

脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识*

脓毒症相关炎症标志物急诊应用共识专家组

[关键词] 脓毒症;急诊;专家共识
Key words sepsis;emergency;expert consensus
DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2025.05.001
[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

Expert consensus on the emergency application of sepsis-related inflammatory markers

Consensus expert panel on emergency application of sepsis-related inflammatory markers
Corresponding author: ZHU Huadong, E-mail: huadongzhu@126.com; LI Yan, E-mail: liyan070@126.com; ZHANG Xinchao, E-mail: xinchaoz@163.com; ZHAO Xiaodong, E-mail: zxd63715@126.com; LV Chuanzhu, E-mail: lvchuanzhu@126.com; XU Yingchun, E-mail: xycpumch@139.com

脓毒症被定义为宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,根据 sepsis 3.0 诊断标准,采用 SOFA ≥ 2 分来诊断脓毒症,其死亡率大于 10%。脓毒性休克则被定义为在脓毒症的基础上,存在严重的循环、细胞及代谢异常,其死亡率大于 40%。随着人口老龄化的快速加剧,脓毒症的发病率逐年提升,给社会经济带来了沉重的负担^[1]。急诊科作为危急重症患者的首诊科室,承担了对疾病的早期诊断、危险分层、合理分流以及科学救治等重要角色。因此,在急诊就诊时尽早发现和干预脓毒症进程,可最大化降低脓毒症的发生率和死亡率。然而,SOFA 评分等由于需要各种检验数据进行序贯性评价,对于住院患者更加合适,而对于急诊患者的早期诊断和快速诊断有一定的局限性。

近来研究表明,炎症标志物检测可为脓毒症的早期诊断提供参考,但它们在临床应用中各有侧重点,存在较大差异。目前聚焦于炎症标记物的专家共识^[2-3]主要关注单项炎症标记物的使用,而探索了多种炎症标记物的专家共识^[4]则存在发表时间较早,并未纳入新的临床研究等问题,亟须根据最

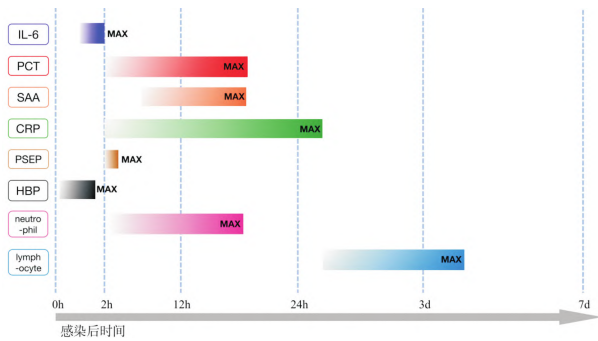
新的研究结果进行更新。本共识旨在指导急诊科(室)规范开展炎症标志物的检测及应用。检索 PubMed、Cochrane Library 等数据库,基于循证医学证据和 GRADE 方法,将研究文献的证据分为三级(表 1),并组织 30 位国内急诊医学、循证医学等多学科专家经过反复讨论,形成脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识。基于文献证据以及常用炎症标志物在感染发生后的变化趋势(图 1),对检测项目的推荐意见强度分为“强推荐”“中推荐”和“低推荐”,通过专家投票确定共识程度(德尔菲原则)并提出开展建议(表 2)。

表 1 证据水平分级标准

证据水平	描述
高水平证据	多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价;随机对照试验
中等水平证据	设计良好的非随机性病例对照研究;队列研究;观察性研究;横断面研究
低水平证据	非随机性回顾性研究;病例报告;专家共识

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No:2021-I2M-1-038)
执笔人:孙翰 胡轲 张楠 袁媛
通信作者:朱华栋,中国医学科学院北京协和医院, E-mail: huadongzhu@126.com
李妍,中国医学科学院北京协和医院, E-mail: liyan070@126.com
张新超,北京医院, E-mail: xinchaoz@163.com
赵晓东,中国人民解放军总医院第四医学中心, E-mail: zxd63715@126.com
吕传柱,四川省医学科学院·四川省人民医院, E-mail: lvchuanzhu@126.com
徐英春,中国医学科学院北京协和医院, E-mail: xycpumch@139.com
指南共识注册编号:PREPARE-2024CN491

引用本文:脓毒症相关炎症标志物急诊应用共识专家组. 脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2025, 26(5): 293-301. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2025.05.001.



