

急诊脓毒症患者早期筛查生物标志物的研究现状与展望

陈正钢¹ 刘励军^{2Δ}

[摘要] 脓毒症是一种源于感染,以炎症反应和免疫功能紊乱为演变特征,表现为多脏器功能障碍且具有高度异质性的综合征。脓毒症生物标志物是指病原微生物侵入机体后,在生理、生化、免疫和遗传等方面表达出可测量的指标,用于定量评估机体防御反应状态和病理生理过程,并可用于早期筛查急诊脓毒症患者。新型生物标志物表现出良好的诊断潜力,可能是早期诊断脓毒症患者的突破点。不同类型生物标志物的动态监测和联合评估,可能是脓症患者早期筛查的重要举措;另外,生物标志物的床旁即时检验技术为急诊早期筛查脓毒症提供了一种快速、高效、便捷的检测方法。本文阐述了数种不同类型生物标志物早期筛查急诊脓毒症患者的研究现状,以期构建急诊脓毒症早期筛查模型提供依据,从而能更早、更快、更准确地筛查急诊脓毒症患者。

[关键词] 脓毒症;生物标志物;急诊科;早期筛查;即时检验

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.010

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Progress in and prospect of the research on biomarkers early screening emergency patients for sepsis

CHEN Zhenggang¹ LIU Lijun²

(¹Department of Emergency, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou, Jiangsu, 215028, China; ²Department of Emergency and Intensive Care, the Second Affiliated Hospital of Soochow University)

Corresponding author: LIU Lijun, E-mail: liulijun@suda.edu.cn

Abstract Sepsis is a highly heterogeneous syndrome caused by infection, presenting with multiple organ dysfunction, and is characterized by inflammation and immune dysfunction. Sepsis biomarkers refer to measurable indicators expressed in physiological, biochemical, immune or genetic reactions after infection, which can be used to quantitatively evaluate the state of defense response and pathophysiologic process of the body and to screen emergency patients early for sepsis. New biomarkers have shown good potential for the diagnosis of sepsis, and may be a promising screening way of early detecting emergency patients with sepsis. Repeated testing and dynamic monitoring of different types of biomarkers are one of the important measures to detect patients with sepsis early. Point-of-care testing has proven to be a rapid, efficient and convenient method for the early diagnosis of sepsis in emergency patients. In this paper, the characteristics of several different types of biomarkers are reviewed, which

¹上海交通大学医学院苏州九龙医院急诊医学科(江苏苏州,215028)

²苏州大学附属第二医院急重症医学科

^Δ审校者

通信作者:刘励军,E-mail:liulijun@suda.edu.cn

引用本文:陈正钢,刘励军.急诊脓毒症患者早期筛查生物标志物的研究现状与展望[J].临床急诊杂志,2023,24(2):99-104. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.010.

[28] Simard R. Ultrasound imaging of orthopedic injuries [J]. Emerg Med Clin North Am, 2020, 38(1): 243-265.
[29] 江凌,崔立刚.肌骨超声在急危重症中的应用[J].中华诊断学电子杂志,2018,6(2):73-76.
[30] Buonsenso D, Chiaretti A, Curatola A, et al. Pediatrician performed point-of-care ultrasound for the detection of ingested foreign bodies: case series and review of the literature [J]. J Ultrasound, 2021, 24(1): 107-114.
[31] White RZ, Rezaian P, Parasuramar A, et al. Ultra-

sound-assisted foreign body extraction(U-SAFE): review of technique and technical pearls [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2022, 66(3): 362-369.
[32] Tesch C. Focused sonography in orthopedic emergencies [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018, 113(8): 631-637.
[33] PoSaw LL, Wubben BM, Bertucci N, et al. Teaching emergency ultrasound to emergency medicine residents: a scoping review of structured training methods [J]. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2021, 2(3): e12439.

provides a basis for building a model for early screening of sepsis emergency patients and for screening sepsis emergency patients earlier, faster and more accurately.

