

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.031

血清 HBP、neopterin 联合 USP13 预测脓毒症患者临床转归的临床研究*

刘 玮 陈传慧[△] 李连芳 徐 杰 周 倩 李 剑

(济南市第五人民医院重症医学科 山东 济南 250022)

摘要 目的: 研究血清肝素结合蛋白(HBP)、新喋呤(neopterin)联合泛素特异性蛋白酶 13(USP13)预测脓毒症患者临床转归的临床价值。**方法:** 选取 2021 年 6 月~2023 年 6 月我院收治的 157 例脓毒症患者,根据是否发生脓毒性休克分为未休克组(n=93)和休克组(n=64),比较两组血清 HBP、neopterin、USP13 水平。统计 157 例脓毒症患者入院 28 d 死亡情况,比较死亡组和生存组资料及血清 HBP、neopterin、USP13 水平,采用多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症患者入院 28 d 死亡的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HBP、neopterin、USP13 对脓毒症患者入院 28 d 死亡的预测价值。**结果:** 与未休克组相比,休克组血清 HBP、neopterin 显著升高($P<0.05$),血清 USP13 显著降低($P<0.05$)。157 例脓毒症患者入院 28 d 死亡 47 例,发生率为 29.94%。与生存组相比,死亡组急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE-II)、合并糖尿病比例、序贯器官衰竭评估评分(SOFA)、HBP、neopterin 显著升高($P<0.05$),血清 USP13 显著降低($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分升高、SOFA 评分升高、合并糖尿病、HBP 升高、neopterin 升高及 USP13 降低是脓毒症患者入院 28 d 死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 HBP、neopterin、USP13、HBP+neopterin、neopterin+USP13、HBP+USP13、HBP+neopterin+USP13 预测脓毒症患者入院 28 d 死亡的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为 0.722(0.627~0.818)、0.768(0.691~0.844)、0.647(0.547~0.747)、0.849(0.779~0.919)、0.845(0.780~0.910)、0.832(0.755~0.910)、0.923(0.876~0.969),HBP+neopterin+USP13 联合预测的效能显著优于单项或两项检测($P<0.05$)。**结论:** 血清 HBP、neopterin 高水平、血清 USP13 低水平与脓毒症患者入院 28 d 死亡及脓毒性休克有关,血清 HBP、neopterin 联合 USP13 检测可有效预测脓毒症患者入院 28 d 死亡。

关键词: HBP; neopterin; USP13; 脓毒症; 脓毒性休克; 预测价值

中图分类号: R631.2; R605.971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)18-3565-05

Clinical Study of Serum HBP, Neopterin Combined with USP13 in Predicting the Clinical Outcome of Patients with Sepsis*

