

基于倾向性评分匹配的脓毒性休克预测模型的构建与效能验证

方 杨¹, 李 莹², 陈志洪¹, 郑胜男¹, 龚 健¹,
吴启华¹, 杨晓宇¹, 文秀平¹, 林东鸿¹

(1. 广东省深圳市龙岗区第三人民医院, 广东 深圳, 518112;

2. 中南大学湘雅三医院 健康管理医学中心, 湖南 长沙, 410013)

摘要:目的 基于倾向性评分匹配(PSM)方法构建脓毒性休克预测模型并进行效能验证。方法 选取 114 例脓毒症患者作为研究对象,根据是否并发脓毒性休克分为脓毒性休克组 40 例和脓毒症组 74 例。对研究对象进行 PSM(脓毒性休克:脓毒症=1:2),匹配后,脓毒性休克组、脓毒症组分别纳入 30、60 例。比较 2 组入院时的 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、可溶性内皮细胞蛋白 C 受体(sEPCR)、内皮细胞特异性分子 1(ESM-1)、簇集蛋白(CLU)和急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、脓毒症相关序贯器官衰竭(SOFA)评分,采用 Cox 比例风险回归模型分析脓毒性休克的影响因素,构建脓毒性休克预测模型,并通过受试者工作特征(ROC)曲线进行内部验证。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析各指标不同表达水平患者的生存预后差异。结果 匹配后,2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);脓毒性休克组入院时血清 PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均高于脓毒症组,血清 CLU 水平低于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示, PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、APACHE II 评分及 SOFA 评分均为脓毒症休克的独立危险因素($P<0.05$),CLU 则为独立保护因素($P<0.05$);基于这些因素构建脓毒性休克预测模型,内部验证结果显示其准确度为 94.44%,曲线下面积为 0.950,敏感度为 93.33%,特异度为 96.67%。死亡患者入院时 PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均高于存活患者,CLU 水平低于存活患者,差异有统计学意义($P<0.05$);与低表达水平或低分值患者相比, PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1 高表达水平患者和 APACHE II 评分、SOFA 评分高分值患者的病死率更高,CLU 高表达水平患者的病死率更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 脓毒症患者的血清生物标志物 PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、CLU 水平和 APACHE II 评分、SOFA 评分均与脓毒性休克的发生及生存预后密切相关,联合这些指标构建的预测模型能够准确预测脓毒性休克的发生。

关键词: 脓毒症; 脓毒性休克; C 反应蛋白; 降钙素原; 白细胞介素-6; 血清淀粉样蛋白 A

中图分类号: R 459.7; R 631; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)21-053-07 DOI: 10.7619/jcmp.20242165

Construction and validation of a predictive model for septic shock based on propensity score matching

FANG Yang¹, LI Ying², CHEN Zhihong¹, ZHENG Shengnan¹, GONG Jian¹,
WU Qihua¹, YANG Xiaoyu¹, WEN Xiuping¹, LIN Donghong¹

(1. the Third People's Hospital of Longgang District in Shenzhen of Guangdong Province, Shenzhen, Guangdong, 518112; 2. Health Management and Medical Center, Xiangya Third Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410013)

Abstract: Objective To construct a predictive model for septic shock based on the propensity score matching (PSM) method and validate its effectiveness. **Methods** A total of 114 patients with sepsis were enrolled as study objects, and were divided into septic shock group (40 patients) and sepsis group (74 patients) according to whether they developed septic shock. PSM was performed with a ratio of septic shock to sepsis of 1:2, resulting in the inclusion of 30 patients in the septic shock group and 60 patients in the sepsis group after matching. The levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), serum amyloid A (SAA), soluble endothelial protein C receptor

