感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ 评分的相关性分析

伯 东，付 敏（内江市第一人民医院急诊科，四川内江 641000）

摘 要：目的 探讨感染性休克患者血清肽酰基精氨酸脱亚胺酶 2 (peptidylarginine deiminase type 2，PAD2) 表达水平与急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分的相关性。**方法** 选取内江市第一人民医院 2020 年 6 月～ 2022 年 6 月收治的 103 例感染性休克患者作为研究组，采用 APACHE Ⅱ评分根据患者病情严重程度将其分为轻度组（n=9）、中度组（n=51）和重度组（n=13），另外选取 103 例同期在该院体检且一般资料与研究组患者相匹配的健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定感染性休克患者血清 PAD2 表达水平；采用 Spearman 法分析感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性；采用 Logistic 回归分析影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素；采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析血清 PAD2 对中重度感染性休克的诊断价值。**结果** 研究组与对照组血肌酐（137.52 ± 9.01 μ mol/L vs 112.22 ± 8.67 μ mol/L）水平及血小板计数（74.58 ± 5.19 vs 86.02 ± 5.34）× 10^9/L 比较，差异具有统计学意义（t=20.535，15.591，均 P < 0.05）；研究组患者血清 PAD2 表达水平（42.47 ± 6.22 ng/ml）高于对照组（38.59 ± 5.31 ng/ml），差异具有统计学意义（t=4.815，P<0.05）；感染性休克患者血清 PAD2 表达水平和 APACHE Ⅱ评分均随病情严重程度的增加而逐渐升高（F=3.777，176.582，均 P < 0.05）；感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分呈正相关（r=0.859，P<0.05）；血肌酐（OR=1.927）、PAD2（OR=1.803）及 APACHE Ⅱ评分（OR=1.657）均为发生中重度感染性休克的危险因素（均 P<0.05），血小板计数（OR=0.781）则是发生中重度感染性休克的保护因素（P<0.05）。血清 PAD2 诊断中重度感染性休克的曲线下面积（area under the curve，AUC）为 0.880，敏感度、特异度分别为 75.73%（95%CI：0.701 ～ 0.826）和 90.29%（95%CI：0.851 ～ 0.935），对中重度感染性休克具有较高的诊断价值。**结论** 血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分呈正相关，且对中重度感染性休克具有较好诊断价值。

关键词：肽酰基精氨酸脱亚胺酶 2；感染性休克；急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ
中图分类号：R631.4；R446 **文献标识码：**A **文章编号：**1671-7414（2024）02-140-06
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2024.02.026

Correlation Analysis between Serum PAD2 Expression Level and APACHE Ⅱ Scores in Patients with Septic Shock

BO dong, FU Min（*Department of Emergency, the First People's Hospital of Neijiang, Sichuan Neijiang* 641000, *China*）

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression level of serum peptidylarginine deiminase type 2 (PAD2) and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE II) scores in patients with septic shock. **Methods** A total of 103 patients with septic shock admitted to the First People's Hospital of Neijiang from June 2020 to June 22 were regarded as the study group. According to the severity of the condition, the APACHE II scores were used to classify study group into mild group (n=39), moderate group (n=51) and severe group (n=13). In addition, 103 healthy individuals who underwent physical examination in the hospital during the same period, whose general information matched the study group patients, were selected as the control group. Serum PAD2 expression level in patients with septic shock was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman method was applied to analyze the correlation between serum PAD2 expression level and APACHE Ⅱ scores in patients with septic shock. Logistic regression was applied to analyze the factors affecting the severity of patients with septic shock. The diagnostic value of serum PAD2 in moderate and severe septic shock was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The differences in blood creatinine levels (137.52 ± 9.01 μ mol/L vs 112.22 ± 8.67 μ mol/L) and platelet counts(74.58 ± 5.19 vs 86.02 ± 5.34) × 10^9/L between study group and control group were statistically significant (t=20.535, 15.591, all P<0.05). The expression level of PAD2 in the study group (42.47 ± 6.62 ng/ml) was higher than that in the control group (38.59 ± 5.31 ng/ml), with significant difference (t=4.815, P<0.05). The expression level of serum PAD2 and APACHE II scores in patients with septic shock gradually increased with the severity of the condition (F=3.777, 176.582, all P<0.05). The expression level of serum PAD2 in patients with septic shock was positively

