

脓毒症患者血清 HBP 与器官损伤严重程度和临床结局的相关性研究*

谭德敏¹ 陈军¹ 张敏²

[摘要] 目的:分析脓毒症患者血清肝素结合蛋白(HBP)与器官损伤和临床结局的关系。方法:选取 2017 年 3 月—2020 年 4 月期间我院重症监护病房(ICU)招募了 141 例脓毒症患者。于诊断 24 h 内采集静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清 HBP 水平。以为 30 d 院内死亡主要观察终点。结果:脓毒症患者血清 HBP 水平为 281.46(161.99~409.60) ng/mL。谷丙转氨酶 >40.00 U/L、序贯器官衰竭估计量表 >11 分及急性生理及慢性健康系统 II >24 分的患者血清 HBP 水平更高($P<0.05$)。高水平组发生心功能障碍、急性肾损伤(AKI)的患者例数更多($P<0.001$)。24 h 内外周灌注指数(PI) <1.4 脓毒症患者的血清 HBP 水平显著高于 PI ≥ 1.4 ($P<0.001$);同时 24 h 内毛细血管充盈试验(CRT) ≥ 3 s 的患者血清 HBP 水平也显著高于 CRT <3 s 者($P<0.001$)。Kaplan-Meier 分析(Log-rank 检验)显示血清 HBP 低水平者 30 d 院内生存率($\chi^2=12.566, P<0.001$) 更高。此外,单因素及多因素 COX 回归分析的结果显示,血清 HBP 水平仍然是影响脓毒症患者 30 d 内院内死亡的独立预后因子($P<0.001$)。结论:血清 HBP 水平升高与脓毒症患者心功能障碍及 AKI 发生相关,同时血清 HBP 对脓毒症患者的短期预后预测有良好价值,值得临床应用。

[关键词] 脓毒症;肝素结合蛋白;器官损伤;临床结局;急性肾损伤;心功能障碍

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.06.008

[中图分类号] R631 [文献标志码] A

Correlation between serum HBP and severity of organ injury and clinical outcome in patients with sepsis

TAN Demin¹ CHEN Jun¹ ZHANG Min²

(¹Department of Intensive Care Unit, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan, 571700, China; ²Department of Clinical Laboratory, Danzhou People's Hospital)

Corresponding author: TAN demin, E-mail: tandemin4949@163.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between serum heparin-binding protein(HBP)and organ injury and clinical outcome in patients with sepsis. **Methods:** A total of 141 patients with sepsis were recruited from the intensive care unit(ICU)of our hospital from March 2017 to April 2020. Venous blood was collected within 24 hours of diagnosis, and serum HBP level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. It was the main endpoint of in-hospital death in 30 days. **Results:** The level of serum HBP in patients with sepsis was 281.46 (161.99,409.60) ng/mL. Patients with alanine aminotransferase >40.00 U/L, Sequential Organ Failure Assessment >11 points and acute physiology and chronic health evaluation II >24 points had higher serum HBP levels ($P>0.05$). There were more cases of cardiac dysfunctionand acute kidney injury(AKI)in the high level group ($P>0.001$). Serum HBP level in sepsis patients with 24 h perfusion Index(PI) <1.4 was significantly higher than PI ≥ 1.4 ($P<0.001$); Meanwhile, the serum HBP level of patients with 24hcapillary filling test(CRT) ≥ 3 s was significantly higher than that of patients with CRT ≥ 3 s ($P<0.001$). Kaplan-Meier analysis(log-rank test)showed the 30 d hospital survival rate of patients with low serum HBP level($\chi^2=12.566, P<0.001$) higher. In addition, univariate and multivariate COX regression analysis showed that serum HBP level was still an independent prognostic factor for in-hospital death within 30 days of sepsis($P<0.001$). **Conclusion:** The increase of serum HBP level is related to cardiac dysfunction and AKI in patients with sepsis. Meanwhile, serum HBP has good value in predicting the short-term prognosis of patients with sepsis and is worthy of clinical application.

