

# 新型感染标志物在脓毒症早期诊断中的应用及研究进展

张 晨, 孙虹佳 (兰州大学第一医院检验科, 兰州 730000)

**摘要:** 脓毒症(sepsis)是感染引起宿主反应失调,导致危及生命的器官功能障碍症候群,病情危急,死亡率高。血培养是诊断的金标准,但培养及鉴定时间较长,而临床治疗需要在脓毒症早期杀灭病原菌以控制患者病情,提高治愈率,减少用药时间,降低死亡率。因此,迫切需要能够快速、准确诊断早期脓毒症的实验室指标以指导临床抗生素治疗。血清炎性介质和氧化应激介质是近年来发展起来的对判断早期感染有益的实验室指标,能够帮助临床医生快速判断感染的存在以及推断可能感染病原体的类型。快速诊断早期脓毒症对早期给药和制定抗菌治疗方案很重要。最终,这可能会提高患者生存率和治疗质量,并且减少抗生素耐药性的产生。

**关键词:** 脓毒症;血清炎性介质;氧化应激介质;16S~23S rRNA 基因

**中图分类号:** R631; R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-156-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.038

## Latest Research Progress of Early Serum Inflammatory and Oxidative Stress Mediator of Sepsis

ZHANG Chen, SUN Hong-jia

(Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's uncontrolled response to infection, with critical conditions and high mortality. Blood culture is the gold standard for diagnosis, but it takes a long time for culture and identification. The clinical treatment requires the elimination of pathogenic bacteria at the early stage of sepsis to improve the cure rate, reduce the time of medication and the death rate. Therefore, laboratory indicators which can diagnose early sepsis quickly and accurately are urgently needed to guide clinical antimicrobial therapy. Serum inflammatory mediators and oxidative stress mediators have been developed in recent years, which are beneficial laboratory indicators for early infection judgment, and can help clinicians quickly judge the presence of infection and infer the type of pathogens that may be infected. Rapid diagnosis of early sepsis is important for early administration and antimicrobial therapy. Ultimately, this may improve patient survival and quality of treatment and reduce antimicrobial resistance.

**Keywords:** sepsis; serum inflammatory mediators; oxidative stress mediators; 16S~23S rRNA genes

2020年中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识指出脓毒症(sepsis)是感染引起宿主反应失调,导致危及生命的器官功能损害症候群,是一种高病死率的临床综合征<sup>[1]</sup>。脓毒症是目前医学界面临的重大难题与挑战,尽管多年来临床医生对脓毒症采用各种积极救治措施,但其发病率和死亡率仍居高不下。有研究表明近十年脓毒症发生率为437/10万,病死率为17%;严重脓毒症发生率为年270/10万,病死率为26%<sup>[2]</sup>。感染是脓毒症发生和发展的基础,大部分患者并发来自肺部、腹腔、泌尿道或皮肤黏膜的单一或混合菌的感染<sup>[3]</sup>,其中以血流感染最为严重和危急。2017年美国重症医学会(SCCM)与欧洲重症医学会(ESICM)颁布的脓毒症2016年指南推荐在脓毒症诊断1h内立即使用抗生素治疗以杀灭病原菌控制患者病情,及时使用抗生素对于改善预后具有重要意义<sup>[4]</sup>。目前诊断的金标准仍是

血培养,但是血培养需时长,培养及鉴定通常需要3~5天的时间,且脓症患者早期症状多不明显,病情进展迅速,极易错过最佳治疗时间。因此,临床迫切需要能够快速、准确诊断早期脓毒症的实验室指标以指导临床抗生素治疗。

有研究表明,细菌进入血液循环后能分泌具有明显促炎活性的代谢产物,引起多种炎性介质的分泌、合成及释放。这些产物的释放可以进一步加重免疫细胞的耗竭,导致免疫系统崩溃,导致个别介质的升高或降低。除此之外,还会通过中性粒细胞等炎性细胞生成的自由基来激活氧化应激反应<sup>[5]</sup>。因此,脓毒症病程中部分炎性介质和氧化应激介质会不同程度的增高或降低,即可作为早期脓毒症的诊断指标<sup>[6]</sup>,如血清降钙素原(PCT)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)、肝素结合蛋白(HBP)、丙二醛(MDA)、高级氧化蛋白产物(AOPPs)、

