

# 新型感染标志物的临床应用及研究进展

周明艳<sup>1</sup> 毕春霞<sup>2</sup> 王业军<sup>3</sup> 闫志勇<sup>1</sup>

(1 青岛大学医学部医学检验学系,山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属青岛市市立医院检验科; 3 青岛市妇女儿童医院急诊科)

**【摘要】** 感染是危害人类健康的重要医学问题。目前,多数感染性疾病如果能早期诊断,经治疗后大部分有望在短期内治愈。然而,由于感染的多样性和复杂性,单纯依据临床症状、体征及影像学检查等进行诊断还存在一定的困难,同时传统的感染检测指标又具有特异性差、早期反应慢、易受其他因素影响等缺点,因此对于感染性疾病,特别是急症感染,开展与临床实验室感染相关的诊断指标检测和寻找准确的新型感染标志物具有重要意义。本文就近年来已经在临床中开始应用且有较好应用前景的新型感染标志物的研究进展进行综述。

**【关键词】** 感染;生物学标记;诊断,鉴别;实验室技术和方法;综述

**【中图分类号】** R446.1

**【文献标志码】** A

感染可以发生在人体的任何组织或器官,涉及几乎所有的临床科室,严重危害人类健康。据报道,2013 年美国因感染造成 920 万人死亡,约占死亡人数的 17%。目前,多数感染性疾病的治愈都与其是否在早期被准确诊断关系密切。然而,由于感染的多样性和复杂性,仅凭临床症状、体征及影像学检查等,其诊断依据远远不够。因此,临床实验室开展感染相关指标检测对感染性疾病,尤其是急症感染的诊断尤为关键。当机体受到细菌、病毒等病原生物及其他损伤因子刺激时,会产生一系列相应的系统性防御反应,此时血液中某些物质含量会特异性显著上升或下降,这些大幅度改变的炎性物质可作为临床实验室辅助诊断的指标,称为感染相关生物标志物(简称感染标志物)。以往传统的感染检测指标如白细胞计数及分类、内毒素、红细胞沉降率等<sup>[1]</sup>,因特异性差、早期反应慢、易受其他因素影响等缺点,限制了其对临床诊断的指导作用。因此,寻找快速、准确、特异且敏感的新型感染标志物具有重要意义。本文就近年来已经开始在临床应用及研究相对充分、有临床应用前景的新型感染标志物综述如下。

## 1 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是于 1930 年首先由 TILLET 等<sup>[2]</sup>发现,因可与肺炎链球菌荚膜 C-多糖发生反应而得名。CRP 基因位于人类 1 号染色体,是穿透素家族成员,共有 224 个氨基酸,相对分子质量约 12 000。CRP 具有促炎和抗炎特性,与配体结合后主要激活补体系统和单核巨噬细胞系统发挥清除病原体作

用<sup>[3]</sup>。在正常情况下血清中 CRP 含量极低,一般<10 mg/L,感染发生后在白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子等介导下,主要由肝细胞大量合成,浓度可升高 1 000 倍。CRP 的半衰期为 19 h,经肝脏清除。目前检测方法主要有免疫比浊法、化学发光法、电化学发光法及放射免疫等。

血清 CRP 对区分病毒和细菌感染具有高度敏感性和一定特异性<sup>[4]</sup>,其浓度与感染的严重程度相关性良好,可用作中性粒细胞减少症患者感染的标志物。CRP 还可用于监测抗生索的治疗效果,动态监测 CRP 可以控制抗生索的使用<sup>[5]</sup>。近年来研究显示 CRP 还与其他多种疾病关系密切。例如,CRP 水平能提高 Ranson 评分预测急性胰腺炎严重性和预后的准确性;CRP/白蛋白比值可作为恶性肿瘤的预后指标<sup>[6]</sup>。此外,临床实验室采用超敏感检测技术检测到的低浓度 CRP(超敏 CRP,hs-CRP)对于心、脑血管疾病的预测以及预后都非常有价值<sup>[7]</sup>。但 CRP 对感染诊断的灵敏度较高而特异度较低,且存在延迟反应。