Key words sepsis; heparin binding protein; organ injury; clinical outcome; acute kidney injury; cardiac dysfunction

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:20A200306)

¹儋州市人民医院重症医学科(海南儋州,571700)

²儋州市人民医院检验科

通信作者:谭德敏, E-mail: tandemin4949@163.com

脓毒症是一种严重的全球性的健康问题,尽管最近在治疗方面取得了进展,但患者的存活率尚未得到显著改善^[1-2]。值得注意的是,脓毒症的发病机制非常复杂,涉及多种机制,包括感染、炎症反应和免疫。因此目前可用的生物标志物尚无法实现脓毒症的早期诊断和个体化治疗^[3]。因此,迫切需要能够反映脓毒症早期发生、发展和预测其预后的生物标志物。肝素结合蛋白(HBP)是一种由中性粒细胞衍生的无活性丝氨酸蛋白酶同源物,具有抗炎、促炎及免疫调节作用^[4]。有研究称,HBP 是一种很有前途的候选炎症蛋白,并且其血管作用与器官衰竭的发展最为相关^[5]。基于这些信息,我们假设 HBP 可能是脓毒症进展的关键调节因子,然而,相关研究有限。因此,本研究旨在探讨 ICU 脓毒症患者院内死亡影响因素,评估血清 HBP 水平对脓毒症患者发生器官损伤的评估价值,为改善脓毒症患者预后提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性、单中心观察性研究,2017 年 3 月—2020 年 4 月期间在我院 ICU 招募了 141 例脓毒症患者,所有患者均符合脓毒症 3.0 诊断标准^[6],即定义为由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,器官功能障碍可诊断为感染后序贯器官衰竭估计量表(SOFA)总分 ≥ 2 分的急性变化。对疑似可能需要长期住院或在医院死亡的患者[即精神状态改变、收缩压 ≥ 100 mm Hg(1 mmHg=0.133 kPa)或呼吸频率 $\geq 22/\text{min}$],可使用快速 SOFA(qSOFA)评分。同时患者年龄均大于 18 岁。排除标准:①入 ICU 前已接受液体复苏者;②入 ICU 前已存在 AKI 或慢性肾脏病 4~5 期,或伴有其他慢性器官衰竭或恶性肿瘤终末期者;③预期 48 h 内死亡者;④伴有严重低温、高位截瘫、大面积肺栓塞、外周动脉闭塞性疾病、雷诺综合征者。本研究经我院医学伦理委员会批准。所有患者或其家属均签署了知情同意书,且均遵循《赫尔辛基宣言》。

1.2 资料收集

采用 SOFA 和急性生理及慢性健康系统(A-PACHE II)对入院 24 h 内的脓毒症患者进行评分,入组时收集的患者数据包括人口统计学(年龄、性别、体重)、合并症(糖尿病史、冠心病史、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病)、生命体征[平均动脉压(MAP)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、尿量]。记录了实验室检测[总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血糖和血清乳酸],记录疑似感染源。并记录 30 d 院内死亡的例数。

1.3 脓毒性休克及主要器官功能障碍

脓毒性休克采用休克指数评估,休克指数 < 0.5 提示无休克;0.5~2.0 提示有休克; > 2.0 为严重休克,休克指数值越高越严重^[7]。根据《第三次国际会议脓毒症与脓毒性休克诊断(2016)》^[6,8]诊断标准以及《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[9]判断患者是否继发主要器官功能障碍,包括心功能障碍、呼吸功能障碍、急性肾损伤(AKI)、凝血功能障碍和肝功能障碍。

1.4 24 h 内 CRT、24 h 内 PI

毛细血管充盈试验(CRT)定义为食指远端毛细血管床在加压 10 s 使其变白后恢复颜色所需的时间。返回标准颜色的时间用手机天文钟记录。标准颜色延迟恢复 ≥ 3 s 被认为是异常^[10-11]。外周灌注指数(PI)是一种由脉搏血氧仪的光容积描图信号衍生而来的方法。在液体复苏后,通过连接脉搏血氧仪探头测量(ELERA,中国)。稳定信号后,每隔 30 s 记录一次 PI,持续 5 min,计算其平均值作为参考值。PI < 1.4 为判断外周灌注异常的截断点^[12]。在液体复苏后 24 h 内评估 CRT 及 PI。

