

·综述·烧创伤感染与免疫·

脓毒症生物标志物的研究进展

曾茁 彭毅志 袁志强

陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院,全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤

国家重点实验室,重庆 400038

通信作者:彭毅志,Email:yizhipen@sina.com

【摘要】 脓毒症是危及患者生命的疾病。生物标志物可用于对脓毒症的诊断、治疗和预后评估。近年来不断有新的脓毒症生物标志物被发现,迄今已确定的生物标志物超过 250 种。脓毒症发生过程的复杂性以及各种检测技术灵敏度的提高将会导致新的生物标志物不断涌现。但针对脓毒症,目前临床上仍缺乏特异性的用于诊断的生物标志物以及有效的治疗方法。因此,寻找可靠的生物标志物以及评估生物标志物在脓毒症中的运用无疑有助于指导临床决策。该文综述了脓毒症生物标志物的研究现状,以期加强对目前脓毒症生物标志物的认识,为生物标志物运用于脓毒症的诊断、治疗和预后评估提供参考。

【关键词】 脓毒症; 诊断; 预后; 生物标志物

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072171、81873935)

Research advances of sepsis biomarkers

Zeng Zhuo, Peng Yizhi, Yuan Zhiqiang

State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

Corresponding author: Peng Yizhi, Email: yizhipen@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening condition for patients. Biomarkers can be used for the diagnosis, treatment, and prognostic assessment of sepsis. In recent years, new biomarkers for sepsis have been discovered, and more than 250 biomarkers have been identified so far. The complexity of the sepsis process and the increased sensitivity of various detection techniques will lead to the emergence of new biomarkers. However, there is still a lack of specific diagnostic biomarkers and effective therapeutic approaches for sepsis in clinical practice. Therefore, the search for reliable biomarkers and the evaluation of the role of biomarkers in sepsis will

undoubtedly aid in clinical decision-making. This article reviews the advances on research of sepsis biomarkers in order to improve understanding of current biomarkers of sepsis, and provide reference for the application of biomarkers in clinical diagnosis, treatment, and prognosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Diagnosis; Prognosis; Biomarker

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82072171, 81873935)

脓毒症目前被认为是机体对感染的反应失调从而导致器官功能障碍的炎症性疾病,也是严重烧伤后的常见并发症之一,通常与患者的高病死率有关^[1]。据报道,2017 年全球范围内约有 4 890 万脓毒症患者,其中 1 100 万脓毒症患者死亡,同时脓毒症相关的死亡患者数占当年所有死亡人数的 19.7%^[2]。然而,由于脓毒症患者病理生理过程复杂,目前对脓毒症的发病机制仍然知之甚少。许多危重患者无论是否并发脓毒症,都会产生一定程度的炎症反应,因此临床实践中脓毒症的诊断仍然面临挑战^[3]。标准血培养技术一直以来被认为是检测脓毒症患者血液中病原体的金标准^[4],然而血培养仍然是一个耗时的过程^[5]。目前,针对脓毒症的治疗策略有限,主要体现为支持性而非治愈性治疗,以抗感染、维持器官灌注和血流动力学稳定,以及器官功能支持为主^[6]。因此,生物标志物的运用可能在临床实践中起到重要辅助作用,在脓毒症的诊断、治疗和预后评估中发挥重要作用。本文综述了近年来脓毒症生物标志物的研究进展,旨在加强对目前脓毒症生物标志物的认识,为生物标志物运用于脓毒症的诊断、治疗和预后评估提供新思路。

1 脓毒症的生物标志物

生物标志物是能够客观测量和评价正常生物学过程、致病过程或治疗带来的药理学反应的指标^[7]。针对脓毒症

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230320-00086

本文引用格式:曾茁,彭毅志,袁志强.脓毒症生物标志物的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(7):679-684. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230320-00086.

Zeng Z, Peng YZ, Yuan ZQ. Research advances of sepsis biomarkers[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(7): 679-684. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230320-00086.