LIU Wei, CHEN Chuan-hui[△], LI Lian-fang, XU Jie, ZHOU Qian, LI Jian

(Department of Intensive Care Medicine, Ji'nan Fifth People's Hospital, Ji'nan, Shandong, 250022, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical value of serum heparin binding protein (HBP), neopterin (neopterin) and ubiquitin specific protease 13 (USP13) in predicting the clinical outcome of patients with sepsis. **Methods:** 157 patients with sepsis who were admitted to our hospital from June 2021 to June 2023 were selected, and patients were divided into non-shock group (n=93) and shock group (n=64) according to whether septic shock occurred, the levels of serum HBP, neopterin and USP13 were compared between two groups. The 28 d mortality of 157 patients with sepsis were counted, the data of death group and survival group and the levels of serum HBP, neopterin and USP13 were compared, the influencing factors of 28 d death in patients with sepsis upon admission were analyzed by multivariate Logistic regression model, the predictive value of serum HBP, neopterin and USP13 of 28 d death in patients with sepsis upon admission were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with non-shock group, the serum HBP and neopterin in shock group were significantly increased ($P<0.05$), and the serum USP13 was significantly decreased ($P<0.05$). 157 patients with sepsis admitted for 28 d and 47 deaths, with an incidence of 29.94%. Compared with survival group, the acute physiology and chronic health status score II (APACHE-II), the proportion of complicated with diabetes mellitus, sequential organ failure assessment score (SOFA), HBP and neopterin in death group were significantly increased ($P<0.05$), and serum USP13 was significantly decreased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, elevated APACHE II score, elevated SOFA score, complicated with diabetes mellitus, elevated HBP, elevated neopterin and decreased USP13 were risk factors for 28 d death in patients with sepsis upon admission ($P<0.05$). ROC curve showed that, the area under the curve (AUC) (95%CI) of serum HBP, neopterin, USP13, HBP+neopterin, neopterin+USP13, HBP+USP13, HBP+neopterin+USP13 for predicting 28 d death in patients with sepsis upon admission were 0.722 (0.627~0.818), 0.768 (0.691~0.844), 0.647 (0.547~0.747), 0.849 (0.779~0.919), 0.845 (0.780~0.910), 0.832 (0.755~0.910), 0.923 (0.876~0.969), the combined prediction efficiency of HBP+neopterin+USP13 was significantly better than that of single or two tests

* 基金项目:济南市科技计划项目(2022-2-82);山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS065)

作者简介:刘玮(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:脓毒症,E-mail: jnliuwei2023@126.com

△ 通讯作者:陈传慧(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:重症医学,E-mail: 737669035@qq.com

(收稿日期:2023-12-26 接受日期:2024-01-21)

($P < 0.05$). **Conclusion:** High levels of serum HBP, neopterin, and low levels of serum USP13 are associate with 28 d death and septic shock in patients with sepsis, Detection of serum HBP, neopterin combine with USP13 can effectively predict 28 d death in patients with sepsis upon admission.

Key words: HBP; Neopterin; USP13; Sepsis; Septic shock; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R605.971 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)18-3565-05

前言

脓毒症是人体对感染反应失调引起的器官功能障碍综合症,通常表现为心慌、气促、发热/低体温等,严重时可引发器官功能或循环障碍,导致脓毒性休克,全球范围内每年脓毒症病发病例数超过 1900 万,病死率超过 1/4^[1]。因此,早期识别并及时给予治疗有助于改善脓毒症患者的预后。研究表明脓毒症发生、发展及预后与炎症/免疫关系密切^[2], 肝素结合蛋白(HBP)属于临床新型炎症指标,具有调节免疫系统、促进炎症反应、直接损伤组织等作用,在感染性疾病诊断及预后评估中应用较为广泛,可用于评估肺部感染患者的预后^[3]。新喋呤(Neopterin)是一种喋啶衍生物,由单核巨噬细胞释放于免疫反应过程中,常被看作是细胞免疫激活的标志^[4],有研究指出,neopterin 在重症肺结核患者外周血中呈高表达,且与疾病严重程度呈正相关,且与该病患者的预后有关^[5]。泛素特异性蛋白酶 13(USP13)是 USP 去泛素化酶家族成员之一,可通过介导底物去泛素化过程,阻止泛素-蛋白酶体途径降解,而参与细胞周期调节、DNA 损伤修复、线粒体能量代谢、天然免疫、炎症反应、感染等过程,与非小细胞肺癌患者预后不佳有关^[6]。目前尚无关于血清 HBP、neopterin、USP13 与脓毒症的相关报道。本研究拟探讨血清 HBP、neopterin 联合 USP13 预测脓毒症患者临床转归的临床价值,以期对脓毒症患者临床转归的改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经我院伦理委员会批准,选取 2021 年 6 月~2023 年 6 月我院收治的 157 例脓毒症患者,根据患者入院时是否发生脓毒性休克分为未休克组($n=93$)和休克组($n=64$)。未休克组:年龄 25~78 岁,平均(66.42 ± 6.23)岁;感染类型:肺部感染 39 例、泌尿感染 30 例、腹腔感染 17 例、其他 7 例;男性 48 例、女性 45 例。休克组:年龄 25~77 岁,平均(67.58 ± 6.05)岁;感染类型:肺部感染 26 例、泌尿感染 16 例、腹腔感染 16 例、其他 6 例;男性 38 例、女性 26 例。未休克组和休克组年龄、性别构成、感染类型构成比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)脓毒症及脓毒性休克诊断标准符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[7];(2)首次发病,单一感染;(3)年龄 18 岁以上;(4)无肝肾功能障碍;(5)入组前未进行相关治疗;(6)患者或其家属签署知情同意书。排除标准:(1)有心脏手术史;(2)近期输血史;(3)严重脑损伤者;(4)临床资料不完整;(5)合并肝癌、胃癌等恶性肿瘤;(6)合并系统性红斑狼疮、多发性硬化病等自身免疫性疾病;(7)认知功能障碍;(8)怀孕及哺乳期女性;(9)住院时间 < 24 h;(10)合并血液系统疾病如再生