作者简介：伯东（1990–），男，学士学位，主治医师，研究方向：急重症，E-mail：ddf1jxz@163.com。

correlated with APACHE Ⅱ scores (*r*=0.859, *P*<0.05). Serum creatinine (OR=1.927), PAD2 (OR=1.803) and APACHE Ⅱ scores (OR=1.657) were risk factors for moderate and severe septic shock (*P*<0.05), while platelet count (OR=0.781) was a protective factor (*P*<0.05). The area under the curve (AUC) of serum PAD2 in the diagnosis of moderate and severe septic shock was 0.880, and the sensitivity and specificity were 75.73% (95%CI:0.701 ~ 0.826) and 90.29% (95%CI:0.851 ~ 0.935), respectively, indicating it had high diagnostic value for moderate and severe septic shock. **Conclusion** The expression level of serum PAD2 was positively correlated with APACHE II scores, and may have a good diagnostic value for moderate and severe septic shock.

Keywords：peptidylarginine deiminase 2；septic shock；acute physiological and chronic health evaluation II scores

感染性休克起病隐匿，早期确诊率较低，并且该疾病病情发展迅速，病死率较高，是重症监护病房患者最常见的死因之一[1-3]。目前临床常采用急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ（acute physiological and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评估感染性休克患者病情的严重程度[4-5]，但评分所需材料多且过程较为复杂，不利于病情的快速评估，延误最佳治疗时机。因此寻找简单易得的血清标志物对感染性休克患者病情严重程度进行辅助判断是当下研究的热点。肽酰基精氨酸脱亚胺酶 2（peptidylarginine deiminase type2，PAD2）是肽酰精氨酸脱氨酶（PAD）家族的成员之一，大量研究表明，PAD 家族能够参与癌症、自身免疫性疾病及炎症性疾病等多种疾病的发生与发展过程[6]，PAD2 作为 PAD 家族的成员同样能够催化组织细胞的分化、转运等过程，参与调控机体内炎症反应的发生[7]。但目前关于 PAD2 表达水平与感染性休克患者病情严重程度的影响研究较少，基于此，本研究将探讨感染性休克患者血清 PAD2 的表达水平，并分析 PAD2 与 APACHE Ⅱ评分的相关性及对病情严重程度的诊断价值，以期为感染性休克患者的诊治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 *研究对象* 选取 2020 年 6 月 ~ 2022 年 6 月内江市第一人民医院收治的 103 例感染性休克患者作为研究组。年龄 40~70 岁，其中男性 62 例（60.19%），女性 41 例（39.81%），平均年龄 52.77 ± 4.78 岁；另选取 103 例同期在本院体检，且一般资料与感染性休克患者相匹配的健康者作为对照组，其中男性 53 例（51.46%），女性 50 例（48.54%），平均年龄 51.69 ± 4.11 岁，两组研究对象的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史等一般资料比较，差异均无统计学意义（t/χ^2=1.739，1.594，1.573，1.270，0.707，均 *P*>0.05）。本研究经医院伦理委员会审批，严格按照规定程序执行。

纳入标准：①根据《中国急诊感染性休克临床实践指南》[8] 诊断为感染性休克；②临床资料完整；③患者及家属知情并同意参与本试验，且签署知情同意书。排除标准：①并发恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病等；②慢性肝肾疾病终末期患者；③妊娠期或哺乳期妇女。

采用 APACHE Ⅱ评分[9] 对研究组患者的病情严重程度进行评分，根据评分结果将患者分为轻度组（<21 分，*n*=39）、中度组（21~30 分，*n*=51）和重度组（>30 分，*n*=13）。

1.2 *仪器与试剂* Caris200 全自动酶联免疫分析仪（上海寰熙医疗器械有限公司）；PAD2 酶联免疫试剂盒（美国 TSZ 公司）。

1.3 *方法*

1.3.1 血清 PAD2 表达水平的检测：采集所有研究对象清晨空腹静脉血 5 ml 并静置 10 min，以 3 000 r/min 离心 10 min，收集上清液并置于 –80℃条件下保存，待测。采用酶联免疫吸附法，用 PAD2 酶联免疫试剂盒对血清中 PAD2 表达水平进行检测，严格按照试剂盒说明书进行操作，所有标本同时检测且均在同一实验室内进行。