(sEPCR), endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1), clusterin (CLU), and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at admission were compared between the two groups. Cox proportional hazards regression analysis was used to identify the factors influencing septic shock, and a predictive model for septic shock was constructed and internally validated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Kaplan-Meier survival curves were plotted to analyze the differences in survival prognosis among patients with different expression levels of the indicators. **Results** After matching, there were no statistically significant differences in general information between the two groups ($P > 0.05$). At admission, the septic shock group had higher levels of serum PCT, CRP, SAA, IL-6, sEPCR, ESM-1, and higher APACHE II and SOFA scores, as well as a lower level of serum CLU compared with the sepsis group ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that PCT, CRP, SAA, IL-6, sEPCR, ESM-1, APACHE II score, and SOFA score were independent risk factors for septic shock ($P < 0.05$), while CLU was an independent protective factor ($P < 0.05$). The predictive model for septic shock, constructed based on these factors, showed an internal validation accuracy of 94.44%, an area under the curve of 0.950, a sensitivity of 93.33%, and a specificity of 96.67%. Dead patients had higher levels of PCT, CRP, SAA, IL-6, sEPCR, ESM-1, and higher APACHE II and SOFA scores, as well as a lower level of CLU at admission compared with survivors ($P < 0.05$). Compared with patients with low expression levels or low scores, patients with high expression levels of PCT, CRP, SAA, IL-6, sEPCR, ESM-1, and high APACHE II and SOFA scores had higher fatality rates, while patients with high CLU expression levels had a lower fatality rate ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum biomarkers including PCT, CRP, SAA, IL-6, sEPCR, ESM-1, CLU, and the APACHE II and SOFA scores in sepsis patients are closely related to the occurrence of septic shock and survival prognosis. The predictive model constructed by combining these indicators can accurately predict the occurrence of septic shock.

Key words: sepsis; septic shock; C-reactive protein; procalcitonin; interleukin-6; serum amyloid A

脓毒症是人体对感染反应失调所引发的器官功能障碍综合征,临床表现为寒战、发热,并伴有低血压、乳酸水平升高或少尿等症状,严重威胁患者的生命安全^[1]。脓毒性休克是由脓毒症导致的严重循环衰竭和细胞代谢异常状态,即使经过充分的液体复苏治疗,也难以逆转其低血压危象,致死率较高^[2]。《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识》^[3]强调,脓毒性休克的治疗核心在于时效性。早期诊断并采取积极有效的防治策略,能显著提高脓毒症患者的存活率和生存质量^[4]。感染诱导的内毒素释放、炎性介质激活、血管内皮损伤及多系统功能障碍是脓毒性休克的关键病理机制,动态监测体内炎性介质水平有助于评估脓毒症的进展^[5]。目前,临床常用的脓毒症诊断和预后评估生物标志物包括降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白A(SAA)及白细胞介素-6(IL-6)等^[6-7]。此外,可溶性内皮细胞

蛋白C受体(sEPCR)、内皮细胞特异性分子1(ESM-1)和簇集蛋白(CLU)已被证实与脓毒症及其预后密切相关,或可作为实验室指标用于脓毒性休克的预测和预后评估。倾向性评分匹配(PSM)是观察性研究中常用的统计学方法,可通过减少数据偏差和控制混杂因素,实现对研究对象与对照者的合理比较。本研究选取脓症患者作为研究对象,采用PSM方法有效平衡潜在的混杂偏倚,基于多个影响因素构建脓毒性休克预测模型,并深入分析各指标与患者预后的关系,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年8月—2022年5月在深圳市龙岗区第三人民医院就诊的114例脓症患者作为研究对象,根据是否并发脓毒性休克分为脓毒性

休克组 40 例和脓毒症组 74 例,并根据 28 d 预后结局分为生存组 87 例和死亡组 27 例。纳入标准:①符合《脓毒症和脓毒性休克的第 3 个国际共识定义》(Sepsis 3.0)^[1]中的脓毒症诊断标准者;②参与研究前 1 个月内未接受可能影响当前检测指标的药物治疗或其他治疗者。排除标准:①入院不足 48 h 即出院或死亡者;②年龄 < 18 岁者;③妊娠期或哺乳期女性;④恶性肿瘤患者;⑤存在免疫缺陷者。脓毒性休克诊断标准^[8]:①感染或疑似感染患者,脓毒症相关序贯器官衰竭(SOFA)评分 ≥ 2 分或较基线增加 ≥ 2 分;②在脓毒症基础上,即使经过充分的液体复苏,患者仍存在持续性低血压,需使用血管活性药维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg;③在脓毒症基础上出现细胞或代谢异常,血乳酸水平 > 2 mmol/L。