障碍性贫血、地中海贫血、白血病等。

1.2 方法

(1)收集人口学资料 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、感染类型、病原菌、合并高血压、合并糖尿病、吸烟史、饮酒史、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞百分比、乳酸、急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评估评分(SOFA)等。(2)血清 HBP、neopterin、USP13 水平检测 收集脓毒症患者治疗前的外周静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附法测定血清 HBP、neopterin、USP13 水平,neopterin 试剂盒(货号:BY32506R)购于上海白益生物科技有限公司,HBP 试剂盒(货号:XY2715A)购于上海烜雅生物科技有限公司,USP13 试剂盒(货号:BL104679E)购于上海佰利莱生物科技有限公司。(3)预后情况评估及分组 统计 157 例脓毒症患者入院 28 d 死亡情况,根据患者的预后情况分为生存组和死亡组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件分析数据。白细胞计数、HBP、neopterin、USP13、血小板计数、乳酸等计量资料符合正态分布且以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 t 检验;感染类型构成、合并高血压、性别构成、合并糖尿病等计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析脓毒症患者入院 28 d 死亡的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HBP、neopterin、USP13 对脓毒症患者入院 28 d 死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 比较脓毒性休克组和未休克组血清 HBP、neopterin、USP13 水平

与未休克组相比,休克组血清 HBP、neopterin 显著升高($P < 0.05$),血清 USP13 显著降低($P < 0.05$),见表 1。

2.2 死亡组和生存组资料及血清 HBP、neopterin、USP13 水平

157 例脓毒症患者入院 28 d 死亡 47 例,发生率为 29.94%(47/157)。与生存组相比,死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分、HBP、neopterin、合并糖尿病比例显著升高($P < 0.05$),血清 USP13 显著降低($P < 0.05$),两组年龄、性别、感染类型、病原菌构成、合并高血压、吸烟史、饮酒史、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞百分比、乳酸比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 脓毒症患者入院 28 d 死亡的多因素分析

以脓毒症患者入院 28 d 的"预后"为因变量(赋值:死亡=1;生存=0),以"APACHE II 评分、SOFA 评分、HBP、neopterin、USP13"为自变量,赋值见表 3,多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分升高、SOFA 评分升高、合并糖尿病、血清 HBP 升高、neopterin 升高及 USP13 降低是脓毒症患者入院 28 d 死亡的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 比较脓毒性休克组和未休克组血清 HBP、neopterin、USP13 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum HBP, neopterin and USP13 levels between septic shock group and non-shock group($\bar{x} \pm s$)

Groups	HBP($\mu\text{g/L}$)	Neopterin(nmol/L)	USP13(pg/mL)
Non-shock group(n=93)	78.33 \pm 13.64	67.48 \pm 7.52	62.35 \pm 10.56
Shock group(n=64)	96.20 \pm 15.13	86.94 \pm 8.57	40.11 \pm 7.02
t	-7.713	-15.046	15.849
P	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 死亡组和生存组资料及血清 HBP、neopterin、USP13 水平($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

