

文章编号 1006-8147(2019)03-0229-05

论著

蛋白 C 活性联合 D-二聚体在脓毒症和脓毒性休克患者病情评估中的预测价值研究

吴枫,李燕华,高玉雷,柴艳芬

(天津医科大学总医院急诊医学科,天津 300052)

摘要 目的:探讨脓症患者血浆蛋白 C(PC)活性和 D-二聚体(D-dimer)浓度变化水平及二者联合对脓毒症与脓毒性休克患者病情评估的预测价值。方法:采用前瞻性研究方法,选择天津医科大学总医院急诊医学科 2017 年 1 月~2018 年 2 月收治的 200 例重症感染患者。根据脓毒症 sepsis 3.0 诊断标准将所有患者分为脓毒症组(157 例)和非脓毒症组(43 例),并进一步将脓症患者分为脓毒性休克组(63 例)和一般脓毒症组(94 例)。抽取外周血检测 PC 活性和 D-dimer 两种生物标志物,评估不同组别 PC 活性和 D-dimer 浓度差异;采用 Logistic 回归分析探讨二者与脓毒症的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)探讨 PC 活性联合 D-dimer 对脓毒症和脓毒性休克患者病情评估的预测能力。结果:与非脓毒症组比较,脓毒症和脓毒性休克患者血浆 PC 活性均显著降低($P<0.001$),而 D-dimer 水平在两组患者血浆中均显著升高($P<0.001$)。经 Logistic 回归分析确定 PC 活性与 D-dimer 均为预测脓毒症及脓毒性休克患者病情的独立实验室指标 ($P<0.05$)。PC 活性用于评估脓症患者时的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.776,将 PC 活性与 D-dimer 联合使用评估脓毒症时的 AUC 为 0.791,高于单独使用时的 AUC(分别为 0.776 与 0.666)。PC 活性用于评估脓毒性休克时的 AUC 为 0.757,PC 活性与 D-dimer 联合使用评估脓毒性休克时的 AUC 为 0.789,大于二者单独使用时的 AUC(分别为 0.757 与 0.679)。结论:PC 活性和 D-dimer 测定对脓毒症与脓毒性休克患者病情评估有较强的预测能力,且 PC 活性与 D-dimer 联合使用能进一步提高对脓毒症与脓毒性休克患者病情评估的预测能力。

关键词 脓毒症;脓毒性休克;蛋白 C 活性;D-二聚体

中图分类号 R631

文献标志码 A

Predictive value of protein C activity combined with D-dimer in the evaluation of sepsis and septic shock

WU Feng, LI Yan-Hua, GAO Yu-Lei, CHAI Yan-Feng

(Department of Emergency, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To assess the amount of protein C activity and D-dimer in patients with sepsis and septic shock and to explore its predictive value in patients with sepsis. **Methods:** A prospective study was conducted and we selected 200 patients with severe infection who were treated with emergency medicine in the General Hospital of Tianjin Medical University from January 2017 to February 2018. protein C activity, D-dimer, white blood cell count (WBC) and other biomarker of sepsis were detected. All patients were divided into sepsis group(157 cases) and non-sepsis group(43 cases) according to sepsis 3.0 diagnostic criteria; then all these patients with sepsis were stratified into septic shock group(63 cases) and general sepsis group (94 cases) according to the diagnosis of sepsis 3.0. Differences in protein C activity between different groups were evaluated; the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the predictive ability of protein C activity when used independently as well as when used in combination with D-dimer. **Results:** Protein C activity levels were decreased in plasma of patients with sepsis and septic shock ($P<0.001$). D-dimer levels were elevated in plasma of patients with sepsis and septic shock ($P<0.001$). Logistic analysis confirmed that PC activity level and D-dimer level were independent factors for predicting sepsis and septic shock ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) when protein C activity was used to predict sepsis was 0.776, and the AUC of protein C activity and D-dimer used in the prediction of sepsis was 0.791. AUC was higher than protein C activity and D-dimer when used alone (0.776, 0.666, respectively). The AUC of protein C activity for the prediction of septic shock was 0.757. The AUC of protein C activity and D-dimer used in the prediction of septic shock was 0.789, greater than protein C activity and D-dimer (0.757, 0.674 respectively) when used alone. **Conclusion:** PC activity and D-dimer levels could have strong predictive power for the assessment of patients with sepsis and septic shock, and PC activity combined with D-dimer may further improve the assessment of patients with sepsis and septic shock predictive ability.