注:IL-6:白介素 6;PCT:降钙素原;SAA:血清淀粉样蛋白 A;CRP:C 反应蛋白;PSEP:Presepsin;HBP:肝素结合蛋白;neutrophil:中性粒细胞;lymphocyte:淋巴细胞。

图 1 常用炎症标志物在感染发生后的变化趋势

表 2 炎症标志物在脓毒症早期诊断中的应用——开展建议

开展建议	炎症标志物(推荐意见强度)
建议急诊 常规开展	白细胞计数与分类(强)、C 反应蛋白(强)、 降钙素原(强)
建议有条 件开展	MDW(强)、肝素结合蛋白(强)、白介素 6 (强) PSEP(中)、CD64(中)、可溶性髓样细胞触发 受体-1(中)、多种指标联合应用(中) 血清淀粉样蛋白 A(低)、白介素 1 β (低)、白 介素 8(低)、白介素 10(低)

注:MDW:单核细胞分布宽度。

1 血常规相关指标

1.1 白细胞计数与分类

白细胞计数及分类是临床初步鉴别感染与否的最基本、最常用的指标,在大部分细菌感染情况下,都可见到以中性粒细胞为主的白细胞计数升高,而某些病毒感染情况下,可见到淋巴细胞升高为主的白细胞升高。在某些细菌引起的严重感染时,也可见到白细胞总数的显著减低,常提示病情危重。另有系统综述^[5]总结了白细胞分类计数衍生指标,如中性粒细胞/淋巴细胞计数比(NLR)、淋巴细胞/单核细胞计数比和血小板/淋巴细胞计数比等,发现 NLR 与脓毒症预后有相关性,且动态监测 NLR 的变化比单次检测更具意义,但研究间异质性较大,存在结论不一致等情况,需要进一步研究探索。

推荐意见 1:白细胞计数及分类是感染性疾病重要且不可缺少的实验室检查项目,其简单易得的特点使其在急诊和基层医疗中具有重要意义。在大多数细菌感染中,白细胞的改变能在一定程度上反映疗效与预后。(证据水平低,强推荐)

推荐意见 2:白细胞分类计数衍生指标的临床价值需进一步研究证实。(证据水平低,中推荐)

1.2 MDW

与其他大部分炎症标志物不同,MDW 并非某种炎症介质,而是通过体积、电导和光散射(volume,conductivity and dispersion,VCS)技术,测量全血细胞中单核细胞体积总体均值周围的离散度,可通过自动血液分析仪计算得出。在一项纳入 18 个研究的荟萃分析^[6]中,MDW 诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为 0.84(95%CI:0.79~0.88)和 0.68(95%CI:0.60~0.75),而其 ROC 曲线下面积为 0.85(95%CI:0.81~0.89)。MDW 作为可靠的脓毒症标志物,其诊断效能较 CRP、PCT 等其他炎症标志物并无显著优势,且其临界值受不同试剂及检测方法影响;但 MDW 可通过血常规检测得出,易获得且成本低廉,具有显著的卫生经济学优势。也有研究显示,将其与 qSOFA 等临床评分^[7]相结合,可以有效提高脓毒症的诊断效能。

推荐意见 3:MDW 可通过血常规检测得出,方便快捷,建议将其作为临床早期诊断脓毒症的重要参考,但其诊断效能相对 CRP、PCT 等无显著优势,且其临界值受检测技术影响较大。(证据水平高,强推荐)

2 临床上已广泛开展的炎症标志物

2.1 CRP

CRP 是目前研究最深入的炎症标志物,也是动物体内主要的急性期血浆蛋白^[8],其可在钙离子的辅助下与磷酸胆碱(PCh)结合,而 PCh 是细菌及真菌细胞膜的重要组成部分^[9];另有研究显示,CRP 也可与某些细胞核成分结合^[10]。结合后的 CRP 可通过识别 C1q 激活经典途径补体,也可通过 Fc γ RI 和 Fc γ RIIa 受体引起吞噬细胞的吞噬反应。CRP 的上述特性使其成为先天防御的第一道防线,另有研究显示其在清除坏死、凋亡组织中发挥了重要作用^[11]。在急性感染 6~8 h 后,CRP 即开始上升,24~48 h 达到高峰,在感染得到有效控制后浓度快速下降,通常在 1 周内即可恢复正常^[12]。

已有多项研究显示,CRP 可作为脓毒症诊断的有效参考指标,目前已广泛应用于临床实践工作中。在一项纳入了 9 个研究的荟萃分析^[13]中,CRP 预测脓毒症的 ROC 曲线下面积为 0.73(95%CI:0.69~0.77),而其灵敏度和特异度分别为 0.80(95%CI:0.63~0.90)和 0.61(95%CI:0.50~0.72)。故 CRP 在预测脓毒症时仅有中等程度的效能,且易受其他因素如自身免疫性疾病、肿瘤等的影响而升高,其无法作为脓毒症的独立参考因素,需综合其他临床资料、炎症指标等加以评价。

推荐意见 4:CRP 应纳入可疑感染性疾病患者病情评估,以协助炎症状态判断及脓毒症诊断,但

需结合患者临床表现及其他化验检查结果综合评估。(证据水平高,强推荐)

2.2 PCT

PCT是降钙素的前体,首次发现于1975年。在健康人中,PCT主要由甲状腺C细胞产生,是由降钙素前原水解而来,并在细胞内被进一步分解为N端PCT、C端降钙蛋白以及活性降钙素,并不会进入血液,因此在健康人血液中几乎无法检测到PCT。1993年第一次报道了在细菌感染患者血液中检测到显著升高的PCT水平,而在炎症反应中,多个组织器官合成并释放PCT。多项临床研究探索了其在脓毒症诊断中的价值,研究显示,内毒素通过与单核细胞和巨噬细胞上的TLR4结合,启动促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的级联反应,进而上调实质细胞中的PCT转录,起到了放大炎症的作用,但PCT的释放与其生物活性的具体机制尚未完全明确^[14]。在细菌感染引起的全身炎症反应早期(2~3 h)即可检测到PCT升高,感染后12~24 h达峰^[12]。

