

脓毒症的宿主反应标志物研究进展*

康 萌 综述, 曹 炬[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要: 脓毒症被定义为机体对感染的反应失调而导致的威胁生命的器官功能障碍, 是危重症患者死亡的重要原因, 脓毒症具有极强的异质性, 及时诊断、分层及治疗对于降低脓毒症的病死率极其重要。生物标志物作为可以被快速检测的方法, 相比其他检测技术, 可以更加快速地辅助脓毒症的诊治。目前, 越来越多的脓毒症宿主反应标志物被发现, 在诊断脓毒症方面, 除了目前广泛应用的降钙素原 (PCT) 之外, α 间抑制蛋白 (IaI)、CD64 及白细胞介素 (IL)-6 等均对脓毒症有较高的诊断价值; 在脓毒症预后方面, 可溶性 CD14 分子亚型 (presepsin)、肾上腺髓质中段肽 (MR-proADM) 等优势较明显; 而在指导脓毒症治疗方面, 近期发现 IL-6 受体 (IL6R) 及骨形态发生蛋白 9 (BMP9) 等可作为脓毒症治疗靶点。同时, 转录组学研究发现, 阻断 S100A9 可以部分逆转脓毒症诱导的免疫抑制。该文着重介绍脓毒症的宿主反应标志物在脓毒症诊断、预后及治疗方面的研究进展。

关键词: 脓毒症; 宿主反应标志物; 诊断; 预后; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.022

中图法分类号: R459.7; R446.5

文章编号: 1673-4130(2024)07-0872-09

文献标志码: A

Research progress on host response biomarkers in sepsis*

KANG Meng, CAO Ju[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated response to infection, and is a significant cause of mortality in critically ill patients. Sepsis exhibits strong heterogeneity, and timely diagnosis, stratification, and treatment are crucial in reducing sepsis mortality rate. Biomarkers, as a method that can be quickly detected, can assist in the diagnosis and treatment of sepsis more rapidly compared to other detection techniques. Currently, an increasing number of sepsis host response biomarkers have been discovered. In terms of diagnosing sepsis, apart from the currently widely used procalcitonin (PCT), inter-alpha inhibitor (IaI), CD64, and interleukin (IL)-6 all have high diagnostic value for sepsis. For sepsis prognosis, soluble CD14 subtype (presepsin), mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) have more apparent advantages. In guiding sepsis treatment, recent discoveries have identified IL-6 receptor (IL6R) and bone morphogenetic protein 9 (BMP9) as sepsis treatment targets. Additionally, transcriptomic studies have found that blocking S100A9 can partially reverse sepsis-induced immunosuppression. This article focuses on the research progress of host response biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment of sepsis.

Key words: sepsis; host response biomarkers; diagnosis; prognosis; treatment

脓毒症被定义为机体对感染的反应失调而导致的威胁生命的器官功能障碍^[1]。据统计, 与脓毒症相关的死亡占全球总死亡人数的 20%, 脓毒症是危重症患者死亡的重要原因^[2]。早期识别脓毒症及其严重程度, 选择有针对性的治疗对提高脓毒症的生存率非常重要。然而, 目前没有诊断脓毒症的金标准, 传统的血培养方法通常需要大量时间, 可能导致治疗延迟。生物标志物是一种可以快速测量的生物观测方法, 可以帮助早期诊断脓毒症, 评估脓毒症的严重程度和风险分层, 指导治疗, 并评估患者对治疗的反

应^[3]。目前, 许多生物标志物已被证明有助于脓毒症的诊断、预后和治疗。本文旨在介绍脓毒症宿主反应生物标志物的研究进展。

1 脓毒症诊断生物标志物

除了广泛使用和研究的指标 C 反应蛋白 (CRP) 和降钙素原 (PCT) 之外, 目前所发现的脓毒症诊断标志物中, 有在超过 300 例患者的研究中评估了其诊断价值的标志物有 10 个, 其中仅有 3 个生物标志物 [α 间抑制蛋白 (IaI)、CD64、白细胞介素-6 (IL-6)] 经受试者工作特征 (ROC) 曲线评估显示有较高的诊断价

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (82370009)。

[△] 通信作者, E-mail: caoju723@163.com。

值^[4]。以下介绍对脓毒症诊断价值较高的宿主反应标志物见表 1。

1.1 CRP CRP 是一种急性期蛋白,其水平在炎症早期增加^[17]。2019 年的一项 meta 分析显示,CRP 在脓毒症诊断中的总体受试者工作特征(SROC)曲线的 AUC 为 0.73(95%CI:0.69~0.77),灵敏度和特异度分别为 0.80(95%CI:0.63~0.90)和 0.61(95%CI:0.50~0.72)^[5]。这表明 CRP 对于诊断脓毒血症具有较高的灵敏度,但特异度较低。2023 年的一项回顾性观察试验肯定了 CRP 的诊断价值,结果显示,CRP 诊断脓毒症的 AUC 为 0.816(95%CI:0.744~0.887),高于 PCT 及 IL-6^[6]。但是该结果与文献[5]的结论存在一定差异,需要进一步的验证。