1.2 方法

1.2.1 血清 PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、CLU 水平检测:

抽取患者入院时静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清。使用 Cobas 801 全自动电化学发光仪及其配套试剂(美国罗氏公司)检测血清 IL-6、PCT 水平,使用 Cobas 702 全自动生化仪及其配套试剂(美国罗氏公司)检测血清 CRP、SAA 水平。采用免疫发光技术检测血清 ESM-1 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 CLU、sEPCR 水平。

1.2.2 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分与 SOFA 评分评估:

APACHE II 评分体系^[9]包含年龄评分、急性生理评分及慢性健康状况评分,总分为 71 分,评分越高,表示病情越严重,预后可能越差。SOFA 评分^[10]主要涉及呼吸系统、凝血功能、肝脏、心血管系统、中枢神经

系统和肾脏,总分为 24 分;通常情况下,SOFA 评分的平均值和最高值能有效预测脓毒症患者的病死率,评分增加 30%,则病死率至少为 50%。

1.3 统计学分析

倾向性评分匹配采用 R 软件,其余统计学分析采用 SPSS 22.0 软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,重复测量数据先进行球形度检验,再根据检验结果选用一元或多元方差分析进行比较;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验。基于纳入的变量指标,采用 Cox 比例风险回归模型分析脓毒性休克的影响因素,构建脓毒性休克预测模型,并通过受试者工作特征(ROC)曲线进行内部验证;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析各指标不同表达水平患者的生存预后差异。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 匹配前后一般资料比较

匹配前,脓毒症组共 74 例,其中男 38 例,女 36 例,平均年龄 (40.58 ± 6.12) 岁;脓毒性休克组共 40 例,其中男 23 例,女 17 例,平均年龄 (44.49 ± 5.76) 岁。依据年龄、性别、血压、心率、呼吸频率等因素进行倾向性评分匹配(脓毒性休克:脓毒症 = 1:2)。匹配后,脓毒症组共 60 例,其中男 36 例,女 24 例,平均年龄 (42.15 ± 6.62) 岁;脓毒性休克组共 30 例,其中男 20 例,女 10 例,平均年龄 (43.19 ± 6.14) 岁。匹配后,脓毒症组与脓毒性休克组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者匹配前后一般资料比较 $(\bar{x} \pm s)[n(\%)]$

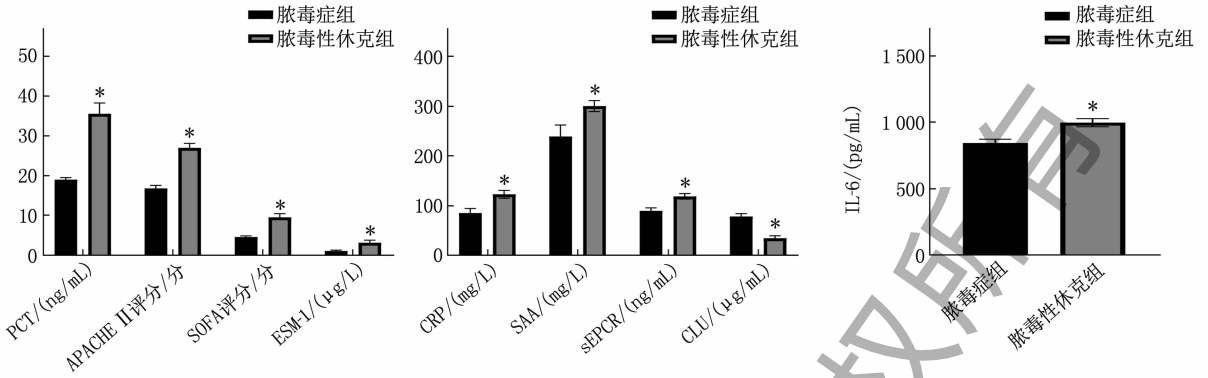
指标	匹配前			匹配后		
	脓毒症组($n=74$)	脓毒性休克组($n=40$)	<i>P</i>	脓毒症组($n=60$)	脓毒性休克组($n=30$)	<i>P</i>
年龄/岁	40.58 ± 6.12	44.49 ± 5.76	0.01	42.15 ± 6.62	43.19 ± 6.14	0.39
性别						
男	38(51.35)	23(57.50)	0.53	36(60.00)	20(66.67)	0.54
女	36(48.65)	17(42.50)		24(40.00)	10(33.33)	
收缩压/mmHg	90.78 ± 11.16	85.15 ± 12.04	0.01	88.36 ± 8.84	86.15 ± 11.53	0.36
舒张压/mmHg	58.26 ± 5.62	55.19 ± 8.15	0.01	57.52 ± 5.16	56.39 ± 7.43	0.38
心率/(次/min)	117.58 ± 11.85	129.92 ± 12.31	0.01	122.45 ± 12.64	126.86 ± 11.74	0.11
呼吸频率/(次/min)	23.08 ± 5.59	20.81 ± 4.28	0.01	22.58 ± 5.37	21.38 ± 5.95	0.33