Table 2 Data of death group and survival group and the levels of serum HBP, neopterin and USP13($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

Indexs	Survival group(n=110)	Death group(n=47)	t/χ^2	P
Age(years)	66.38 \pm 6.10	67.41 \pm 5.94	0.976	0.330
Gender			0.623	0.429
Male	52(47.27)	19(40.43)		
Female	58(52.73)	28(59.57)		
Complicated with hypertension			1.786	0.181
No	71(64.55)	25(53.19)		
Yes	39(35.45)	22(46.81)		
Complicated with diabetes mellitus			10.086	0.002
No	88(80.00)	26(55.32)		
Yes	22(20.00)	21(44.68)		
Infection type			2.626	0.452
Pulmonary infection	48(43.64)	17(36.17)		
Urinary infection	34(30.91)	12(25.53)		
Abdominal infection	20(18.18)	13(27.66)		
Others	8(7.27)	5(10.64)		
Pathogenic bacteria			0.511	0.775
Gram-negative bacterium	79(71.82)	35(74.46)		
Gram-positive bacterium	28(25.45)	10(21.28)		
Fungus	3(2.73)	2(4.26)		
Drinking history			0.250	0.616
No	77(70.00)	31(65.96)		
Yes	33(30.00)	16(34.02)		
Smoking history			0.468	0.493
No	83(75.45)	33(70.21)		
Yes	27(24.55)	14(29.79)		
White blood cell count($\times 10^9/\text{L}$)	13.61 \pm 3.25	14.15 \pm 3.19	0.958	0.339
Platelet count($\times 10^9/\text{L}$)	136.82 \pm 33.80	134.26 \pm 32.72	0.438	0.661
Neutrophil percentage(%)	89.33 \pm 19.80	87.21 \pm 20.24	0.610	0.542
Lactic acid(mmol/L)	5.17 \pm 1.27	5.26 \pm 1.30	0.403	0.686
APACHE II score(score)	13.77 \pm 3.40	20.83 \pm 4.98	8.875	<0.001
SOFA score(score)	4.11 \pm 0.99	7.68 \pm 1.90	12.193	<0.001
HBP($\mu\text{g/L}$)	79.62 \pm 12.45	99.63 \pm 14.47	8.777	<0.001
Neopterin(nmol/L)	70.41 \pm 8.90	87.12 \pm 8.46	10.931	<0.001
USP13(pg/mL)	60.12 \pm 8.81	37.28 \pm 9.14	14.711	<0.001

表 3 脓毒症患者入院 28 d 死亡的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of 28 d death in patients with sepsis upon admission

Variable	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Elevated APACHE II score	Original value entry	0.385	0.127	8.244	0.004	1.440	1.116~1.836
Elevated SOFA score	Original value entry	0.802	0.183	19.302	<0.001	2.231	1.558~3.188
Complicated with diabetes mellitus	Merge=1; Not merged=0	0.550	0.165	11.063	0.001	1.733	1.190~2.275
Elevated HBP	Original value entry	0.333	0.123	7.364	0.007	1.395	1.098~1.776
Elevated neopterin	Original value entry	0.718	0.165	19.013	<0.001	2.050	1.489~2.839
Elevated USP13	Original value entry	0.536	0.183	42.177	<0.001	1.585	1.492~1.680

2.4 血清 HBP、neopterin、USP13 预测脓毒症患者入院 28 d 死亡的 ROC 曲线

血清 HBP、neopterin、USP13、HBP+neopterin、neopterin+USP13、HBP+USP13、HBP+neopterin+USP13 预测脓毒症患者入院 28 d 死亡的曲线下面积 (AUC)(95%CI) 分别为 0.722