Key words sepsis; septic shock; protein C activity; D-dimer

基金项目 国家自然科学基金青年项目(81701931, 81601714, 81871593);天津市科学技术委员会自然科学基金青年项目(18JCQNJC10500);北京协和医学基金会“睿 E(睿意)急诊医学研究专项基金”项目(201617);天津医科大学总医院青年孵育基金项目(ZYYFY2015020)

作者简介 吴枫(1992-),男,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信作者:柴艳芬, E-mail:chaiyanfen2012@126.com。

脓毒症是指机体对于感染的反应失调所引起的致命性器官功能障碍,目前仍是造成急难危重症患者死亡的主要原因之一^[1]。研究表明,早期评估病情并给予及时救治可有效改善脓毒症患者的预后。尽管在过去的几十年中已经采取了许多有效措施拯救脓毒症与脓毒性休克患者,但其死亡率仍居高不下^[2]。寻找新型的可早期评估脓毒症和脓毒性休克患者病情的标志物是当务之急。由于脓毒症病理生理机制复杂和临床表现多样,且每种生物标志物只能反映脓毒症的一种病理生理机制,因此,寻找合理有效的单一标志物比较困难,多种标志物联合使用能够更有效地应用于脓毒症诊断和病情评估。研究表明,弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)是脓毒症重要病理生理机制与临床表现之一,且发生于脓毒症早期^[2-3]。蛋白 C(protein C, PC)在临床工作中常被用来预测 DIC 患者的严重程度及预后,基础研究表明,PC 活性能够反映脓毒症预后,参与其病理生理机制^[4]。D-dimer 是评估脓毒症预后的重要指标^[2],且是反映凝血功能和纤溶系统功能的重要指标。因此,本研究探讨 PC 活性和 D-dimer 在脓毒症患者的变化水平,分析二者对脓毒症和脓毒性休克患者病情评估的预测能力,为脓毒症和脓毒性休克患者病情评估提供可靠实验室依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 入选标准 年龄在 18 周岁以上患者;于急诊复苏室或急诊观察室治疗,且生存时间达到 24 h 及以上患者。

1.1.2 排除标准 既往肝、肾功能不全患者;既往疾病终末期多器官功能衰竭患者;自身免疫性疾病患者;免疫缺陷疾病患者;近期使用激素或免疫抑制剂患者;肿瘤疾病患者;栓塞性疾病患者;凝血系统障碍疾病患者;近期使用抗凝剂患者;近期服用抗血小板制剂患者;血液系统疾病患者;先天性代谢病患者;手术外伤患者。

1.1.3 定义与分组 根据 qSOFA 评分筛选重症感染患者,根据 Sepsis 3.0 脓毒症诊断标准将患者分为脓毒症组和非脓毒症组,根据 Sepsis 3.0 脓毒性休克诊断标准将已诊断为脓症患者分为脓毒性休克组和一般脓毒症组。如同一患者有多组数据则选择第一次入院数据。本研究符合医学伦理学标准,通过天津医科大学总医院伦理委员会批准。本研究中所涉及的所有血液检查均经患者本人或其授权家属同意。

1.1.4 研究对象 本研究采用前瞻性研究方法,选取 2017 年 1 月–2018 年 1 月就诊于天津医科大学总医院急诊医学科 200 例重症感染患者进行研究。其中男性患者 105 例,女性患者 95 例;年龄 60~80 岁;根据脓毒症 3.0 诊断标准诊断为脓症患者 157 例,其中诊断为脓毒性休克患者 63 例;肺部感染 166 例,泌尿系统感染 20 例,腹腔感染 10 例,其它感染 4 例。

1.2 数据收集 收集患者性别、年龄、现病史、既往史和生命体征;抽取外周血检测白细胞计数(WBC)、肝功能(谷丙转氨酶, Alanine aminotransferase, ALT)、肾功能(内生肌酐清除率, Creatinine Clearance, Ccr)、血乳酸(Lac)、D-dimer 和 PC 活性。进行 qSOFA 和 SOFA 评分评估。