与CRP一样,PCT也是一种被广泛应用的炎症标志物,但不同的是,PCT的升高多由细菌、真菌感染引起。有研究^[15]显示,病毒感染患者中PCT升高不明显,因此,PCT相比CRP,针对细菌感染的特异度更强。荟萃分析^[13]显示,PCT预测脓毒症的ROC曲线下面积为0.85(95%CI:0.82~0.88),而其灵敏度和特异度分别为0.80(95%CI:0.69~0.87)和0.77(95%CI:0.60~0.88)。PCT在细菌感染中特异度更强,且其预测脓毒症时效能强于CRP,可作为脓毒症诊断的重要参考依据。

推荐意见5:PCT对细菌感染有较强的提示意义。但因其达峰时间较长,在早期诊断和治疗决策中存在一定局限性,对怀疑有脓毒症的成人患者,不建议使用PCT来决定何时开始抗感染治疗。(证据水平高,强推荐)

推荐意见6:对初始诊断为脓毒症且感染源已得到充分控制的成人患者,在最佳治疗时间尚不清楚的情况下,建议使用PCT联合临床评估来决定何时停用抗菌药物。(证据水平高,强推荐)

2.3 SAA

SAA是一种急性时相蛋白,主要由脂多糖和细胞因子(例如IL-1、IL-6和TNF- α)诱导表达,在炎症急性期其浓度上升约1 000倍,起到了促炎作用。相比CRP等炎症标志物,SAA在病毒感染、急性胰腺炎、免疫抑制状态患者中效能更高^[16]。目前,SAA在脓毒症早期诊断中的价值研究较少,在一篇纳入了36例患者的RCT研究中,SAA诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为0.50和0.375,

其ROC曲线下面积为0.87^[17]。值得注意的是,SAA在新生儿脓毒症的诊断中有较高的价值,在一项纳入9个研究的荟萃分析^[18]中,其诊断新生儿脓毒症的灵敏度和特异度分别为0.84(95%CI:0.80~0.87)和0.89(95%CI:0.86~0.92),其ROC曲线下面积为0.96(95%CI:0.94~0.98),显示出较高的效能。

推荐意见7:SAA在新生儿脓毒症的诊断中有较高的价值。(证据水平高,高推荐)但目前尚无证据表明SAA在成人脓毒症早期诊断中有实用价值。(证据水平低,低推荐)

2.4 HBP

HBP是中性粒细胞来源的颗粒蛋白,其结构包含222个氨基酸的单链蛋白,含有8个半胱氨酸残基,在第100、114或145位天冬氨酸残基上具有糖基化位点,结构类似于中性粒细胞弹性蛋白。HBP可以激活单核细胞和巨噬细胞,具有显著的杀菌活性、趋化特性及炎症调节作用^[19-21]。HBP主要是由PMN受外界刺激所释放,所以正常人血中HBP含量很低,一般不超过10 ng/mL,当有感染发生时,部分细菌侵入到血管内,菌体本身或者细菌释放的毒素等物质刺激中性粒细胞释放HBP从而导致血中HBP含量升高,HBP在一般感染时能达到20~30 ng/mL,重症监护室(ICU)中严重感染会更高,可能超过100 ng/mL^[22]。相较于传统检验指标,HBP具有灵敏度高、特异性强、阳性/阴性检出率高等优点^[23]。HBP在感染早期即可检测出,在急性细菌性感染时浓度高,而在病毒感染和非特异性炎症时浓度低。

有研究探讨了在脓毒症诊断前0、24、48、72小时,血清中HBP、IL-6、IL-10、IL-17A、IL-17F 5种炎症因子的水平,并评估了它们的诊断效能。研究发现,在IL-6等细胞因子水平正常或轻微升高时,HBP水平显著升高,且在脓毒症发作前72、48、24、0小时,HBP的ROC曲线下面积分别为0.755、0.794、0.854、0.964,这些值均高于其他四种细胞因子,表明HBP适合作为脓毒症早期预测指标^[24]。

在一项脓毒症患者的队列研究中,根据脓毒症的严重程度分组,并设立健康对照组,同时检测HBP、WBC、CRP、PCT等感染性指标,以评估不同脓毒症分级患者各项感染性指标的水平变化与病情发展的关系。研究结果证实,脓毒性休克患者的HBP水平显著高于非休克患者,提示HBP在脓毒症的早期诊断及脓毒症分级中具有重要意义^[25]。

推荐意见8:HBP在感染早期即可检出,不同病原体感染检测浓度不同,且与疾病严重程度密切相关,推荐HBP用于脓毒症的早期诊断和严重程

度评估。(证据水平中等,强推荐)