1.2 PCT PCT 是目前美国食品和药物管理局(FDA)唯一批准用于脓毒血症诊断的生物标志物^[18]。与 CRP 相比,PCT 在脓毒症诊断中的 SROC 曲线的 AUC 为 0.85(95%CI:0.82~0.88),其灵敏度和特异度分别为 0.80(95%CI:0.69~0.87)和 0.77(95%CI:0.60~0.88)^[5],PCT 在诊断脓毒症方面更具特异性,但 PCT 在许多非感染性疾病中也可能升高,这限制了其用于脓毒症的诊断价值。尽管如此,有研究指出细菌性脓毒血症患者的血清 PCT 水平显著高于无症状且不伴脓毒症的细菌感染者,特别是当血清 PCT≥4.25 ng/mL 时,血清 PCT 可作为序贯性器官功能衰竭(SOFA)评分的替代指标,对于快速筛查脓毒症具有一定帮助^[7]。

表 1 脓毒症诊断生物标志物

宿主反应标志物	作用	患者群体	研究变量	AUC	95%CI	参考文献
CRP	诊断脓毒症	成人	CRP	0.73	0.69~0.77	[5]
			PCT	0.85	0.82~0.88	
CRP	诊断脓毒症	成人	CRP	0.816	0.744~0.887	[6]
			PCT	0.622	0.526~0.719	
			IL-6	0.797	0.718~0.877	
PCT	诊断脓毒症	成人	PCT	0.74	0.62~0.86	[7]
IaI	诊断脓毒症	新生儿	IaI	0.94	暂缺	[8]
CD64	诊断脓毒症		nCD64	0.94	0.91~0.96	[9]
			PCT	0.87	0.83~0.89	
			IL-6	0.77	0.73~0.80	
CD64	诊断脓毒症	成人	nCD64	0.920	0.863~0.978	[10]
			PCT	0.872	0.806~0.938	
			WBC	0.637	0.526~0.748	
			nCD64+PCT	0.924	0.868~0.981	
			nCD64+WBC	0.906	0.845~0.967	
IL-6	诊断脓毒症	成人	nCD64+WBC+PCT	0.919	0.863~0.975	[11]
			IL-6	0.89	0.97~1.00	
			PTX3	0.84	0.95~0.99	
			PCT	0.80	0.86~0.96	
			CRP	0.77	0.71~0.91	
IL-6	区分血流感染是革兰阳性菌还是革兰阴性菌	成人	IL-6	0.73	暂缺	[12]
			PCT	0.83	暂缺	
			IL-10	0.86	暂缺	
presepsin	诊断新生儿早发性脓毒症	新生儿	presepsin	0.76~0.99	暂缺	[13]
presepsin	诊断脓毒症	成人	presepsin	0.90	0.87~0.92	[14]
			MR-proADM	0.91	0.88~0.93	
suPAR	诊断脓毒症	成人	suPAR	0.83	0.80~0.86	[15]
MR-proADM	诊断脓毒症	成人	MR-proADM	0.91	暂缺	[16]

注:AUC,ROC 曲线下面积;nCD64,中性粒细胞 CD64;WBC,白细胞计数;presepsin,可溶性 CD14 分子亚型;PTX3,五聚蛋白 3;MR-proADM,肾上腺髓质中段肽;suPAR,可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体。

1.3 IαI IαI 是一类抗炎相关蛋白,CHAABAN 等^[8]在 2008 年指出,IαI 对新生儿脓毒症的诊断有极高的价值,其诊断新生儿脓毒症的 AUC 达 0.94。脓毒症会导致全身炎症反应,也会引起患者血管内皮细胞损伤,有研究发现,在人类脓毒症患者中,血液 IαI 水平与血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平呈负相关,而 VCAM-1 和 ICAM-1 水平升高可反映内皮炎症的发生^[11],提示 IαI 水平降低或许可以反映脓毒症的发生。近几年较少出现相关的文章验证 IαI 是否能够有效辨别成人脓毒症,但由于其在诊断新生儿脓毒症存在较高的价值,这一问题值得更多的研究去验证。

1.4 CD64 CD64 是一种高亲和力受体,感染时会被激活并上调。2021 年的一项 meta 分析对比了 nCD64、PCT 及 IL-6 在诊断脓毒症中的效能,结果显示 nCD64 对脓毒症的诊断价值最高,其次是 PCT 和 IL-6^[9],表明 nCD64 具有诊断脓毒症的潜力。2023 年的一项横断面研究显示,nCD64 诊断脓毒证的 AUC 为 0.920,高于 PCT 的 0.872、WBC 的 0.637、nCD64 联合 WBC 的 0.906、nCD64 联合 WBC 和 PCT 的 0.919,低于 nCD64 联合 PCT 的 0.924,表明 nCD64 可作为 ICU 患者脓毒症诊断的标志物,且其与 PCT 联合使用,对脓毒症的诊断效果更好^[10]。以上研究显示,CD64 对于脓毒症的诊断价值较高,但目前还尚缺乏关于 CD64 诊断脓毒症的多中心研究,需要更多的大型研究去验证 CD64 的诊断价值。

1.5 IL-6 IL-6 是一种介导免疫系统对损伤和感染的炎症细胞因子^[19]。有研究收集确诊为脓毒症或感染性休克等患者在临床诊断后 6 h 内的血样,测量血清 IL-6、PTX3 和 PCT 水平,结果显示,IL-6 诊断脓毒症的 AUC 为 0.83~0.94($P<0.001$),大于 PTX3 及 PCT^[19]。同时,一项近期的历史队列研究结果显示 IL-6 能很好地区分血流感染及局部细菌感染($P<0.05$)^[12],其对于诊断脓毒症具有一定的意义。