**基金项目:** 甘肃省自然科学基金(项目编号:20JR10RA680)。

**作者简介:** 张晨(1984-),女,硕士研究生,主管检验师,研究方向为临床微生物检验, E-mail: happyjocelyn@163.com。

氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)等,且随着分子诊断技术的发展,分子生物学直接鉴定病原菌也是目前研究的方向和重点<sup>[7]</sup>。本文就上述指标及方法在急诊脓毒症早期诊断中的研究进展综述如下。

### 1 血清降钙素原(PCT)

PCT是在细菌内毒素刺激下由多种实质细胞合成和分泌的降钙素前体,由116个氨基酸组成,是一种无激素活性的糖蛋白,也是临床常用的炎症指标<sup>[8]</sup>。20世纪80年代,有研究者在研究急性肺损伤(acute lung injury, ALI)标志物时偶然发现脓毒症及感染性休克患者多伴有血清降钙素原(PCT)明显升高,人们猜测PCT与感染之间存在一定联系。1993年,法国学者 Asscot 首次发现PCT可在严重细菌感染时出现显著升高<sup>[9]</sup>,机体受到细菌感染2~4h后PCT水平开始升高,8~24h达到高峰,可持续数天至数周。已有研究表明,血流感染时血清中PCT浓度与患者病情严重程度可呈正相关。当PCT为0.1~0.25ng/ml时,提示细菌感染的可能性较小,PCT为0.25~0.5ng/ml时,可能存在需要治疗的细菌感染,当浓度大于0.5ng/ml时,患者有发展成严重脓毒症甚至脓毒性休克的风险,而当PCT浓度达1.0ng/ml时,其诊断脓毒症的敏感度为80.3%,特异度为72.2%<sup>[10]</sup>。同时也有研究发现PCT水平可用于鉴别诊断脓毒症与其它全身炎症反应综合征及评估脓毒症的严重程度<sup>[11]</sup>。由于PCT能够快速、灵敏地反映机体炎症变化情况,近年来已作为一种较为敏感的炎症标志物应用于临床。

细菌性感染中又以革兰阳性菌和革兰阴性菌感染最为多见,但两种类型的病原菌致病能力不同,细菌对宿主感染致病能力取决于其侵袭力、毒素、体内诱生抗原和超抗原等毒力的大小<sup>[12]</sup>不同,两种类型血流感染的抗菌治疗方案选择也截然不同,因此在早期诊断脓毒症的同时区分细菌感染类型也尤为重要。已有研究者发现革兰阴性组的血清PCT水平入院后24h,3天、7天均高于革兰阳性组<sup>[13]</sup>,这是由于革兰阳性菌和革兰阴性菌细胞膜的主要成分不同,革兰阳性菌主要膜成分是肽聚糖(PGN),而革兰阴性菌的主要膜成分是脂多糖(LPS),在先天免疫应答中模式识别受体(PRRs)可以识别LPS和PGN作为病原体相关的分子模式(PAMPs),并启动不同信号通路诱导促炎细胞因子的释放<sup>[14]</sup>。

近年来真菌感染引发脓毒症的发病率及死亡率呈明显上升趋势,其中非白色念珠菌属引起的侵袭性真菌感染有增多的趋势,已有研究发现PCT在真菌血流感染组和局部真菌感染组均高于对照组,并与疾病的严重程度呈正相关,提示PCT在诊断

早期真菌性脓毒症方面也有一定的参考价值<sup>[15]</sup>。

### 2 可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)

sTREM-1是免疫球蛋白超家族TREM-1的可溶性形式,也称为可溶性髓样细胞触发受体,是髓细胞表面表达的免疫球蛋白,能够激活多种髓样细胞并启动炎症反应,其在非感染性炎症疾病中存在极低<sup>[16]</sup>。在感染发生时,sTREM-1大量分泌并释放入血或其他体液中,可以诱导中性粒细胞脱粒、驱动巨噬细胞炎症蛋白-1(MIP-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-8(IL-8)等促炎因子的释放,并可以促进患者体内下游IL-6或者IL-10等细胞炎症因子改变并加重单核细胞或巨噬细胞等炎症细胞对于脓症患者重要内脏器官的损伤<sup>[17]</sup>。

临床研究发现,sTREM-1水平在脓毒症患者的血清中明显高于对照组,提示sTREM-1在感染性疾病的诊断中具有高度的灵敏度和特异度<sup>[18]</sup>。也有研究发现,sTREM-1对于儿童脓毒症的早期诊断也有临床意义,研究中新生儿脓毒症组sTREM-1平均水平明显高于对照组,sTREM-1区分截点为69.8ng/L,敏感度为96.7%,特异度为86.7%,阳性预测值和阴性预测值分别为83.9%和92.9%<sup>[19]</sup>。

