR-155 检测试剂盒均购自江苏三联生物公司;(3)以双人形式录入、核对数据,确保数据真实、可靠。

1.4 观察指标 (1)比较两组临床资料及血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平;(2)分析血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与脓毒症病情程度及 MODS 发生风险的相关性、偏相关性;(3)分析血清 IL-35、PCSK9、miR-155 单独及联合检测对 MODS 的预测价值,并进行外部验证。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件处理数据。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料经正态分布(Kolmogorov-Smirnov 法)检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 法分析相关性;采用偏相关系数分析偏相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 IL-35、PCSK9、miR-155 单独及联合检测对发生 MODS 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料 170 例患者 28 d 内继发 MODS 37 例,未继发 MODS 133 例,分别纳入 MODS 组与无

MODS 组。两组年龄、糖尿病、qSOFA 评分、A-PACHE II 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平 MODS 组血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平高于无 MODS 组($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	MODS 组($n=37$)	无 MODS 组($n=133$)	t/χ^2	P
性别			0.029	0.864
男	20(54.05)	74(55.64)		
女	17(45.95)	59(44.36)		
年龄(岁)	52.19 $\pm$ 5.37	49.58 $\pm$ 5.06	2.738	0.007
BMI(kg/m ²)	22.34 $\pm$ 1.80	22.17 $\pm$ 1.59	0.559	0.577
吸烟史	19(51.35)	65(48.87)	0.071	0.790
饮酒史	16(43.24)	55(41.35)	0.043	0.837
高血压	11(29.73)	36(27.07)	0.103	0.749
糖尿病	8(21.632)	9(6.77)	5.543	0.019
感染部位			0.329	0.954
呼吸系统	17(45.95)	64(48.12)		
消化系统	14(37.84)	52(39.10)		
泌尿系统	4(10.81)	12(9.02)		
其他	2(5.41)	5(3.76)		
qSOFA 评分(分)	2.12 $\pm$ 0.27	1.51 $\pm$ 0.30	11.170	<0.001
APACHE II 评分(分)	22.63 $\pm$ 2.51	18.24 $\pm$ 2.05	10.951	<0.001

表 2 两组血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-35 (pg/mL)	PCSK9 (ng/mL)	miR-155
MODS 组	37	92.21 $\pm$ 20.14	452.54 $\pm$ 76.93	1.44 $\pm$ 0.26
无 MODS 组	133	75.63 $\pm$ 16.58	381.42 $\pm$ 65.21	1.20 $\pm$ 0.21
t		5.125	5.636	5.825
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与病情程度评分的相关性 Pearson 法结果显示,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与 qSOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与 MODS 发生风险的关系 为了排除年龄、糖尿病、qSOFA 评分、A-PACHE II 评分等其他因素的干扰,采用偏相关系数分析血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与 MODS 发生风险的关系,结果显示,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与

MODS 发生风险显著相关($P<0.05$),见表 4。

表 3 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与病情程度评分的相关性

指标	qSOFA 评分		APACHE II 评分	
	r	P	r	P
IL-35	0.705	<0.001	0.724	<0.001
PCSK9	0.691	<0.001	0.730	<0.001
miR-155	0.713	<0.001	0.755	<0.001

表 4 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 与 MODS 发生风险的关系

变量	偏相关系数	95%CI	P
IL-35	0.763	0.618~0.942	<0.001
PCSK9	0.680	0.506~0.913	<0.001
miR-155	0.788	0.647~0.960	<0.001

2.5 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 对发生 MODS 的预测价值 以两组血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平

作为源数据,MODS 组作为阳性数据样本,无 MODS 组作为阴性数据样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 预测发生 MODS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.772、0.788,灵敏度为 81.08%、64.86%、64.86%,特异度为 66.92%、81.20%、82.71%;将血清 IL-35、PCSK9、miR-155 进行 Logistic 回归拟合, $\text{Logit}(P) = -1.375 + 0.681 \times \text{IL-35} + 0.827 \times \text{PCSK9} + 0.672 \times \text{miR-155}$ 作为独立检验变量,获取联合预测的 AUC 为 0.907,灵敏度为 83.78%,特异度为 84.96%,较各血清指标单独预测价值显著提高($Z = 2.349, 2.528, 2.830, P = 0.019, 0.012, 0.005$),见图 1。