1.3 检测方法 采用发色底物法(西门子凝血分析仪 BCS/BCS XP System)检测 PC 活性水平。采用双抗体夹心免疫荧光法(美国 Biosite 公司)检测 D-dimer。采用罗氏全自动血气分析仪 cobas b 221 检测血 Lac 浓度。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 对数据进行分析,非正态计量资料以中位数(四分位数)[$M(QL, Qu)$]表示,采用秩和检验;正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用单因素方差分析进行比较;计数资料采用 χ^2 检验;取得的结果进一步采用二分类 Logistic 回归分析确定预测脓毒症和脓毒性休克的独立因素;利用 Logistic 回归模型进行转换,以预测概率(P)为分析指标,将独立诊断因素继续联合进行诊断,并使用 Hosmer–Lemeshow 拟合度检验模型;采用 ROC 曲线比较各生物标志物使用时的预测能力,并确定各标志物的界值和敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组入选病例基本情况比较 如表 1、2 所示,与非脓毒症组比较,脓毒症组 ALT 浓度显著升高,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),而性别比例、年龄、WBC 和 Ccr 经单因素分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与一般脓毒症组比较,脓毒性休克组 Ccr 显著降低,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),而性别比例、年龄、WBC 和 ALT 经单因素分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组 SOFA 评分和 Lac 浓度变化比较 如表 3、4 所示,与非脓毒症组比较,脓毒症组患者 SOFA 评分明显增加,差异有显著统计学意义($P < 0.001$);脓毒症组血 Lac 浓度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

与一般脓毒症组比较,脓毒性休克组患者 SOFA 评分进一步增加,差异有显著统计学意义($P<0.001$);脓毒性休克组患者血 Lac 浓度进一步升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。上述结果表明:不同严重程度分组患者具有可比性。

表1 非脓毒症组与脓毒症组患者基本情况比较

Tab 1 Comparison of basic conditions between non-sepsis and sepsis patients

变量	非脓毒症组(43例)	脓毒症组(157例)
性别(男)	22(51.2%)	83(52.9%)
年龄/岁	69.56±5.74	69.80±5.85
WBC×10 ⁹ /L	10.67±2.36	10.38±2.15
ALT/(U/L)	44.3±4.5	56.6±3.7 ^a
Ccr/(mL/min)	64.5±5.6	62.9±3.4

与非脓毒症组比较,^a $P<0.05$

表2 一般脓毒症组与脓毒性休克组患者基本情况比较

Tab 2 Comparison of basic conditions between general sepsis group and septic shock group

变量	一般脓毒症组(94例)	脓毒性休克组(63例)
性别(男)	53(56.4%)	30(47.6%)
年龄/岁	70.35±5.87	68.97±5.78
WBC×10 ⁹ /L	10.32±2.01	10.46±2.36
ALT/(U/L)	54.53±8.8	57.63±7.9
Ccr/(mL/min)	65.5±3.4	59.8±5.8 ^b

与一般脓毒症组比较,^b $P<0.05$

表3 非脓毒症组与脓毒症组 SOFA 评分和 Lac 浓度变化水平比较

Tab 3 Comparison of SOFA and Lac concentrations between non-sepsis and sepsis groups

变量	非脓毒症组(43例)	脓毒症组(157例)
SOFA 评分	1.3±0.3	9.2±3.4 ^b
Lac/(mmol/L)	1.24±0.34	1.98±0.23 ^a

与非脓毒症组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.001$

表4 一般脓毒症组和脓毒性休克组 SOFA 评分和 Lac 浓度变化水平比较

Tab 4 Comparison of SOFA scores and Lac changes among patients between general sepsis group and septic shock group

变量	一般脓毒症组(94例)	脓毒性休克组(63例)
SOFA 评分	8.5±3.3	12.2±4.3 ^d
Lac/(mmol/L)	1.33±0.43	2.25±0.22 ^c

与一般脓毒症组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.001$

2.3 各组 PC 活性与 D-dimer 测定结果比较 如表 5、6 所示,与非脓毒症组比较,脓毒症组患者 PC 活性水平降低、D-dimer 浓度升高,差异均有显著统计学意义($P<0.001$);与一般脓毒症组比较,脓毒性休克组患者 PC 活性水平降低,差异有显著统计学差异($P<0.001$),D-dimer 浓度升高,差异有统计学差异($P<0.05$)。

表5 非脓毒症组与脓毒症组 PC 活性水平和 D-dimer 测定结果比较

Tab 5 Comparison of PC activity levels and D-dimer measurements among patients between non-sepsis and sepsis groups

变量	非脓毒症组(43例)	脓毒症组(157例)
PC 活性/(%IU/mL)	58.94±15.63	43.84±13.33 ^a
D-dimer/(mg/L)	0.30(0.14,0.56)	0.43(0.33,0.68) ^a