Key words sepsis; biomarkers; emergency department; early screening; point-of-care testing

脓毒症是一种源于感染,以炎症反应和免疫功能紊乱为演变特征,表现为多脏器功能障碍且具有高度异质性的综合征^[1]。近年来,虽然诊疗技术日新月异,治疗措施日臻完善,但脓毒症早期准确诊断仍面临挑战^[2]。2021年发布的拯救脓毒症运动(surviving sepsis campaign, SSC)指南和2020年发布的中国急诊预防脓毒症专家共识(preventing sepsis campaign in China, PSCC)一致倡导从急诊开始早期筛查脓毒症患者^[3-4],而生物标志物是急诊脓毒症患者早期筛查的重要指标之一。

脓毒症生物标志物是指致病微生物入侵机体后导致生理、生化、免疫和遗传等方面产生可测量的生化指标,用于定量评估机体防御反应状态和病理生理过程。目前,许多研究都在努力寻找理想的生物标志物来早期筛查脓毒症高风险患者。理想的生物标志物应具备以下特点:①测定耗时短;②价格低;③易于检测;④诊断准确;⑤可重复;⑥灵敏度或特异度高^[5]。传统的生物标志物如白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及降钙素原(procalcitonin, PCT)是常用的反映感染的指标,但并非早期诊断脓毒症的特异性指标。近年来,基因测序技术的临床应用日益广泛,为新型生物标志物的开发提供了思路。各式各样新型生物标志物层出不穷,并被试用于临床,在筛查脓毒症方面具有一定的优势,可能是急诊脓毒症患者早期诊断有希望的突破点。此外,快速、高效、便捷的床旁即时检验(point-of-care testing, POCT)使动态监测和联合评估生物标志物成为可能。本文对几种不同类型早期诊断脓毒症价值较高的生物标志物:急性期蛋白、细胞膜表面受体、细胞种群数据(cell population data, CPD)、程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)/程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1);PD-L1/PD-1,以及转录组学的标志物研究进展进行综述,为构建急诊脓毒症患者早期筛查模型提供依据,以期能更早、更快、更准确地筛查急诊脓毒症患者。

1 急性期蛋白

1.1 CRP

CRP是由IL-6和IL-1 β 等炎性细胞因子诱导,经肝脏产生的一种五聚体蛋白,正常健康人群体内含量很低,在炎症刺激或急性感染时,4~6h开始逐渐升高,24~48h可升高到基线的数十倍。CRP作为一种炎性标志物,在脓毒症症状出现之前开始升高,用于预测和诊断感染^[6]。一项前瞻性

多中心研究比较了生物标志物在预测呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)中的价值,发现CRP平均升高1 mg/(dL·d)的患者与CRP未升高的患者相比,VAP发生率增加62%^[7]。总体而言,CRP具有鉴别脓毒症和非脓毒症患者的能力,但诊断效力中等,操作者特征曲线下面积(area under the curve, AUC)在0.75左右;当与PCT联合预测时可明显提高脓毒症的诊断效能^[8]。

1.2 PCT

PCT是一种由甲状腺C细胞产生的降钙素前体激素。正常健康人群中,PCT含量极低,当病毒感染或轻度细菌感染,PCT值正常或轻度增加。当机体遭受严重感染或演变为脓毒症时,2~4h开始升高,24h达到高峰,可超过基线的数百甚至数千倍。PCT对脓毒症早期诊断具有一定作用,有研究动态观察了可疑脓毒症患者生物标志物的变化,发现CRP和PCT水平随着病程增加,在病程36h CRP、PCT和WBC诊断脓毒症的AUC值分别为0.986、0.921和0.360,说明CRP和PCT均具有早期诊断价值,两者联合能更好地提高诊断准确性^[9]。此外,PCT还可以区别革兰阴性病原菌(Gram negatives bacteria, GNB)和革兰阳性病原菌(Gram positives bacteria, GPB)感染的脓毒症。研究发现GNB感染的脓毒症中位PCT水平高于GPB感染的脓毒症(13.09 vs. 0.50 ng/mL, $P < 0.05$),并且PCT在鉴别GNB和GPB方面明显优于CRP(AUC: 0.828 vs. 0.634, $P < 0.05$)^[10]。然而,非脓毒症性疾病,如急性胰腺炎、严重创伤以及大量输血等也会导致PCT的升高。尽管PCT不能单独作为早期诊断脓毒症的生物标志物,但在抗菌药物管理方面具有价值。SSC指南建议通过监测PCT变化,指导抗生素合理使用。目前,基于微流控芯片开发的POCT检测设备直接检测全血,不需对样品预处理,12min内便可完成PCT检测,检测灵敏度较好(检出限=0.044 ng/mL,检查范围为0.044~100 ng/mL),检测结果与实验室检测结果显示出良好的相关性($r = 0.98$)^[11]。