1 mmHg = 0.133 kPa。

2.2 匹配后脓毒症组、脓毒性休克组入院时实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比较

入院时,脓毒性休克组患者血清 PCT、CRP、

SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均高于脓毒症组,血清 CLU 水平低于脓毒症组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



与脓毒症组比较, *P < 0.05。

图 1 脓毒症组与脓毒性休克组患者实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比较

2.3 脓毒性休克的影响因素分析及预测模型效能的内部验证

Cox 回归分析结果显示, PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、APACHE II 评分及 SOFA 评分均为脓毒症休克的独立危险因素 ($P < 0.05$), CLU 则为独立保护因素 ($P < 0.05$), 见表 2。脓毒性休克预测模型为预测概率 = $4.455 + 0.87 \times \text{CRP} +$

$0.11 \times \text{SAA} + 0.01 \times \text{SOFA 评分} + 0.02 \times \text{PCT} + 0.01 \times \text{IL-6} + 0.20 \times \text{APACHE II 评分} + 0.79 \times \text{ESM-1} + 0.12 \times \text{sEPCR} - 0.20 \times \text{CLU}$, 内部验证结果显示其准确度为 94.44% (85/90), 曲线下面积 (AUC) 为 0.950, 95% CI 为 0.883 ~ 0.985, 敏感度为 93.33%, 特异度为 96.67%, 见表 3、图 2。

表 2 脓毒性休克影响因素的 Cox 回归分析

变量	B	S. E.	Wald χ^2	P	HR	95% CI
CRP	0.87	0.54	2.63	0.01	2.41	0.83 ~ 6.75
SAA	0.11	0.04	8.30	0.01	1.12	1.05 ~ 1.21
SOFA 评分	0.01	0.02	0.59	0.01	1.02	0.98 ~ 1.08
PCT	0.02	0.01	9.70	0.01	1.03	1.01 ~ 1.03
IL-6	0.01	0.01	5.16	0.03	1.00	1.01 ~ 1.01
APACHE II 评分	0.20	0.18	1.28	0.03	1.25	0.88 ~ 1.71
ESM-1	0.79	0.51	2.59	0.01	2.46	0.80 ~ 6.64
sEPCR	0.12	0.22	8.18	0.01	1.11	1.02 ~ 1.19
CLU	-0.20	0.08	7.56	0.01	1.26	1.09 ~ 1.54

CRP: C 反应蛋白; SAA: 血清淀粉样蛋白 A; SOFA: 序贯器官衰竭; PCT: 降钙素原; IL-6: 白细胞介素-6; CLU: 簇集蛋白; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; ESM-1: 内皮细胞特异性分子 1; sEPCR: 可溶性内皮细胞蛋白 C 受体。