(0.627~0.818)、0.768 (0.691~0.844)、0.647 (0.547~0.747)、0.849 (0.779~0.919)、0.845 (0.780~0.910)、0.832 (0.755~0.910)、0.923 (0.876~0.969), HBP+neopterin+USP13 联合预测的效能显著优于单项或两项检测($P<0.05$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 HBP、neopterin、USP13 预测脓毒症患者入院 28 d 死亡的价值

Table 4 The value of serum HBP, neopterin and USP13 in predicting 28 d death in patients with sepsis upon admission

Indexs	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Critical value	AUC(95%CI)	Youden index	P
HBP	61.70	84.51	92.62 $\mu\text{g/L}$	0.722(0.627~0.818)	0.462	<0.001
Neopterin	78.70	70.02	79.12 nmol/L	0.768(0.691~0.844)	0.487	<0.001
USP13	72.31	60.00	49.16 pg/mL	0.647(0.547~0.747)	0.323	0.004
HBP+neopterin	72.32	86.41	-	0.849(0.779~0.919)	0.587	<0.001
neopterin+USP13	87.23	71.80	-	0.845(0.780~0.910)	0.590	<0.001
HBP+USP13	85.11	83.62	-	0.832(0.755~0.910)	0.687	<0.001
HBP+neopterin+USP13	89.42	91.80	-	0.923(0.876~0.969)	0.812	<0.001

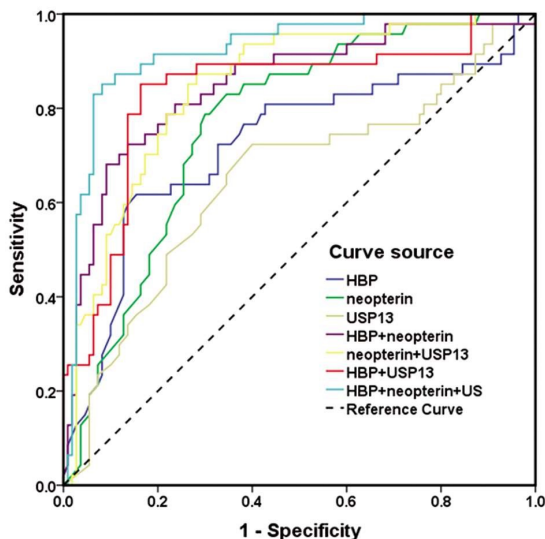


图 1 血清 HBP、neopterin、USP13 预测脓毒症患者入院 28 d 死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum HBP, neopterin and USP13 in predicting 28 d death in patients with sepsis upon admission

3 讨论

脓毒症是临床危重症中的常见病之一, 尽管近些年在呼吸

机管理、抗生素治疗、复苏策略、血糖维持等方面取得了较大进展, 但脓毒症死亡率仍居高不下^[7]。脓毒症早期, 病原微生物与脂多糖结合蛋白结合而形成免疫复合物, 再与单核、巨噬细胞表面的 Toll 样受体结合, 启动细胞内信号传导系统, 促使这些细胞合成并释放大量炎症介质, 破坏机体促炎 / 抗炎平衡状态, 造成机体循环功能障碍, 进而促使脓毒症加重, 导致多脏器功能衰竭^[8,9]。

HBP 是一种经成熟中性粒细胞分泌的蛋白, 它作为一种趋化分子能够诱导白介素 -1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、白介素 -6 (IL-6) 分泌, 促进炎症反应级联放大^[10,11]。HBP 水平升高可用于各类外科术后感染的识别, 健康状态下 HBP 含量极低, 当感染发生时体内中性粒细胞被激活, 使得外周血内 HBP 水平升高^[12]。本研究结果显示, 与未休克组相比, 休克组血清 HBP 水平显著升高, 提示 HBP 高水平与脓毒性休克的发生有关。以往报道显示^[13], HBP 可激活血管内皮细胞, 干扰细胞内游离钙浓度, 诱发血管渗漏, 增大低血压 / 休克风险。此外, 死亡组血清 HBP 水平显著高于生存组, 且多因素分析结果显示血清 HBP 升高是脓毒症患者入院 28 d 死亡的危险因素。进一步分析原因为 HBP 作为中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 的重要组成部分, 可以参与对病原菌的杀灭, HBP 异常升高不仅是对机体炎症程度的反映, HBP 也可直接损伤血管内皮, 引起毛细血管渗漏综合征、组织间隙水肿、微血管血栓形成等, 并募集炎症