患者,生物标志物具有检测脓毒症发生与评估严重程度的能力,通过测量机体中与脓毒症相关的标志物生物活性有助于诊断、指导脓毒症的治疗,并预测疾病进展从而评估预后。迄今已确定的脓毒症生物标志物超过 250 种^[8],由于脓毒症发生过程的复杂性以及各种检测技术灵敏度的提高,新的生物标志物还会不断地被发现。但到目前为止,选择合适的生物标志物用于指导临床脓毒症的诊断、治疗以及预后评估仍然面临挑战。

1.1 急性期反应蛋白

脓毒症的早期诊断尤为重要,延迟治疗可能会导致 MOF 和不良结局,其中急性期反应蛋白在脓毒症早期诊断中发挥重要作用。

C 反应蛋白(CRP)是经典的非特异性炎症标志物,在机体感染时通常会明显升高。由于 CRP 升高可在心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、急性胰腺炎等各种疾病中被观察到,大多数研究用 CRP 来评估患者的疾病状态,但 CRP 在脓毒症的诊断方面缺乏特异性。除 CRP 外,降钙素原也是被广泛应用于临床实践的生物学标志物。有研究表明,患者 CRP > 59.25 mg/L(敏感度为 74.4%,特异度为 65.4%)或降钙素原 > 2.44 ng/mL(敏感度为 77.1%,特异度为 68.4%)时可被诊断为革兰阴性细菌性脓毒症,而小于前述数值可被诊断为革兰阳性细菌性脓毒症^[9]。此外,有研究者认为更应该关注烧伤脓毒症中的降钙素原动力学,降钙素原的绝对浓度在烧伤患者未并发脓毒症时可能由于组织灌注不足等非感染因素而升高,降钙素原动力学的相对增加量在脓症患者(中位数为基线水平的 2.73 倍)中显著高于非脓症患者(中位数为基线水平的 85%),因此这可能比降钙素原的绝对浓度更具有临床意义^[10]。

除已被广泛应用于临床的 CRP 和降钙素原外,目前还观察到一些新型的急性期反应蛋白,这些蛋白在脓毒症的早期诊断及预后评估方面具有一定优势。肝素结合蛋白(HBP)由中性粒细胞在炎症反应早期释放,能够引发血管渗漏,可用于预测严重脓毒症的进展。一项前瞻性队列研究显示,HBP 与感染的严重程度有关,HBP ≥ 30 ng/mL 的患者进展为严重感染的风险更大;当 HBP 以 22.85 ng/mL 作为临界值时,其预测危重感染的敏感度为 78%,特异度为 86%;相较于 CRP 和降钙素原,HBP 还具有预测器官功能障碍的优势,且随着发生功能障碍器官数量的增加,HBP 的表达水平也会随之升高,因而 HBP 可作为反映脓毒症严重程度的生物学标志物^[11]。

胰石蛋白是一种由胰腺腺泡细胞分泌的急性期反应蛋白。有研究通过分析患者伤后 14 d 内血清中胰石蛋白水平,观察到在脓毒症临床诊断前 72 h 内,血清胰石蛋白水平较基线水平升高 3 倍;而在脓毒症休克临床诊断前 48 h 内,胰石蛋白水平较基线水平升高超过 10 倍。胰石蛋白能够及时识别重度烧伤患者的脓毒症程度,以 45.67 ng/mL 作为胰石蛋白临界值可预测伤后第 3 天临床症状不明显的脓毒症,并可预测伤后第 3~10 天脓毒症病程^[12]。

此外,血清淀粉样蛋白 A(SAA)也是一种急性期反应蛋白,主要由肝脏合成,在脓毒症的发展过程中起着重要作用。有报道显示,在脓毒症的早期阶段,脓毒症的严重程度可以通过检测血清 SAA 水平来评估,与一氧化氮、CRP 和急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分相比,SAA 能更准确地预测脓毒症患者的不良结局^[13]。

1.2 炎症细胞因子

炎症和免疫反应平衡的失调被认为是脓毒症发生及发展的关键。据报道,脓症患者中的细胞因子水平可能与机体内不同程度的免疫应答有关^[14]。细胞因子水平在脓毒症发生及发展过程中升高使其能够成为脓毒症的潜在生物学标志物^[15]。