1.6 presepsin presepsin 是 CD14 的可溶性 N 末端片段,可以刺激先天免疫应答^[20]。presepsin 水平在细菌感染后 2 h 内增加,是检测感染和诊断脓毒症的有前途的早期指标^[21]。2022 年的一项系统评价指出 presepsin 是新生儿早发性脓毒症(EOS)的准确生物

标志物^[18]。在纳入的研究中有 10 项研究报道了 pre-sepsin 诊断脓毒症的 AUC 为 0.76~0.99,其合并灵敏度和特异度分别为 0.93(95%CI:0.89~0.96)和 0.91(95%CI:0.85~0.95),合并诊断比值比(DOR)为 131.69(95%CI:54.93~310.94)^[13]。同时,也有学者纳入了 40 项研究进行 meta 分析,结果显示在诊断脓毒症方面,presepsin 的 AUC 为 0.90(95%CI:0.87~0.92),具有较高的准确性^[14]。

1.7 其他生物标志物 suPAR 能识别是否发生感染,这能够帮助临床区分脓毒症与 SIRS。2020 年的一项系统评价显示,与既往 meta 分析确定的 PCT 对于脓毒症的诊断特异度的 70%相比,suPAR 对于诊断脓毒症具有更高的特异度(78%)^[15]。因此,suPAR 在脓毒症诊断中或许具有较高的潜力。

2021 年一项包括 11 项研究的 meta 分析表明,MR-proADM 在脓毒症诊断中具有很高的灵敏度和特异度^[16],提示它是诊断脓毒症的优秀生物标志物。2023 年的一项系统评价也验证了这一结论^[14]。但目前可用的数据较少,需要进一步研究以验证该结论。

2 预后生物标志物

脓毒症病死率极高,早期预测脓毒症患者的死亡风险,从而更有针对性地分诊对于降低脓毒症病死率有一定帮助。在脓毒症预后方面有积极作用的宿主反应标志物也有很多,一些较有应用前途的生物标志物见表 2。

2.1 PCT 通过连续测量入住 ICU 后 5 d 内的 PCT 水平发现 PCT 水平较第 1 天的测量值降低 80%及以上的患者,将会大大改善其生存率,并 COX 回归分析证实,无法将降钙素原降低 80%以上是脓毒症死亡的重要独立预测指标^[22]。此外,血清 PCT、CRP 与急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II)评分均呈正相关,APACHE II 评分是血流感染脓毒症 28 d 内死亡的独立危险因素,这说明血流 CRP 与 PCT 的水平均能反映脓毒症的不良预后^[23];通过 Pearson 相关性分析发现,CRP 和 PCT 水平与疾病严重程度呈正相关($r=0.456、0.670$,均 $P<0.001$),且较高的 PCT 往往代表较高的脓毒症病死率,CRP 和 PCT 是预测血流感染脓毒症 28 d 内死亡的独立危险因素^[23]。

表 2 脓毒症预后生物标志物

宿主反应标志物	作用	患者群体	研究变量	AUC	95%CI	参考文献
PCT	预测脓毒症 28 d 内病死率	成人	PCT	0.830	0.758~0.902	[23]
			NLR	0.791	0.714~0.868	
			APACHEII评分	0.718	0.636~0.800	
presepsin	预测脓毒症患者院内病死率	成人	presepsin	0.703		[24]
			SOFA 评分	0.793		
			presepsin+SOFA 评分	0.817		
presepsin	评估脓毒症严重程度	成人	SOFA 评分	0.651	0.556~0.738	[25]

续表 2 脓毒症预后生物标志物

宿主反应标志物	作用	患者群体	研究变量	AUC	95%CI	参考文献
	预测脓毒症病死率	成人	CRP	0.667	0.573~0.753	
			presepsin	0.726	0.635~0.806	
			CRP	0.749	0.659~0.825	
			presepsin	0.861	0.784~0.919	
			SOFA 评分	0.775	0.687~0.848	
presepsin	预测脓毒症导致的病死率	成人	presepsin	0.764	暂缺	[26]
IL-6	对感染性休克的鉴别性能	成人	WBC	0.744	暂缺	
			IL-6	0.795	0.702~0.883	
			PTX3	0.703	0.603~0.812	
MR-proADM	预测脓毒症患者 30 d 病死率	成人	IL-6+PTX3	0.806	0.719~0.894	
			MR-proADM	0.76	暂缺	
			MR-proADM	0.77	暂缺	
suPAR	预测脓毒症病死率	成人	suPAR	0.78	0.74~0.82	[15]
suPAR	预测脓毒症病死率	成人	suPAR(第 1 天)	0.66	0.50~0.80	[28]
			suPAR(第 7 天)	0.998	0.92~1.00	
			SOFA 评分	0.995	0.92~1.00	
			APACHEⅡ得分	0.998	0.92~1.00	
			APACHEⅡ得分	0.998	0.92~1.00	
sTREM-1	预测脓毒症病死率	成人	sTREM-1(第 1 天)	0.85	0.76~0.94	[29]
			sTREM-1(第 3 天)	0.86	0.77~0.94	
			sTREM-1(第 5 天)	0.85	0.74~0.95	
			sTREM-1(第 7 天)	0.86	0.76~0.95	
			sST2(第 1 天)	0.85	0.77~0.94	
			sST2(第 3 天)	0.85	0.76~0.94	
			sST2(第 5 天)	0.91	0.85~0.98	
			sST2(第 7 天)	0.90	0.83~0.97	
			CDF(第 1 天)	0.87	0.79~0.96	
			CDF(第 3 天)	0.87	0.78~0.95	
			CDF(第 5 天)	0.91	0.84~0.98	
			CDF(第 7 天)	0.90	0.83~0.97	
nCD64	预测 ICU 脓毒症患者病死率	成人	nCD64 T0	0.53	0.40~0.66	[30]
			nCD64 T48	0.63	0.51~0.75	
			SOFA 评分	0.70	0.58~0.65	
			APACHEⅡ评分	0.68	0.55~0.81	
			delta nCD64	0.70	0.58~0.81	
			% delta nCD64	0.72	0.60~0.83	
			% delta nCD64+APACHEⅡ评分	0.81	0.71~0.90	
			% delta nCD64+SOFA 评分	0.78	0.68~0.88	
			% delta nCD64+APACHEⅡ评分+SOFA 评分	0.81	0.72~0.90	