1.3.2 资料收集：收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数（BMI）、吸烟史、饮酒史、高血压史、空腹血糖（FBG）、高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）、血肌酐、血小板计数等一般资料，统计患者感染部位。

1.4 *统计学分析* 数据采用 SPSS 25.0 进行统计学分析，计数资料以例（*n*）或百分率（%）表示，采用 χ^2 检验，Bonferroni 法进行进一步的多重比较。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较行 *t* 检验，多组间比较及进一步的两两比较采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验；Spearman 法分析血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性；采用 Logistic 回归分析影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 PAD2 对中重度感染性休克的诊断价值，曲线下面积（AUC）比较采用 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *研究组与对照组一般资料比较* 见表 1。研究组患者血肌酐及血清 PAD2 表达水平显著高于对照组，而血小板计数则显著低于对照组，差异具有统计学意义（均 *P*<0.05）。

表 1 研究组与对照组一般资料比较（n=103，$\bar{x}\pm s$）

项目	对照组（n=103）	研究组（n=103）	t 值	P 值
BMI（kg/m^2）	22.76 ± 1.51	23.09 ± 1.79	1.434	0.154
FBG（mmol/L）	5.36 ± 1.49	5.51 ± 1.74	0.665	0.507
HDL（mmol/L）	1.34 ± 0.42	1.27 ± 0.32	1.345	0.180
LDL（mmol/L）	2.32 ± 0.66	2.41 ± 0.82	0.868	0.387
血肌酐（μmol/L）	112.22 ± 8.67	137.52 ± 9.01	20.535	＜ 0.001
血小板计数（×10^9/L）	86.02 ± 5.34	74.58 ± 5.19	15.591	＜ 0.001
PAD2（ng/ml）	38.59 ± 5.31	42.47 ± 6.22	4.815	＜ 0.001

2.2 不同严重程度的感染性休克患者血清 PAD2 表达水平及 APACHE Ⅱ评分比较 见表 2。感染性休克患者血清 PAD2 表达水平和 APACHE Ⅱ评分均随病情严重程度的增加而逐渐升高（均 P ＜ 0.05）。

表 2 不同严重程度患者血清 PAD2 表达水平和 APACHE Ⅱ评分比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	轻度组（n=39）	中度组（n=51）	重度组（n=13）	F 值	P 值
PAD2（ng/ml）	40.51 ± 6.39	42.95 ± 6.96	46.45 ± 8.62[a]	3.777	0.026
APACHE Ⅱ评分（分）	18.33 ± 2.16	26.78 ± 3.19[a]	34.57 ± 3.90[ab]	176.582	＜ 0.001

注：[a] 与轻度组比较，q=0.025, 19.061, 24.333, 均 P<0.05；[b] 与中度组比较，q=12.031, P<0.05。

2.3 血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性分析 感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分呈正相关（r=0.859，P ＜ 0.05）。

2.4 影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素分析 见表 3。中度组和重度组血肌酐水平≥ 137.52 μmol/L 以及血小板计数＜ 74.58 × 10^9/L 的患者所占比例均高于轻度组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。

表 3 影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素分析 [n（%）]

类别		n	轻度组（n=39）	中度组（n=51）	重度组（n=13）	χ^2	P
年龄（岁）	＜ 52.77	42	17（40.47）	19（45.24）	6（14.29）	0.545	0.761
	≥ 52.77	61	22（36.07）	32（52.46）	7（11.48）		
性别	男	62	22（35.48）	30（48.39）	10（16.13）	1.791	0.408
	女	41	17（41.46）	21（51.22）	3（7.32）		
感染部位	肺部	47	18（38.30）	23（48.94）	6（12.77）	1.961	0.923
	泌尿	36	15（41.67）	18（50.00）	3（8.33）		
	腹腔	14	4（28.57）	7（50.00）	3（22.43）		
	其他	6	2（33.33）	3（50.00）	1（16.67）		
血肌酐（μmol/L）	＜ 137.52	44	28（63.64）	15（34.09）[a]	1（2.27）[a]	23.683	＜ 0.001
	≥ 137.52	59	11（18.64）	36（61.02）[a]	12（20.34）[a]		
血小板计数（×10^9/L）	＜ 74.58	46	6（13.04）	32（69.56）[a]	8（17.40）[a]	21.772	＜ 0.001
	≥ 74.58	57	33（57.89）	19（29.83）[a]	5（8.78）[a]		