IL-6 可由免疫细胞(单核细胞和巨噬细胞)以及非免疫细胞(Fb 和内皮细胞)等多种细胞分泌^[16]。在正常生理情况下,血清 IL-6 质量浓度为 1~25 pg/mL,而在脓毒症中血清 IL-6 质量浓度可 > 1 ng/mL。IL-6 作为早期炎症因子,能够促进 T/B 淋巴细胞的增殖和分化,以及急性期反应蛋白的合成和分泌,在炎症反应的 2 h 内即可达到峰值,且 IL-6 对感染的反应时间比 CRP 和降钙素原更短,是目前国内公认的早期脓毒症检测生物学标志物之一^[17]。最近的研究结果显示,IL-6 是脓毒症诊断的独立预测因子,其诊断脓毒症时敏感度为 68%,特异度为 83%,受试者操作特征(ROC)曲线下面积为 0.764,但 IL-6 与脓症患者 28 d 病死率之间缺乏相关性^[18],表明 IL-6 有助于脓毒症患者的诊断,但却无法评估脓毒症患者的预后。

高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是存在于真核细胞核中的非组蛋白,能够从活化的巨噬细胞中主动分泌到胞外,以及从受损或坏死的细胞中被动释放到胞外,而释放到胞外的 HMGB1 充当关键的损伤相关分子模式(DAMP),诱导其他炎症细胞因子释放和白细胞募集,从而加速炎症反应。HMGB1 在脓症患者晚期出现高峰往往与不良结局有关,若患者同时合并有慢性炎症性疾病可导致更高的病死率^[19]。最近的研究显示,HMGB1 以 1.73 ng/mL 为最佳临界值时,诊断脓毒症的敏感度为 100%,特异度为 90.0%,ROC 曲线下面积为 0.996;而 HMGB1 以 15.27 ng/mL 为临界值时,对脓症患者住 ICU 时间超过 5 d 的预测敏感度为 100%,特异度为 83.33%,ROC 曲线下面积为 0.958^[20]。因此, HMGB1 可作为脓症患者诊断及预后评估的潜在生物学标志物,并且能预测患者的住 ICU 时间。

1.3 免疫抑制阶段的生物学标志物

免疫抑制是由脓毒症早期炎症引起的代偿性抗炎反应,往往会增加脓毒症患者的死亡风险,然而免疫抑制没有直接的临床特征标志物^[21],因此识别和预测脓症患者免疫抑制阶段的生物学标志物可能具有重要的临床价值。

淋巴细胞能够调节先天性免疫反应和适应性免疫反应之间的相互作用,外周血淋巴细胞减少是脓症患者免疫抑制的主要特征之一,与脓毒症患者的病死率密切相关^[22-23]。最近的一项研究显示,外周血淋巴细胞计数对脓

毒症的诊断具有较好的敏感度(85.4%),对肺源性脓毒症的诊断敏感度(90.5%)更高,诊断的最佳临界值为0.84,但诊断肺源性脓毒症的特异度(61.4%)较差^[24],因此,淋巴细胞计数需要与其他生物标志物结合使用以提高其诊断脓毒症的特异度。

人白细胞抗原DR(HLA-DR)是主要组织相容性复合体Ⅱ的类细胞表面受体,位于单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面。HLA-DR的表达降低与脓毒症预后不良之间存在关联^[25]。有研究观察了脓症患者入院后1个月内HLA-DR的变化,结果显示HLA-DR表达水平在幸存者和非幸存者之间存在显著差异,表明外周血HLA-DR的动态变化情况能够反映脓毒症患者的免疫功能^[26]。另外一项关于脓症患者外周血单核细胞HLA-DR的表达动力学研究显示,脓毒症患者的感染部位以及感染病原体种类均不影响HLA-DR的表达动力学;并且在所有脓症患者中,HLA-DR表达迅速恢复(HLA-DR早期改善)的患者继发感染率和病死率最低^[27]。因此,相比HLA-DR的静态值,HLA-DR的动态变化情况在脓毒症患者的预后评估中更具有临床意义。