注:NLR,中性粒细胞与淋巴细胞比值;ADM,肾上腺髓质素;sTREM-1,可溶性髓样细胞触发受体 1;sST2,可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白;CDF,联合诊断因子;nCD64 T0,入院时的 nCD64 水平;nCD64 T48,入院后 48 h 的 nCD64 水平;delta nCD64 即 nCD64 T48-nCD64 T0;% delta nCD64 即(nCD64 T48-nCD64 T0)/nCD64 T0×100%。

2.2 presepsin presepsin 不仅可以用于诊断脓毒症,还可以用于分层脓毒症患者的预后。一项研究显

示, prepsin 水平与 SOFA 评分呈正相关($r = 0.396, P < 0.001$), ROC 曲线分析表明, prepsin 水平对脓毒症患者不良结局具有较高的预测准确性^[24]。2020 年一项单中心前瞻性研究显示, 脓毒症患者的 prepsin 水平显著升高(2 047 ng/mL), 脓毒性休克患者的水平更高(2 538 ng/mL), 非幸存者的水平最高(3 138 ng/mL), 差异均有统计学意义($P < 0.001$); prepsin 对脓毒症的死亡风险($AUC = 0.861, 95\% CI: 0.784 \sim 0.919$) 有较高的预测价值^[25]。MIN 等^[26]的研究验证了 prepsin 作为脓毒症预后指标的价值, 结果显示, prepsin 预测脓毒症导致死亡的 AUC 为 0.764, WBC 为 0.744; 血清 prepsin 对脓毒症死亡预测的灵敏度和特异度分别为 75.0% 和 87.5%, 对脓毒症的预测准确性较高。prepsin 对于脓毒症的死亡风险预测价值较高, 但在不同的研究中 AUC 相差较大, 或许需要多中心、大规模的研究验证 prepsin 的预后价值。

2.3 IL-6 2013 年的一项研究使用结扎盲肠和穿刺(CLP)诱导小鼠脓毒症的模型确认了 IL-6 对于脓毒症的预后价值^[31]。2019 年的一项前瞻性对照研究比较了 IL-6、PTX3 和 PCT 在预测脓毒症不良结果方面的价值, 发现 IL-6 能更好地鉴别更具危险性的脓毒症休克, 当与 PTX3 结合使用时, 效果更佳^[19]。2023 年的一项前瞻性研究也肯定了 IL-6 的预后价值, 研究结果显示, 入住 ICU 的第 1、3、7 天所测量的血清 IL-6 水平对于脓毒症死亡的预测具有一定价值^[32]。

2.4 MR-proADM ADM 是一种 52 个氨基酸的肽链, 在各种组织和器官中广泛表达^[33]。ADM 非常不稳定, 难以检测, MR-proADM 可反映 ADM 水平^[34]。MR-proADM 由 ADM 的 45~92 氨基酸序列组成, 比 ADM 更稳定。2021 年的一项前瞻性试点研究虽然否认了 MR-proADM 与 ICU 入院时微血管血流指数(MFI)的直接相关性, 但也肯定了 MR-proADM、MFI 和其他微血管变量的良好相关性, 确认了 MR-proADM 具有良好的预后价值^[35]。2023 年的一项研究也证实了这一结论^[27]。此研究回顾性纳入了 301 例脓毒症受试者(其中 124 例伴感染性休克)和 126 例局部感染受试者, 该研究的数据显示 MR-proADM 的水平与器官损伤的严重程度呈正相关, 能较好地预测脓毒症患者的不良预后^[27], 但该研究缺乏外部的验证队列。因此, 需要进一步的验证以推进该研究结论应用于临床。

2.5 其他生物标志物 一项 2020 年的系统评价显示 suPAR 在预测脓毒症病死率方面具有中等准确性, 优于 PCT^[15]。NASR EL-DIN 等^[28]也证实了 suPAR 水平能够预测脓毒症患者的不良预后, 对脓症患者 28 d 病死率的预测结果较为可靠。循环血中可溶性髓样细胞触发受体 1(sTREM-1)在预测脓毒症 28d 病死率方面表现出很高的灵敏度(0.80, 95%CI:

0.66~0.89)和中等的特异度(0.75, 95%CI: 0.69~0.81)^[36]。一项研究验证了 sTREM-1、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)及联合诊断因子(CDF)及其联合检测对脓毒症预后的影响, 结果显示 sTREM-1、sST2 及 CDF 均对脓毒症的预后较为有效的预测能力, 二者联合判断结果更为可靠^[29]。