3 IL 系列

3.1 IL-1 β

IL-1 β 可由中枢神经系统产生,也可由病原体(细菌内毒素、病毒、真菌和寄生虫抗原)和 C5a 补体诱导,通常在感染 1 h 内开始产生,并在 5~10 h 内达到峰值水平^[26-27]。在脓毒症期间,IL-1 β 可能会引起发热、血栓形成,促进炎症细胞的外渗等^[28]。但因其半衰期非常短,IL-1 β 的诊断价值受血样采集时间的限制^[29-30]。

一项随机对照试验(RCT)^[31]纳入 70 例脓毒性休克患者,结果显示研究开始时死亡组 IL-1 β 的中位浓度[480 pg/mL(<150~2 920 pg/mL)]显著高于生存组[300 pg/mL(<150~3 260) pg/mL, $P=0.05$]。然而,死亡组和生存组之间 IL-1 β 浓度差异在第 1 天和第 10 天并未持续。

推荐意见 9:因 IL-1 β 半衰期短,且无持续变化趋势,不推荐使用 IL-1 β 评估脓毒症的预后。(证据水平低,低推荐)

3.2 IL-6

IL-6 是炎症初期重要的促炎因子。它诱导多个细胞合成和分泌急性期蛋白,促进中性粒细胞的产生和活化,促进 B 细胞的增殖和分化,进而促进免疫球蛋白的产生,促进 T 细胞的增殖和分化^[32]。健康人群 IL-6 水平极低,一般不超过 7 pg/mL,而脓症患者血清 IL-6 水平在早期迅速升高^[33]。

共发现 2 项 RCT^[34-35],其中一项研究纳入的 547 例严重脓症患者中 127 例诊断为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。与非 AKI 患者对比,AKI 患者 IL-6 显著升高($P=0.0006$),且 IL-6 每增加 10 倍,AKI 的风险就会增加 16%。血浆 IL-6 浓度升高可独立预测严重脓症患者 AKI。另一项也得出相似结果,共纳入 24 例医院获得性肺炎的脓症患者,对照组为 20 例无脓毒症入院患者和 20 例健康志愿者,IL-6 浓度显著高于对照组($P<0.001$)。

一项多中心临床试验研究^[36]纳入 124 例严重脓症患者,评估多种生物标志物的基线浓度或变化是否能够独立于生理指标(如 APACHE II 和 MOD 评分)预测 28 d 内全因死亡率。结果显示,IL-6 水平是单独或与 APACHE II 或 MOD 评分结合时,预测严重脓症患者临床结果的强有力候选指标。

推荐意见 10:IL-6 作为脓毒症早期炎症反应的重要促炎介质,其动态变化在炎症激活和病情分层中具有潜在价值。(证据水平中等,强推荐)。

3.3 IL-8

IL-8 是一种趋化因子,由单核细胞、内皮细胞

和中性粒细胞等多种细胞在受到内毒素或 IL-1 诱导时产生^[37-38]。IL-8 刺激中性粒细胞释放溶酶体酶,并增加它们对血管表面的黏附^[39]。在脓症患者中检测到 IL-8 的浓度增加^[40]。

一项 RCT^[41]纳入 192 例血管活性药依赖的脓毒症/脓毒性休克患者,结果显示脓症患者血浆 IL-8 水平与病情严重程度评分(APACHE II, $r=0.23$, $P=0.002$)呈正相关,与器官功能衰竭天数呈负相关($r=-0.23$; $P=0.002$)。IL-8 水平 ≥ 220 pg/mL 与死亡之间的关联具有统计学意义($OR=2.92$, 95% $CI: 1.42\sim 5.99$; $P=0.001$),但灵敏度和阴性预测值与儿童脓毒症研究结果相比效果不佳,仅为 74%(95% $CI: 66\%\sim 81\%$),在儿童高达 94%~95%。

一项观察性研究^[42]纳入 172 例脓毒症/脓毒性休克患者,结果显示发展为急性肺损伤的 19 例患者血清 IL-8 水平升高,提示 IL-8 与急性肺损伤的高风险显著相关($P=0.006$)。然而,在多变量模型中,IL-8 的预测值对调整不够稳健。需要进一步研究以确认 IL-8 是显著可靠的预测因子。

推荐意见 11:对于脓毒症/脓毒性休克患者,不推荐将 IL-8 常规用于其早期诊断与预后评估。(证据水平低,低推荐)

3.4 IL-10

IL-10 是一种由 T 细胞和巨噬细胞产生的多效细胞因子,具有抗炎和免疫抑制的特性。IL-10 在脓毒症患者的血液中循环,IL-10 浓度升高与不良临床结果相关^[43]。