程序性死亡受体1(PD-1)是活化的B/T淋巴细胞表达的细胞表面受体。PD-1可形成2个配体,分别为PD配体1(PD-L1)和PD-L2,其中PD-L2仅在相对较少的细胞和组织中表达,而PD-L1则能够在巨噬细胞、T/B淋巴细胞、树突状细胞等多种细胞中表达^[28]。相比PD-L2,PD-L1在脓毒症免疫抑制相关生物标志物的研究中受到了更多的关注。脓毒症中PD-1/PD-L1信号通路参与抑制T淋巴细胞和髓系细胞功能,并可导致非免疫细胞(如内皮细胞)死亡,与器官功能障碍密切相关^[29]。在患者发生脓毒症期间,PD-1和PD-L1在免疫细胞中过表达^[30]。脓毒症诊断后24 h内,T/B淋巴细胞和单核细胞中PD-1和PD-L1的表达增加^[31]。有研究显示,PD-1的表达水平与脓症患者28 d病死率之间存在相关性^[32],提示PD-1表达升高可以评估脓毒症患者的不良预后。可溶性PD-1(sPD-1)和可溶性PD-L1(sPD-L1)可被用于评估脓毒症患者的严重程度和预后。sPD-1和sPD-L1可预测脓症患者28 d病死率^[30],并且sPD-L1对脓症患者28 d病死率的预测准确性(ROC曲线下面积为0.71)与APACHE II评分(ROC曲线下面积为0.68)和脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分(ROC曲线下面积为0.74)相似^[33]。近年的研究显示,sPD-1在脓症患者中的表达水平高于健康受试者,sPD-1以42 pg/mL为最佳临界值,诊断脓毒症的敏感度为60%,低于CRP的80%和降钙素原的66.7%;而特异度为93.3%,高于CRP的86.6%和降钙素原的86.7%,并且脓症患者中sPD-1表达与CRP和降钙素原水平呈正相关^[34]。由此可见,除了可用于脓毒症的严重程度和预后评估,sPD-1在脓毒症的诊断中同样具有潜在价值。

1.4 血管内皮细胞及凝血相关生物标志物

患者发生脓毒症期间,血管内皮细胞因受损而被激活,

可导致炎症级联反应并激活凝血系统,而脓毒症的凝血功能障碍可进展为弥散性血管内凝血(DIC),最终导致患者死亡。血管内皮细胞功能障碍和凝血功能障碍参与了脓毒症的病理生理过程,因此血管内皮细胞和凝血相关生物标志物可作为脓毒症的生物标志物。

肾上腺髓质素(ADM)主要由血管平滑肌细胞和内皮细胞产生,能够降低内皮的通透性,调节血管活性。ADM由于其不稳定性而在临床上应用价值有限,ADM前体中段肽(MR-proADM)是ADM更为稳定的存在和释放形式,可以反映ADM水平。有研究显示0.88 nmol/L的MR-proADM是预测脓症患者28 d病死率的临界值,该研究根据SOFA评分对患者进行分组评估,结果显示MR-proADM预测患者病死率的准确性不受患者器官衰竭程度的影响,并且对中等程度器官衰竭的患者(SOFA评分为7~12分)的死亡风险预测价值高于血乳酸、降钙素原、CRP^[35]。

内皮细胞特异性分子1(ESM-1)是一种由内皮细胞释放的可溶性蛋白聚糖,在脓症患者中受VEGF和促炎性细胞因子的调控。一项研究表明,ESM-1预测脓症患者病死率的临界值为6.28 ng/mL(敏感度为75.9%,特异度为61.3%),血清ESM-1水平每增加1 ng/mL导致患者死亡风险升高11.1%^[36]。

此外,纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)可反映患者凝血纤维蛋白溶解是否异常,PAI-1作为凝血相关生物标志物已在脓毒症中被广泛研究。有报道显示,PAI-1可预测脓症患者28 d病死率,临界值为83 ng/mL;当患者PAI-1水平>83 ng/mL时可能会发展为伴有MODS的弥散性血管内凝血^[37]。

1.5 细胞膜受体及可溶性受体

细胞膜上的受体通过结合细胞外的分子参与细胞信号转导,可溶性受体也在细胞信号转导中起调节作用,而脓毒症发生发展的分子机制涉及复杂的信号通路使脓毒症区别于轻度感染,成为危及患者生命的综合征。