与非脓毒症组比较,^a $P<0.001$

表6 一般脓毒症组与脓毒性休克组 PC 活性水平和 D-dimer 测定结果比较

Tab 6 Comparison of PC activity levels and D-dimer measurements in patients between general sepsis group and septic shock group

变量	一般脓毒症组(94例)	脓毒性休克组(63例)
PC 活性/(%IU/mL)	48.56±10.69	36.82±13.85 ^d
D-dimer/(mg/L)	0.37(0.28,0.57)	0.60(0.39,0.87) ^c

与一般脓毒症组比较,^c $P<0.001$,^d $P<0.001$

2.4 PC 活性和 D-dimer 对脓毒症和脓毒性休克患者病情评估的预测能力分析 如表 7、8 所示,应用 Logistic 回归模型对 PC、D-dimer 及其他经单因素分析后有统计学意义的生物标志物进行 Logistic 回归分析,PC 活性水平和 D-dimer 可以作为脓毒症与脓毒性休克病情评估的独立预测指标($P<0.05$),而 ALT 不能作为脓毒症病情评估的独立预测指标($P>0.05$),Ccr 则不能作为脓毒性休克病情评估的独立预测指标($P>0.05$)。如表 9、10、图 1、2 所示,采用 ROC 曲线比较 PC 和 D-dimer 单独使用及其组合使用时对脓毒症及脓毒性休克的预测能力,结果显示 PC 活性水平的 ROC 曲线下面积(AUC)在预测脓毒症时为 0.776,敏感度为 89.81%,特异度为 58.14%,阳性预测值 88.68%,阴性预测值为 69.98%;在预测脓毒性休克时 AUC 为 0.757,敏感度 63.49%,特异度 93.62%,阳性预测值 86.96%,阴性预测值 79.28%。D-dimer 浓度的 AUC 在预测脓毒症时为 0.666,敏感度为 73.89%,特异度 60.47%,阳性预测值 87.22%,阴性预测值 38.81%;在预测脓毒症休克时 AUC 为 0.674,敏感度 71.43%,特异度 67.02%,阳性预测值 59.21%,阴性预测值 77.78%。

表7 PC、D-dimer 与 ALT 预测脓毒症的 Logistic 回归分析

Tab 7 Logistic regression analysis of PC and D-dimer and ALT for diagnosis of sepsis

变量	B	P	OR	95% CI 用于 OR	
				下限	上限
PC 活性	-0.076	<0.001	0.926	0.900	0.954
D-dimer	1.279	0.040	3.592	1.061	12.163
ALT	0.027	0.388	1.017	0.932	1.025

表 8 PC、D-dimer 与 Ccr 预测脓毒性休克的 Logistic 回归分析
Tab 8 Logistic regression analysis of PC and D-dimer and Ccr for diagnosis of septic shock

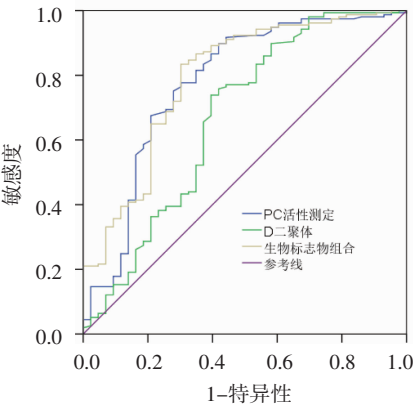
变量	B	P	OR	95% CI OR	
				下限	上限
PC 活性	-0.084	< 0.001	0.920	0.889	0.951
D-dimer	1.413	0.007	4.107	1.478	11.414
Ccr	-0.075	0.454	0.905	0.975	1.003

表 9 PC 与 D-dimer 各自及组合预测脓毒症时能力的比较
Tab 9 Comparison of the abilities of PC and D-dimer and their combination in the diagnosis of sepsis

变量	AUC	95% CI	界值	敏感度/ %	特异度/ %	阳性预 测值/%	阴性预 测值/%
PC 活性	0.776	0.712~0.832	59.7	89.81	58.14	88.68	60.98
D-dimer	0.666	0.596~0.731	0.345	73.89	60.47	87.22	38.81
2 个组合	0.791	0.728~0.845	0.707	83.44	69.77	90.97	53.57

表 10 PC 与 D-dimer 各自及组合预测脓毒性休克时能力的比较
Tab10 Comparison of the abilities of PC and D-dimer in combination with septic shock