1.5 血清 HBP 水平检测

在诊断后 24 h 内,取患者次日空腹静脉血(5 mL),用于测量 HBP。所有血样在 4℃、3000rpm 的离心机中离心 10 min。血清 HBP 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,采用市售的酶联免疫吸附测定试剂盒(Joinstar Biomedical Technology Co., 中国),根据制造商的标准方案,使用 Jet-iStar 3000 免疫测定快速分析仪。

1.6 统计学方法

所有的统计分析都使用了 SPSS 20.0 软件。首先对连续变量进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,正态分布资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;偏正态分布资料则表示为“ $M_{50}(IQR)$ ”,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示,进行 χ^2 检验。采用重复测量方差分析对重复测量数据进行分析。相关分析采用 Spearman 等级相关法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 HBP 对脓毒症患者继发主要器官功能障碍的预测价值。生存率采用 Kaplan-Meier 分析,生存率曲线的比较采用 log-rank 检验。单因素及多因素 COX 回归模型被用来评估脓毒症患者 30 d 院内死亡的临床因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者血清 HBP 水平与临床病理特征的相关性

脓毒症患者血清 HBP 水平为 281.46

(161.99, 409.60) ng/mL, 根据血清 HBP 水平中位值(281.46 ng/mL)将 ≤ 281.46 ng/mL 作为低水平组, 将 > 281.46 ng/mL 作为高水平组。ALT > 40.00 U/L、SOFA > 11 分及 APACHE-II > 24 分的患者血清 HBP 水平更高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 脓毒症患者血清 HBP 水平与临床病理特征的相关性

例(%)

临床病理特征	例数	血清 HBP 水平		χ^2	P
		低水平组(71 例)	高水平组(70 例)		
年龄/岁					
≤ 60	80	37(52.11)	43(61.43)	1.246	0.264
> 60	61	34(47.89)	27(38.57)		
性别					
男	86	45(63.38)	41(58.57)	0.343	0.558
女	55	26(36.62)	29(41.43)		
体重/kg					
≤ 70	80	38(53.52)	42(60.00)	0.603	0.438
> 70	61	33(46.48)	28(40.00)		
从出现症状至入住 ICU 时间/h					
≤ 3	78	41(57.75)	37(52.86)	0.341	0.559
> 3	63	30(42.25)	33(47.14)		
感染原因					
肺炎	53	28(39.44)	25(35.71)		
腹部感染	39	18(25.35)	21(30.00)	0.428	0.934
泌尿道感染	29	15(21.13)	14(20.00)		
其他部位感染	20	10(14.08)	10(14.29)		
糖尿病史					
否	121	63(88.73)	58(82.86)	0.999	0.317
是	20	8(11.27)	12(17.14)		
冠心病史					
否	123	65(91.55)	58(82.86)	2.391	0.122
是	18	6(8.45)	12(17.14)		
高脂血症史					
否	109	53(74.65)	56(80.00)	0.576	0.448
是	32	18(25.35)	14(20.00)		
慢性阻塞性肺疾病					
否	111	57(80.28)	54(77.14)	0.207	0.649
是	30	14(19.72)	16(22.86)		
MAP/mmHg					
≤ 82.33	70	37(52.11)	33(47.14)	0.348	0.555
> 82.33	71	34(47.89)	37(52.86)		
PaO ₂ /FiO ₂					
≤ 258.62	71	36(50.70)	35(50.00)	0.007	0.933
> 258.62	70	35(49.30)	35(50.00)		
TBIL/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)					
≤ 17.10	77	36(50.70)	41(58.57)	0.880	0.348
> 17.10	64	35(49.30)	29(41.43)		
ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)					
≤ 35.00	120	60(84.51)	60(85.71)	0.041	0.841
> 35.00	21	11(15.49)	10(14.29)		
ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)					
≤ 40.00	80	47(66.20)	33(47.14)	5.214	0.022
> 40.00	61	24(33.80)	37(52.86)		