注：[a] 与轻度组比较，χ^2=15.911, 16.242, 15.911, 16.242, 20.320, 10.556, 20.320, 10.556, 均 P<0.05。

2.5 Logistic 回归分析影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素 见表 4。以感染性休克患者病情严重程度作为因变量（轻度 =0，中度和重度 =1），以血肌酐（＜ 137.52 μmol/L=0，≥ 137.52 μmol/L=1）、血小板计数（＜ 74.58 × 10^9/L=1，≥ 74.58 × 10^9/L=0）、PAD2（连续变量）及 APACHE Ⅱ评分（连续变量）作为自变量进行 Logistic 回归分析，结果显示，血肌酐、APACHE Ⅱ评分及 PAD2 均为发生中重度感染性休克的危险因素（P=0.001，0.002，0.002），血小板计数则是保护因素（P=0.032）。

2.6 血清 PAD2 对中重度感染性休克的诊断价值分析 见图 1。ROC 曲线显示，血清 PAD2 诊断中重度感染性休克的 AUC 为 0.880，敏感度及特异度分别为 75.73%（95%CI：0.701 ~ 0.826）和 90.29%（95%CI：0.851 ~ 0.935）。

表 4　Logistic 回归分析影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	*P* 值	OR 值	95%CI
血肌酐	0.656	0.193	11.552	0.001	1.927	1.320 ~ 2.813
血小板计数	–0.247	0.115	4.620	0.032	0.781	0.623 ~ 0.978
PAD2	0.589	0.190	9.625	0.002	1.803	1.242 ~ 2.617
APACHE Ⅱ评分	0.505	0.164	9.482	0.002	1.657	1.201 ~ 2.285

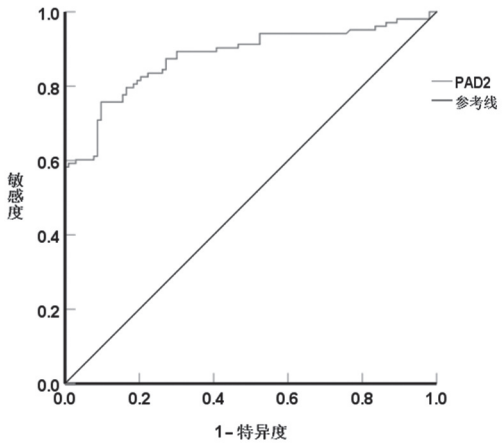

图 1　血清 PAD2 诊断中重度感染性休克的 ROC 曲线

3　讨论

感染性休克主要是由感染灶中的微生物、毒素及其代谢产物进入机体的血液循环系统后作用于各器官、组织及系统，影响血液灌注并导致细胞缺血、缺氧，进而引发相关器官功能障碍的疾病，严重时会导致多器官功能衰竭，危及患者生命 [10]。感染性休克患者的主要临床表现为组织血液灌注改变、血 Lac 水平升高等 [11]，但由于感染性休克患者初期症状不具有特异性，并且病情发展较快，导致该疾病早期确诊率低、患者预后状态较差且病死率较高 [12]。因此尽早对感染性休克进行诊断评估，及时采取有效措施，对降低感染性休克的死亡率，改善患者的预后状态具有重要意义。基于此，本研究主要探究了血清 PAD2 表达水平对感染性休克患者的影响规律。