## 2 肝素结合蛋白(HBP)

HBP 也称为天青杀素(AZU)或阳离子抗菌蛋白(CAP37),由 SHAFER 等<sup>[8]</sup>于 1984 年首先分离,其基因位于人类 19 号染色体,由 222 个氨基酸组成,含 3 个 N-糖基化位点。HBP 可诱导激活单核细胞和巨噬细胞,对炎症反应具有放大作用并可导致血管渗漏和水肿形成。HBP 在中性粒细胞成熟过程中已经被合成并储存。健康人血浆 HBP 浓度很低,一般不超过 10 μg/L,当有细菌感染时,中性粒细胞被激活,导致 HBP 大量释放。目前 HBP 的检测方法主要有 ELISA 法和免疫印迹法等。

HBP 对于细菌感染有较高的诊断价值,检测

**【收稿日期】** 2018-08-22; **【修订日期】** 2018-10-20

**【基金项目】** 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2011SW0005);青岛市市立医院“总院长新技术、新项目创新研究基金”重点项目;青岛大学教学研究与改革项目(C08071002613)

**【通讯作者】** 毕春霞,Email: bichunxia@126.com

HBP 水平可以帮助鉴别细菌性和病毒性感染,且更有助于早期采取有效的诊疗措施,因此有望在近期进入临床应用。HBP 可用于各个系统细菌性感染的诊断,如细菌性脑膜炎<sup>[9]</sup>、尿路感染<sup>[10]</sup>、软组织感染等。最近研究发现支气管肺泡灌洗液中的 HBP 水平可以帮助肺部感染的诊断<sup>[11]</sup>。中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)认为 HBP 可以作为严重脓毒症/脓毒性休克的一种早期预测和预后诊断的标志物<sup>[12]</sup>。HBP 所诱导的血管渗漏和水肿是导致休克发生的重要因素。此外,血浆 HBP 的浓度与呼吸衰竭、循环衰竭的发生、发展以及预后均有关<sup>[13]</sup>。HBP 的肝素结合特性可作为肝素治疗脓毒症新的潜在靶点。

### 3 血清淀粉样物质 A(SAA)

SAA 因与继发性淀粉样变性的蛋白有关而得名。SAA 由 ROSENTHAL 等<sup>[14]</sup>在 1976 年首先从血清中分离出,其基因位于人类 11 号染色体,由 104 个氨基酸组成,属于急性时相蛋白超家族,相对分子质量为 12 000,半衰期约为 24 h,肝脏是其主要合成和降解场所。SAA 是一种细胞因子,可以调节先天性和适应性免疫、参与胆固醇转运和代谢,还在宿主防御中起作用。SAA 与革兰阴性菌结合,起调理素并诱导吞噬作用<sup>[15]</sup>。生理情况下,血清 SAA 水平<10 mg/L,当机体受到感染等刺激后,其水平可增高达 1 000 倍。目前 SAA 检测方法主要包括化学发光法、放射免疫法、ELISA、免疫比浊法等。

SAA 可在所有炎性疾病中高度表达,在细菌感染和病毒感染的早期均会升高,而且可以影响炎症过程<sup>[16]</sup>。也有研究发现 SAA 可成为抗菌剂,即作为细菌的直接调理剂或干扰病毒感染宿主细胞<sup>[17]</sup>。此外,SAA 还具有抗病毒的活性<sup>[18]</sup>。HOGARTH 等<sup>[19]</sup>发现对于感染性疾病 SAA 可提示预后,并在监测感染性疾病的急性期反应方面比 CRP 更加敏感,同时,也比 CRP、降钙素原(PCT)更能准确可靠地帮助诊断新生儿败血症<sup>[20]</sup>。此外,大量研究结果还显示,SAA 也参与了继发性淀粉样变性、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎以及恶性肿瘤等疾病的致病过程。

### 4 PCT

PCT 是激素降钙素的前体,于 1992 年首次发现,由 116 个氨基酸组成,相对分子质量 13 000,基因定位于人类 11 号染色体上。PCT 可抑制花生四