续表 1

指标	例数	血清 HBP 水平		χ^2	P
		低水平组(n=71)	高水平组(n=70)		
BUN/(mg·dL ⁻¹)					
≤1.20	64	33(46.48)	31(44.29)	0.117	0.733
>1.20	74	36(50.70)	38(54.29)		
SCr/(mg·dL ⁻¹)					
≤71	71	38(53.52)	33(47.14)	0.574	0.449
>71	70	33(46.48)	37(52.86)		
尿量/(mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)					
≤0.50	52	25(35.21)	27(38.57)	0.171	0.679
>0.50	89	46(64.79)	43(61.43)		
PLT					
≤100×10 ⁹ /L	70	34(47.89)	36(51.43)	0.177	0.674
>100×10 ⁹ /L	71	37(52.11)	34(48.57)		
WBC					
≤10.0×10 ⁹ /L	50	27(38.03)	23(32.86)	0.412	0.521
>10.0×10 ⁹ /L	91	44(61.97)	47(67.14)		
CRP/(mg·dL ⁻¹)					
≤10	46	18(25.35)	28(40.00)	3.441	0.064
>10	95	53(74.65)	42(60.00)		
PCT/(ng·mL ⁻¹)					
≤0.50	8	2(2.82)	6(8.57)	2.181	0.140
>0.50	133	69(97.18)	64(91.43)		
血糖/(mmol·L ⁻¹)					
≤6.10	39	23(32.39)	16(22.86)	1.602	0.206
>6.10	102	48(67.61)	54(77.14)		
动脉血乳酸/(mmol·L ⁻¹)					
≤2.00	74	43(60.56)	31(44.29)	3.433	0.064
>2.00	66	28(67.61)	38(54.29)		
APACHE II /分					
≤24	78	48(67.61)	30(42.86)	8.734	0.003
>24	63	23(32.39)	40(57.14)		
SOFA 评分/分					
≤11	84	53(74.65)	31(44.29)	13.491	<0.001
>11	57	18(25.35)	39(55.71)		

2.2 血清 HBP 水平与脓毒性休克及器官损伤的相关性

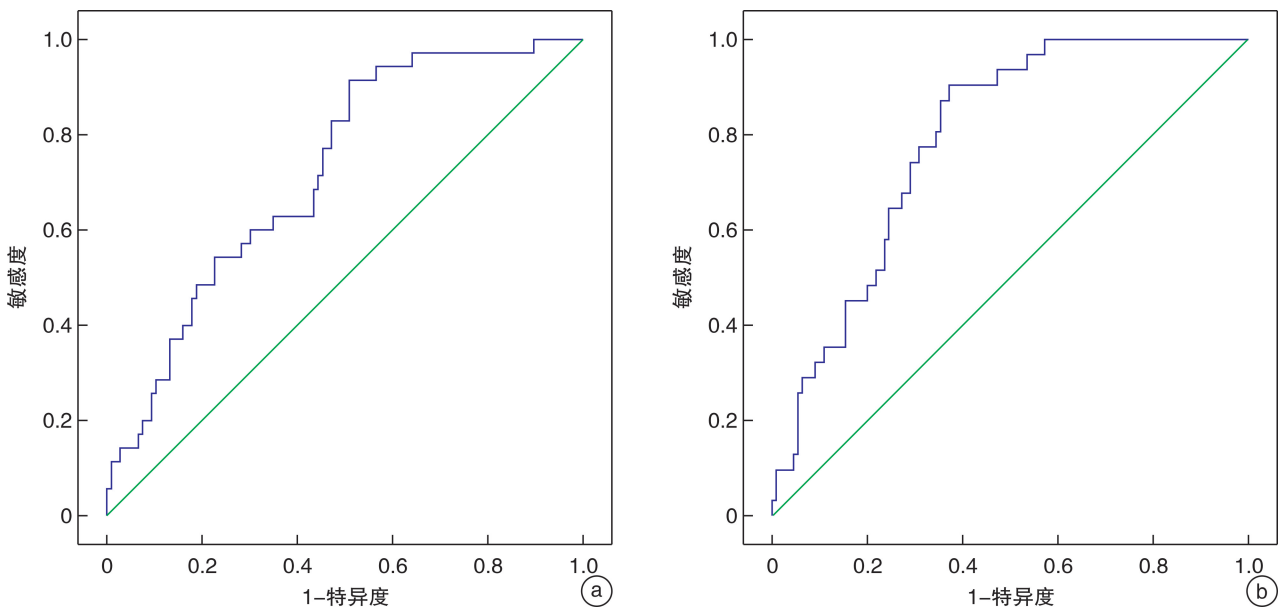
经分析,高水平组发生心功能障碍或 AKI 的患者比例更高($P < 0.001$,表 2)。但血清 HBP 水平与脓毒症患者发生脓毒性休克及其他器官功能障碍均无相关性($P > 0.05$)。经 ROC 曲线分析,血清 HBP 用于预测心功能障碍的曲线下面积为