一项前瞻性队列研究结果显示, 入院时的 nCD64 和 SOFA 评分呈中度正相关($r = 0.31, P = 0.004$), 在幸存者组, nCD64 水平在入院后的 48 h 内显著下降, 这表明 nCD64 能够预测脓毒症的病死率, 通过监测 nCD64 的水平变化也可以知晓患者的病情变化, 从而改进治疗方式^[30]。然而, 目前关于 CD64 预测脓毒症不良结局的研究仍然有限, 需要更多的研究去确认 CD64 在脓毒症预后中的作用。

3 治疗生物标志物

生物标志物不仅可以帮助诊断脓毒症, 预测脓毒症的死亡风险, 对于脓毒症的治疗, 例如指导抗菌药物的使用, 寻找治疗靶点以提高治疗效率等均有重要意义。

3.1 PCT 研究显示, 入院后连续测量血清 PCT 水平或许能够指导抗菌药物的使用^[22], 然而, 在临床实践中, 出于对经济和成本效益的考虑, 拯救脓毒症运动(SCC)不建议使用 PCT 来指导抗菌药物的开始使用, 但可以用于指导抗菌药物的停止, 这有助于减少临床中抗菌药物的不当使用^[37]。

3.2 prepsin prepsin 水平降低可以表示治疗的有效性, 利用对 prepsin 的持续测量来评估患者病情的变化, 这或许对于临床决定抗菌药物的停止时间有帮助^[20]。

3.3 TREM-1 TREM-1 和 Toll 样受体 4 的联合激活可导致多种促炎细胞因子和趋化因子的释放, 阻断 TREM-1 或可帮助减少炎症^[38]。因此, 通过研究 TREM-1 的结构和其信号通路, 可能会得到一个新的脓毒症的治疗靶点^[38]。

3.4 IL-6 2023 年的一项孟德尔随机化研究发现阻断 IL-6 受体(IL6R)或许能降低脓毒症发病率, 需要进一步加大研究样本量以验证该结论^[39]。同年, 一项历史队列研究, 通过建立血流感染小鼠模型发现: 与革兰阳性菌感染小鼠对比, 革兰阴性菌感染小鼠的 IL-6 水平显著升高, 这一发现或许能够指导临床及时进行针对性的抗菌药物治疗^[12]。

3.5 BMP9 最近有研究在 2 个独立的脓症患者队列中量化了循环血中骨形态发生蛋白 9(BMP9)的水平, 与健康对照组相比, 入院时脓症患者血清 BMP9 水平降低, 进一步建立小鼠脓毒症模型, 证实了补充 BMP9 能够对脓毒症小鼠发挥免疫治疗作用, 该研究为脓毒症的精准治疗提供了免疫诊治靶点, 可以作为脓毒症的定向疗法开发^[40]。见表 3。

表 3 用于脓毒症诊断、预后与治疗的组学

宿主反应标志物	作用	患者群体	研究变量	AUC	95%CI	参考文献
SeptiCyte™ LAB	诊断脓毒症	成人	SeptiCyte™ LAB	0.88	0.81~0.93	[41]
			PCT	0.84	0.76~0.92	
			SeptiCyte™ LAB+PCT	0.89	0.82~0.95	
SeptiCyte™ LAB	区分血培养阳性脓毒症和无菌性炎症	成人	SeptiCyte™ LAB	0.80	0.68~0.93	[42]
			N 末端 B 型利钠肽原	0.84	0.73~0.96	
			PCT	0.96	0.90~1.00	
MetaScore	诊断脓毒症	成人	MetaScore	0.80	0.67~0.92	[43]
IMX-BVN-1	有无细菌感染	成人	PCT	0.83	0.75~0.92	[44]
			CRP	0.70	0.60~0.81	
			IMX-BVN-1	0.87	0.80~0.94	
	有无病毒感染	成人	PCT	0.27	0.14~0.39	
			CRP	0.38	0.23~0.53	
			IMX-BVN-1	0.86	0.74~0.99	
IMX-BVN-2	有无细菌感染	成人	IMX-BVN-2	0.90	0.85~0.95	[45]
			PCT	0.89	0.84~0.94	
			CRP	0.84	0.77~0.90	
	有无病毒感染	成人	WBC	0.77	0.69~0.85	
			IMX-BVN-2	0.83	0.77~0.89	
			IMX-SEV-2	0.84	0.76~0.93	
IMX-SEV-2	预测脓症患者医院内病死率	成人	IMX-SEV-2	0.84	0.76~0.93	[46]
			乳酸	0.76	0.64~0.87	
			qSOFA	0.68	0.57~0.79	
PERSEVERE-XP	预测脓毒症病死率	成人	NEWS2	0.75	0.65~0.85	[47]
			PERSEVERE-XP	0.91	0.87~0.95	
			PEREVERE	0.78	0.68~0.87	
酰基肉碱(C10;1)	区分感染性脓毒症和非感染性全身性炎症	成人	酰基肉碱(C10;1)	0.831	暂缺	[48]
甘油磷脂酰胆碱(PCaaC32;0)	区分感染性脓毒症和非感染性全身性炎症	成人	甘油磷脂酰胆碱(PCaaC32;0)	0.855	暂缺	
			C10;1+PCaaC32;0	0.886	暂缺	