细胞如巨噬细胞等,从而加重器官损伤,故 HBP 水平越高者入院 28 d 死亡风险越大^[14]。

neopterin 是三磷酸鸟苷的代谢产物,它的产生与免疫细胞活化直接相关,其能反映免疫细胞活化程度^[15]。机体发生免疫应答时,neopterin 可在干扰素 γ 刺激下经活化的单核、巨噬、树突状细胞分泌,在 HIV、HBV 等病毒感染早期 neopterin 水平即可出现变化,neopterin 浓度 >15 nmol/L 用于诊断病毒性呼吸道感染正确率为 69.5%^[4]。在 ICU 患者中,neopterin 水平与 APACHE II 评分呈正相关^[6];在新生儿中,neopterin 浓度与脓毒症严重程度具有正相关性^[7]。本研究显示,脓毒症休克组及死亡组患者血清 neopterin 显著高于未休克组、生存组,且多因素分析结果显示血清 neopterin 升高是脓症患者入院 28 d 死亡的危险因素。分析原因为脓毒症发生时患者体内 T 淋巴细胞活性增强,导致 neopterin 分泌增加^[18],结合 Bavunoglu I 等^[19]的报道可知血清 neopterin 水平高低与脓症患者脏器衰竭程度呈正相关,而脏器衰竭程度越大者死亡风险越高,故 neopterin 升高者临床预后越差。

USP13 又称异肽酶 T3,由 863 个氨基酸组成,由于底物多样性,它在体内功能广泛,如调节细胞自噬、抗感染等^[20]。USP13 表达失调可导致多种疾病发生和发展,如感染性疾病^[21]。有研究报道^[22],USP13 通过去泛素化转录激活子 1 (STAT1),正向调控 I 型干扰素信号通路,从而发挥抗病毒作用。USP13 在防御病原菌感染中扮演重要角色,在感染性疾病中,USP13 能介导多种抗感染通路,增加对病原菌的抗性^[6]。国外研究发现^[23,24],增强 USP13 表达可减轻脓毒症诱导的肺损伤;USP13 可通过诱导核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)表达而减轻脓毒症介导的心肌细胞氧化应激和炎症反应。本研究显示,脓毒症休克组及死亡组患者血清 USP13 显著低于未休克组、生存组,且多因素分析结果显示血清 USP13 降低是脓症患者入院 28 d 死亡的危险因素,提示 USP13 在脓毒症中发挥保护作用,USP13 低表达可能通过关键底物蛋白的去泛素化而引起脓毒症进展,进而导致其预后不良^[25]。APACHE II 评分和 SOFA 评分目前已广泛用于危重症患者预后评估,与脓症患者住院死亡率呈正相关^[26],本研究显示两者也为脓症患者入院 28 d 死亡的危险因素。此外合并糖尿病也是脓症患者预后危险因素,与张玲玲等^[27]人报道相符。本研究 ROC 曲线显示,血清 HBP、neopterin、USP13、HBP+neopterin、neopterin+USP13、HBP+USP13、HBP+neopterin+USP13 预测脓症患者入院 28 d 死亡的 AUC(95%CI)分别为 0.722 (0.627~0.818)、0.768 (0.691~0.844)、0.647 (0.547~0.747)、0.849 (0.779~0.919)、0.845 (0.780~0.910)、0.832 (0.755~0.910)、0.923 (0.876~0.969),表明 HBP+neopterin+USP13 联合预测的效能显著优于单项或两项检测,可更好地协助医师评估预后,指导治疗。

综上所述,血清 HBP、neopterin 高水平、血清 USP13 低水平与脓症患者入院 28 d 死亡及脓毒性休克的发生相关,血清 HBP、neopterin 联合 USP13 检测可有效预测脓症患者入院 28 d 死亡的发生。

参考文献(References)

[1] 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].中国急救医学,2018,38(9):741-756.

