

• 临床研究 •

炎症因子、凝血指标和内皮细胞损伤标记物在恶性血液病脓毒症早期诊断中的应用*

于佳, 陈淘江, 王冬梅, 兰蕴平, 王国祥[△]

611130 成都, 成都中医药大学第二临床医学院·成都市第五人民医院 重症医学科(于佳、陈淘江、王国祥), 血液风湿免疫科(王冬梅); 610072 成都, 四川省医学科学院·四川省人民医院 重症医学科(兰蕴平)

[摘要] 目的: 探讨炎症因子、凝血指标、内皮细胞损伤标记物在恶性血液病脓症患者早期诊断中的应用。方法: 选取成都市第五人民医院 2014 年 1 月至 2018 年 12 月确诊并收治入院的恶性血液病患者 225 例, 进一步按照感染程度分为脓毒症组(77 例)、普通感染组(63 例)和未感染组(85 例), 分别检测三组患者的炎症指标、凝血指标和内皮细胞损伤标记物水平, 比较其在三组患者之间的差异及三者的关系, 并应用接受者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价降钙素(procalcitonin, PCT)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、CD64 阳性率对脓毒症的诊断效能。结果: 三组恶性血液病患者的年龄、体温、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)之间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 进一步与未感染组相比, 脓毒症组和普通感染组的平均年龄更大, RBC、Hb 水平明显降低, 而脓毒症组患者体温明显高于普通感染和未感染组。与未感染组相比, 脓毒症组和普通感染组炎症指标(hs-CRP、PCT、IL-6、CD64)显著升高, 与普通感染组相比, 脓毒症组的炎症指标水平进一步升高。与未感染组相比, 脓毒症组和普通感染组的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体、血管性血友病因子(von willebrand factor, VWF)水平均显著升高, 而抗凝血酶Ⅲ(anti-thrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)水平显著降低; 与普通感染组相比, 脓毒症组的 PT、APTT、D-二聚体、VWF 水平升高更明显, 而 AT-Ⅲ水平降低更显著。应用 ROC 曲线检验 hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 早期诊断恶性血液病脓毒症的临床价值, 结果发现, CD64 的检验效能最高曲线下面积为 0.998, 灵敏度为 99.2%、特异度为 98.9%。结论: hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 炎症指标可为恶性血液病合并感染患者的早期诊断提供参考, 而 CD64 针对恶性血液病脓毒症患者的早期诊断检验效能最高。

[关键词] 脓毒症; 恶性血液病; 炎症因子; 凝血指标; 内皮细胞损伤

[中图分类号] R733.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.08.006

引文格式: Yu J, Chen TJ, Wang DM, et al. Application of inflammatory factor, coagulation index and endothelial cell injury markers in the early diagnosis of malignant hematologic diseases with sepsis[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(8): 688-693. [于佳, 陈淘江, 王冬梅, 等. 炎症因子、凝血指标和内皮细胞损伤标记物在恶性血液病脓毒症早期诊断中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(8): 688-693.]

Application of Inflammatory Factor, Coagulation Index and Endothelial Cell Injury Markers in the Early Diagnosis of Malignant Hematologic Diseases with Sepsis

Yu Jia, Chen Taojiang, Wang Dongmei, Lan Yunping, Wang Guoxiang

Department of Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China (Yu Jia, Chen Taojiang, Wang Guoxiang); Department of Hematology, Rheumatology and Immunology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China (Wang Dongmei); Department of Critical Care Medicine, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine,

University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Lan Yunping)

[收稿日期] 2019-03-09 **[修回日期]** 2019-07-16

[基金项目] * 四川省卫计委科研课题(编号:17PJ137)

[通讯作者] [△] 王国祥, E-mail: 2808440019@qq.com

Corresponding author: Wang Guoxiang, E-mail:

2808440019@qq.com

This study was supported by grants from Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (NO. 17PJ137).