变量	AUC	95% CI	界值	敏感度/ %	特异度/ %	阳性预 测值/%	阴性预 测值/%
PC 活性	0.757	0.682~0.821	35.5	63.49	93.62	86.96	79.28
D-dimer	0.674	0.594~0.746	0.436	71.43	67.02	59.21	77.78
2 个组合	0.789	0.717~0.850	0.420	74.60	80.85	72.31	82.61

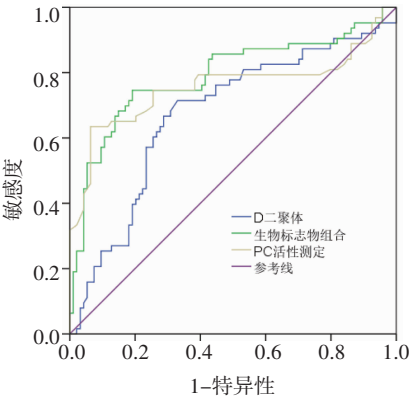


PC 活性测定为蛋白 C 活性水平测定, 生物标志物组合为蛋白 C 活性水平与 D-dimer 组合

图 1 PC 与 D-dimer 单独与组合预测脓毒症的 ROC 曲线
Fig 1 ROC curve of PC and D-dimer alone and combined for diagnosis of sepsis

2.5 PC 与 D-dimer 联合使用时的预测能力 经 Logistic 回归分析, 确定了 PC 活性水平与 D-dimer 是预测脓毒症的独立因素, 故对这 2 种指标利用 Logistic 回归模型进行转换, 以预测概率 P 为分析指标, 组建这 2 种生物标志物的组合, 组合中 PC 活性水平和 D-dimer 的权重是按照各自回归系数的比例得出。Hosmer-lemeshow 拟合度检验结果分别为 $P=0.09$ 与 $P=0.43$, 表示两模型均有较好的拟合度。

图 1 和 2 结果显示 2 个生物标志物组合使用时 AUC 高于 PC 活性水平与 D-dimer 单独使用时的 AUC。而且两种生物标志物组合后预测脓毒症的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均有提高; 诊断脓毒性休克时敏感度较单独使用时增高但特异度和阳性预测值均较 PC 活性水平单独使用时降低。



PC 活性测定为蛋白 C 活性水平测定, 生物标志物组合为蛋白 C 活性水平与 D-dimer 组合

图 2 PC 与 D-dimer 单独与组合预测脓毒性休克的 ROC 曲线
Fig 2 ROC curve of PC and D-dimer alone and combined for diagnosis of septic shock

3 讨论

脓毒症的病理生理机制复杂, 在目前分子生物学和实验室检验技术蓬勃发展的背景下, 研究人员逐渐认识到探索发现临床可应用的生物标志物对于脓毒症临床诊断及指导治疗、判断预后的重要性^[5]。PC 又称为凝血酶原 II A 或凝血因子 XIV, 是一种重要的内皮细胞标志物, 其活化形式在调节抗凝、炎症、细胞死亡和维持血液通透性方面发挥着重要作用, 而在脓毒症的早期病理生理过程中, 多伴有 DIC^[3, 6], 这给后续的实验有了很大的启发。同时, 在诸多实验中, PC 已经被证明了可预知脓毒症的预后, 并且对预后进行相应的预测^[4]。PC 的测定有多种, 包括 PC 活性水平测定及 PC 抗体测定, 以及当下开展的活化 PC 测定^[1]。经过综合考量后, 我们发现活化 PC 在目前临床检验学技术下, 并不适用于临床工作, 而 PC 活性水平测定更能预测脓毒症患者的预后^[7]。D-dimer 是纤维蛋白降解产物, 是血液凝块通过纤维蛋白溶解降解后存在于血液中的小蛋白质片段, D-dimer 在之前的众多试验研究中已经被证明可以用于弥散性血管内凝血及炎症、严重感染的诊断^[8-10]。故本研究选择在急诊复苏室与急诊观察室中检查 PC 活性水平在脓症患者初期的一些变化量, 并结合同期收集的 D-dimer 数据探