0.721(95%CI:0.631~0.811),当 cut-off 值为 222.31 ng/mL 时,最佳敏感度和特异度分别为 91.4%和 49.1%(图 1a)。同样地,血清 HBP 用于预测 AKI 的曲线下面积为 0.788(95%CI:0.712~0.864),当 cut-off 值为 291.0 ng/mL 时,最佳敏感度和特异度分别为 90.3%和 62.7%(图 1b)。

表 2 血清 HBP 水平与脓毒性休克及器官损伤的相关性

例(%)

组别	例数	脓毒性休克			器官功能障碍				
		无休克	休克	严重休克	心功能	呼吸功能	AKI	凝血功能	肝功能
低水平组	71	2(2.82)	68(95.77)	1(1.41)	10(14.08)	17(23.94)	4(5.63)	34(47.89)	14(19.71)
高水平组	70	3(4.29)	67(95.71)	0	26(37.14)	18(25.71)	27(38.57)	36(51.43)	11(15.71)
t/χ^2			1.200		9.857	0.059	22.291	0.177	0.387
P			0.549		0.002	0.808	<0.001	0.674	0.534



a:血清 HBP 预测心功能障碍;b:血清 HBP 预测 AKI。

图 1 血清 HBP 预测心功能障碍和 AKI

2.3 血清 HBP 水平与 PI 及 CRT 的相关性

PI<1.4 患者的血清 HBP 水平显著高于 PI≥1.4 者 (391.60 ± 212.70 vs. 252.92 ± 153.66, t = 4.492, P<0.001); CRT≥3 s 患者的血清 HBP 水平也显著高于 CRT<3 s 者 (381.98 ± 225.64 vs. 260.48 ± 145.50, t=3.871, P<0.001)。

2.4 单因素及多因素分析脓毒症患者 30 d 院内死亡的影响因素

30 d 内死亡 63 例 (44.68%)。Kaplan-Meier 分析 (Log-rank 检验) 显示血清 HBP 低水平者 30 d 院内生存率更高 (χ² = 12.566, P<0.001, 图 2)。此外,单因素及多因素 COX 回归分析结果显示,血清 HBP 水平仍然是影响脓毒症患者 30 d 内院内死亡的独立预后因子 (P<0.001, 表 3)。

3 讨论

脓毒症代表对感染反应失调导致的 MODS,其病死率高达 20.6%;如果患者出现脓毒性休克,病死率可能上升到 40%~50%。脓毒症的诊断标准是非特异性的,阻碍了患者的及时诊断。寻找有效生物标志物在器官功能障碍的早期识别、风险分层、预后和患者治疗中发挥着关键作用[13-14]。

脓毒症不仅是全身性炎症反应或免疫紊乱的过程,而是涉及身体多个器官功能的变化。在细胞和分子水平上,脓毒症的发病机制极其复杂,包括炎症反应失衡、免疫功能障碍、线粒体损伤、凝血障碍、神经内分泌免疫网络异常、内质网应激、自噬等病理生理过程,最终导致器官功能障碍[15]。一个有效的脓毒症评估生物标志物需要满足 4 个标准:①生物学上的合理性;②对感兴趣的结果预测高敏感度、特异度;③研究外临床检测的适用性;④在独