1.3 胰石蛋白

胰石蛋白(pancreatic stone protein, PSP)是由144个氨基酸组成的急性期蛋白,结构类似于C型凝集素样蛋白。PSP前身是研究胰腺炎发现的石他氨酸和研究糖尿病发现的再生蛋白。随着研究深入,发现这两种蛋白不但结构相同而且都由胰腺合成、分泌,故此命名为胰石蛋白。当机体遭受病原体侵袭时,PSP经多形核细胞触发而激活,在体

外表现为炎性活性,胰腺组织在无损伤情况下分泌PSP^[12]。PSP区分脓毒症感染和非感染方面的表现优于传统生物标志物。一份纳入44项研究的meta分析结果表明,PSP诊断脓毒症的灵敏度为66%,特异度为83%;AUC值(0.81)优于CRP(0.77)和PCT(0.78)。当与CRP联合时,其诊断脓毒症感染的灵敏度为81%,特异度为84%,AUC提高到0.90^[13]。一项来自14家医院的前瞻性研究,动态检测疑似脓毒症患者PSP、CRP以及PCT的变化,发现PSP在脓毒症确诊前5d就已经开始升高,而PCT和CRP在脓毒症确诊前2d开始升高^[14]。另有研究发现,脓毒症发生前72h内,PSP升高3.3~5.5倍,病情恶化前开始明显增高^[15]。PSP的变化与脓毒症的病程密切相关,为脓毒症早期诊断和及时治疗提供了依据。此外,PSP床旁检测设备采用全自动系统,基于含有纳米流体传感器的一次性胶囊,仅需1滴血,耗时5min便可获取结果,并且检测准确性与实验室结果吻合良好^[16]。总之,基于床旁即时检测PSP方便快捷,为早期识别脓毒症呈现出良好的应用潜能,但仍需大样本量研究进一步验证其价值。

2 细胞膜表面受体

2.1 可溶性CD14亚型

可溶性CD14亚型(Presepsin)是一种由巨噬细胞、单核细胞以及中性粒细胞等炎性细胞表达的细胞膜表面糖蛋白,可识别多种细菌产物,用于早期诊断脓毒症。研究发现,Presepsin水平在脓毒症患者中明显高于非感染患者,与PCT、CRP、WBC相比,Presepsin诊断脓毒症表现最佳,诊断灵敏度为98.6%,特异度为82.6%,AUC值0.954^[17]。一项纳入28项研究的meta分析^[18]结果表明,Presepsin早期诊断脓毒症的效能(AUC=0.94)甚至优于PCT联合CRP(AUC=0.91);表明Presepsin是一种有价值的早期诊断脓毒症的生物标志物。基于酶联免疫分析原理开发了全自动Presepsin床旁即时检测仪器,该设备仅需0.1mL全血样品,耗时17min即可获得结果,并且与实验室检测结果相关性好($r=0.98$)^[19]。总之,Presepsin检测方便快捷,在脓毒症的早期诊断方面有积极作用。

2.2 中性粒细胞CD64

中性粒细胞CD64(nCD64)是一种分布在单核细胞、巨噬细胞等细胞表面的细胞膜表面受体,是一种跨膜糖蛋白。正常机体中,nCD64几乎不表达,感染发生后4~6h,nCD64表达明显上调,脓毒症患者的nCD64水平高于非脓毒症患者,nCD64诊断脓毒症的灵敏度为89%,特异度为87%;将CRP和nCD64联合使用,灵敏度提高至92%,特异度99%;表明生物标志物联合评估可以提高脓毒症诊断效能^[20]。一项纳入14项研究的

meta分析^[21]结果显示,与CRP、PCT相比,nCD64诊断脓毒症效能最佳,诊断灵敏度为87%,特异度为89%,AUC值0.94。另外,nCD64床旁检测设备采用微流控生物芯片技术,仅需30min便可从10 μ L全血样本中测定nCD64水平,其结果与实验室结果具有良好的相关性^[22]。