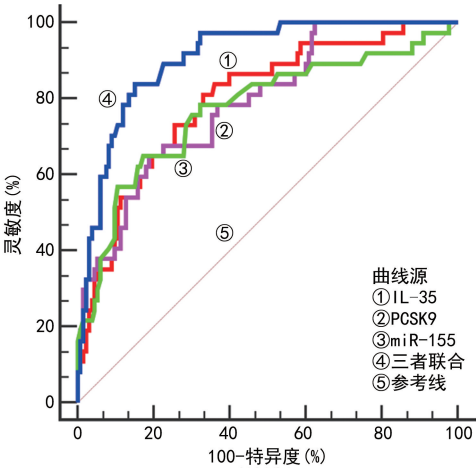


图 1 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 对 MODS 的预测价值

2.6 血清 IL-35、PCSK9、miR-155 联合预测价值的外部验证 另选取 2023 年 7 月至 2024 年 7 月脓毒症患者 83 例作为外部验证数据集,28 d 内继发 MODS 18 例,未继发 MODS 65 例,联合检测血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平获取三者联合预测外部验证数据集中脓毒症患者发生 MODS 的 AUC 为 0.914,灵敏度为 94.44%,特异度为 83.08%,见图 2。

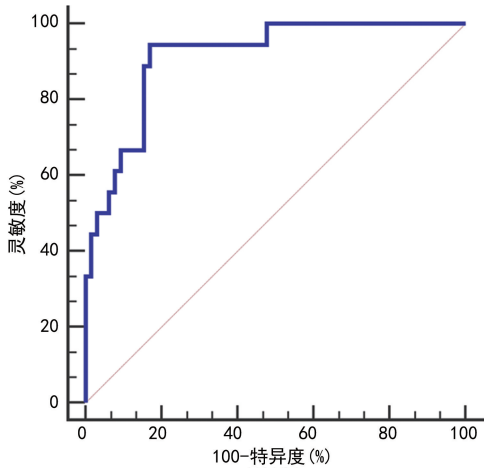


图 2 外部验证的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,我国脓毒症发病率呈逐年升高趋势,继

发 MODS 的人数亦随之增多,导致治疗难度增大,病死率增加,严重危害患者生命安全^[10-11]。本研究 170 例患者中,继发 MODS 者占比为 21.76%,临床应加强其防治工作,故探寻与 MODS 发生相关的灵敏、安全的生化指标,有助于辅助预测脓毒症继发 MODS 风险,从而指导临床积极实施防治措施。

脓毒症发病过程中过度释放炎症因子,炎症因子通过介导机体免疫功能紊乱进一步促进脓毒症病情进展,形成恶性循环,导致炎症反应级联放大、失控,最终导致 MODS^[12]。本研究结果显示,MODS 组血清 IL-35 水平高于无 MODS 组,提示 IL-35 表达与 MODS 发生密切相关。龚志平等^[13]研究与本研究观点相符。IL-35 主要由调节性 T 细胞(Treg)特异性合成、分泌,属免疫抑制因子,亦是机体“最强抗炎因子”,正常情况下,IL-35 在血液中水平较低,当发生感染时,其表达可适应性或应激性升高,一方面,IL-35 可抑制 IL-17、 γ 干扰素等多种促炎因子释放,抑制炎症反应及特异性免疫应答,减轻炎症损伤;另一方面,IL-35 可直接抑制包含 Treg 在内的效应 T 细胞生长、增殖、分化,从而参与机体外周免疫耐受性及免疫应答^[14-15]。脓毒症患者机体炎症反应较剧烈,过度炎症反应可加剧炎症及免疫损伤,而高表达 IL-35 过度抑制炎症及免疫应答反应可进一步加剧免疫功能紊乱,致使机体杀伤、清除致病菌的能力减弱,最终可造成全身多器官功能损伤,继发 MODS^[16]。qSOFA 评分、APACHE II 评分是临床评估脓毒症病情及预后情况的常用量表,二者评分越高,提示病情较重、住院死亡风险较高^[17]。本研究也发现,MODS 组 qSOFA 评分、APACHE II 评分较非 MODS 组更高。本研究结果还显示,血清 IL-35 与 qSOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关,排除相关因素干扰后,血清 IL-35 仍与 MODS 发生风险显著相关,进一步证实上述结论。笔者分析认为,刺激 Treg 活化可启动脓毒症患者机体抗炎、抑制免疫应答等保护反应,增强机体对炎症反应耐受性,从而抑制炎症及免疫损伤,而 Treg 活化过程中大量释放 IL-35,其在血清中的表达越高,提示患者病情越重,继发 MODS 风险越高^[18]。