立于原始队列的患者队列中进行验证。目前的生物标志物并不能满足上述条件。在本研究中发现脓毒症患者的 SOFA 评分及 APACHE 评分与血清 HBP 水平相关。HBP 也被称为 azurocidin 或阳离子抗微生物蛋白 37 (CAP37),是胰蛋白酶样丝氨酸家族中一员,源自中性粒细胞。该蛋白最初因其抗菌特性而受到关注,后来被确定为 HBP 在感染和炎症中具有多功能中介作用。HBP 在各种细菌结构、细胞因子、炎症因子和趋化因子刺激后迅速释放。HBP 释放后可对免疫系统产生显著影响。它对多种细胞,尤其是单核细胞具有强效的趋化作用,是血管渗漏和水肿形成的强效诱导剂。这些特征使 HBP 成为早期感染检测的生物标志物[16-17]。

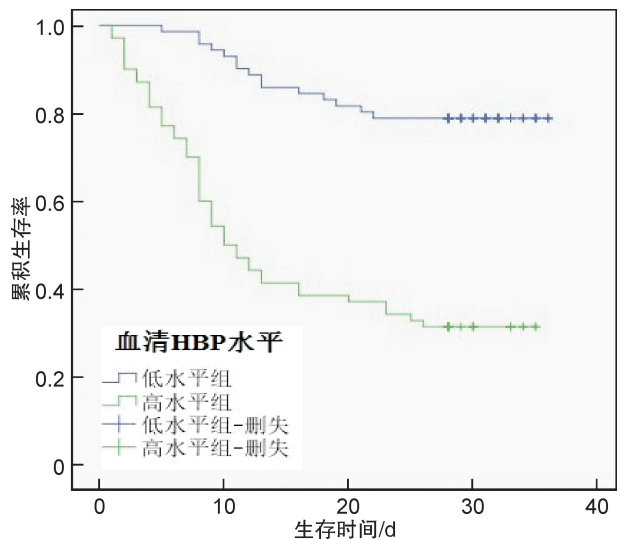


图 2 血清 HBP 水平与脓毒症患者 30 d 院内生存时间的 Kaplan-Meier 生存曲线

表3 单因素及多因素 COX 回归分析脓毒症患者 30d 内院内死亡的影响因素

影响因素	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.013(0.998~1.028)	0.088		
性别	1.029(0.621~1.705)	0.910		
体重	0.991(0.976~1.005)	0.216		
从出现症状至入住 ICU 时间	0.971(0.892~1.057)	0.499		
感染原因	1.022(0.812~1.286)	0.855		
糖尿病史	1.356(0.707~2.600)	0.359		
冠心病史	1.228(0.606~2.488)	0.568		
高脂血症史	1.290(0.732~2.276)	0.379		
慢性阻塞性肺疾病	1.166(0.644~2.112)	0.612		
MAP	1.010(0.999~1.023)	0.086		
PaO ₂ /FiO ₂	0.999(0.997~1.001)	0.434		
TBIL	0.992(0.979~1.006)	0.254		
ALB	1.023(0.978~1.069)	0.319		
ALT	1.000(0.999~1.001)	0.911		
BUN	1.033(1.002~1.065)	0.038	1.015(0.975~1.056)	0.476
SCr	1.006(1.002~1.010)	0.002	1.002(0.998~1.007)	0.372
尿量	0.852(0.595~1.220)	0.383		
PLT	0.998(0.995~1.001)	0.150		
WBC	1.015(0.990~1.040)	0.239		
CRP	0.995(0.972~1.019)	0.701		
PCT	1.001(0.995~1.007)	0.741		
血糖	1.029(0.965~1.099)	0.382		
动脉血乳酸	1.166(1.004~1.355)	0.044	1.014(0.844~1.218)	0.881
APACHE II	1.095(1.058~1.133)	<0.001	1.085(1.029~1.144)	0.003
SOFA 评分	1.130(1.057~1.207)	<0.001	0.912(0.819~1.015)	0.091
血清 HBP 水平	1.004(1.003~1.005)	<0.001	1.004(1.00~1.015)	<0.001