一项 RCT 研究^[44]纳入 38 例脓症患者(20 例非脓症患者作为对照组),年龄 19~94 岁,平均(57 \pm 19)岁;ICU 入住时间 3~56 d,平均(7.2 \pm 7.5) d;根据 28 d 生存情况将脓症患者分为生存组(12 例)和死亡组(26 例),结果显示脓毒症组 24、48、72 h 的 IL-10 均高于对照组($P<0.01$),且随时间延长逐渐上升($P<0.05$);脓毒症死亡组各时间点 IL-10 明显高于生存组($P<0.01$),死亡组随时间延长 IL-10 呈上升趋势($P<0.05$)。

推荐意见 12:血清 IL-10 浓度可用于评价脓症患者疾病严重程度及预后,但仍需进一步研究加以支持。(证据水平低,低推荐)

4 具有潜在应用价值的炎症标志物

4.1 PSEP

PSEP 又名 sCD14-ST,是 CD14 的 N 端残基的可溶形式,大小约 13 kDa。CD14 是一种跨膜蛋白,广泛分布于免疫细胞(如巨噬细胞、单核细胞、粒细胞等)表面,其主要功能为识别革兰阴性杆菌表面的脂多糖,并进一步激活机体的固有免疫反应。在炎症反应过程中,CD14 被组织蛋白酶 D 水

解后向血浆中释放 PSEP,并可被检出^[45]。有研究认为,PSEP 相比其他炎症标志物(如 CRP、PCT 等),在脓毒症/脓毒性休克的诊断方面有更高的特异度。荟萃分析^[46-47]研究显示,PSEP 诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积为 0.88(95% CI: 0.84~0.90),而其灵敏度和特异度分别为 0.83(95% CI: 0.77~0.88)和 0.78(95% CI: 0.72~0.83)。尽管有大量的研究提示 PSEP 在脓毒症诊断、预后及危险分层方面有很高的潜在价值,但目前 PSEP 的检测尚未普及,另一方面,目前的研究异质性较高,也存在样本量较小等问题,目前应用于临床工作的证据尚不充分,其检测手段也需进一步发展^[48]。

推荐意见 13:尽管 PSEP 有较高潜在价值及应用前景,但目前研究的异质性较高、样本量有限、检测方法尚未普及,目前尚无将 PSEP 应用于临床脓毒症/脓毒性休克诊断的条件。(证据水平中等,中推荐)

4.2 CD64

CD64 即 Fc 受体 1,是 IgG 重链的 Fc 部分的高亲和力受体,在机体受到促炎介质刺激后,其表达会在 4~6 h 内迅速上调,在先天免疫以及适应性免疫方面均发挥了重要作用。有系统回顾分析^[49]显示,CD64 可以作为诊断脓毒症较为敏感和特异的工具。目前,已经有大量 CD64 诊断脓毒症的研究发表,多项荟萃分析^[50-51]显示,CD64 诊断脓毒症的灵敏度和特异度分别为 0.76(95% CI: 0.73~0.78)和 0.85(95% CI: 0.82~0.87),其 ROC 曲线下面积为 0.96(95% CI: 0.90~1.00),其对脓毒症诊断的灵敏度和特异度优于 CRP、PCT 等传统炎症标志物。但值得注意的是,一方面,研究间存在显著的异质性,不同的研究采用了不同的检测方法、不同的临界值。有学者认为,不应单独使用 CD64 来诊断脓毒症,而应结合临床和其他检测结果^[52-53]。因此,也有很多研究^[54-57]将 CD64 及其他炎症标志物[如 CRP、PCT、可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1,sTREM-1)]等进行结合,共同应用于脓毒症的诊断,其结果均显示,相比单独应用 CD64,多种炎症标志物的联合使用提高了诊断的灵敏度及特异度。另一方面,尽管 CD64 是诊断细菌性脓毒症有前途的炎症标志物,其在真菌性和病毒性脓毒症中的作用仍需进一步评估。

推荐意见 14:CD64 在细菌性脓毒症的诊断中有较高的潜在价值,但目前缺乏公认的检测方法及临界值,且其在其他病原导致的脓毒症中价值未定。(证据水平高,中推荐)

4.3 sTREM-1

髓系细胞上表达的触发受体是属于免疫球蛋

白超家族的跨膜糖蛋白。当遇到微生物时,这些激活受体在中性粒细胞、成熟的单核细胞和巨噬细胞等髓系细胞表面表达,其能够放大 Toll 样受体介导的炎症反应,在先天免疫中起着重要作用。sTREM-1 是一种 17 kDa 的可溶性形式,由金属蛋白酶切割形成,当机体发生感染时,sTREM-1 在血清和体液中的水平会升高,成为一种炎症反应的标志物,是常用于评估脓毒症严重程度和预测患者预后的生物标志物。

Meta 分析^[58]显示,sTREM-1 是细菌感染的可靠生物标志物,其总体灵敏度为 0.82(95% CI: 0.68~0.90),特异度为 0.86(95% CI: 0.77~0.91)。目前对于该指标在脓毒症诊断中的研究并不一致,部分临床研究^[59-61]显示,sTREM-1 水平是早期诊断脓毒症的指标,诊断脓毒症指标的价值优于 CRP 和 PCT,可能是诊断脓毒症的最佳标志物。研究^[61]显示,sTREM-1 在 60 ng/mL 的临界值时,其诊断的灵敏度及特异度分别为 96%(95% CI: 92%~100%)和 89%(95% CI: 82%~95%)。且在脓毒症和脓毒性休克中,高 sTREM-1 水平与疾病严重程度相关^[62-63]。然而,也有研究^[64-65]显示单独应用 sTREM-1 对脓毒症的诊断没有显著优势。