CD14是LPS和LPS结合蛋白复合物的受体,以膜结合型CD14(mCD14)和可溶型CD14(sCD14)的形式存在,sCD14亚型(如sCD14-ST)是在全身炎症期间由血浆蛋白酶切割sCD14产生的片段,有研究通过检测SIRS、脓毒症或脓毒症休克患者血清sCD14-ST水平,观察到入院48 h内,所有患者血清sCD14-ST水平均升高,其中脓毒症休克患者血清sCD14-ST水平升高最为明显,且血清sCD14-ST水平在48 h达到峰值,提示sCD14-ST是脓毒症的早期诊断、严重程度和预后评估的良好指标^[38]。

髓系细胞触发受体1(TREM-1)是中性粒细胞和单核细胞表达的一种Ig,而可溶性TREM-1(sTREM-1)是TREM-1的可溶性形式。有研究者利用荟萃分析观察到,sTREM-1预测脓症患者28 d病死率具有高敏感度(0.80)和中等程度的特异度(0.75),但sTREM-1检测值的临界值范围较大(30~60 000 pg/mL),这可能是由各个研究之间检测方法的差异以及受试者的异质性导致;该研究还显示,

sTREM-1 能够鉴别脓毒症和 SIRS, 这提示 sTREM-1 作为生物标志物在脓毒症的诊断和预后评估中具有应用价值^[39]。

1.6 非编码 RNA

非编码 RNA 不翻译蛋白, 但在转录和翻译水平参与基因表达调控。非编码 RNA 作为调节因子参与炎症信号的转导, 同时也与脓毒症密切相关。最近越来越多证据表明非编码 RNA 是患者脓毒症期间的潜在生物标志物以及治疗靶点。

微小 RNA (miR) 是保守的非编码 RNA 分子 (<30 个核苷酸)。一项研究表明, 与健康对照组和肺炎感染组相比, 脓毒症组患者血清 miR-486-5p 升高, 提示 miR-486-5p 可以将脓毒症组患者从健康对照组或肺炎感染组中区分出来。此外, miR-486-5p 与疾病严重程度 (SOFA 评分和 APACHE II 评分) 和炎症标志物 (CRP 和降钙素原) 的表达呈正相关, miR-486-5p 能预测脓毒症患者 28 d 死亡风险, miR-486-5p 水平高的患者 28 d 总生存率低^[40]。

长链非编码 RNA (lncRNA) 是 >200 个核苷酸的非编码 RNA, lncRNA 癌易感性候选基因 2 (lncRNA CASC2) 位于人类基因组的第 10 号染色体上。据报道, 与健康对照组相比, 脓毒症组患者的 lncRNA CASC2 表达水平更低, 并与 APACHE II 评分、SOFA 评分及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17A 水平呈负相关; 此外, 与脓毒症幸存者相比, 脓毒症非幸存者的 lncRNA CASC2 表达水平降低, 提示 lncRNA CASC2 可以预测脓毒症患者 28 d 死亡风险^[41]。

2 多种生物标志物的联合应用

由于脓毒症具有复杂的病理生理机制, 目前单个生物标志物不足以完成脓毒症的诊断、治疗和预后评估。考虑到单个生物标志物在脓毒症中应用的局限性, 联合应用多种生物标志物有望成为更为精确而全面评估脓毒症患者病情和预后的手段。

单核细胞体积分布宽度 (MDW) 是描述血液中单核细胞分布的指标。最近一项研究显示, 当 MDW 临界值为 21.5 时, 单独检测脓症患者 MDW 预测脓毒症发生的 ROC 曲线下面积为 0.81, 而联合检测 MDW 和白细胞计数预测脓毒症发生的 ROC 曲线下面积为 0.86; 此外, 将其中未检测 CRP 或降钙素原的患者归为 1 组, MDW 联合白细胞计数对这部分患者的诊断效能为 ROC 曲线下面积 0.90, 因此联合检测 MDW 和白细胞计数有助于提高脓毒症诊断的准确性^[42]。另一项研究筛选了能够用于脓毒症诊断的生物标志物的最佳组合, 观察到联合检测 HLA-DR、降钙素原和 IL-6 可用于对符合脓毒症 2.0 标准患者的诊断, 诊断效能为 ROC 曲线下面积 0.89; 而 HLA-DR、透明质酸酶和肌酐可用于对符合脓毒症 3.0 标准患者的诊断, 诊断效能为 ROC 曲线下面积 0.92^[43]。