PCSK9 属丝氨酸蛋白酶,主要源自肝脏,可与肝细胞表面低密度脂蛋白受体(LDLR)特异性结合。本研究发现,血清 PCSK9 与 MODS 发生有关。正常情况下,LDLR 结合低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)生成复合物,经由胞吞进入细胞内,并于内体小泡重解离,溶酶体降解 LDL-C,LDLR 重回肝脏表面进入再循环,而脓毒症患者 PCSK9 表达上调,竞争性结合 LDLR,并迁移至溶酶体降解,阻滞 LDLR 进入再循环,既可影响脂蛋白对脂多糖(LPS)的吸收,削弱肝脏对 LPS 的清除力,进而引起病原性脂质等脂质颗粒沉

积,干扰脓毒症患者脂代谢紊乱特异性分子的代谢,亦可通过抑制 LDL-C 分解,增强炎症反应^[19-20]。而 LPS 可通过 Toll 样受体 4 等细胞信号通路启动、增强炎症反应,并诱导多种炎症因子释放,同时可增加肺部等组织器官细菌负荷,增加多脏器损伤风险^[21]。本研究还发现,血清 PCSK9 与 qSOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关,校正相关因素后,其与 MODS 发生风险显著相关。舒远路等^[22]经临床研究指出,PCSK9 是 LDLR 负性调节关键因子,其表达上调可间接影响机体对 LPS 清除功能,致使机体内毒素水平升高,脓毒症患者病情加重,并发现 PCSK9 高表达患者 28 d 死亡风险是低表达患者的数倍,推测 PCSK9 可作为脓毒症患者预后的重要标志物。

miRNA 广泛存在于动植物及单细胞生物体,可参与细胞生长、分化、衰老、自噬、凋亡、侵袭等各个环节,miR-155 作为多功能 miRNA,亦具有多种生物学功效。本研究发现,血清 miR-155 水平与 MODS 发生有关。陈孝会等^[23]的研究可为本研究结果提供参考依据。miR-155 定位于 21 号染色体,可介导 IL-2 等多种炎症信号转导通路,刺激多种炎症因子合成、释放,扩大、增强机体炎症反应;miR-155 亦是机体特异性免疫及固有免疫功能所必需的 miRNA,可负性调节 T 细胞相关蛋白活性,调控 B 细胞产生免疫抗体,干扰免疫调节,减弱机体对致病菌侵袭的防御能力,故脓毒症患者 miR-155 水平升高可提示机体炎症反应剧烈、免疫防御减弱,继发 MODS 风险增加^[24-25]。本研究还发现,血清 miR-155 与 qSOFA 评分、APACHE II 评分呈正相关,校正相关因素后,仍与 MODS 发生风险显著相关。笔者分析认为,高表达 miR-155 可激活核转录因子- κ B 等多种炎症信号通路,加剧机体炎症反应程度,且可参与调控 Th17 介导的炎症及免疫应答反应,造成炎症及免疫抑制加重,脓毒症患者病情随之进展,可继发 MODS^[26]。