脓毒症诱导器官损伤的病理基础是灌注和组织代谢需求之间的不匹配的恢复和持续。炎症诱导的心功能障碍和全身血容量再分配在这方面起着关键作用,但组织氧利用受损使其恶化。这种脓毒症引起的全身低灌注状态常见的临床表现有低血压、CRT 时间缩短、皮肤斑驳、四肢冰冷等^[18]。在本研究中 PI<1.4 的外周灌注异常脓毒症患者的血清 HBP 水平显著升高;同时 CRT≥3 s 毛细血管充盈异常的患者血清 HBP 水平也显著升高。在本研究中虽然并未发现血清 HBP 水平与脓毒性休克有显著相关性,但与心功能障碍及 AKI 存在显著相关。有研究表明 HBP 水平与危重患者的 COVID-19 疾病进展有关,是作为由持续炎症和缺氧引发的疾病恶化和多器官损伤的潜在介质^[19]。Tverring 等^[20]研究发现血浆 HBP 水平与心血管器官功能障碍相关,且与该功能障碍相关的驱动因

素主要是通过全身血管阻力的降低。脓毒症与高达 50% 的 AKI 发生相关,60% 的脓毒症患者合并 AKI^[21]。经本研究证实,血清 HBP 水平升高与脓毒症患者心功能障碍及 AKI 发生相关。进一步分析还发现,血清 HBP 水平与脓毒症患者 30 d 院内死亡相关。

综上所述,血清 HBP 可能是脓毒症患者疾病进展和短期预后的独立预测因子,其血清水平升高与脓毒症患者外周灌注异常、毛细血管充盈异常、心功能障碍及 AKI 发生相关。同时检测血清 HBP 水平有助于预测脓毒症患者 30 d 院内死亡风险,值得临床应用。但是本研究的样本量相对较小,结果不具有广泛代表性,且结果在一定程度上受到治疗因素的干扰。在未来,有必要增加样本量,从单中心研究转向多中心研究,以减少治疗偏差,并进

一步确认结论的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张晓慧,郭娜,宁海慧,等. Nrf2 及其信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的研究进展[J]. 中国急救医学, 2022,42(1):81-86.
- [2] Wang C, Liang G, Shen J, et al. Long Non-Coding RNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:722004.
- [3] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):287.
- [4] 邓俊超,赵芳丽,乔莉娜. 肝素结合蛋白对儿童重症感染诊断价值的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1):85-89.
- [5] 张重威,罗茜,曹彦,等. 有潜力的脓毒症生物标志物: 肝素结合蛋白[J]. 中国急救医学, 2021, 41(10):916-921.
- [6] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [7] 张志忠,王国兴,杨立沛. 休克指数对急诊严重脓毒症和脓毒性休克预后评估的意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(2):147-150.
- [8] 黄伟.《第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11):959-962.
- [9] 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11):801-838.
- [10] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(7):654-664.
- [11] Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(12):2070-2072.
- [12] Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(6):1210-1213.
- [13] 谭扬扬,杨旭凯,蔡高平,等. 血清淀粉样蛋白 A 对成人脓毒症诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国急救医学, 2022, 42(1):35-40.
- [14] Ludwig KR, Hummon AB. Mass spectrometry for the discovery of biomarkers of sepsis[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(4):648-664.
- [15] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5376.
- [16] 刘俊,湛允波,刘献志. 肝素结合蛋白在开颅术后早期颅内感染的诊断价值[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(3):114-117.
- [17] Yang Y, Liu G, He Q, et al. A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 7515346.
- [18] Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death[J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4):629-640.
- [19] Xue M, Zeng Y, Qu HQ, et al. Heparin-binding protein levels correlate with aggravation and multiorgan damage in severe COVID-19 [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1):00741-2020.
- [20] Tverring J, Nielsen N, Dankiewicz J, et al. Repeated measures of Heparin-binding protein(HBP) and procalcitonin during septic shock; biomarker kinetics and association with cardiovascular organ dysfunction[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8(1):51.
- [21] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. *BMJ*, 2019, 364:k4891.

(收稿日期:2022-03-24)