3 CPD

CPD是通过vs.C技术或荧光流式细胞术提供血细胞形态变化、形态特征和功能特征的定量信息。vs.C技术是指通过直流阻抗测量细胞的体积(volume,V),通过测量光散射(scattering,S)评估细胞胞质内部复杂度、核结构以及通过射频电导率(conductivity,C)来分析细胞质成分、核体积。荧光流式细胞术利用细胞膜表面活性剂试剂,对细胞表位进行荧光标记,然后经过流式细胞术提供细胞大小、内部结构和核酸含量信息。CPD参数为每个细胞提供体积以及内部复杂度的定量值,通过分析其变化从而获得细胞对感染反应的形态和功能转变信息^[23]。因此,CPD参数被认为是脓毒症生物标志物。常用的与脓毒症相关的CPD参数有单核细胞分布宽度(monocyte distribution width,MDW)、未成熟血小板分数(the immature platelet fraction,IPF)等。

3.1 单核细胞分布宽度

单核细胞分布宽度(MDW)因单核细胞活化而引起细胞形态以及胞质变化,是一种新的细胞计量参数,直接全血检测即可获得。正常人群MDW参考区间为16.43~22.93U,并且与性别和年龄无关^[24]。2017年,Crouser等^[25]通过UniCel DxH 800分析仪(Beckman Coulter, Inc)发现MDW作为一种新的生物标志物可用于脓毒症的早期诊断,MDW诊断脓毒症的灵敏度为77%,特异度为73%,AUC值0.79;当MDW与WBC联合使用,诊断脓毒症的AUC提高至0.89,这是第一次发现MDW有早期筛查脓毒症的价值。一项纳入10个研究包含9475例患者的meta分析结果表明,根据脓毒症3.0标准,MDW诊断脓毒症的灵敏度为83.8%,特异度为70.4%;表明其有脓毒症早期筛查的价值^[26]。后续研究进一步表明,MDW在急诊脓毒症患者筛查中表现良好,优于CRP和PCT;若与WBC联合诊断能提高脓毒症诊断准确性,并且MDW值越高,病情越严重^[27]。目前,MDW已被美国食品和药物管理局批准,作为急诊脓毒症的危险信号用于脓毒症的早期筛查。

然而,MDW诊断脓毒症的最佳截断值仍存在一些争议。最初研究发现急诊初诊患者,如果外周血MDW>20.0U,则为可疑脓毒症患者,诊断AUC=0.79(95%CI:0.76~0.82);如果MDW \leq 20.0U,阴性预测值为93%;故早期将MDW值等于20.0U定为脓毒症危险信号的截断值^[28]。随

后, Agnello 等^[29] 的研究发现 MDW 值等于 23.0 U 作为截断值更合适, 并且发现 MDW 截断值主要受研究设计的差异、计算方法的不同以及采血管所使用不同抗凝剂类型: 二水合乙二胺四乙酸三钾 (K3-EDTA) 或二水合乙二胺四乙酸二钾 (K2-EDTA) 的影响; 究其原因是两种抗凝剂分子结构中相差一个钾离子, K2-EDTA 标本的 MDW 水平低于 K3-EDTA, 导致两者检测结果之间存在 3.0 U 单位的偏移。若使用 K3-EDTA 抗凝剂, 则 23.0 U 将作为 MDW 截断值用于排除脓毒症 (< 23.0 U) 或识别脓毒症 (> 23.0 U)。总之, MDW 的截断值以及临床价值仍需在临床实践中进一步验证。

3.2 未成熟血小板分数

未成熟血小板分数 (IPF) 反映了循环中网状血小板数量, 可评估血小板的生成, 与血小板的产量呈正相关。IPF 水平在脓毒症确诊前两天开始升高, 可作为脓毒症早期预警指标^[30]。一项纳入 10 项研究的荟萃分析^[31] 报告, IPF 在预测、诊断脓毒症方面有积极作用。研究发现, IPF 在区分脓毒症和非脓毒症方面, 具有较好的诊断效能, 其灵敏度为 89.8%, 特异度为 53.2%, AUC 值 0.868, 优于 CRP 和 PCT; 如果 IPF 与 CRP 联合, 诊断脓毒症灵敏度 91.78%, 特异度 93.18%; 若与 PCT 联合, 其灵敏度 90.41%, 特异度 90.90%; 说明 IPF 与 CRP 或 PCT 联合可提高脓毒症早期诊断的效能。