PAD 酶家族包括 PAD1 ~ PAD4 和 PAD6，其中 PAD2 是由 665 个氨基酸残基组成的蛋白质，位于人染色体 1p35.2-1p35.21 上，能够激活树突状细胞释放干扰素，刺激机体内淋巴细胞释放抗体，从而影响炎症性疾病的发生与发展，而感染性休克的发生、发展与炎性因子的表达水平存在紧密联系 [13-14]，因此推测 PAD 可作为评估感染性休克严重程度的特异性指标 [15]。本研究结果显示，不同病情严重程度的患者血清 PAD2 表达水平具有一定差异，相关研究也发现，PAD2 作为高度特异性抗体，在炎症性疾病患者体液中呈现高表达水平，能够通过识别自身抗原反应参与到炎症性疾病的发病过程 [16]，这与本研究结果一致。此结果提示，PAD2 的高表达与炎症反应的发生密切相关，可能作为诊断感染性休克的特异性指标。APACHE Ⅱ评分能够反映患者整体健康状况，与危急重症患者的病情严重程度密切相关，APACHE Ⅱ评分分值越高，患者病情越严重，可依据 APACHE Ⅱ评分对患者的病情严重程度进行定量分析，是 ICU 病房管理中一个重要参考指标 [17]。因此本研究对感染性休克患者血清 PAD2 的表达水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性进行了分析，结果显示，感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分呈正相关，说明了血清中 PAD2 高表达不仅与感染性休克的发生密切相关，还会促进感染性休克患者病情的加重。由于患者的基本身体指标例如血肌酐水平、血小板计数水平等也会影响病情的严重程度 [18-20]，因此本研究进一步对影响感染性休克患者病情严重程度的相关因素进行了分析，结果显示，研究组与对照组血肌酐水平及血小板计数比较以及不同病情严重程度的患者血肌酐水平及血小板计数比较均具有显著性差异。这主要是由于当机体发生炎症反应时，血小板会被炎性介质或微生物成分激活，导致血小板计数水平升高，引发凝血级联反应，促进器官功能衰竭，使病情严重程度增加 [21]，并且机体出现感染引起炎症反应时，血小板也会识别、捆绑、内吞病原菌或释放相关蛋白抑制细菌增殖，这也是感染性休克患者血小板计数水平升高的原因 [22]。最后采用 ROC 曲线分析了血清 PAD2 对中重度感染性休克的诊断价值，结果显示，血清 PAD2 表达水平与 APACHE Ⅱ评分呈正相关，且对中重度感染性休克具有较好诊断价值。但由于本研究纳入病例数较少，结果可能存在偏倚，未来将继续收集病例验证此结果，后续也将深入探讨 PAD2 对感染性休克的具体影响机制。

参考文献：

[1] PUTZU A, SCHORER R, LOPEZ-DELGADO J C, et al. Blood purification and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Anesthesiology, 2019, 131(3): 580-593.

[2] STRANDBERG G, WALTHER S, AGVALD ÖHMAN C, et al. Mortality after severe sepsis and septic shock in swedish intensive care units 2008-2016-A nationwide

observational study[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2020, 64(7): 967-975.

[3] DE BACKER D, CECCONI M, LIPMAN J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review[J]. Intensive Care Medicine, 2019, 45(4): 420-433.

[4] 苏爱峰 , 李云 . 感染性休克患者血浆 D- 乳酸、肝素结合蛋白水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性分析 [J]. 医学理论与实践 , 2022, 35(18): 3064-3067.
SU Aifeng, LI Yun. Analysis of correlations between plasma D-lactic acid and heparin binding protein levels and APACHE Ⅱ score in patients with septic shock[J]. Journal of Medical Theory and Practice, 2022, 35(18): 3064-3067.

[5] 陈峰 . 血清 PCT，CRP 结合 APACHE Ⅱ评分对感染性休克患者生存状况的评估效果 [J]. 检验医学与临床 , 2021, 18(1): 109-112.
CHEN Feng. Evaluation effect of serum PCT, CRP and APACHE Ⅱ scores on survival status of patients with septic shock[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(1): 109-112.

[6] ZHOU Jing, BIESTERVELD B E, LI Yongqing, et al. Peptidylarginine deiminase 2 knockout improves survival in hemorrhagic shock[J]. Shock, 2020, 54(4): 458-463.

[7] TIAN Yuzi, QU Shibin, ALAM H B, et al. Peptidylarginine deiminase 2 has potential as both a biomarker and therapeutic target of sepsis[J]. JCI Insight, 2020, 5(20): e138873.

[8] 中国医师协会急诊医师分会 . 中国急诊感染性休克临床实践指南 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2016, 25(3): 274-287.
Chinese Medical Doctor Association Emergency Physicians Branch. Chinese emergency septic shock clinical practice guidelines[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2016, 25(3): 274-287.

[9] 中华医学会重症医学分会 . 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南 [J]. 中华内科杂志 , 2007, 46(4): 344-349.
Brnach of Critical Care Medicine, Chinese Medical Association. Guidelines of hemodynamic monitor and support in adult patients with severe sepsis and sepeic shock[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(4): 344-349.