注:IMX-BVN-1,inflammatix bacterial viral noninfected version-1;IMX-BVN-2,inflammatix bacterial viral noninfected version-2;IMX-SEV-2,inflammatix severity version-2;qSOFA,快速序贯性器官功能衰竭评分;NEWS2,国家预警评分 2;PERSEVERE-XP,PERSEVERE 与 18 种死亡风险评估基因网络相结合;PEREVERE,小儿脓毒症生物标志物风险模型。

4 组 学

近年来,越来越多的学者开始关注组学研究,以准确诊断、分层和治疗脓毒症。组学旨在通过对分子水平上的复杂数据集进行分析来区分患者的异质性。它包括基因组学、表观遗传学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学。到目前为止,在转录组学方面取得了较多的研究成果,其次是蛋白质组学。

4.1 转录组学 转录组学是对 RNA 水平上基因表达的研究,并寻找与病理生理学相关的转录标志。例如,SeptiCyte™ LAB 在区分脓毒症和 SIRS 方面具有优势。它是一种实时荧光定量 PCR 检测,可定量 4

个基因(CEACAM4、LAMP1、PLAC8、PLA2G7)的相对表达水平,其诊断脓毒症的 AUC 为 0.88(95%CI: 0.81~0.93),与 PCT 合并使用的 AUC 更大^[41]。DENNY 等^[42]的研究验证了 SeptiCyte™ LAB 的诊断效能,其区分脓毒症及 SIRS 的 AUC 为 0.80(95%CI:0.68~0.93)。SeptiCyte™ LAB 已获得 FDA 的批准,是第一个被批准用于临床诊断的基因表达检测^[49]。Sepsis MetaScore 也可以判断脓毒症的发生,其诊断脓毒症的 AUC 为 0.80(95%CI: 0.67~0.92)^[43]。MAYHEW 等^[44]开发了名为 IMX-BVN-1 的神经网络分类器,使用了 29 个预选宿主 mRNA,可

用于在入院时评估怀疑为感染或脓毒症的患者,对于判断有无细菌或病毒感染有较大价值。更新版本的 IMX-BVN-2 在区分有无细菌感染的患者方面的 AUC 为 0.90(95%CI:0.85~0.95),略优于 PCT(AUC 为 0.89,95%CI:0.84~0.94),此外,其对于排除病毒感染也有一定价值^[45]。在脓毒症预后方面,转录组学也发挥着重要作用。一项前瞻性验证试验证明,包含 29 个宿主 mRNA 分类器的 IMX-SEV-2 能够评估感染的严重程度,在预测病死率方面的 AUC 为 0.84(95%CI:0.76~0.93),高于乳酸(AUC=0.76,95%CI:0.64~0.87)、qSOFA 评分(AUC=0.68,95%CI:0.57~0.79)和 NEWS2 评分(AUC=0.75,95%CI:0.65~0.85)^[46]。研究显示,小儿脓毒症生物标志物风险模型(PERSEVERE)已被用于成人,以预测脓毒症的病死率^[50]。PERSEVERE-XP 将 PERSEVERE 与 18 种死亡风险评估基因网络相结合,在预测死亡方面的 AUC 优于 PERSEVERE,为 0.91(95%CI:0.87~0.95)^[47]。基于转录组谱可以对细菌或病毒感染患者进行分类,相比于血细胞计数,在指导抗菌药物的使用中能发挥更大的作用^[51]。最近的一项研究对单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)进行了分析,鉴定发现了一类 S100A 家族基因高表达和人白细胞抗原 DR(HLA-DR)低表达的单核细胞亚群,这类细胞在脓症患者体内显著表达,可抑制免疫反应^[52]。通过小鼠模型验证了该发现,同时使用帕奎莫德(paquinimod)阻断 S100A9 可以部分逆转脓毒症诱导的免疫抑制^[52]。这或许是脓毒症治疗的新靶点。如今,PCR 技术已得到迅速发展,转录组学或许会发展为一种更便捷且更具性价比的工具。

4.2 蛋白组学与代谢组学 蛋白组学指的是对于基因组表达的全部蛋白质的研究,而代谢组学则指的是对于生物体内的所有代谢物的研究。借助色谱和质谱等技术的发展,通过蛋白组学和代谢组学,已经发现了几种用于脓毒症诊断和预后的新生标志物。一项研究表明酰基肉碱(C10:1)和甘油磷脂酰胆碱(PCaaC32:0)的水平在脓毒症中显著升高,这两种生物标志物可能有助于区分感染性脓毒症和非感染性全身性炎症^[48]。同时,有研究鉴定了 501 种糖肽,其中 66 种是脓毒症幸存者特有的,60 种是脓毒症非幸存者特有的,该研究结果提示了脓症患者存活的关键在于补体和凝血级联反应通过外在途径还是内在途径发挥作用^[53]。另一项研究发现了 73 种不同表达的代谢物,可以帮助脓毒症的诊断和预后^[54]。此外,该研究表明磷酸戊糖途径与脓毒症相关脑病有关,苯丙氨酸代谢产物可以预测脓毒症相关急性肾损伤^[54]。这些代谢产物可以提示患者的不良预后,以便得到及时治疗。目前有发现血管炎症的几种代谢物标志,如纤连肽 A、丙氨酸和组胺,它们的水平在左卡