讨两项生物标志物组合后的预测价值,及其可能存在的脓毒症与弥散性血管内凝血的内在病理生理联系。

本研究结果表明,PC活性测定结果在脓毒症与脓毒性休克患者体内均有显著降低,另外PC活性水平在预测脓毒症与脓毒症休克时也有不同的表现,在预测脓毒症时,PC活性水平的敏感度为89.81%,特异度为58.15%,在预测脓毒性休克时,敏感度为63.49%,特异度为93.62%,揭示PC活性水平在预测脓毒症时可作为一个初期筛查指标,如果在利用PC活性水平预测脓毒症患者严重程度及预后时应较长期多次收集患者不同时期的血液样本进行检测来预测。

D-dimer在本研究结果中同样有显著升高,与相关研究结果一致^[11-13],D-dimer在预测脓毒症及脓毒性休克时的敏感性为73.89%和71.43%,但特异性为69.47%和67.02%,提示D-dimer升高可为脓毒症及脓毒性休克提供诊断价值,但其升高受其它因素影响较大^[14-15],说明D-dimer是一个较适合疾病早期诊断的指标,在病情的严重程度及预后的评估上准确性稍显不足,可作为排除性指标。

另外本研究发现PC活性水平联合D-dimer预测脓毒症时,预测的敏感度、特异度和阳性预测值更高,但在诊断脓毒性休克时,二者联合虽增加了敏感度却降低特异度和阳性预测值,提示两种生物标志物组合应用时在脓毒症与脓毒性休克的病程初期有较大的预测价值。D-dimer与PC同为凝血功能紊乱的标志物之一,这种诊断上的关联性说明在脓毒症早期即有出现血管内弥散性凝血的可能,有助于进一步探索脓毒症凝血功能紊乱与内皮损伤的病理生理机制,以开发新的疗法来改善患者预后。

本研究在数据的收集上有一定的局限性,第一是收集的数据过少,第二是未能连续收集,因此需要更大样本量的实验对本研究的结果进行验证。

参考文献:

- [1] Arishima T, Ito T, Yasuda T, et al. Circulating activated protein C levels are not increased in septic patients treated with recombinant human soluble thrombomodulin[J]. *Thromb J*, 2018, 16(1): 24
- [2] Biron B, Ayala A, Lomas-Neira J, et al. Biomarkers for sepsis: What is and what might be?[J]. *Biomarker insights*, 2015, 10(S4):7
- [3] Vasileiadis I, Politou M, Dimopoulos S, et al. Variation of endothelium-related hemostatic factors during sepsis[J]. *Microcirculation*, 2018, 25(8): e12500
- [4] Chapelet A, Foucher Y, Gerard N, et al. An early increase in endothelial protein C receptor is associated with excess mortality in pneumococcal pneumonia with septic shock in the ICU[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 251
- [5] Faix J. Established and novel biomarkers of sepsis[J]. *Biomarkers, Med*, 2011, 5(2):177
- [6] Da Silva F, Cataldi T, Da Lima T, et al. Proteomic profiling identifies N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase as a novel biomarker of sepsis[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(12):1225
- [7] Mecatti G, Messias M, Paiola R, et al. Lipidomic profiling of plasma and erythrocytes from septic patients reveals potential biomarker candidates[J]. *Biom Ins*, 2018, 13(1):13
- [8] Takamitsu M, Tomohisa S, Yoshizumi D. Cilinical investigation of coagulation. markers for early detection of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation:A Single-Center, Prospective observational study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 1(6):10
- [9] Becher T, Muller J, Akin I, et al. The evolution of activated protein C plasma. levels in septic shock and its association with mortality: A prospective observational study[J]. *J crit care*, 2018, 47(41): 48
- [10] Gustafsson A, Ljunggren L, Bodelsson M, et al. The prognostic value of. suPAR compared to other inflammatory markers in patients with severe sepsis[J]. *Biomark Insights*, 2012, 7(39): 44
- [11] Schwameis M, Steiner M M, Schoergenhofer C, et al. D-dimer and histamine.in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(10): 782
- [12] Xing L Y, Yin J, Shao M, et al. Clinical characteristics and prognosis of serous.body cavity effusions in patients with sepsis: a retrospective observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):169
- [13] Rello J, Valenzuela-Sanchez F, Ruiz-Rodriguez M, et al. Sepsis :a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34 (2393): 2411
- [14] Keeley A, Hine P, Nsutebu E, et al. The recognition and management of sepsis and septic shock:a guide for non-intensivists[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(8): 624
- [15] Angus C, Poll T, Finfer S, et al. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Eng J Med*, 2013, 369(840):51

(2019-01-16 收稿)