[10] EDEL Y, KLIMINSKI V, POKROY-SHAPIRA E, et al. Elevated plasma level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is associated with inflammation activity and is a potential biomarker of thrombosis in primary antiphospholipid syndrome[J]. Arthritis Research & Therapy, 2019, 21(1): 10.

[11] HUANG Zhiwei, FU Zhaoyin, HUANG Wujun, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2020, 38(3): 641-647.

[12] 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 Infectious Diseases, 2019, 19(1): 968.

[13] SILCOCK D J, CORFIELD A R, STAINES H, et al. Superior performance of National Early Warning Score compared with quick sepsis-related organ failure assessment score in predicting adverse outcomes: a retrospective observational study of patients in the prehospital setting[J]. European Journal of Emergency Medicine, 2019, 26(6): 433-439.

[14] 刘冰 , 王国兴 , 孙雪莲 . 血清降钙素原和 D- 二聚体检测在急诊脓毒症患者病情及预后评估中的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志 , 2020, 19(3): 310-313.
LIU Bing, WANG Guoxing, SUN Xuelian. Application value of serum procalcitonin and D-dimer detection in the evaluation of the condition and prognosis of patients with emergency sepsis[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, 19(3): 310-313.

[15] SUN Bo, TOMITA B, SALINGER A, et al. PAD2-mediated citrullination of Fibulin-5 promotes elastogenesis[J]. Matrix Biology, 2021, 102: 70-84.

[16] 詹明华 , 鲍会漳 , 陈家丽 , 等 . 抗 PAD2 和抗 PAD4 自身抗体在类风湿关节炎中的临床应用价值探讨 [J]. 中华检验医学杂志 , 2021, 44(11): 1035-1042.
ZHAN Minghua, BAO Huizhang, CHEN Jiali, et al. Clinical relevance of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminases 2 and 4 in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2021, 44(11): 1035-1042.

[17] 舒红斌 , 刘利 . 早期乳酸清除率、氧合指数在重症肺炎患儿病情判断及预后评估中的价值 [J]. 临床肺科杂志 , 2018, 23(2): 362-364.
SHU Hongbin, LIU Li. The value of early lactate clearance rate and oxygenation index in the diagnosis and prognosis evaluation of children with severe pneumonia[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2018, 23(2): 362-364.

[18] 郭战萍 , 任静静 , 王珊珊 , 等 . 血清 ChE 和 Ang-1 与 IL-6 水平对感染性休克患者临床结局的预测价值 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2022, 32(5): 689-692.
GUO Zhanping, REN Jingjing, WANG Shanshan, et al. Values of serum ChE, Ang-1 and IL-6 in prediction of clinical outcomes of patients with septic shock[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(5): 689-692.

[19] 付鹤鹏 , 张玉想 . 危重症患者血小板功能的评估及其临床意义 [J]. 中华危重病急救医学 , 2018, 30(3): 284-288.
FU Hepeng, ZHANG Yuxiang. Evaluation of platelet function in critically ill patients and its clinical significance[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2018, 30(3): 284-288.

[20] 张珍 , 王新庄 . 脓毒症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2021, 36(3): 148-150.
ZHANG Zhen, WANG Xinzhuang. Correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of

acute kidney injury in patients with sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 148-150.
[21] NGUYEN T C. Thrombocytopenia-associated multiple organ failure[J]. Critical Care Clinics, 2020, 36(2): 379-390.
[22] 易观群 . 血小板在抵御细菌感染和增强免疫中的地位 [J]. 中国感染控制杂志 , 2021, 20(4): 374-380.
YI Guanqun. The role of platelet in resisting bacterial infection and enhancing immunity[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(4): 374-380.