表 3 脓毒性休克预测模型的内部验证结果 例

预测模型	实际诊断结果		合计
	脓毒症	脓毒性休克	
预测结果			
脓毒症	56	1	57
脓毒性休克	4	29	33
合计	60	30	90

2.4 存活组、死亡组入院时实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比较

入院时, 死亡组 PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均高于存活组, CLU 水平低于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.5 不同实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分患者的生存预后比较

分别与 PCT 低表达、CRP 低表达、SAA 低表达、IL-6 低表达、sEPCR 低表达、ESM-1 低表达、APACHE II 评分低分值、SOFA 评分低分值以及 CLU 高表达患者比较, PCT 高表达、CRP 高表达、SAA 高表达、IL-6 高表达、sEPCR 高表达、ESM-1 高表达、APACHE II 评分高分值、SOFA 评分高分值以及 CLU 低表达患者的病死率均更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4、图 4。

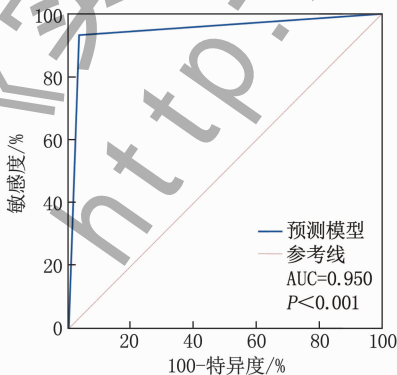
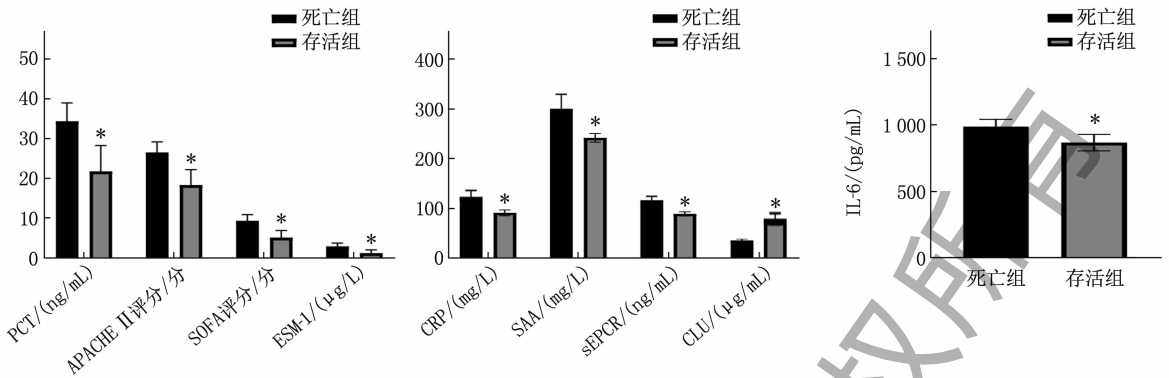


图 2 脓毒性休克预测模型预测脓毒性休克的 ROC 曲线



与死亡组比较, * $P < 0.05$ 。

图 3 存活组与死亡组患者实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比较

表 4 不同实验室指标水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分患者的死亡情况比较 [n (%)]

指标	分类	死亡情况	χ^2	P
PCT/(ng/mL)	低表达(n=62)	2(3.23)	34.903	<0.001
	高表达(n=28)	17(60.71)		
CRP/(mg/L)	低表达(n=61)	2(3.28)	32.900	<0.001
	高表达(n=29)	17(58.62)		
SAA/(mg/L)	低表达(n=61)	2(3.28)	32.900	<0.001
	高表达(n=29)	17(58.62)		
IL-6/(pg/mL)	低表达(n=63)	3(4.76)	30.511	<0.001
	高表达(n=27)	16(59.26)		
APACHE II 评分/分	低分值(n=60)	2(3.33)	31.031	<0.001
	高分值(n=30)	17(56.67)		
SOFA 评分/分	低分值(n=62)	3(4.84)	28.622	<0.001
	高分值(n=28)	16(57.14)		
ESM-1/($\mu\text{g/L}$)	低表达(n=60)	2(3.33)	31.031	<0.001
	高表达(n=30)	17(56.67)		
sEPCR/(ng/mL)	低表达(n=60)	3(5.00)	25.227	<0.001
	高表达(n=30)	16(53.33)		
CLU/($\mu\text{g/mL}$)	低表达(n=29)	16(55.17)	26.865	<0.001
	高表达(n=61)	3(4.92)		