推荐意见 15:sTREM-1 在早期诊断脓毒症诊断中可能具有重要价值,免疫印迹法可短时间内获得结果,但仍需更多大规模 RCT 研究验证,未来可考虑将其纳入脓毒症常规检测项目。(证据水平中等,中推荐)

4.4 其他新型炎症标志物

目前脓毒症、脓毒性休克的诊断主要依赖于临床诊断,广泛应用于临床的 CRP 及 PCT 可以起到很好的参考作用。新型炎症标志物的研究一直是临床研究的热点,近年来发现了很多其他的相关标志物,尽管其中部分指标显示出了很好的未来前景,但目前尚未进行大规模的临床研究,应用于临床工作的更是寥寥无几。

近年的研究^[66]中,研究人员探索了大量炎症标志物在脓毒症中的应用,例如:Inter-alpha inhibitor proteins、PLA2-II、Bactericidal/permeability increasing protein、Selenoprotein P、Lipopolysaccharide-binding protein、Syndecan-1、uPAR、PAI-1、Thrombomodulin、Antithrombin activity、Angiopoietin-2、Adrenomedullin、Pro-adrenomedullin、Troponin、cfDNA、Copeptin、ICAM-1、Pancreatic stone protein、RANTES、Neopterin、MIF、HMGB1、Endocan、ANP、Pentraxin 3、Thromboelastometry lysis index、Decoy receptor 3、Hepcidin、DLL1、Calprotectin、Leptin、 α 2-macroglobulin 等。脓毒症及脓毒性休克患者的人口统计学、

基础疾病、感染部位及病原体各不相同,因此其作为研究群体异质性较大,需要大量的临床研究。目前除 CRP、PCT 外,其他被发现和研究的炎症标志物缺乏大规模临床研究作为支撑,且其中很多仅针对某些特定人群(如 inter-alpha inhibitor proteins 的研究仅在新生儿中展开)或针对某种特定疾病(如 pancreatic stone protein 的研究仅在心脏手术后患者中展开)进行了研究,而缺乏推广至脓毒症及脓毒性休克患者中的相关证据。另一方面,脓毒症及脓毒性休克是一个复杂的病理生理过程,涉及大量的病理生理状态改变,目前虽然发现了很多炎症标志物,但其在脓毒症发生发展中所起的作用仍存在许多未解之谜。考虑到急诊在脓毒症早期检测和启动治疗中的关键作用,探索新的生物标志物和临床评分以早期诊断脓毒症对改善患者的预后和管理具有重要意义。

推荐意见 16:应对其他新型炎症标志物进行临床研究,但目前尚不建议将这些新型炎症标志物常规应用于脓毒症的诊断,需等待进一步高质量研究结果的支持。(证据水平中等,低推荐)

5 联合应用多种炎症标志物

脓毒症的理想生物标志物应具有以下特征:能够对刺激做出快速反应,可长时间的升高以确保检测,并减少重复测试的需要。这些特点减少了过度使用抗生素的可能性,并确保了最佳的治疗效果^[67]。但很可惜,至今还没有一种生物标志物成为诊断脓毒症的金标准。脓毒症患者个体之间的复杂性和差异性使得使用单一生物标志物进行脓毒症诊断是不合适且不可靠的,尤其是对那些有基础疾病或长期抗生素使用的患者,可导致生物标志物结果的误差,从而降低特异度。最近研究的一个趋势一致认为,准确诊断脓毒症需要生物标志物的组合。Bengnér 等^[68]建议将 IL-6 等速效生物标志物与 PCT 或 CRP 等高灵敏度生物标志物配对,以进行更快速、更灵敏的床旁检测。然而,需要更多的研究来确定最佳的生物标志物组合。

两项 meta 分析结果类似^[66,69],同时测量多个生物标志物可能有助于克服任何单一生物标志物的局限性,结合脓毒症相关不同信号通路的生物标志物可能改善诊断的准确性,各种组合多数包含了 PCT 和(或)CRP,且与临床信息相结合,如简化急性生理学评分(simplified acute physiology score-2, SAPS-2)等,可能对脓毒症的诊断或脓毒症患者的风险分层诊断价值更高^[70]。但从现有文献中尚不清楚何种组合为最佳。此外,一项关于儿童脓毒症的 meta 分析结果表明 CD46 联合 CRP 可提高新生儿脓毒症诊断的准确性^[71]。

推荐意见 17:可将生物标志物与临床信息相

结合提高诊断准确性,但仍需进一步验证。(证据水平中等,中推荐)