### 3 肝素结合蛋白(HBP)

HBP主要存在于中性粒细胞的分泌颗粒和嗜天青颗粒中,又称为天青杀素。HBP可调节血管内皮细胞的通透性,并对单核/巨噬细胞等产生趋化作用,释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ ),通过产生级联放大效应形成“炎症因子风暴效应”<sup>[20]</sup>。健康人血液中HBP含量较低,当细菌及其毒素侵入血液循环中,中性粒细胞被大量激活并释放HBP,血液中其含量升高。有研究表明HBP在脓毒症早期72h内就显著升高,并存在较宽的窗口期,对脓毒症有很好的诊断效能,适合作为脓毒症早期预测指标<sup>[21]</sup>。还有研究对比了脓症患者治疗前后的肝素结合蛋白检测结果,发现治疗后HBP较治疗前降低,提示患者的治疗有效。研究结果还显示,治疗后大部分严重脓毒症与脓毒症休克患者的病情得到控制,分级转为一般脓毒症<sup>[22]</sup>。

### 4 氧化应激介质

#### 4.1 丙二醛(MDA)和高级氧化蛋白产物(AOPPs)

MDA和AOPPs是细胞中脂质、蛋白质等与自由基氧化反应的产物。当机体发生脓毒症时,体内大量炎症因子进入到血液循环中,氧化应激过程加剧,促使氧化代谢产物MDA,AOPPs等过度生成,其中MDA是氧自由基损伤脂质后再与细胞膜中的不饱和脂肪酸发生反应后生成的产物,可以间接反映脓毒症患者的氧化损伤程度<sup>[23]</sup>。而AOPPs是由脂质



氧化而成,其体内浓度可以有效地反映组织细胞损伤的严重程度。总之,MDA和AOPPs的检测可以反映一段时间内患者体内的氧自由基含量,如果两者生成增多则说明氧化应激反应被激活,细胞结构受到自由基的攻击增多<sup>[24]</sup>。

**4.2 超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)**  
SOD和CAT是体内具有抗氧化作用的催化酶。脓毒症时,激活的炎症细胞能够产生大量的活性氧物质(ROS),体内大量聚集的ROS导致细胞发生氧化损伤。而SOD是抗氧化剂,能将自由基还原为过氧化氢,特异性清除体内的ROS,减轻自由基对细胞膜的损伤程度,此时体内的SOD被大量消耗,已有研究表明SOD的浓度可以有效地反映出机体抵抗酶类氧化的能力<sup>[25]</sup>,同时其浓度的降低程度与器官的受损程度相关<sup>[26]</sup>。CAT是过氧化氢酶,能使体内的过氧化氢还原为水,与SOD共同作用使自由基被还原并清除<sup>[27]</sup>。

也有研究表明革兰阴性菌感染患者血清中氧化应激介质的升高或降低较革兰阳性菌感染患者更为显著<sup>[28]</sup>,但其在血清中的含量能否区别革兰阳性菌和革兰阴性菌感染仍是目前的研究趋势。

## 5 病原菌鉴定基因

对于细菌引起的脓毒症,快速准确地鉴定病原菌是诊断和治疗的根本。随着分子生物学和基因诊断技术的发展,分子生物学检测也为脓毒症的早期诊断提供了新的思路。相对于生化反应而言病原菌的基因组更稳定,通过基因扩增及其后续技术可准确、快速地检测出病原菌。

**5.1 16S核糖体核糖核酸(16S ribosomal Ribonucleic Acid, 16S rRNA)** 16S rRNA基因是细菌染色体中编码为16S rRNA的对应DNA序列,是细菌等原核生物特有的RNA<sup>[29]</sup>,具有高度的保守性,不同种属细菌的16S rRNA基因同源性较高,能够达到90%以上,在细菌鉴定中发挥着重要的作用<sup>[30]</sup>。通过16S rRNA的基因PCR扩增,进而对扩增产物分析,便能够对感染的病原菌进行早期判断。有研究者对80例疑似脓症患者血培养检测结果与16S rRNA的PCR检测结果进行分析比对得出后者的阳性率为41.25%,明显高于血液标本培养阳性结果,表明PCR检测16S rRNA基因在鉴别细菌感染疾病方面具有较高的阳性率,且受抗生素的影响较小<sup>[31]</sup>。但由于某些细菌种间差异较小,16S rRNA基因的分辨力有限。