上述两项 CPD 参数在急诊脓毒症早期筛查中具有良好的前景。CPD 是全血细胞计数参数, 而全血细胞计数是临床常规检测项目, 因此, 无须提供额外的血液样本, 即可快速、便捷地完成检测。CPD 参数在脓毒症早期诊断中具有较高的准确性, 在美国已作为早期筛查脓毒症的改善工具。但 CPD 参数检测依赖特定的仪器, 从而限制了 CPD 的广泛使用。另外, 由于缺乏统一标准, CPD 参数与现有全血细胞计数不能互换使用, 临床只能根据不同检测仪器做出相应决策。新技术为脓毒症早期筛查提供了新的检测方法, 这些新的检测方法如何转化为更有价值的信息指导脓毒症早期诊断, 是临床研究的重点之一。

4 PD-L1/PD-1

机体免疫抑制是脓毒症发生发展的关键因素之一。PD-L1/PD-1 是脓毒症免疫应答重要的调节因子, 在脓毒症免疫抑制中发挥重要作用, 被认为是脓毒症发生发展过程中潜在免疫检查靶点^[32]。PD-1 是一种分子量为 55 kDa, 属于 CD28 家族的 I 型跨膜糖蛋白, 主要表达于适应性免疫细胞 (如 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞), 在 24~72 h 内表达上调。PD-L1 是 PD-1 的配体, 属于 B7 家族成员, 主要表达于先天性免疫细胞 (如树突状细胞、巨噬细胞等)。当 PD-1 与 PD-L1 结合后通过负性调节

先天性和适应性免疫系统从而抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等免疫细胞活化, 对脓毒症免疫抑制产生重要影响^[33]。

PD-L1/PD-1 在抵抗宿主与致病菌相互作用的免疫应答中起关键作用, 可以将脓毒症患者与非感染性炎症患者区分开来, 用于脓毒症的早期诊断^[34]。一项前瞻性研究比较了脓毒症患者和正常健康体检者 PD-L1/PD-1 的差别, 发现脓毒症患者较正常人群淋巴细胞数量急剧减少, CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞的凋亡率增加, PD-L1/PD-1 的表达显著上调; 当添加 PD-L1/PD-1 阻断剂后, 细胞凋亡率降低 50%, IL-6、IL-10 等细胞因子也明显下降^[35]。另有研究连续观察了急性慢性肝衰竭患者和健康体检者 6 h、24 h、第 3 天以及第 7 天免疫指标的变化, 发现 PD-L1/PD-1 表达增加的患者在随后的 48~72 h 期间被诊断为脓毒症^[35]。目前, 基于折叠纸免疫传感器, 开发了 PD-L1/PD-1 双通道电化学床旁即时检测设备。该设备通过酶联免疫吸附法和免疫传感器对血浆中 PD-1 和 PD-L1 进行检测, 具有良好的应用潜力^[36]。由此可见, 连续监测 PD-L1/PD-1 不仅能动态了解脓毒症免疫状态, 还可辅助脓毒症的早期诊断、治疗反应。

5 转录组学生物标志物

转录组学又称宿主基因表达, 通过检测血液中白细胞的信使 RNA 进行分析, 作为新型生物标志物能很好地区分脓毒症和非感染性炎症, 用于脓毒症快速诊断以及预后评估。基于转录组学开发的快速检测方法有 SeptiCyte™ LAB 和 HostDx™ Sepsis。

SeptiCyte™ LAB 是第一个通过美国 FDA 认证的基于宿主 RNA 基因表达的商用快速分子检测方法, 其原理是通过实时荧光定量 PCR 技术在全血中同时扩增 4 个宿主反应 RNA 基因表达 (CEACAM4、LAMP1、PLAC8 和 PLA2G7), 只需 2.5 mL 全血, 耗时 1.5 h 便可区分脓毒症和非感染性炎症, 诊断灵敏度大于 90%, 特异度 60%, 诊断脓毒症 AUC 值 0.82~0.89, 表明该方法是一种有潜力的脓毒症早期诊断工具^[37]。研究发现, 该方法对急诊发热患者能更好地鉴定感染微生物是细菌还是病毒, 诊断准确性 AUC 值 0.95 优于 PCT 的 0.84 和 CRP 的 0.73, 若与 PCT 或 CRP 联合能提高细菌感染诊断的准确性^[38]。但是, SeptiCyte™ LAB 在脓毒症早期诊断中仍需更多的大样本临床研究验证其价值。