[Abstract] **Objective:** To discuss the application of inflammatory factor, coagulation index and endothelial cell injury markers in the early diagnosis of malignant hematologic diseases with sepsis. **Methods:** A total of 225 patients with malignant hematologic diseases diagnosed and admitted to Chengdu Fifth People's Hospital from January 2014 to December 2018 were further assigned to the sepsis group (77 cases), the infection group (63 cases) and the noninfection group (85 cases). Inflammatory index, coagulation index and endothelial cell injury markers in the three groups were detected, and differences among the three groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and the positive rate of CD64 for sepsis. **Results:** There were significant differences in patients' age, body temperature, red blood cell count (RBC) and hemoglobin (Hb) among the three groups ($P < 0.05$). Compared to the noninfection group, average age in the sepsis group and the infection group were older, and RBC and Hb level were significantly lower, while temperature in the sepsis group was significantly higher than that in the infection group and the noninfection group. Compared to the noninfection group, inflammatory indexes (hs-CRP, PCT, IL-6, CD64) in the sepsis group and the infection group were significantly higher, and inflammatory indexes in the sepsis group were higher than those in the infection group. Compared to the noninfection group, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer and von Willebrand factor (VWF) level in the sepsis group and the infection group were significantly higher, while antithrombin III (AT-III) level was significantly lower. Compared to the infection group, PT, APTT, D-dimer and VWF level in the sepsis group were significantly higher, while AT-III level was significantly lower. ROC curve was used to test the clinical value of hs-CRP, PCT, IL-6 and CD64 in early diagnosis of malignant hematologic diseases with sepsis. The results showed that the detection efficiency of CD64 (area under the curve 0.998, sensitivity 99.2%, specificity 98.9%) was the highest. **Conclusion:** Inflammatory indexes such as hs-CRP, PCT, IL-6, CD64 can provide references for early diagnosis of patients with malignant hematologic diseases and infection, and CD64 has the highest efficiency in early diagnosis of patients with malignant hematologic diseases with sepsis.

[Key words] Sepsis; Hematologic malignancy; Inflammatory factor; Coagulation Index; Endothelial cell injury

脓毒症是指由致病菌感染引起的全身炎症反应综合征^[1-2]。脓毒症的发病率高、疾病进展迅猛、病死率高,是重症患者最主要的死亡原因,严重威胁人类生命健康^[3-4]。因此,脓毒症的早期诊断、早期治疗对改善患者的生存及预后起着至关重要的作用^[5-6]。恶性血液病患者由于疾病本身和放化疗、免疫治疗等治疗使得患者免疫功能较低甚至处于免疫抑制状态,易合并感染^[7]。医院感染监测的全国数据显示^[8],恶性血液病患者医院感染的发生率高达约 70%,而恶性血液病脓毒症患者的病死率可高达 53.5%。恶性血液病患者无法通过白细胞水平判断感染,且在感染早期患者除发热这一共有表现外并无明显的临床症状,使得恶性血液病脓症患者早期诊断难度进一步加大^[9]。恶性血液病患者重症感染主要涉及炎症反应、凝血障碍和内皮细胞损伤等过程,炎症反应和凝血紊乱互相促进,内皮细胞作为病原菌攻击的靶点,三者关系密切。本研究采用前瞻性观察性研究的方式探索炎症因子、凝血指标、内皮细

胞损伤标记物在恶性血液病患者中的表达,并探讨降钙素(procalcitonin,PCT)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)、CD64 阳性率等炎症指标对恶性血液病脓毒症早期诊断的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月至 2018 年 12 月本院确诊并收治入院的 225 例恶性血液病患者作为研究对象。纳入标准:①年龄 > 14 岁;②诊断标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[10] 诊断为恶性血液病;③临床资料齐全、完整。排除标准:①合并有高血压、糖尿病等并发症患者;②癌性发热、免疫系统疾病或特殊感染而引起的发热患者;③正在使用抗凝药物患者;④妊娠及围生期患者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 研究对象入组后 24h 内完成全