烯酸介导的前列腺素和血栓烷的合成,在单核细胞的黏附和迁移过程中发挥重要作用,也是一种重要的炎症调节因子<sup>[21]</sup>。生理情况下,甲状腺 C 细胞产生极少量 PCT,浓度<0.1 μg/L;严重感染时,可升高 1 000 倍,且高峰期持续 8~24 h,肝脏、肾脏等多种类型组织细胞都可产生 PCT。PCT 的半衰期约 24 h,目前多采用放射免疫学分析法、免疫化学发光法(ILMA)、免疫比浊法、免疫层析法等进行检测。

PCT 水平对于细菌感染诊断的灵敏度和特异性均较高<sup>[22]</sup>,且不受免疫抑制治疗的影响<sup>[23]</sup>。PCT 水平较低对于排除血流感染具有重要意义<sup>[24]</sup>。病毒感染时血清 PCT 水平较低,可能是由于 IFN 抑制 PCT 合成所致。PCT 水平与感染严重程度相关,动态监测血清 PCT 可为脓毒血症患者严重程度及病情变化提供参考,并可了解抗生素治疗效果和作为感染结束的标志物<sup>[22,25]</sup>。PCT 对于创伤、手术后感染<sup>[26]</sup>、肿瘤、自身免疫疾病等的诊断也有一定参考意义,但对局部细菌感染的诊断价值不理想。

### 5 IL-6

IL-6 是一种多效性细胞因子,不仅调节免疫和炎症反应,还影响造血、代谢和器官发育。IL-6 是炎症和肝脏急性期反应的关键递质,可诱导肝脏产生 CRP、SAA、纤维蛋白原、铁调素等<sup>[27]</sup>。IL-6 可增加血管渗透性,促使炎症细胞向组织中募集而加重组织损伤<sup>[28]</sup>,并在对细菌感染的应答中起重要作用。目前临床实验室的检测方法主要有 ELISA 法、电化学发光、放射免疫分析等。IL-6 在炎症反应过程中升高较早,细菌感染后 3 h 即能达到峰值,尤其对于发热婴儿,可作为预测严重细菌感染的重要标志物<sup>[29]</sup>。IL-6 可能是乙型肝炎患者疾病活动性和治疗效果的有用指标<sup>[30]</sup>,且其水平与慢性 HCV 和 HIV 感染相关<sup>[31]</sup>。有研究表明 IL-6 在自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用,例如系统性红斑狼疮、克罗恩病等,此外,在某些肿瘤性疾病中也有 IL-6 的异常表达<sup>[32-33]</sup>。

### 6 亲环素 A(CypA)

CypA 是一种相对分子质量为 20 000 的伴侣蛋白,属于亲免疫蛋白家族,是免疫抑制药物环孢素 A 的体内结合蛋白,可以调节蛋白质折叠和运输,一般采用 ELISA 法、免疫组织化学方法等进行检测。CypA 与多种病毒感染相关。HCV 可以利用 CypA 的异构酶或者分子伴侣活性在肝细胞中复制<sup>[34]</sup>,

CypA 是环孢素抗 HCV 感染的细胞内靶点,也是 HCV 感染的一种必需辅助因子。CypA 对 HBV 感染也很重要,可能是作为能够识别 HCV 和 HBV 蛋白,促进病毒感染和复制的细胞内在传感器起作用。CypA 可以调节 HIV-1 病毒体的感染性<sup>[35]</sup>。CypA 在人巨细胞病毒感染、流感病毒感染中发挥重要作用<sup>[36-37]</sup>。另外,CypA 在冠状动脉疾病、糖尿病等疾病进程中也发挥重要作用,可能是糖尿病患者血管炎症的重要促炎刺激物,并有可能成为冠状动脉疾病的重要标志物。