6 结语

尽管目前的脓毒症/脓毒性休克诊断标准尚未包含炎症标志物,目前炎症标志物的研究及临床应用逐年增加,对于辅助脓毒症/脓毒性休克的诊断、疗效监测及预后预测方面发挥着越来越重要的作用。选择合适的炎症指标进行检测,对脓毒症的诊断有重要的参考价值。但目前所有的炎症指标均有局限性,联合应用、动态观察可能具有更大的临床意义。临床诊断及治疗策略的制订都必须结合患者的临床症状和其他检查结果综合判断。另外,需要对炎症指标进行更深入的研究和开发,以更多地满足临床的诊疗需求。

共识组成员

柴艳芬	天津医科大学总医院
陈凤英	内蒙古医科大学附属医院
崇巍	中国医科大学附属第一医院
邓颖	哈尔滨医科大学附属第二医院
房明浩	华中科技大学同济医学院附属同济医院
胡北	广东省人民医院
康健	大连医科大学附属第一医院
兰超	郑州大学第一附属医院
李湘民	中南大学湘雅医院
李妍	中国医学科学院北京协和医院
李燕	山西医科大学第二医院
刘晓霞	北京大学人民医院
刘志	首都医科大学附属北京宣武医院
吕传柱	四川省医学科学院·四川省人民医院
米玉红	首都医科大学附属北京安贞医院
秦历杰	河南省人民医院
谭秀岭	山东大学齐鲁医院德州医院
田英平	河北医科大学第二医院
王国兴	首都医科大学附属北京友谊医院
王瑶	中国医学科学院北京协和医院
邢吉红	吉林大学第一医院
徐玢	首都医科大学附属北京天坛医院
徐英春	中国医学科学院北京协和医院
张敬	首都医科大学附属北京同仁医院
张绍阳	浙江大学医学院附属第一医院
张新超	北京医院
赵刚	华中科技大学同济医学院附属协和医院
赵晓东	中国人民解放军总医院第四医学中心
朱海燕	中国人民解放军总医院第一医学中心
朱华栋	中国医学科学院北京协和医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 762-774.
- [2] 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, 19(9): 944-951.
- [3] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 血清淀粉样蛋白A在感染性疾病中临床应用的专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(3): 186-192.
- [4] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257.
- [5] Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2019, 78(5): 339-348.
- [6] Huang YH, Chen CJ, Shao SC, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of monocyte distribution width, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2023, 51(5): e106-e114.
- [7] 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.
- [8] Olson ME, Hornick MG, Stefanski A, et al. A bio-functional review of C-reactive protein(CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1264383.
- [9] Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function[J]. *Mol Immunol*, 2001, 38(2-3): 189-197.
- [10] Hsieh IN, White M, Hoeksema M, et al. Histone H4 potentiates neutrophil inflammatory responses to influenza A virus: Down-modulation by H4 binding to C-reactive protein and Surfactant protein D[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247605.
- [11] Gershov D, Kim S, Brot N, et al. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(9): 1353-1364.
- [12] Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin[J]. *Clin Chim Acta*, 2002, 323(1-2): 17-29.
- [13] Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5852-5859.
- [14] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin: a promising tool or just another overhyped test? [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(3): 332-337.
- [15] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 515-518.
- [16] Zhang Y, Zhang J, Sheng H, et al. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 25-80.
- [17] Sui YD, Xin WN, Feng LL. Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1683-1687.
- [18] Yuan HN, Huang J, Lv BK, et al. Diagnosis value of the serum amyloid A test in neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 520294.
- [19] Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1): 33.
- [20] Fisher J, Russell JA, Bentzer P, et al. Heparin-binding protein(HBP): a causative marker and potential target for heparin treatment of human sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Shock*, 2017, 48(3): 313-320.
- [21] 吴凯, 李霖, 江华, 等. 肝素结合蛋白的特性及在临床诊断中的应用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(11): 1226-1228, 1231.
- [22] Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th international symposium on intensive care and emergency medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016 [J]. *Crit Care*, 2016, 20(suppl 2): 94.
- [23] Mao Z, Yang W, Gao J, et al. Accuracy of blood heparin-binding protein(HBP) for diagnosis bacteremia in patients with sepsis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 5702.
- [24] 陈琼娜, 李翊卫, 王晔恺, 等. 肝素结合蛋白等炎症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.
- [25] 邹艳花, 杨录波, 邱淑妍, 等. 肝素结合蛋白在脓毒症诊断及分级中的应用[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(20): 58-59.
- [26] Hagan P, Poole S, Bristow AF. Endotoxin-stimulated production of rat hypothalamic interleukin-1 β *in vivo* and *in vitro*, measured by specific immunoradiometric assay[J]. *J Mol Endocrinol*, 11(1): 31-36.
- [27] Matsukawa A, Yoshimura T, Miyamoto K, et al. Analysis of the inflammatory cytokine network among TNF alpha, IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist, and IL-8 in LPS-induced rabbit arthritis[J]. *Lab Invest*, 1997, 76(5): 629-638.
- [28] Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets: an updated view [J]. *Mediators Inflamm*,