身性感染相关性器官功能衰竭评分 (Sepsis-related Organ Failure Assessment, also known as sequential Organ Failure Assessment, SOFA) 评分, 记录患者的一般资料(性别、年龄等)、疾病资料(原发疾病、体温、心率、呼吸、血压、血氧饱和度, 血常规、心肌酶谱、肝肾功能、电解质及血气分析指标等)。

1.2.2 检测指标 ①炎症因子指标:hs-CRP、PCT、IL-6、中性粒细胞表面分子 CD64 阳性细胞百分率; ②凝血指标:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ); ③内皮细胞损伤标记物:血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)。

1.2.3 分组及诊断标准 按照感染程度分为脓毒症组、普通感染组和未感染组; 脓毒症组按照 2001 年重症监护医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)、欧洲重症监护医学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESIC)、美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)、美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)关于脓毒症的国际共识标准诊断^[11], 普通感染组为存在感染但不符合脓毒症的诊断。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计分析软件对数据进行分析处理。符合或近似符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用最小显著性差异(Least Significant Difference, LSD)法; 对非正态计量资料采用中

位数及四分位间距($M, P_{25} \sim P_{75}$)进行统计描述, 组间比较采用非参数的 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用率或百分比(%)进行统计描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各指标对恶性血液病脓毒症早期诊断的价值。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入符合条件恶性血液病患者 225 例, 其中急性髓系白血病 66 例(排除急性早幼粒细胞白血病)、急性淋巴细胞白血病 41 例、多发性骨髓瘤 40 例、非霍奇金淋巴瘤 36 例、慢性髓系白血病 12 例、霍奇金淋巴瘤 11 例、骨髓增生异常综合征 11 例、慢性淋巴细胞白血病 8 例。进一步按照感染程度分为脓毒症组(77 例, 34.22%)、普通感染组(63 例, 28.00%)和未感染组(85 例, 37.78%)。

2.2 三组患者一般资料及血常规水平比较

三组恶性血液病患者的性别构成、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 而年龄、体温、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)之间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 进一步与未感染组相比, 脓毒症组和普通感染组的平均年龄更大, RBC、Hb 水平明显降低, 而脓毒症组患者体温明显高于普通感染和未感染组(表 1)。

表 1 三组患者一般资料及血常规水平比较

Table 1. General Data and Routine Blood Test in Three Groups of Patients with Malignant Hematologic Diseases

Variable	Noninfection group (n=85)	Infection group (n=63)	Sepsis group (n=77)	$\chi^2/F/Z$	P
Male/Female *	53/32	38/25	48/29	0.079	0.961
Age ($\bar{x} \pm s, y$)	49.1 ± 14.2	57.5 ± 14.8 ^a	58.2 ± 15.3 ^a	6.332	0.002
Temperature ($\bar{x} \pm s, ^\circ C$)	36.5 ± 0.7	37.5 ± 0.9	38.4 ± 1.1 ^a	4.962	0.036
WBC [$M(Q), \times 10^9/L$] [#]	6.31 (3.66 ~ 7.55)	4.09 (2.95 ~ 8.74)	2.17 (1.08 ~ 6.99)	3.101	0.052
RBC ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	3.9 ± 0.9	2.8 ± 0.9 ^a	2.8 ± 0.8 ^a	26.060	<0.001
Hb ($\bar{x} \pm s, g/L$)	117.5 ± 23.8	89.2 ± 25.4 ^a	88.0 ± 20.2 ^a	38.624	<0.001
NEUT [$M(Q), \times 10^9/L$] [#]	3.26 (2.05 ~ 5.16)	2.44 (1.08 ~ 3.96)	1.20 (0.14 ~ 3.52)	3.114	0.078

*: χ^2 test; ^a: Compared to the noninfection group, $P < 0.05$; [#]: Mann-Whitney U test, one-way ANOVA is used for the rest.

WBC; White blood cell count; RBC; Red blood cell count; Hb; Hemoglobin; HEUT; Neutrophil count.