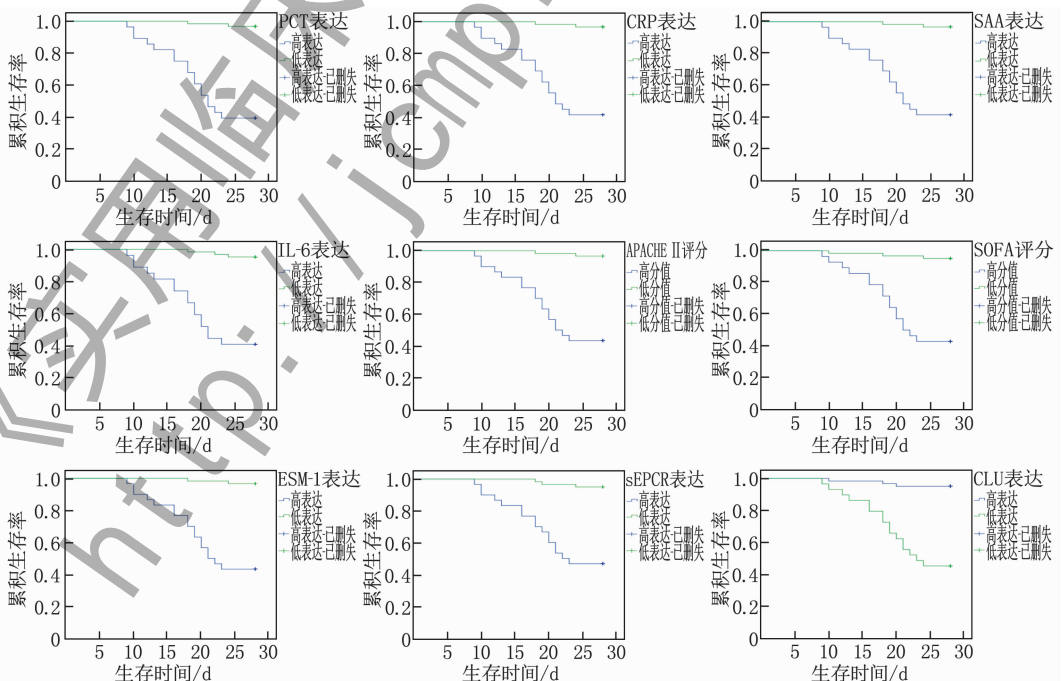


图 4 不同实验室指标表达水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分患者的生存曲线

3 讨论

脓毒症由感染引发,表现为全身性炎症反应,病情恶化可致免疫功能紊乱,发展为脓毒性休克^[11-13]。脓毒性休克低血压即便经液体复苏也难以恢复,严重时可能导致多器官功能障碍^[14-15]。随着人口老龄化的加剧和侵入性治疗的增加,脓毒症发病率逐年上升。尽管有复苏策略和抗感染治疗方案,但脓毒症患者的病死率仍很高(超过25%)^[16]。SOFA评分常被用于评估器官功能损伤情况,但通常在患者入院24 h后评估,可能影响急诊患者的早期诊断,因此需探索多种生物标志物以早期评估和预测脓毒症,进而改善患者预后和生存质量。既往研究可能因组间混杂因素不平衡而受限,故本研究采用PSM方法减轻混杂因素的影响,通过平衡组间差异提高结果准确性。PSM通过个体倾向评分匹配或作为协变量纳入回归模型,可有效控制混杂因素,提升效应值估计的准确性^[17]。