**5.2 16S~23S核糖体核糖核酸(16S~23S Ribosomal Ribonucleic Acid, 16S~23S rRNA)** 现有研究者通过16S~23S rRNA基因进行病原菌的鉴定,16S~23S rRNA基因是位于16S rRNA基因与23S

rRNA基因之间的区间序列,具有高度变异及相对保守性,不同种属细菌16S~23S rRNA区间的拷贝数、长度和碱基序列存在差异,具有种特异性,因此可用于细菌菌种间的鉴别,可作为很好的分子靶标<sup>[32]</sup>。但有研究者通过对16S rRNA的研究得出结论,在血流感染时,病原菌的拷贝数并不高,无法直接分析患者血液标本中的rRNA基因,仍需要将血培养标本进行纯培养后进行分析,所以此种方法能否在脓毒症早期即鉴定出病原菌以指导临床抗生素应用仍有待进一步研究<sup>[33]</sup>。

综上所述,急诊脓症患者病情危急、死亡率高,进行早期诊断及合理抗生素治疗对于提高患者生存率及改善预后有极大的意义,必须给予高度重视。上述血清炎性介质、氧化应激介质及分子生物学方法在脓毒症早期的发现、发展及预后评估中都具有重要的诊断价值,临床医生可选择某一指标或多个指标联合检测对脓毒症进行早期诊断。但由于革兰阳性菌和革兰阴性菌所致脓毒症抗生素治疗方案不同,仍需通过大量研究找到其水平能够明确区分病原菌类型的生物介质,或者找到介质水平变化能够对治疗诊断及预后评价进行指导的生物介质。此外,16S~23S rRNA基因的检测能够准确鉴定出病原菌,但是由于检测成本、检验时限等原因尚未大量应用于临床,如果能够提高检测技术水平,直接对患者血清标本进行鉴定,则可以缩短24~48 h的细菌培养时间,极大程度地为临床提供治疗依据,指导抗菌药物治疗。

## 参考文献:

- [1] 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].实用休克杂志(中英文),2020,4(3):168-177,185. Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Care International Exchange Promotion Association, Emergency Medical Branch of Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Emergency Medical Branch, et al. Consensus of Chinese experts on early prevention and blocking of sepsis [J]. Journal of Practical Shock (Chinese and English), 2020, 4(3), 168-177, 185.
- [2] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193(3): 259-272.
- [3] 姚咏明,张艳敏.脓毒症发病机制最新认识[J].医学研究生学报,2017,30(7):678-683. YAO Yongming, ZHANG Yanmin. Updated insights into the pathogenesis of sepsis[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2017, 30(7): 678-683.
- [4] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al.

- Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Critical Care Medicine, 2017, 45(3): 486-552.
- [5] UCHIYAMA S, DÖHRMANN S, TIMMER A M, et al. Streptolysin O rapidly impairs neutrophil oxidative burst and antibacterial responses to group A streptococcus[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6: 581.
- [6] CONLEY S B. Central Line-associated bloodstream infection prevention: standardizing practice focused on Evidence-Based guidelines[J]. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2016, 20(1): 23-26.
- [7] 郭建, 吴文娟. 血流感染分子诊断的研究进展 [J]. 检验医学, 2014, 29(6): 584-589.  
GUO Jian, WU Wenjuan. The research progress in the molecular diagnosis of blood stream infection [J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(6): 584-589.
- [8] CAVIEZEL C, SCHUETZ P, GERDES S, et al. Procalcitonin as preoperative marker for surgery in advanced parapneumonic empyema[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(3): 734-741.
- [9] SHIN J, JIN M. Potential immunotherapeutics for immunosuppression in sepsis[J]. Biomolecules & Therapeutics, 2017, 25(6): 569-577.
- [10] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.  
Expert Consensus Group on Emergency Clinical Application of Procalcitonin. Expert consensus on the clinical application of procalcitonin (PCT) in emergency care[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2013, 21(9): 944-951
- [11] TIAN Ge, PAN Suyue, MA Gang, et al. Serum levels of procalcitonin as a biomarker for differentiating between sepsis and systemic inflammatory response syndrome in the neurological intensive care unit[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2014, 21(7): 1153-1158.
- [12] HAYASHI S, MORI A, KAWAMURA T, et al. Glomerulonephritis caused by *CIV* catheer-related blood stream infection[J]. Int Med, 2015, 54(17): 2219-2223.
- [13] 郝玉清, 陈芳, 江利沙, 等. 革兰阳性菌和革兰阴性菌感染患者血清中炎症介质及氧化应激介质含量差异的比较 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23 (22): 3165-3168.  
HAO Yuqing, CHEN Fang, JIANG Lisha, et al. Comparison of the serum contents of inflammatory mediators and oxidative stress mediators between patients with gram-positive bacteria and gram-negative bacteria infection[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(22): 3165-3168.
- [14] KUMAR S, INGLE H, PRASAD D V, et al. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2013, 39(3): 229-246.
- [15] 应芙蓉, 陈约慧, 石亮, 等. 血浆 (1,3)- $\beta$ -D- 葡聚糖及血清降钙素原等炎性指标在真菌性血流感染中的作用 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27 (4): 563-566.  
YING Furong, CHEN Yuehui, SHI Liang, et al. Determination of (1,3)- $\beta$ -D-glucan, procalcitonin and other inflammatory markers in fungal bloodstream infection[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2017, 27(4): 563-566.
- [16] 梁柯静, 黄雪美. 血清 CRP, s-TREM-1, PCT 检测对识别新生儿严重细菌感染的有效性 [J]. 现代医学, 2017, 45(2): 244-248.  
LIANG Kejing, HUANG Xuemei. Usefulness of CRP, s-TREM-1, and PCT in identifying serious bacterial infection in neonates[J]. Modern Medical Journal, 2017, 45 (2): 244-248.
- [17] RADSAK M P, SSLIH H R, RAMMENSEE H G, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in neutrophil inflammatory responses: differential regulation of activation and survival[J]. Journal of Immunology, 2004, 172(8): 49-56.
- [18] 李爱林, 袁鼎山. 脓毒症患者血清 CRP, s-TREM-1 和 PCT 水平变化及其临床意义研究 [J]. 东南大学学报 (医学版), 2018, 37(4): 729-733.  
LI Ailin, YUAN Dingshan. Changes of CRP, sTREM-1 and PCT levels in patients with sepsis and their clinical significance [J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2018, 37(4): 729-733.
- [19] EL-MADBOULY A A, SEHEMAWY A A E, ELDESOKY N A, et al. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis[J]. Infection and Drug Resistance, 2019, 12: 311-319.
- [20] REED D M, PASCHALAKI K E, STARKE R D, et al. An autologous endothelial cell: peripheral blood mononuclear cell assay that detects cytokine storm responses to biologics[J]. FASEB Journal, 2015, 29(6): 2595-2602.
- [21] 陈琼娜, 李翊卫, 王晔恺, 等. 肝素结合蛋白等炎性因子在脓毒症患者早期诊断中的价值对比研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(11): 1610-1613.  
CHEN Qiongnan, LI Yiwei, WANG Yekai, et al. Comparative research of the diagnostic value of inflame factors such as heparin-binding protein in patients with sepsis [J]. Chinese Journal of Health laboratory Technology, 2016, 26 (11): 1610-1613.
- [22] 姜胜男. 脓毒症治疗中联合检测肝素结合蛋白和降钙素原及 C 反应蛋白的意义 [J]. 人人健康, 2019(18): 246.  
JIANG Shengnan. The significance of combined detection of HBP, procalcitonin and CRP in sepsis treatment[J]. Health for Everyone, 2019(18): 246.
- [23] 芳菲. 脓毒症患者不同血糖水平对脏器损伤、氧化应激反应及 Wnt5a 炎症通路的影响 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(29): 55-57.  
FANG Fei. Effects of different blood glucose levels on organ injury, oxidative stress reaction and Wnt5a inflammatory pathway in children with sepsis[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2019, 17(29): 55-57.
- [24] GRAZIELLE-SILVA V, ZEB T F, BOLDESON J, et al. Distinct phenotypes caused by mutation of MSH2 in trypanosome insect and mammalian Life cycle forms