正五聚蛋白 3 (PTX3) 是长链五聚体结构蛋白, 可以在炎症或者感染刺激情况下由单核细胞、中性粒细胞或者血管内皮细胞等多种细胞分泌。有研究显示, 当 PTX3 临界值

为 26.90 ng/mL、降钙素原临界值为 0.47 ng/mL、IL-6 临界值为 269.47 pg/mL、乳酸临界值为 5.45 mmol/L 时, 联合检测 PTX3、降钙素原、IL-6 和乳酸 (ROC 曲线下面积 0.778) 在预测脓症患者 28 d 病死率时优于 SOFA 评分 (ROC 曲线下面积 0.712)^[44]。另一项报道显示, 联合检测脓症患者国际标准化比值 (INR)、N 末端 B 型利钠肽原和 IL-6 (ROC 曲线下面积 0.890) 在预测 28 d 病死率时优于 SOFA 评分 (ROC 曲线下面积 0.732) 和 APACHE II 评分 (ROC 曲线下面积 0.850)^[45]。此外, 有研究表明, 在评估脓症患者预后时, 单独检测中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 和红细胞分布宽度 (RDW) 的 ROC 曲线下面积分别为 0.818 和 0.823, 而联合检测 NLR 和 RDW 的 ROC 曲线下面积为 0.891, 因而联合检测 NLR 和 RDW 对脓毒症患者的预后评估具有一定的价值^[46]。

3 总结与展望

脓毒症的发病机制复杂, 且脓毒症患者的症状和体征缺乏特异性, 导致对脓毒症的诊断、治疗以及预后评估都极为困难, 给临床实践带来巨大挑战。新的脓毒症相关生物标志物的不断涌现, 表明临床上对发现适用于脓毒症的最佳生物标志物或生物标志物的组合的迫切需求, 同时也为脓毒症患者的病情和预后评估带来新希望。随着检测技术的发展和新兴检测技术的出现, 未来脓毒症生物标志物的研究领域可能会向基因组学、代谢组学和微生物组学的方向发展, 并聚焦对脓症患者采取个性化治疗。然而, 部分临床研究缺乏新的生物标志物与目前临床上常使用的生物标志物 (例如 CRP、降钙素原) 的比较, 部分研究对生物标志物的评估标准不一致、不严格, 这均导致其应用于临床的有效性和优越性的可信度降低。因此, 应提高对新的脓毒症相关生物标志物的评估标准, 以期更好地为脓毒症的诊断、治疗和预后判断提供新依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang P, Zou B, Liou YC, et al. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkaa047[2023-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654698/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa047.
- [2] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1):R15. DOI: 10.1186/cc8872.
- [4] Sinha M, Jupe J, Mack H, et al. Emerging technologies for molecular diagnosis of sepsis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(2):e00089-17. DOI: 10.1128/CMR.00089-17.
- [5] Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9): 1281-1283. DOI: 10.1515/cclm-2018-1347.
- [6] Van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C. Reprogramming of

- basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? [J]. *EMBO Mol Med*, 2018,10(8):e8712. DOI: 10.15252/emmm.201708712.
- [7] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3): 89-95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
- [8] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal [J]. *Crit Care*, 2020,24(1):287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
- [9] Li S, Rong H, Guo Q, et al. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis [J]. *J Res Med Sci*, 2016,21:39. DOI: 10.4103/1735-1995.183996.
- [10] Tan J, Li N, Gong Y, et al. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis [J]. *Burns*, 2021,47(8):1802-1809. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.024.
- [11] Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department [J]. *Shock*, 2019, 52(6):e135-e145. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001332.
- [12] Klein HJ, Niggemann P, Buehler PK, et al. Pancreatic stone protein predicts sepsis in severely burned patients irrespective of trauma severity: a monocentric observational study [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e1179-e1186. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003784.
- [13] Yu MH, Chen MH, Han F, et al. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 287-292. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.024.
- [14] Doganyigit Z, Eroglu E, Akyuz E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: from bench to bedside [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 96032712221078871. DOI: 10.1177/096032712221078871.
- [15] Liu G, Jiang C, Lin X, et al. Point-of-care detection of cytokines in cytokine storm management and beyond: significance and challenges [J]. *View (Beijing)*, 2021, 2(4): 20210003. DOI: 10.1002/VIW.20210003.
- [16] Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(7): 1116-1123. DOI: 10.1038/s12276-021-00649-0.
- [17] Ling H, Chen M, Dai J, et al. Evaluation of qSOFA combined with inflammatory mediators for diagnosing sepsis and predicting mortality among emergency department [J]. *Clin Chim Acta*, 2023,544:117352. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117352.
- [18] Yu B, Chen M, Zhang Y, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in emergency department sepsis patients [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5557-5566. DOI: 10.2147/IDR.S384351.
- [19] Karakike E, Adami ME, Lada M, et al. Late peaks of HMGB1 and sepsis outcome: evidence for synergy with chronic inflammatory disorders [J]. *Shock*, 2019, 52(3): 334-339. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001265.
- [20] Beltrán-García J, Manclús JJ, García-López EM, et al. Comparative analysis of chromatin-delivered biomarkers in the monitoring of sepsis and septic shock: a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(18):9935. DOI: 10.3390/ijms22189935.
- [21] Textoris J, Gordon AC. Sepsis: who will shoot first? Pharma or diagnostics? [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(8): 1331-1333. DOI: 10.1007/s00134-018-5234-5.
- [22] Blot M, Zeggay A, Aho-Glele LS, et al. Is blood lymphocyte count a prognostic biomarker in *Staphylococcus aureus* bacteremia? [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(7): 1549-1552. DOI: 10.1136/jim-2022-002356.
- [23] Zhao PY, Yao RQ, Zheng LY, et al. Nuclear fragile X mental retardation-interacting protein 1-mediated ribophagy protects T lymphocytes against apoptosis in sepsis [J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkac055[2023-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873287/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac055.
- [24] Liu B, Du H, Zhang J, et al. Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count, international normalized ratio and procalcitonin (LIP score) [J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):20002. DOI: 10.1038/s41598-022-16744-9.
- [25] Wu HP, Chuang LP, Liu PH, et al. Decreased monocyte HLA-DR expression in patients with sepsis and acute kidney injury [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(9): 1198. DOI: 10.3390/medicina58091198.
- [26] Xu J, Li J, Xiao K, et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(1): e12813. DOI: 10.1111/sji.12813.
- [27] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes [J]. *Crit Care*, 2020,24(1):110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.
- [28] Liu Q, Li CS. Programmed cell death-1/programmed death-ligand 1 pathway: a new target for sepsis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(8): 986-992. DOI: 10.4103/0366-6999.204113.
- [29] Zhang T, Yu-Jing L, Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1029438. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1029438.
- [30] Zhao Y, Jia Y, Li C, et al. Predictive value of soluble programmed death-1 for severe sepsis and septic shock during the first week in an intensive care unit [J]. *Shock*, 2019, 51(3): 289-297. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001171.
- [31] Wilson JK, Zhao Y, Singer M, et al. Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis - pilot study [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 95. DOI: 10.1186/s13054-018-2020-2.
- [32] Jiang W, Li X, Ding H, et al. PD-1 in Tregs predicts the survival in sepsis patients using sepsis-3 criteria: a prospective, two-stage study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107175. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107175.
- [33] Liu M, Zhang X, Chen H, et al. Serum sPD-L1, upregulated in sepsis, may reflect disease severity and clinical outcomes in septic patients [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(1): 66-72. DOI: 10.1111/sji.12509.
- [34] Bakhshiani Z, Fouladi S, Mohammadzadeh S, et al. Correlation of sPD1 with procalcitonin and C-reactive protein levels in patients with sepsis [J]. *Cell J*, 2021,23(1): 14-20. DOI: 10.22074/cellj.2021.6941.
- [35] Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for

- mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity[J]. *Ann Intensive Care*, 2017,7(1):15. DOI: 10.1186/s13613-017-0238-9.
- [36] Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 275-280. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.007.
- [37] Hoshino K, Kitamura T, Nakamura Y, et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis[J]. *J Intensive Care*, 2017, 5: 42. DOI: 10.1186/s40560-017-0238-8.
- [38] Zhou W, Rao H, Ding Q, et al. Soluble CD14 subtype in peripheral blood is a biomarker for early diagnosis of sepsis[J]. *Lab Med*, 2020, 51(6): 614-619. DOI: 10.1093/labmed/lmaa015.
- [39] 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. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105074.
- [40] Sun B, Guo S. miR-486-5p serves as a diagnostic biomarker for sepsis and its predictive value for clinical outcomes[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3687-3695. DOI: 10.2147/JIR.S323433.
- [41] Wang R, Zhao J, Wei Q, et al. Potential of circulating lncRNA CASC2 as a biomarker in reflecting the inflammatory cytokines, multi-organ dysfunction, disease severity, and mortality in sepsis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022,36(8): e24569. DOI: 10.1002/jcla.24569.
- [42] Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, 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. DOI: 10.1186/s13054-021-03622-5.
- [43] Velly L, Volant S, Fitting C, et al. Optimal combination of early biomarkers for infection and sepsis diagnosis in the emergency department: the BIPS study[J]. *J Infect*, 2021, 82(4):11-21. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.02.019.
- [44] Song J, Moon S, Park DW, et al. Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22):e20495. DOI: 10.1097/MD.00000000000020495.
- [45] Liu J, Bai C, Li B, et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1275. DOI: 10.1038/s41598-020-79843-5.
- [46] Lin M, Zhang L, Tang X, et al. The value of neutrophil/lymphocyte ratio combined with red blood cell distribution width in evaluating the prognosis of emergency patients with sepsis[J]. *Emerg Med Int*, 2022, 2022:1673572. DOI: 10.1155/2022/1673572.

(收稿日期:2023-03-20)

· 科技快讯 ·

谷氨酰胺促进葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的 O-连接 N-乙酰葡萄糖胺酰化并抑制前梯度蛋白 S-谷胱甘肽化以维持烧伤脓毒症小鼠肠道黏液屏障

引用格式: Wu D, Su S, Zha X, et al. Glutamine promotes O-GlcNAcylation of G6PD and inhibits AGR2 S-glutathionylation to maintain the intestinal mucus barrier in burned septic mice[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102581. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102581.

黏液是肠黏膜屏障的第 1 道防线,其核心成分是黏蛋白。谷氨酰胺是杯状细胞的重要能量物质,它可以促进黏液合成,减轻烧伤后肠道黏液屏障的损伤,但其机制尚不十分清楚。该研究利用烧伤脓毒症的动物和细胞模型,重点研究谷氨酰胺对黏蛋白 2 合成和修饰的影响的分子机制。作者观察到前梯度蛋白 2(AGR2)在黏蛋白 2 的翻译后修饰中起着关键作用。烧伤脓毒症诱导的氧化应激促进了 AGR2 的 S-谷胱甘肽化,干扰了 AGR2 对黏蛋白 2 前体的加工和修饰,并阻断了成熟黏蛋白 2 的合成。进一步研究表明,由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)催化的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)是抑制氧化应激和调节 AGR2 活性的关键分子。谷氨酰胺可通过己糖胺途径促进 G6PD 的 O-连接 N-乙酰葡萄糖胺修饰,这有助于 G6PD 同源二聚体的形成并增加 NADPH 的合成,从而抑制 AGR2 的 S-谷胱甘肽化并促进黏蛋白 2 成熟,最终减轻烧伤脓毒症小鼠肠道黏液屏障的损伤。综上,该文证实谷氨酰胺在促进黏蛋白 2 成熟和维持肠道黏液屏障方面的核心机制是促进 G6PD 糖基化和抑制 AGR2 的 S-谷胱甘肽化。

曾茁,编译自《Redox Biol》,2023,59:102581;袁志强,审校