本研究结果显示,匹配后脓毒性休克组的PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1水平及APACHE II评分、SOFA评分均显著高于脓毒症组,CLU水平则显著低于脓毒症组;Cox回归分析结果显示,PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、APACHE II评分及SOFA评分均为脓毒症休克的独立危险因素,CLU则为独立保护因素;基于上述因素构建的预测模型对脓毒症休克具有较高的预测效能,与既往研究^[18]结论相符。本研究中,PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1高表达水平患者和APACHE II评分、SOFA评分高分值患者的病死率显著更高,CLU高表达水平患者的病死率则显著更低,提示PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、CLU、APACHE II评分及SOFA评分均会影响脓毒症患者和脓毒性休克患者的生存预后。

PCT和CRP是诊断脓毒症的有效血液标志物,适用于早期感染识别和抗生素治疗指导。研究^[19]显示,细菌性肺炎患者的血清CRP和PCT水平显著高于病毒感染患者。CRP水平能反映脓毒症的严重程度,并在一定程度上预测预后^[20]。SAA为肝细胞分泌的时相反应载脂蛋白,感染或创伤后4~6 h内其水平可大幅升高,是反映机体炎症反应的敏感指标^[21]。IL-6是重要的炎症启动因子和促炎介质,由表皮细胞和单核巨噬细胞

产生^[22]。脓毒症会激活机体凝血系统,促进炎症介质大量释放,导致PCT、CRP、SAA、IL-6等炎症因子水平升高,加重病情,诱发脓毒症休克与多器官功能障碍,增加患者死亡风险。

肝脏是机体重要的免疫反应器官,可清除病原菌和毒素,而脓毒症初期即可能发生肝损伤,进而增加患者的死亡风险^[23]。CLU是一种在组织与体液中广泛表达的载脂蛋白,主要由肝细胞分泌。既往研究^[24]显示,CLU水平可直观反映肝损伤程度,因其参与细胞凋亡、脂质转运及组织重塑等生物学过程,可通过抑制肝星状细胞活化延缓肝纤维化。当脓毒症进展为脓毒性休克时,CLU水平下降提示患者出现肝损伤,并可能间接增加死亡风险^[25]。

氧化应激反应是诱发脓毒症及病情进展的主要机制之一,血管内皮细胞作为血管屏障的构成部分,可激活黏附因子并调控凝血系统、氧自由基产生过程,在氧化应激反应中发挥重要作用^[26]。sEPCR是内皮细胞表面的内皮细胞蛋白C受体(EPCR)经金属蛋白酶作用脱落形成的产物,可作为评估血管内皮损伤的特异性标志物;ESM-1是反映血管内皮细胞损伤的敏感指标^[27]。脓毒症发展至脓毒性休克时,内皮细胞损伤、氧化应激反应和炎症反应加剧,导致sEPCR、ESM-1水平升高。sEPCR高表达已被证实与高死亡风险相关^[28],而ESM-1高表达可通过血管内皮细胞损伤引发持续性血管痉挛,导致内脏器官缺血,促进炎症因子释放,加重肺部血管和上皮细胞的损伤,增加患者死亡风险^[29]。

本研究存在以下局限性:①作为回顾性观察研究,感染病原体及原发感染部位相关信息不全,未纳入PSM分析,可能影响预测模型的准确性;②缺乏对患者基础疾病情况的统计分析;③样本量相对较少;④各项指标均在入院时单一时点检测,不能反映随时间的动态变化趋势,且单次检测的效能需进一步验证。未来研究应针对这些局限性进行更深入的探讨,以获取更加全面和可靠的结果。