HostDx™ Sepsis 是一种基于 29-mRNA 血液测试, 将机器学习与脓毒症诊断相结合的快速诊断平台。该平台具有 7 种基因分类器 (细菌/病毒分型): IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB。该诊断平台耗时 30 min, 便能区分细菌感

染、病毒感染以及急性非感染性疾病,并预测疾病的严重程度,诊断灵敏度为94%,特异度为59.8%^[39]。有研究发现,该方法在区分细菌、病毒或非感染患者方面,诊断AUC值(0.94)优于PCT(0.88)和CRP(0.80);表明该方法在评估急诊疑似感染,以及细菌或病毒所致的脓毒症等方面具有较高的临床价值^[40]。还有研究发现,采用该平台诊治急诊疑似急性呼吸道感染患者,可以减少其住院天数,减少抗生素使用天数以及降低30d病死率^[41]。但这些方法的临床价值仍需更多的研究来验证。

6 总结与展望

脓毒症的早期诊断仍面临挑战,新型生物标志物在急诊脓毒症患者早期筛查中已显示出良好的诊断潜能。尽管目前尚无某一个标志物来确诊或排除脓毒症,但对于高度怀疑脓毒症患者,采取多种生物标志物联合评估,可能有助于克服单一生物标志物的局限性。脓毒症炎症反应和免疫应答紊乱贯穿于脓毒症发生发展的全过程,不同类型的生物标志物在疾病的不同阶段、感染的不同部位的表达也会有所不同;因此,有针对性地并动态监测反映宿主反应过程中的生物标志物,可能更有利于早期筛查脓毒症患者。POCT具有诊断速度快、成本较低、效率高、灵敏度和特异度好等优点,为联合评估和动态监测生物标志物提供了有利条件。目前,生物标志物的研究侧重于从生化和免疫层面区分感染及判断预后,随着基因测序技术的快速发展和临床应用日益广泛,未来,从基因层面发掘早期预警和评估预后的脓毒症生物标志物可能是潜在的研究方向。此外,根据不同的生物标志物开发POCT相关检测设备也是未来研究的热点之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [2] 黄昆鹏, 张进祥. 脓毒症的定义、诊断与早期干预——不可分割的三要素[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(3): 221-226.
- [3] Wagenlehner FME, Dittmar F. Re: surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Eur Urol*, 2022, 81(2): 213.
- [4] 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]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 517-529.
- [5] Barichello T, Generoso JS, Singer M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 14.
- [6] Garvik OS, Póvoa P, Magnussen B, et al. C-reactive protein and albumin kinetics before community-acquired bloodstream infections—a Danish population-based cohort study[J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e38.
- [7] Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 32.
- [8] 唐瑜, 吕健, 张丽茹, 等. 脓毒症早期识别的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(7): 513-518.
- [9] Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. C-reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: a secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(2): e383-e390.
- [10] Koizumi Y, Sakanashi D, Ohno T, et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: a retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(6): 1028-1037.
- [11] Huang EQ, Huang DZ, Wang Y, et al. Active droplet-array microfluidics-based chemiluminescence immunoassay for point-of-care detection of procalcitonin[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 195(1): 113684.
- [12] Graf R. Pancreatic stone protein-sepsis and the riddles of the exocrine pancreas[J]. *Pancreatology*, 2020, 20(3): 301-304.
- [13] Prazak J, Irincheeva I, Llewelyn MJ, et al. Accuracy of pancreatic stone protein for the diagnosis of infection in hospitalized adults: a systematic review and individual patient level meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 182-192.
- [14] Pugin J, Daix T, Pagani JL, et al. Serial measurement of pancreatic stone protein for the early detection of sepsis in intensive care unit patients: a prospective multicentric study[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 151-160.
- [15] Niggemann P, Rittirsch D, Buehler PK, et al. Incidence and time point of sepsis detection as related to different sepsis definitions in severely burned patients and their accompanying time course of pro-inflammatory biomarkers[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 701-713.
- [16] Putallaz L, Bogaard P van den, Laub P, et al. Nanofluidics drives point-of-care technology for on the spot protein marker analysis with rapid actionable results[J]. *J Nanomed Nanotechnol*, 2019, 10(5): 536-542.
- [17] Lu B, Zhang Y, Li C, et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(8): 1341-1345.
- [18] Ruan L, Chen GY, Liu Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone

- improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Crit Care*, 2018,22(1):316-325.
- [19] Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)[J]. *Clin Chimica Acta*, 2011, 412(23-24): 2157-2161.
- [20] Mahmoodpoor A, Movassaghpoor A, Talebi M, et al. Value of flow cytometry (HLA-DR, CD14, CD25, CD13, CD64) in prediction of prognosis in critically ill septic patients admitted to ICU: a pilot study[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 61:109646-109648.
- [21] Yeh CF, Wu CC, Liu SH, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):5-17.
- [22] Hassan U, Ghonge T, Reddy B Jr, et al. A point-of-care microfluidic biochip for quantification of CD64 expression from whole blood for sepsis stratification[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(7): 15949-15961.
- [23] Urrechaga E, Bóveda O, Aguirre U. Improvement in detecting sepsis using leukocyte cell population data (CPD)[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(6): 918-926.
- [24] Agnello L, Lo Sasso B, Bivona G, et al. Reference interval of monocyte distribution width (MDW) in healthy blood donors[J]. *Clin Chimica Acta*, 2020, 510:272-277.
- [25] Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker[J]. *Chest*, 2017, 152(3):518-526.
- [26] Agnello L, Vidali M, Lo Sasso B, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for early detecting sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(5):786-792.
- [27] Hausfater P, Boter NR, Indiano CM, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):227-239.
- [28] Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, et al. Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8):1018-1025.
- [29] Agnello L, Lo Sasso B, Vidali M, et al. Validation of monocyte distribution width decisional cutoff for sepsis detection in the acute setting[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(4):O183-O185.
- [30] Buoro S, Manenti B, Seghezzi M, et al. Innovative haematological parameters for early diagnosis of sepsis in adult patients admitted in intensive care unit [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(4):330-335.
- [31] Tauseef A, Zafar M, Arshad W, et al. Role of immature platelet fraction (IPF) in sepsis patients: a systematic review[J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(6):2148-2152.
- [32] 王宗培, 谢智慧, 赵玉洁, 等. 共刺激分子程序性细胞死亡受体-1/程序性细胞死亡受体配体-1 调控树突状细胞对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(9):1032-1039.
- [33] Qin WT, Hu LP, Zhang XL, et al. The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2298-2314.
- [34] Meghraoui-Kheddar A, Chousterman BG, Guillou N, et al. Two new neutrophil subsets define a discriminating sepsis signature[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1):46-59.
- [35] Yadav P, Trehanpati N, Maiwall R, et al. Soluble factors and suppressive monocytes can predict early development of sepsis in acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(8):2105-2120.
- [36] Xing Y, Liu JT, Luo JP, et al. A dual-channel intelligent point-of-care testing system for soluble programmed death-1 and programmed death-ligand 1 detection based on folding paper-based immunosensors [J]. *ACS Sens*, 2022, 7(2):584-592.
- [37] Miller RR 3rd, Lopansri BK, Burke JP, et al. Validation of a Host Response Assay, SeptiCyte LAB, for Discriminating sepsis from Systemic Inflammatory Response Syndrome in the ICU[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7):903-913.
- [38] Sampson D, Yager TD, Fox B, et al. Blood transcriptomic discrimination of bacterial and viral infections in the emergency department: a multi-cohort observational validation study[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 185-197.
- [39] Ducharme J, Self WH, Osborn TM, et al. A multi-mRNA host-response molecular blood test for the diagnosis and prognosis of acute infections and sepsis: proceedings from a clinical advisory panel[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(4):266-286.
- [40] Safarika A, Wacker JW, Katsaros K, et al. A 29-mRNA host response test from blood accurately distinguishes bacterial and viral infections among emergency department patients[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2021, 9(1):31-47.
- [41] Schneider JE, Romanowsky J, Schuetz P, et al. Cost impact model of a novel multi-mRNA host response assay for diagnosis and risk assessment of acute respiratory tract infections and sepsis in the emergency department[J]. *J Health Econ Outcomes Res*, 2020, 7(1):24-34.