- 2013;2013;165974.
- [29] Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality [J]. *Chest*, 1993, 103(2):565-575.
- [30] Simon C, Schröder H, Beyer C, et al. Neonatal sepsis in an intensive care unit and results of treatment[J]. *Infection*, 1991, 19(3):146-149.
- [31] Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-, and interferon-in the serum of patients with septic shock[J]. *J Infect Dis*, 1990, 161(5):982-987.
- [32] Iwase S, Nakada TA, Hattori N, et al. Interleukin-6 as a diagnostic marker for infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(2):260-265.
- [33] Wakabayashi A, Sawada K, Nakayama M, et al. Targeting interleukin-6 receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(11):718-726.
- [34] Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(1):22-30.
- [35] Maskin B, Fontán PA, Spinedi EG, et al. Evaluation of endotoxin release and cytokine production induced by antibiotics in patients with Gram-negative nosocomial pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(2):349-354.
- [36] Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis[J]. *Shock*, 2005, 23(6):488-493.
- [37] Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84(4):1045-1049.
- [38] Van Zee KJ, DeForge LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration [J]. *J Immunol*, 1991, 146(10):3478-3482.
- [39] Huber AR, Kunkel SL, Todd RF 3rd, et al. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8[J]. *Science*, 1991, 254(5028):99-102.
- [40] Marty C, Misset B, Tamion F, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin[J]. *Crit Care Med*, 1994, 22(4):673-679.
- [41] Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, et al. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(6):1436-1441.
- [42] Liu XW, Ma T, Cai Q, et al. Elevation of serum PARK7 and IL-8 levels is associated with acute lung injury in patients with severe sepsis/septic shock[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(8):662-668.
- [43] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10; a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1 suppl):S58-S63.
- [44] 孙荣青, 张少雷. 脓毒症早期血清白细胞介素-18 和 10 在疾病严重程度及预后评估中的价值研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(5):299-301.
- [45] Memar MY, Baghi HB. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111:649-656.
- [46] Paraskevas T, Chourpiliadi C, Demiri S, et al. Presepsin in the diagnosis of sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 550:117588.
- [47] Zhang J, Hu ZD, Song J, et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis[J]. *Medicine*, 2015, 94(47):e2158.
- [48] Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzou V, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis[J]. *Cureus*, 2021, 13(5):e15019.
- [49] Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A Brief Review[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(12):1242-1250.
- [50] Li S, Huang XM, Chen ZP, et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection; a meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(1):e12-e23.
- [51] Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):245.
- [52] Yang Y, Griffin K, Li X, et al. Combined CD25, CD64, and CD69 biomarker in 3D-printed multizone millifluidic device for sepsis detection in clinical samples[J]. *Anal Chem*, 2023, 95(34):12819-12825.
- [53] Giannakopoulos K, Hoffmann U, Ansari U, et al. The use of biomarkers in sepsis; a systematic review[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(6):499-507.
- [54] Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1):65-71.
- [55] Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6):820-829.
- [56] Bauer P, Kashyap R, League S, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel in early sepsis in adult critical care patients [J]. *Crit Care*, 2015, 19(S1):P55.
- [57] Jämsä J, Ala-Kokko T, Huotari V, et al. Neutrophil

- CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU: Post-test probabilities[J]. *J Crit Care*, 2018, 43: 139-142.
- [58] Jiyong J, Tiancha H, Wei C, et al. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(4): 587-595.
- [59] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 9-15.
- [60] Su LX, Han BC, Liu CT, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 157.
- [61] Zhang J, She D, Feng D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 53.
- [62] de Nooijer AH, Grondman I, Lambden S, et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): BSR20210940.
- [63] Jedynak M, Siemiatkowski A, Mroczko B, et al. Soluble TREM-1 serum level can early predict mortality of patients with sepsis, severe sepsis and septic shock[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2018, 66(4): 299-306.
- [64] Chen MK, Zhu Y. Utility of sTREM-1 and presepsin (sCD14-ST) as diagnostic and prognostic markers of sepsis[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(4).
- [65] Wei Y, Xiao P, Wu B, et al. Significance of sTREM-1 and sST2 combined diagnosis for sepsis detection and prognosis prediction[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220639.
- [66] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 287.
- [67] Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(3): F229-F235.
- [68] Bengnér J, Quttineh M, Gäddlin PO, et al. Serum amyloid A-A prime candidate for identification of neonatal sepsis[J]. *Clin Immunol*, 2021, 229: 108787.
- [69] Tong-Minh K, Welten I, Endeman H, et al. Predicting mortality in adult patients with sepsis in the emergency department by using combinations of biomarkers and clinical scoring systems: a systematic review[J]. *BMC Emerg Med*, 2021, 21: 70.
- [70] Mearelli F, Fiotti N, Giansante C, et al. Derivation and validation of a biomarker-based clinical algorithm to rule out sepsis from noninfectious systemic inflammatory response syndrome at emergency department admission: a multicenter prospective study[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): 1421-1429.
- [71] Song Y, Chen Y, Dong X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 combined with CRP for neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(8): 1571-1576.

(收稿日期: 2025-03-14)