综上所述,脓毒症患者的血清生物标志物PCT、CRP、SAA、IL-6、sEPCR、ESM-1、CLU水平和APACHE II评分、SOFA评分均与脓毒症休克的发生及生存预后密切相关,联合这些指标构建的预测模型能够准确预测脓毒性休克的发生。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801 - 810.
- [2] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573 - 585.
- [3] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(11): 1317 - 1323.
- [4] SONG Y L, YAO C, YAO Y M, *et al.* XueBiJing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia; a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(9): e735 - e743.
- [5] 庄雪明, 王诗波, 虞大为, 等. 脓毒性休克患者抗菌肽 LL-37 与降钙素原联合检测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(5): 96 - 100.
- [6] OSGOOD A M, HOLLENBECK D, YANKIN I. Evaluation of quick sequential organ failure scores in dogs with severe sepsis and septic shock[J]. *J Small Anim Pract*, 2022, 63(10): 739 - 746.
- [7] GHOSH R, DEY R, SAWOO R, *et al.* Endogenous neutralization of TGF- β and IL-6 ameliorates septic arthritis by altering RANKL/OPG interaction in lymphocytes[J]. *Mol Immunol*, 2022, 152: 183 - 206.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1): 3 - 22.
- [9] 朱沙沙, 兰天, 李战炜. 脓毒性休克院内死亡的风险预测模型构建与验证[J]. *数理医药学杂志*, 2023, 36(8): 592 - 600.
- [10] 周思颖, 顾国嵘, 蔡婉晴, 等. 细胞因子、经皮氧分压/吸入氧浓度联合危重评分对脓毒症患者进展为脓毒性休克及预后的预测价值[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(3): 426 - 431.
- [11] 石颖, 於江泉, 张文娟. 内质网应激在脓毒症中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(14): 121 - 125.
- [12] 唐梅, 马艳, 张西京, 等. 脓毒症脑病的诊疗进展[J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44(4): 375 - 379, 384.
- [13] 王泽田, 齐越, 唐建国. 基于蛋白组学筛选的外周血蛋白在脓毒症诊断中的应用[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(20): 80 - 85.
- [14] 廖海燕, 柴彦, 郭喆, 等. 脓毒症生物标志物的研究进展[J]. *医学综述*, 2023, 29(2): 250 - 255.
- [15] 杨美程, 李润发, 陈辉, 等. 人工智能辅助诊疗在脓毒症管理中的应用进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(10): 758 - 768.
- [16] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): e1063 - e1143.
- [17] 李赵进, 冯爽, 赵根明, 等. 常见倾向性评分匹配方法在真实世界研究中的应用[J]. *中国卫生统计*, 2023, 40(2): 307 - 311.
- [18] MOLANO-FRANCO D, AREVALO-RODRIGUEZ I, MURIEL A, *et al.* Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diagn Progn Res*, 2023, 7(1): 15.
- [19] 李烽辉, 彭志允, 唐钟祥, 等. C 反应蛋白及降钙素原对脓毒症休克短期预后的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(25): 93 - 97.
- [20] 雷玲玲, 彭军, 曹晓琴. 降钙素原、D-二聚体、全程 C 反应蛋白联合检测在脓毒症患儿中的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(1): 88 - 91.
- [21] 喻淑慧, 李园园, 胡克. PCT、CRP、SAA 及 FIB 水平检测对脓毒症诊断的价值[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(3): 123 - 126.
- [22] 陈君, 王妮, 陈栩栩, 等. ICU 脓毒症患者血清 Presepsin、内毒素、IL-6、PCT 水平与预后的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 356 - 359.
- [23] 孙彦博, 滕思勇, 罗振立, 等. 血清 Clusterin 对急性 STEMI 患者 PCI 术后主要不良心血管事件的预测价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(8): 1008 - 1011.
- [24] SEO H Y, LEE S H, LEE J H, *et al.* Clusterin attenuates hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and downregulating the Smad3 signaling pathway[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1442.
- [25] PARK J S, LEE W K, KIM H S, *et al.* Clusterin overexpression protects against western diet-induced obesity and NAFLD[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17484.
- [26] KRAUTZ C, MAIER S L, BRUNNER M, *et al.* Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis-A meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2018, 45: 71 - 75.
- [27] 郭俊, 许强宏. 脓毒症患者血栓调节蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂-1 及内皮细胞损伤程度的研究初探[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(2): 143 - 146.
- [28] 钱骏, 黄中伟, 徐建如, 等. sEPCR 在脓毒症患者中的表达及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(10): 88 - 91.
- [29] 杨晓梅, 杭敏, 许磊, 等. 脓毒症患者血清 ESM-1、D-D、miR-155-5p、PCT 的变化与患者预后的关系[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(4): 759 - 761.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 周娟)