收稿日期：2023-02-02
修回日期：2023-09-20

（上接第 107 页）

[7] CHEN Chaojung, LEE D, YU Jiaxin, et al. Recent advances in LC-MS-based metabolomics for clinical biomarker discovery[J]. Mass Spectrometry Reviews, 2023, 42(6): 2349-2378.
[8] TOFT J H, BLESKESTAD I H, SKADBERG Ø, et al. Glycated albumin in pregnancy: LC-MS/MS-based reference interval in healthy, nulliparous scandinavian women and its diagnostic accuracy in gestational diabetes mellitus[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2022, 82(2): 123-131.
[9] 康祺 , 查莹 , 曾万江 , 等 . 妊娠晚期血浆雌三醇 -16- 葡萄糖醛酸苷、17- 羟基孕酮与分娩启动的关系研究 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2022, 51(5): 669-675, 699.
KANG Qi, ZHA Ying, ZENG Wanjiang, et al. Study on the relationship between plasma estriol-16-glucuronide, 17-hydroxyprogesterone and labor onset during third trimester of pregnancy[J]. Acta Medicinae Universitatis Scientiae et Technologiae Huazhong(Medicine Science), 2022, 51(5): 669-675, 699.
[10] ZHENG Yuanyuan, LI Xiaona, CHEN Xiangfeng, et al. Simultaneous determination of amino acids, purines and derivatives in serum by ultrahigh-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2019, 33(1): 81-88.
[11] 卢一凡 , 刘宗财 , 薛冲 , 等 . 4- 苯丁酸改善高原低氧暴露诱发的高血脂和脂肪产热代谢功能障碍 [J]. 空军军医大学学报 , 2022, 43(6): 665-672.
LU Yifan, LIU Zongcai, XUE Chong, et al. 4-phenylbutyric acid alleviates hyperlipidemia and brown fat thermogenic metabolic dysfunction induced by high altitude hypoxia[J]. Journal of Air Force Medical University, 2022, 43(6): 665-672.
[12] JUCHNICKA I, KUŹMICKI M, ZABIELSKI P, et al. Serum C18∶1-Cer as a potential biomarker for early detection of gestational diabetes[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(2): 384.
[13] WANG Yi, HUANG Yichao, WU Ping, et al. Plasma lipidomics in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective nested case-control study in Chinese women[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2021, 114(5): 1763-1773.
[14] 樊娜娜 , 韩清 , 鲁静 , 等 . 血清 1- 硬脂酰 -sn- 甘油 -3- 磷酰胆碱水平检测对妊娠期糖尿病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志 , 2022, 37(6): 114-118.
FAN Nana, HAN Qing, LU Jing, et al. Diagnostic value of serum 1-stearoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine in gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 114-118.
[15] ALEJANDRO E U, MAMERTO T P, CHUNG G, et al. Gestational diabetes mellitus: a harbinger of the vicious cycle of diabetes[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(14): 5003.
[16] SWEETING A, WONG J, MURPHY H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. Endocrine Reviews, 2022, 43(5): 763-793.
[17] YE Jingya, YE Xuan, JIANG Wanzi, et al. Targeted lipidomics reveals associations between serum sphingolipids and insulin sensitivity measured by the hyperinsulinemic-euglycemic clamp[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2021, 173: 108699.
[18] PINTO G D A, MURGIA A, LAI C, et al. Sphingolipids and acylcarnitines are altered in placentas from women with gestational diabetes mellitus[J]. British Journal of Nutrition, 2023, 130(6): 921-932.
[19] WALTHER A, CANNISTRACI C V, SIMONS K, et al. Lipidomics in major depressive disorder[J]. Frontiers in Psychiatry, 2018, 9: 459.
[20] PODBIELSKA M, MACALA J, JAKUBIAK-AUGUSTYN A, et al. Ceramide is implicated in humoral peripheral and intrathecal autoimmune response in MS patients[J]. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2023, 71: 104565.
[21] RAZAK HADY H, BŁACHNIO-ZABIELSKA A U, SZCZERBIŃSKI Ł, et al. Ceramide content in liver increases along with insulin resistance in obese patients[J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(12): 2197.
[22] LIU Jinnan, LI Jing, LI Sainan, et al. Circulating lysophosphatidylcholines in early pregnancy and risk of gestational diabetes in Chinese women[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020, 105(4): dgaa058.
[23] GITTA S, MÁRK L, SZENTPÉTERI J L, et al. Lipid changes in the peri-implantation period with mass spectrometry imaging: a systematic review[J]. Life (Basel, Switzerland), 2023, 13(1): 169.
[24] NEELAND I J, SINGH S, MCGUIRE D K, et al. Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: the Dallas Heart Study[J]. Diabetologia, 2018, 61(12): 2570-2579.
[25] LEMAITRE R N, YU Chaoyu, HOOFNAGLE A, et al. Circulating sphingolipids, insulin, HOMA-IR, and HOMA-B: the strong heart family study[J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1663-1672.

收稿日期：2023-10-12
修回日期：2023-12-08