2.3 三组患者炎症指标比较

三组恶性血液病患者的主要炎症指标(hs-CRP、PCT、IL-6、CD64)比较差异均有统计学意义

(均 $P < 0.05$); 进一步两两比较发现, 与未感染组相比, 脓毒症组和普通感染组炎症指标水平显著升高, 与普通感染组相比, 脓毒症组的炎症指标水平进一

步升高(表 2)。

2.4 三组患者凝血指标及内皮细胞损伤标记物水平比较

三组恶性血液病患者的凝血指标(PT、APTT、D-二聚体、AT-Ⅲ)和 VWF 之间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。进一步两两比较发现,与未感染组相比,脓毒症组和普通感染组的 PT、APTT、D-二聚体、VWF 水平均显著升高,而 AT-Ⅲ 水平显著降低;与普通感染组相比,脓毒症组的 PT、APTT、D-二聚

体、VWF 水平升高更明显,而 AT-Ⅲ 水平降低更显著(表 3)。

2.5 Hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 对恶性血液病脓毒症的早期诊断效能

应用 ROC 曲线检验 hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 早期诊断恶性血液病脓毒症的临床价值,结果发现,CD64 的检验效能最高曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.998,灵敏度为 99.2%、特异度为 98.9%(表 4)。

Table 2. Inflammatory Indexes in Three Groups of Patients with Malignant Hematologic Diseases

Variable	Noninfection group (n = 85)	Infection group (n = 63)	Sepsis group (n = 77)	F/Z	P
Hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	4.2 ± 3.1	44.2 ± 19.8 ^a	167.9 ± 64.2 ^{ab}	336.612	<0.001
PCT($\bar{x} \pm s$, μg/L) [#]	0.04 (0.02 ~ 0.07)	0.15 (0.05 ~ 0.39) ^a	0.81 (0.34 ~ 2.47) ^{ab}	5.178	<0.001
IL-6($\bar{x} \pm s$, ng/L)	5.9 ± 3.8	35.5 ± 33.2 ^a	149.8 ± 118.7 ^{ab}	87.090	<0.001
CD64($\bar{x} \pm s$, %)	35.5 ± 21.1	53.4 ± 13.2 ^a	69.3 ± 20.4 ^{ab}	59.264	<0.001

^a: Compared to the noninfection group, $P < 0.05$; ^b: Compared to the infection group, $P < 0.05$; [#]: Mann-Whitney U test, one-way ANOVA is used for the rest.

Hs-CRP: Hypersensitive C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; IL-6: Interleukin-6.

表 3 三组患者凝血指标及内皮细胞损伤标记物水平比较

Table 3. Coagulation Indexes and Endothelial Cell Injury Markers in Three Groups of Patients with Malignant Hematologic Diseases

Variable	Noninfection group (n = 85)	Infection group (n = 63)	Sepsis group (n = 77)	F/Z	P
PT($\bar{x} \pm s$, s)	11.6 ± 1.4	13.5 ± 4.8 ^a	14.2 ± 2.5 ^a	12.752	<0.001
APTT($\bar{x} \pm s$, s) [#]	28.8 ± 7.8	34.9 ± 10.1 ^a	41.4 ± 9.4 ^{ab}	39.538	<0.001
D-dimer($\bar{x} \pm s$, mg/L) [#]	0.43 (0.33 ~ 1.57)	2.36 (1.02 ~ 4.13) ^a	5.25 (2.14 ~ 9.88) ^{ab}	3.992	<0.001
AT-Ⅲ($\bar{x} \pm s$, %)	100.5 ± 10.8	98.8 ± 14.2 ^a	81.9 ± 15.7 ^{ab}	41.008	<0.001
VWF($\bar{x} \pm s$, %)	125.8 ± 52.7	195.1 ± 66.0 ^a	355.1 ± 152.7 ^{ab}	104.496	<0.001

^a: Compared to the noninfection group, $P < 0.05$; [#]: Mann-Whitney U test, one-way ANOVA is used for the rest; ^b: Compared to the infection group, $P < 0.05$.

PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; AT-Ⅲ: Antithrombin Ⅲ; vWF: Von Willebrand factor.

表 4 Hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 对恶性血液病脓毒症的早期诊断效能

Table 4. Efficacy of hs-CRP, PCT, IL-6 and CD64 in the Early Diagnosis of Malignant Hematologic Diseases

Variable	Critical value	AUC	95% CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
Hs-CRP (mg/L)	151.2	0.866	0.789 ~ 0.923	89.6	81.2	0.037
PCT (μg/L) [#]	3.1	0.977	0.981 ~ 0.994	96.6	95.8	<0.001
IL-6 (ng/L)	138.8	0.950	0.890 ~ 0.983	91.1	92.3	0.045
CD64 (%)	65.7	0.998	0.966 ~ 0.999	99.2	98.9	0.001

Hs-CRP: Hypersensitive C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; IL-6: Interleukin-6; AUC: Area under the curve.

3 讨论

最新研究数据显示^[12-13],全球每年有超过 1 900 多万新发脓症患者,并且以每年 1.5% 左右的速度在增长,其中有 600 万患者死亡,病死率接近 1/3,脓毒症以及成为急危重症医学领域面临的重要

问题。而恶性血液病患者由于疾病本身的病理生理过程及治疗的特殊性,往往导致患者免疫力低下,易并发感染,且多数可能进展为脓毒症,是导致恶性血液病患者死亡的主要原因之一。针对恶性血液病这一特殊群体,如果在早期能及时的识别脓毒症并给予积极、恰当的治疗,可以在很大程度改善患者的预

后。随着现代分子生物学技术的发展,人们对脓毒症的病理生理过程由来进一步的认识,生物标记物在脓毒症的早期诊断以及病情评估和预后判断中发挥出了重要的作用,尤其是在判断恶性血液病这一特殊人群是否合并感染将更依赖于生物标志物^[14]。

在机体发生严重感染时,体内会释放大量炎症介质和细胞因子,引发炎症反应,继而发生促炎—抗炎平衡紊乱,持续性的全身炎症反应甚至会引起多器官功能障碍综合征。本研究中,恶性血液病脓毒症患者和普通感染患者的 hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 炎症指标明显高于未感染组患者,同时还发现脓毒症组的炎症指标也高于普通感染组。Moran 等^[15]发现感染发生时,引起的免疫反应会刺激 PCT 的释放,进而使得体内 hs-CRP、IL-6 和 CD64 水平升高,而随着感染的加重,PCT 会以更高水平快速释放入血液,进一步使炎症指标值上升。目前在临床上被广泛应用于脓毒症早期诊断的生物学标记物主要包括 hs-CRP、PCT 和 IL-6 等^[16]。其中 hs-CRP 是最经典的炎症反应生物标记物,但是其随感染的升高有一定的滞后性,也有研究显示,hs-CRP 不受化疗等治疗手段的影响,对于恶性血液病合并脓毒症的诊断更加准确和灵敏,但在本研究中 hs-CRP 对恶性血液病脓毒症的早期诊断效能的 AUC 为 0.866,灵敏度为 89.6%,特异度为 81.2%,在 4 个炎症指标中检验效能最低,这可能还是与 hs-CRP 用于早期诊断的时滞性有关。PCT 作为诊断脓毒症的标准之一,早在 2001 年的脓毒症的国际共识大会上就已经纳入,本研究也证实 PCT 在恶性血液病脓毒症的早期诊断中也具有很高的检验性能。IL-6 是由感染过程中相关细胞因子诱导产生,对感染的反应迅速,本研究中 IL-6 的检验效能达 0.950,是脓毒症早期诊断中重要的生物标记物。