## 7 其他有望成为临床感染诊断的新型生物标志物

### 7.1 肾上腺髓质素前体(Pro-ADM)

ADM 具有抗感染和炎症调节的作用,但其本身生成后迅速从血液循环中消除,故检测困难。但其前体 Pro-ADM 半衰期长且在血液循环中生物活性稳定。检测 Pro-ADM 可直接反映血液中 ADM 的水平。Pro-ADM 可作为脓毒症的预测标志物,随脓毒症患者病情加重体内 Pro-ADM 会逐渐升高,其诊断的灵敏度、特异度均较高,准确性优于 CRP 和 PCT。Pro-ADM 在局部细菌感染患者中也明显增高。此外,Pro-ADM 也可作为重症感染患者风险评估和预后诊断的有效标志物<sup>[38]</sup>。

### 7.2 可溶性髓系细胞表达触发受体-1(sTREM-1)

TREM-1 是免疫球蛋白超家族受体 17 成员之一,介导对细菌、真菌等的成分及代谢产物的急性期反应。sTREM-1 是 TREM-1 的可溶性形式,由激活的巨噬细胞释放。sTREM-1 出现较早、半衰期短,且在非感染性炎症疾病中几乎不表达,因此可作为细菌感染的一个潜在的生物标志物<sup>[39]</sup>。感染患者 sTREM-1 升高与疾病的严重程度和预后相关。sTREM-1 水平的动态变化可以预测脓毒症早期患者的结局<sup>[23]</sup>。

### 7.3 sCD14 亚型(sCD14 ST)

CD14 是脂多糖-脂多糖结合蛋白复合物(LPS-LBP 复合物)的受体。sCD14 ST 由于与脓毒症相关,故命名为 Presepsin。sCD14 ST 水平升高早于 IL-6 和 PCT,在感染发病后约 3 h 达到峰值且只有吞噬细胞吞噬细菌后其水平才升高,而非任何炎症状态均升高。sCD14 ST 在血循环中较稳定,目前可以实现自动快速定量检测<sup>[40]</sup>。研究表明,在诊断细菌感染时,sCD14 ST 的灵敏度以及特异度等也优于 PCT<sup>[41]</sup>。因此,作为一种新的潜在的脓毒症生物学标志物,sCD14 ST 在临床脓毒症的早期诊断、

预后判断中有较高的应用价值<sup>[42]</sup>。

## 7.4 脂多糖结合蛋白(LBP)

LBP 是一种由肝细胞和肠上皮细胞合成的可溶性急性时相蛋白。LBP 可与革兰阴性菌细胞壁脂多糖(LPS)结合,刺激机体释放 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子等炎症因子,导致炎症反应失控及免疫防御功能下降,引起脓毒症等<sup>[43]</sup>。研究发现其具有浓度依赖性的双重作用,低浓度的 LBP 能增强 LPS 诱导的单核细胞激活,而浓度的急性升高则会抑制 LPS 诱导的细胞刺激<sup>[44]</sup>。但 LBP 仅能反映机体的急性炎症反应,而不能作为预后判断的指标。

感染是所有临床医学学科面临的重要问题,尤其对于新生儿、儿童和成人的急症感染,早期诊断对于早期治疗和降低病死率至关重要。敏感、特异的感染标志物可帮助临床进行诊断或鉴别诊断、指导治疗、提示预后等,而即时检验等快速检测技术的建立则为感染标志物的临床应用及发展提供了契机。本文根据目前国内外相关研究报道,对 CRP、HBP、SAA、PCT、IL-6、CypA 等新型感染标志物进行了总结,这些感染标志物有的已经在临床推广应用,有的即将进入临床实验室,有的尚处在前期研究过程中。值得注意的是,目前尚没有任何一个单一的标志物具备很高的诊断特异度和灵敏度,仍需与传统的指标相结合,而进行多个指标的联合检测,将提高对感染性疾病的诊断水平<sup>[1]</sup>。

总之,寻找新型感染标志物以及快速准确的检验方法的意义不言而喻。近年来,各种实验室检测技术的发展,尤其是蛋白质组学技术的突飞猛进,为新型感染标志物的筛选以及大规模应用于临床提供了可能。