- [2] 范孟静,段美丽,林瑾,等.血清 sTM、PCT、CRP/PAB 比值与脓症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性及其联合检测对预后的预测价值[J].现代生物医学进展,2023,23(4):660-665,685.
- [3] 许亮亮,黄杰,桑玉玉.HBP、D-二聚体、FIB 检测与肺部感染严重程度及预后的关系[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(1):73-75.
- [4] 杨扬.新喋呤与经输血传播病毒和其它感染性疾病相关性研究新进展[J].临床输血与检验,2020,22(1):109-110.
- [5] 何秋惠,王栋,张蜡喜.重症肺结核患者血清 sRAGE、HE4、Neopterin 水平变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2023,44(5):632-635.
- [6] Guo Y, Tian J, Guo Y, et al. Oncogenic KRAS effector USP13 promotes metastasis in non-small cell lung cancer through deubiquitinating β -catenin[J]. Cell Rep, 2023, 42(12): 113511.
- [7] 刘漪珊.1990-2017 年全球、区域和国家脓毒症发生率和死亡率:《全球疾病负担研究》分析[J].中华医学杂志,2021,101(25):1997.
- [8] 朱晴,张逸雪,刘洋,等.脓毒症的病理生理机制研究进展[J].中华医院感染学杂志,2022,32(16):2551-2555.
- [9] Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(4): e8595.
- [10] 金仁华,李静,沈晓,等.肝素结合蛋白联合白介素-6 对持续性脓毒症急性肾损伤的预测价值[J].临床急诊杂志,2023,24(3):119-125.
- [11] 刘晓燕,张小佛,李嘉,等.重症腺病毒肺炎患儿血清肝素结合蛋白和肿瘤坏死因子- α 表达水平及其对疾病预后评估价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(1):151-155,160.
- [12] 王伟,王坤,孙涛,等.血清肝素结合蛋白、C-反应蛋白和降钙素原对肺癌电视胸腔镜术后肺部细菌感染的预测价值[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(4):257-262.
- [13] 杨亚南,邵换璋,史源,等.肝素结合蛋白联合 SOFA 评分对脓毒性休克的预测价值[J].中华危重病急救医学,2019,31(3):336-340.
- [14] 李江锋.中性粒细胞来源的肝素结合蛋白引发血管渗漏并在严重烧伤早期与髓过氧化物酶协同作用(附视频)[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(5):461.
- [15] Heneberk O, Wurfelova E, Radochova V. Neopterin, the Cell-Mediated Immune Response Biomarker, in Inflammatory Periodontal Diseases: A Narrative Review of a More than Fifty Years Old Biomarker[J]. Biomedicine, 2023, 11(5): 1294.
- [16] Girgin G, Sahin T T, Fuchs D, et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients[J]. Toxicology Methods, 2011, 21(3): 231-235.
- [17] Akyüz E, Gökçe G. Neopterin, procalcitonin, clinical biochemistry, and hematology in calves with neonatal sepsis[J]. Trop Anim Health Prod, 2021, 53(3): 354.
- [18] 周皓岚,付英,黄元庆.普外科脓症患者血清新喋呤水平与临床预后的关系[J].川北医学院学报,2021,36(9):1192-1195.
- [19] Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis[J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(10): 1045-1052.