尼汀治疗的脓毒症非幸存者患者中升高,这提示可以使用特定代谢物来预测患者对治疗的反应,从而实现更精确的治疗^[55]。总的来说,蛋白组学和代谢组学在脓毒症研究中也显示出巨大的潜力。

5 小结

近年来,大量有关于脓毒症的宿主反应生物标志物被发现,然而,大多数生物标志物需要进一步得到验证,只有少数已被批准应用于临床实践,例如 PCT 与 SeptiCyteTM LAB^[18,43]。但在目前的研究中,在超过 300 例患者的研究中评估其诊断价值的生物标志物中,只有 IαI、CD64、IL-6 的 AUC 超过 0.8,其中 IαI 诊断脓毒症的 AUC 最高,为 0.94^[4]。评估脓毒症预后的生物标志物中,目前发现的在入院后第 7 天收集的 suPAR 水平对于脓毒症病死率的预测价值最大,其预测脓毒症病死率的 AUC 已达 0.998^[29],但目前该结论没有在大型多中心队列研究中验证。在超过 300 例患者中验证了预后价值,并且 AUC>0.8 的仅有 presepsin^[4]。单个生物标志物在帮助诊治脓毒症时不能发挥最理想的作用,生物标志物的组合能够更好地辅助脓毒症的预后,例如,presepsin+SOFA 评分预测脓毒症病死率的 AUC 大于 presepsin 或 SOFA 评分单独预测^[24]。接下来,寻找更多的生物标志物的组合以确认最优组合或许能够提升脓毒症诊治的准确度。在治疗方面,目前研究有发现补充 BMP9 能够对脓毒症小鼠发挥免疫治疗作用,为开展基于生物标志物的脓毒症治疗提供了免疫治疗靶点。组学技术快速发展,基于分子生物学的研究能更好地辨别同质患者群,并实现个体化治疗。研究发现使用 paquinimod 阻断 S100A9 可以部分逆转脓毒症诱导的免疫抑制^[53],这或许是脓毒症治疗的新靶点。组学技术目前在脓毒症领域具有极大潜力,能够帮助区分脓毒症的异质性,实现个体化治疗。此外,将组学技术与机器学习算法相结合用于预测特定类型的脓毒症以实现精准医疗,有助于脓毒症的及早诊断及治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] World Health Organization. Sepsis[R/OL]. (2023-07-19) [2023-12-29]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>.
- [3] PÓVOA P, COELHO L, DAL-PIZZOL F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside:guide to clinicians[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(2):142-153.
- [4] PIERRAKOS C, VELISSARIS D, BISSDORFF M, et al. Biomarkers of sepsis:time for a reappraisal[J]. Crit Care, 2020, 24(1):287.

- [5] TAN M, LU Y, JIANG H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):5852-5859.
- [6] TOCU G, MIHAILOV R, SERBAN C, et al. The contribution of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in the diagnosis and prognosis of surgical sepsis: an observational and statistical study [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2023, 16:2351-2359.
- [7] MAIGARI I M, JIBRIN Y B, GWALABE S A, et al. Diagnostic usefulness of serum procalcitonin in patients with bacterial sepsis[J]. *Niger J Clin Pract*, 2023, 26(10):1436-1443.
- [8] CHAABAN H, SINGH K, HUANG J, et al. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Pediatr*, 2008, 154(4):620-622. e1.
- [9] CONG S, MA T, DI X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):384.
- [10] PHAM H M, NGUYEN D L M, DUONG M C, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 in sepsis patients in the intensive care unit: a cross-sectional study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(8):1427.
- [11] STOBER V P, LIM Y P, OPAL S, et al. Inter- α -inhibitor ameliorates endothelial inflammation in sepsis[J]. *Lung*, 2019, 197(3):361-369.
- [12] YANG X, ZENG J, YU X, et al. PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1):103.
- [13] POGGI C, LUCENTEFORTE E, PETRI D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(8):750-758.
- [14] LIANG J, CAI Y, SHAO Y. Comparison of presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin in the diagnosis of sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1):288.
- [15] HUANG Q, XIONG H, YAN P, et al. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Shock*, 2020, 53(4):416-425.
- [16] LI P, WANG C, PANG S. The diagnostic accuracy of mid-regional pro-adrenomedullin for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(10):1117-1127.
- [17] PATHAK A, AGRAWAL A. Evolution of C-reactive protein[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:943.
- [18] WONG H R. Sepsis biomarkers[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2019, 8(1):11-16.
- [19] SONG J, PARK D W, MOON S, et al. 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[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):968.
- [20] PICCIONI A, SANTORO M C, DE CUNZO T, et al. Presepsin as early marker of sepsis in emergency department: a narrative review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8):770.
- [21] WU C C, LAN H M, HAN S T, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):91.
- [22] SCHUETZ P, BIRKHAHN R, SHERWIN R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin monitoring sepsis (MOSES) study[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5):781-789.
- [23] LIANG P, YU F. Value of CRP, PCT, and NLR in prediction of severity and prognosis of patients with bloodstream infections and sepsis [J]. *Front Surg*, 2022, 9:857218.
- [24] WEN M Y, HUANG L Q, YANG F, et al. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15:733-739.
- [25] DRĂGOESCU A N, PĂDUREANU V, STÂNCULESCU A D, et al. Presepsin as a potential prognostic marker for sepsis according to actual practice guidelines[J]. *J Pers Med*, 2020, 11(1):2.
- [26] BAIK S M, PARK J, KIM T Y, et al. Validation of presepsin measurement for mortality prediction of sepsis: a preliminary study[J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37(4):527-532.
- [27] SPOTO S, BASILI S, CANGEMI R, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin can predict organ failure and prognosis in sepsis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17429.
- [28] NASR EL-DIN A, ABDEL-GAWAD A R, ABDELGALIL W, et al. Evaluation of sTREM1 and suPAR biomarkers as diagnostic and prognostic predictors in sepsis patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:3495-3507.
- [29] WEI Y, XIAO P, WU B, et al. Significance of sTREM-1 and sST2 combined diagnosis for sepsis detection and prognosis prediction [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1):20220639.
- [30] PHAM H M, NGUYEN D L M, DUONG M C, et al. Neutrophil CD64-a prognostic marker of sepsis in intensive care unit: a prospective cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1251221.
- [31] OSUCHOWSKI M F, CONNETT J, WELCH K, et al. Stratification is the key: inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1567-1573.
- [32] 李晓飞, 王静. 中性粒细胞 CD64 与白细胞介素-6 和降钙素原对 ICU 脓毒症患者的诊断及预后评估[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(5):463-468.
- [33] NAIR A. Significance of adrenomedullin and the role of adrenergic in sepsis[J]. *Saudi J Anaesth*, 2021, 15(2):