- are associated with parasite adaptation to oxidative stress[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2015, 9(6): 3870-3870.
- [25] 李亮, 赵筱铎, 刘巍, 等. 水飞蓟素对丙烯酰胺诱导人肝癌细胞氧化损伤的保护作用[J]. *食品科学*, 2018, 39(1): 238-242.
- LI Liang, ZHAO Xiaoduo, LIU Wei, et al. Protective effect of silymarin on oxidative damage induced by acrylamide in human hepatoma cells[J]. *Food Science*, 2018, 39(1): 238-242.
- [26] 夏誉, 叶素贞. 脓毒症患者血清 SOD 水平与病情及预后的关系探讨[J]. *浙江医学*, 2019, 41(16): 1760-1763.
- XIA Yu, YE Suzhen. Correlation of serum superoxide dismutase activity with disease severity in septic patients[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2019, 41(16): 1760-1763.
- [27] ULRICH K, FINKENZELLER C, MERKER S, et al. Stress-induced protein S-glutathionylation and S-trypanothionylation in african Trypanosomes-A quantitative redox proteome and thiol analysis[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2017, 27(9): 517-533.
- [28] 孟良. 炎症反应标志物区分革兰阳性菌和革兰阴性菌所致血流感染的价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(6): 810-812.
- MENG Liang. Analysis of the value of inflammatory markers in distinguishing between gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria in bloodstream infection[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2016, 37(6): 810-812.
- [29] 吕其军, 史太阳, 周芳, 等. 16S rRNA 基因检测在脓毒症早期诊断中的研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(10): 2395-2397.
- LÜ Qijun, SHI Taiyang, ZHOU Fang, et al. Progress of study on detection of 16S rRNA gene in early diagnosis of sepsis[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26(10): 2395-2397.
- [30] 曹敬荣, 高世超, 陈典典, 等. 基于细菌 16S rRNA 基因扩增临床不常见病原菌的价值[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(4): 222-226.
- CAO Jingrong, GAO Shichao, CHEN Diandian, et al. Value of 16S rRNA gene amplification for identification of clinical rare pathogens[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2016, 15(4): 222-226.
- [31] 李满元, 赵劲松, 王学哲, 等. 16SrRNA 基因检测在老年糖尿病烧伤脓毒症诊治中的价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(4): 398-401.
- LI Manyun, ZHAO Jinsong, WANG Xuezhe, et al. The value of 16S rRNA gene detection in diagnosis and treatment of elderly diabetic burn sepsis[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019, 18(4): 398-401.
- [32] 金中淦, 葛平, 徐蓉, 等. 16S rRNA, 16S-23S rRNA 基因测序分析检测主要血流感染病原菌比较[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2012, 4(3): 181-185.
- JIN Zhonggan, GE Ping, XU Rong, et al. Comparison of the role of 16S rRNA and 16S-23S rRNA gene sequence-based identification of bacteria in bloodstream infection[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2012, 4(3): 181-185.
- [33] 田瑞卿, 史彦奎, 王卫红, 等. 血清内毒素、肝素结合蛋白及 16S rRNA 在血流感染诊断中的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(50): 126-127.
- TIAN Ruiqing, SHI Yankui, WANG Weihong, et al. Research progress of serum endotoxin, heparin-binding protein and 16S rRNA in the diagnosis of bloodstream infection[J]. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)*, 2019, 19(50): 126-127.

收稿日期: 2020-04-12

修回日期: 2020-10-23

## (上接第 155 页)

- [53] JAIN V K, LAL H. C-reactive protein and uric Acid levels in patients with psoriasis[J]. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2011, 26(3): 309-311.
- [54] LI Xin, MIAO Xiao, WANG Hongshen. Association of serum uric acid levels in psoriasis[J]. *Medicine*, 2016, 95(19): e3676.
- [55] LAI T L, YIM C W, WONG P Y, et al. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2018, 21(4): 843-849.
- [56] TANA C, TICINESI A, PRATI B, et al. Uric acid and cognitive function in older individuals[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 975.
- [57] YE B S, LEE W W, HAM J H, et al. Does serum uric acid act as a modulator of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker related cognitive decline[J]. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(5): 948-957.
- [58] GONG Li, ZHANG Qilin, ZHANG Ning, et al. Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: linking to Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2012, 123(5): 876-885.
- [59] HUANG Tingting, HAO Donglin, WU Bona, et al. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 493(4): 1443-1449.
- [60] SU Zhongqian, CHEN Zhibo, XIANG Yian, et al. Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. *Medicine*, 2017, 96(15): e6618.
- [61] LEI Zhihao, CAI Jingjing, HONG Hua. Serum uric acid level and outcome of patients with ischemic stroke[J]. *The Neurologist*, 2019, 24(4): 121-131.
- [62] SEET R C, KASIMAN K, GRUBER J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 215-219.

收稿日期: 2020-09-06

修回日期: 2020-09-25