基于上述结果,为进一步了解血清 IL-35、PCSK9、miR-155 在脓毒症继发 MODS 风险预测中的价值,笔者绘制 ROC 曲线,并推测将上述指标联合检测可突出各自优势、弥补缺陷,从而提高整体预测效能,分析发现,血清 IL-35、PCSK9、miR-155 联合预测继发 MODS 的效能优于各指标单独预测价值,可作为临床预测脓毒症继发 MODS 的辅助方案。由于血清学检测具有获取结果快、操作简单、可重复性高等优势,建议临床重视脓毒症患者血清 IL-35、PCSK9、miR-155 水平波动,有助于及早识别继发 MODS 高风险人群,进而可指导医生制订个性化干预方案,对降低 MODS 发生率及死亡风险具有重要意义;通过简单方式进行人为干预,降低 IL-35、PCSK9、miR-155 在机体血液中的水平,或可成为脓毒症继发 MODS

患者潜在治疗靶点。

综上所述,IL-35、PCSK9、miR-155 在脓毒症继发 MODS 患者血清中均呈较高表达,各指标联合检测对继发 MODS 具有一定预测价值,可为临床预测 MODS 提供新手段,并对后续临床决策具有一定指导意义。本研究仍有不足,血清检测结果易受多种因素干扰,致使研究结果稳定性及可靠性受到影响,未来研究仍需进行更深入分析,进一步验证本研究结果。

参考文献

- [1] WARE L B, FILES D C, FOWLER A, et al. Acetaminophen for prevention and treatment of organ dysfunction in critically ill patients with sepsis: the ASTER randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 332(5): 390-400.
- [2] HAGEL S, BACH F, BRENNER T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(3): 311-321.
- [3] HEMMATI N, KAZEMI S, JAMSHIDIAN-TEHRANI N, et al. Effects of exercise training on immunological factors in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial[J]. Res Sports Med, 2022, 30(1): 80-91.
- [4] NAVARESE E P, PODHAJSKI P, GURBEL P A, et al. PCSK9 inhibition during the inflammatory stage of SARS-CoV-2 infection[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(3): 224-234.
- [5] BALLANTYNE C M, BANKA P, MENDEZ G, et al. Phase 2b randomized trial of the oral PCSK9 inhibitor MK-0616[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(16): 1553-1564.
- [6] ZILLIOX M J, FOECKING E M, KUFFEL G R, et al. An initial miRNA profile of persons with persisting neurobehavioral impairments and states of disordered consciousness after severe traumatic brain injury[J]. J Head Trauma Rehabil, 2023, 38(4): E267-E277.
- [7] MOHEBBI M, ATABAKI M, TAVAKKOL-AFSHARI J, et al. Significant effect of crocin on the gene expression of microRNA-21 and microRNA-155 in patients with osteoarthritis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2022, 21(3): 322-331.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7): 577-588.
- [9] 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.
- [10] KARAKIKE E, SCICLUNA B P, ROUMPOUTSOU M, et al. Effect of intravenous clarithromycin in patients with

sepsis, respiratory and multiple organ dysfunction syndrome; a randomized clinical trial[J]. Crit Care, 2022, 26 (1):183-183.

[11] 孙数耀,蔡宛轩,刘霞,等. PPAR γ rs2290449 位点与延边地区脓毒症伴 MODS 联合用药疗效的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(7):1257-1262.

[12] TITA A T N, CARLO W A, MCCLURE E M, et al. Azithromycin to prevent sepsis or death in women planning a vaginal birth[J]. N Engl J Med, 2023, 388(13):1161-1170.

[13] 龚志平,高艳飞,刘秋霞,等. 血清 IL-33、IL-35 对老年脓毒症患者预后的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (8):1859-1861.

[14] 李吉明,艾克柏尔·阿布都热合曼,殷富康,等. 基于决策曲线分析血清 Ang-2、IL-35 与重症脓毒症患者合并急性肾损伤的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4):404-409.

[15] STARCHENKA S, OLUWAYI K, HEATH M, et al. Peripheral blood mononuclear cell transcriptome profile in a clinical trial with subcutaneous grass pollen allergoid immunotherapy[J]. Clin Exp Allergy, 2024, 54 (2):130-142.