(下转第 3584 页)

- 2020, 21(1): 2.
- [13] 李斌, 罗颜, 卫红齐, 等. 鼻内镜下低温等离子刀鼻后神经切断术与鼻内镜下鼻后神经切断术对中重度变应性鼻炎的近远期疗效及安全性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 876-880.
- [14] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [15] Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 211.
- [16] 芦文俊, 范博雅, 王刚, 等. NLRP3 炎性小体在变应性鼻炎中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(4): 124-128.
- [17] Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41 (1): 301-316.
- [18] Zheng J, Yao L, Zhou Y, et al. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL-33 in epithelial cells of atopic dermatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 871.
- [19] 刘力兴, 贾钦尧. 支气管哮喘患者外周血单个核细胞 NLRP3 mRNA 和血清 IL-18、IL-1 β 的表达和研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(4): 345-347.
- [20] 黄丽芳, 刘景珍, 徐江维, 等. 过敏性紫癜患儿外周血 miR-223 NLRP3 表达及临床意义[J]. 安徽医学, 2022, 43(7): 768-772.
- [21] Bai X, Liu P, Shen H, et al. Water-extracted *Lonicera japonica* polysaccharide attenuates allergic rhinitis by regulating NLRP3-IL-17 signaling axis[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 297(1): 120053.
- [22] Qiao YL, Zhu MW, Xu S, et al. Allergen-induced CD11c+dendritic cell pyroptosis aggravates allergic rhinitis [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 281.
- [23] Zhou H, Zhang W, Qin D, et al. Activation of NLRP3 inflammasome contributes to the inflammatory response to allergic rhinitis via macrophage pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110 (1): 109012.
- [24] Cheng N, Wang Y, Gu Z. Understanding the role of NLRP3-mediated pyroptosis in allergic rhinitis: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165(6): 115203.
- [25] Wang G, Sweren E, Liu H, et al. Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(5): 777-791.
- [26] Xia Y, He F, Wu X, et al. GABA transporter sustains IL-1 β production in macrophages[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(15): eabe9274.
- [27] Wang HR, Wei SZ, Song XY, et al. IL-1 β and Allergy: Focusing on Its Role in Allergic Rhinitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 30 (2): 1265449.
- [28] Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 649.
- [29] Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies?[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1638-1657.
- [30] 王君灵, 湛萌萌, 杜恩明, 等. 过敏原对过敏性鼻炎患者外周血 CD4+Th17 细胞 IL-18、IL-18 结合蛋白 a 和 IL-18 受体 α 表达水平的影响 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2024, 44(1): 50-57.

(上接第 3569 页)

- [20] Ge X, Zhou Z, Yang S, et al. Exosomal USP13 derived from microvascular endothelial cells regulates immune microenvironment and improves functional recovery after spinal cord injury by stabilizing I κ B α [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 55.
- [21] 朱惠惠, 赵西宝, 胡未伟, 等. 泛素特异性蛋白酶在抗病毒感染免疫中的作用研究进展 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2015, 44(5): 578-583.
- [22] Yeh HM, Yu CY, Yang HC, et al. Ubiquitin-specific protease 13 regulates IFN signaling by stabilizing STAT1 [J]. *J Immunol*, 2013, 191(6): 3328-3336.
- [23] Ren H, Mu W, Xu Q. miR-19a-3p inhibition alleviates sepsis-induced lung injury via enhancing USP13 expression [J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2): 201-206.
- [24] Wu D, Yuan R, Zhang L, et al. USP13 reduces septic mediated cardiomyocyte oxidative stress and inflammation by inducing Nrf2[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2023, 51(2): 160-167.
- [25] 甘元秀, 陶杨, 冯宣云, 等. 脓毒症患者血清泛素特异性蛋白酶 13 和组织因子水平与预后的相关性分析 [J]. 四川医学, 2023, 44(9): 911-915.
- [26] 范孟静, 段美丽, 林瑾, 等. 血清 sTM、PCT、CRP/PAB 比值与脓毒症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性及其联合检测对预后的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 660-665, 685.
- [27] 张玲玲, 王颖. 糖尿病和入院高血糖对严重脓毒症患者预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(4): 323-326.