随着流式细胞术检测技术的应用,CD64 检测逐渐成为大家关注的焦点和热点。有研究显示^[8, 17],中性粒细胞 CD64 的表达水平与白细胞计数无相关性;CD64 在恶性血液病合并感染患者中 CD64 水平明显升高,但其外周血白细胞水平却没有差异。本研究应用 ROC 曲线检验 hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 早期诊断恶性血液病脓毒症的临床价值,结果发现,CD64 的检验效能最高 AUC 为 0.998,灵敏度为 99.2%、特异度为 98.9%。基于本次研究结论,CD64 可以应用于恶性血液病患者用于区别细菌性脓毒症与普通感染,有助于恶性血液病脓毒症患者的早期诊断。近年来有研究显示,联合使用多个生物标记物指标

来早期诊断脓毒症和评估病情,具有更高的灵敏度和特异度。Xiao Y 等^[18]的研究发现多个炎症指标的联合诊断更能准确的诊断感染和预测脓毒症病情评估。但由于受检测条件的限制,目前尚未广泛应用于临床检测。

综上所述,hs-CRP、PCT、IL-6、CD64 炎症指标可为恶性血液病合并感染患者的早期诊断提供参考,而 CD64 指标采用流式细胞术检测快捷方便,针对恶性血液病脓毒症患者的早期诊断检验效能最高。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Marshall JC. Sepsis definitions: a work in progress [J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1):1-14.
- [2] 彭志勇. 拯救脓毒症运动脓毒症指南 2018 更新的启示[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(1):18-20.
- [3] 李慕云, 苏和, 张雪峰, 等. 脓毒症的中医药诊治进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2):371-373.
- [4] 汪燕, 严静. 降钙素原在脓毒症抗感染治疗中的应用[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(6):464-465.
- [5] Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(10):1349-1356.
- [6] Langley RJ, Wong HR. Early diagnosis of sepsis: is an integrated omics approach the way forward? [J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(5):525-537.
- [7] 邓倩, 唐亦舒, 成倩, 等. 恶性血液病患者革兰阳性菌血流感染的影响因素及预后分析[J]. 中华医院感染杂志, 2018, 28(24):3771-3775, 3803.
- [8] 尚禹汐, 王立茹. CD64 在恶性血液病脓毒症早期诊断中的应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1):241-244.
- [9] 凌纯, 陆美荣, 焦蓓蕾, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期合并脓毒症 31 例回顾分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(5):762-764.
- [10] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准(第 3 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2007:232-235.

- [11] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4):530-538.
- [12] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6):791-798.
- [13] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority- a WHO resolution [J]. *N Engl J Med*, 2017, 277(5):414-417.
- [14] 邓艳辉,肖轶雯. 急性白血病患者合并脓毒症患者的抗感染治疗策略及用药分析[J]. *医药导报*, 2018, 37(7):898-901.
- [15] Moran JL, Solomon PJ. The search for biomarkers in the critically ill: a cautionary tale [J]. *Crit Care Resusc*, 2018, 20(2):85-93.
- [16] 师灵灵,韩艳秋. 恶性血液病感染患者内皮细胞损伤、炎症因子及凝血指标的临床研究[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2017, 10(6):367-373.
- [17] Yeh CF, Wu CC, Liu SH, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):5.
- [18] Xiao Y, Luo H, Zhou B, et al. Comparison of soluble urokinase plasminogen activator receptor, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, procalcitonin and C-reactive protein in distinguishing concurrent bacterial infection from idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(4):585-592.

(上接第 687 页)

- [16] 李元美,张婷婷,邓丽玲,等. 342 例嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(5):821-823.
- [17] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2):181-193.
- [18] Flynn A, Benn D, Clifton-Bligh R, et al. The genomic landscape of pheochromocytoma [J]. *J Pathol*, 2015, 236(1):78-89.
- [19] Remacha L, Pirman D, Mahoney CE, et al. Recurrent Germline DLST Mutations in Individuals with Multiple Pheochromocytomas and Paragangliomas [J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(4):651-664.