[16] 许耘川,皇甫昱婵,马妍慧. 结直肠癌组织高表达 IL-35 对 Th1 和 Th17 可塑性的作用[J]. 检验医学, 2024, 39 (4):343-350.

[17] KIJPAISALRATANA N, SAORAYA J, NHUBOONKAEW P, et al. Real-time machine learning-assisted sepsis alert enhances the timeliness of antibiotic administration and diagnostic accuracy in emergency department patients with sepsis: a cluster-randomized trial[J]. Intern Emerg Med, 2024, 19(5):1415-1424.

[18] JIN B B, CAO D, YANG N, et al. Early high-dose continuous veno-venous hemofiltration alleviates the alterations of CD4⁺ T lymphocyte subsets in septic patients combined with acute kidney injury[J]. Artif Organs, 2022, 46 (7):1415-1424.

[19] GRAFENEDER J, DERHASCHNIG U, ESKANDARY F, et al. Micellar curcumin: pharmacokinetics and effects on inflammation markers and PCSK-9 concentrations in healthy subjects in a double-blind, randomized, active-controlled, crossover trial[J]. Mol Nutr Food Res, 2022, 66(22):e2200139.

[20] PATRIKI D, SARAVI S S, CAMICI G G, et al. PCSK 9: a link between inflammation and atherosclerosis[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(2):251-267.

[21] REY S, KULABUKHOV V M, POPOV A, et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial[J]. Shock, 2023, 59(6):846-854.

[22] 舒远路,邓紫薇,邓晔,等. 血清 PCSK9 与脓毒症病情程度及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33 (19):2881-2885.

[23] 陈孝会,谢冰,邱丽霞. 血清 miR-155 水平与脓毒症患者炎症反应、病情严重程度及短期预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(6):1000-1006.

[24] 顾晓丽,陈芳. miR-155 通过靶向 SIRT1 减轻脓毒症导致的急性肺损伤[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(3):458-463.

[25] 李志华,黄玮玮,马涛,等. miR-155 调节脓毒症诱导的炎症反应及肠道功能障碍的机制[J]. 中国急救医学, 2024, 44(1):49-56.

[26] ZENG Q B, WEI S F, SUN B F, et al. Assessing the potential value and mechanism of Ginkgo biloba L. on coal-fired arsenic-induced skin damage: in vitro and human evidence[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12):2113-2122.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-03-05)

(上接第 2230 页)

[9] TURNER P J, BOGNANNI A, ARASI S, et al. World Allergy Organization Consensus on the Use of PAL (ACT-UP!) Working Group. time to ACT-UP: update on precautionary allergen labelling (PAL)[J]. World Allergy Organ J, 2024, 17(10):100972.

[10] 杜鸿飞,郭映辉,张晓双,等. 石家庄地区儿童食物特异性 IgG 抗体流行特征分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(5):818-822.

[11] WARREN C M, SEHGAL S, SICHERER S H, et al. Epidemiology and the growing epidemic of food allergy in children and adults across the globe[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2024, 24(3):95-106.

[12] PI X, ZHU L, LIU J, et al. Effect of thermal processing on food allergenicity: mechanisms, application, influence factor, and future perspective[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(37):20225-20240.

[13] 侯丽英. 10 126 例儿童血清食物特异性 IgG 检测分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(12):1708-1711.

[14] VASSILOPOULOU E, VARDAKA E, EFTHYMIU D, et al. Early life triggers for food allergy that in turn impacts dietary habits in childhood[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2021, 49(3):146-152.

[15] YORGIDIS E, BEINER L, BLAZYNSKI N, et al. individual behavioral reactions in the context of food sensitivities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder before and after an oligoantigenic diet [J]. Nutrients, 2021, 13(8):2598.

[16] SHAMJI M H, VALENTA R, JARDETZKY T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease[J]. Allergy, 2021, 76(12):3627-3641.

(收稿日期:2024-12-08 修回日期:2025-03-16)