228-229.

[34] LUNDBERG O H M, ROSENQVIST M, BRONTON K, et al. Bioactive adrenomedullin in sepsis patients in the emergency department is associated with mortality, organ failure and admission to intensive care[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0267497.

[35] DOMIZI R, DAMIANI E, SCORCELLA C, et al. Mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) and microcirculation in monitoring organ dysfunction of critical care patients with infection; a prospective observational pilot study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 680244.

[36] QIN Q, LIANG L, XIA Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: a meta-analysis[J]. Infect Genet Evol, 2021, 96: 105074.

[37] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247.

[38] SISKIND S, BRENNER M, WANG P. TREM-1 modulation strategies for sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 907387.

[39] HAMILTON F W, THOMAS M, ARNOLD D, et al. Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: a mendelian randomisation study[J]. PLoS Med, 2023, 20(1): e1004174.

[40] BAI H, LU Q, WU C, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a candidate prognostic biomarker and host-directed therapy target for sepsis[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(732): eadi3275.

[41] MCHUGH L, SELDON T A, BRANDON R A, et al. A molecular host response assay to discriminate between sepsis and infection-negative systemic inflammation in critically ill patients; discovery and validation in independent cohorts[J]. PLoS Med, 2015, 12(12): e1001916.

[42] DENNY K J, LEA R A, LINDELL-INNES R, et al. Diagnosing sepsis in the ICU: comparison of a gene expression signature to pre-existing biomarkers[J]. J Crit Care, 2023, 76: 154286.

[43] MASLOVE D M, SHAPIRA T, TYRYSHKIN K, et al. Validation of diagnostic gene sets to identify critically ill patients with sepsis[J]. J Crit Care, 2019, 49: 92-98.

[44] MAYHEW M B, BUTUROVIC L, LUETHY R, et al. A generalizable 29-mRNA neural-network classifier for acute bacterial and viral infections[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1177.

[45] BAUER W, KAPPERT K, GALTUNG N, et al. A novel 29-messenger RNA host-response assay from whole blood accurately identifies bacterial and viral infections in patients presenting to the emergency department with suspected infections: a prospective observational study[J]. Crit Care Med, 2021, 49(10): 1664-1673.

[46] GALTUNG N, DIEHL-WIESENECKER E, LEHMANN D, et al. Prospective validation of a transcriptomic severity classifier among patients with suspected acute infection and sepsis in the emergency department[J]. Eur J Emerg Med, 2022, 29(5): 357-365.

[47] WONG H R, CVIJANOVICH N Z, ANAS N, et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers PERSEVERE-XP[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(4): 494-501.

[48] SCHMERLER D, NEUGEBAUER S, LUDEWIG K, et al. Targeted metabolomics for discrimination of systemic inflammatory disorders in critically ill patients[J]. J Lipid Res, 2012, 53(7): 1369-1375.

[49] VERBOOM D M, KOSTER-BROUWER M E, VARKILA M R J, et al. Profile of the SeptiCytTM LAB gene expression assay to diagnose infection in critically ill patients[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(2): 95-108.

[50] WONG H R, LINDSELL C J, PETTILÄ V, et al. A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock[J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 781-789.

[51] HU X, YU J, CROSBY SD, et al. Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(31): 12792-12797.

[52] YAO R Q, ZHAO P Y, LI Z X, et al. Single-cell transcriptome profiling of sepsis identifies HLA-DR^{low}S100A^{high} monocytes with immunosuppressive function[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 27.

[53] DECOUX A, TIAN Y, DELEON-PENNELL K Y, et al. Plasma glycoproteomics reveals sepsis outcomes linked to distinct proteins in common pathways[J]. Crit Care Med, 2015, 43(10): 2049-2058.

[54] CHEN Q, LIANG X, WU T, et al. Integrative analysis of metabolomics and proteomics reveals amino acid metabolism disorder in sepsis[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 123.

[55] EVANS C R, KARNOVSKY A, PUSKARICH M A, et al. Untargeted metabolomics differentiates L-carnitine treated septic shock 1-year survivors and nonsurvivors[J]. J Proteome Res, 2019, 18(5): 2004-2011.