## [参考文献]

- [1] 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.
- [2] TILLET W S, FRANCIS T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus [J]. J Exp Med, 1930, 52(4):561-571.
- [3] BLACK S, KUSHNER I, SAMOLS D. C-reactive protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(47):48487-48490.
- [4] LUBELL Y, BLACKSELL S D, DUNACHIE S, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1):511-521.
- [5] AABENHUS R, JENSEN J U, JORGENSEN K J, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibio-



- tics in patients with acute respiratory infections in primary care [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,11(6): CD010130.
- [6] XU H J, MA Y, DENG F, et al. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: An updated meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3059-3070.
- [7] MOUTACHAKKIR M, LAMRANI HANCHI A, BARAOU A, et al. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2017,75(2):225-229.
- [8] SHAFER W M, MARTIN L E, SPITZNAGEL J K. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate [J]. *Infect Immun*, 1984,45(1):29-35.
- [9] LINDER A, AKESSON P, BRINK M, et al. Heparin-binding protein: A diagnostic marker of acute bacterial meningitis [J]. *Crit Care Med*, 2011,39(4):812-817.
- [10] KJOLV MARK C, AKESSON P, LINDER A. Elevated urine levels of heparin-binding protein in children with urinary tract infection [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012,27(8):1301-1308.
- [11] STJARNE ASPELUND A, HAMMARSTROM H, ING-HAMMAR M, et al. Heparin-binding protein, lysozyme and inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid as diagnostic tools for pulmonary infection in lung transplanted patients[J]. *Am J Transplant*, 2018,18(2):444-452.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015,54(6):401-426.
- [13] TYDEN J, HERWALD H, SJOBERG F, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein on admission to intensive care are associated with respiratory and circulatory failure [J]. *PLoS One*, 2016,11(3): e0152035.
- [14] ROSENTHAL C J, FRANKLIN E C, FRANGIONE B, et al. Isolation and partial characterization of SAA—an amyloid-related protein from human serum [J]. *J Immunol*, 1976, 116 (5):1415-1418.
- [15] SHAH C, HARI-DASS R, RAYNES J G. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria [J]. *Blood*, 2006,108(5):1751-1757.
- [16] URIELI-SHOVAL S, LINKE R P, MATZNER Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states[J]. *Curr Opin Hematol*, 2000,7(1):64-69.
- [17] DE BUCK M, GOUWY M, WANG J M, et al. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults[J]. *Curr Med Chem*, 2016,23(17):1725-1755.
- [18] LAVIE M, VOISSET C, VU-DAC N, et al. Serum amyloid A has antiviral activity against hepatitis C virus by inhibiting virus entry in a cell culture system[J]. *Hepatology*, 2006,44 (6):1626-1634.
- [19] HOGARTH M B, GALLIMORE R, SAVAGE P, et al. Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient[J]. *Age & Ageing*, 1997,26(2):153-158.
- [20] CETINKAYA M, OZKAN H, KOKSAL N, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants[J]. *J Perinatol*, 2009,29(3):225-231.
- [21] LINSCHIED P, SEBOEK D, SCHAEER D J, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes[J]. *Crit Care Med*, 2004,32(8):1715-1721.
- [22] 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*, 2012,21(9):944-951.
- [23] AKSARAY S, ALAGOZ P, INAN A, et al. Diagnostic value of sTREM-1 and procalcitonin levels in the early diagnosis of sepsis[J]. *North Clin Istanbul*, 2016,3(3):175-182.
- [24] OUSSALAH A, FERRAND J, FILHINE-TRESARRIEU P, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture Results in patients with suspected bloodstream infection: An observational study of 35,343 consecutive patients (a strobe-compliant article)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015,94 (44): e1774.
- [25] VIJAYAN A L, VANIMAYA, RAVINDRAN S, et al. Procalcitonin: A promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy[J]. *J Intensive Care*, 2017,5(1):51-58.
- [26] 王立坤,于腾波,戚超. 降钙素原并 IL-6 与 CRP 对关节置换术后感染诊断价值 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2015,30(6):681-682, 685.
- [27] HEINRICH P C, CASTELL J V, ANDUS T. Interleukin-6 and the acute phase response[J]. *Biochem J*, 1990,265(3): 621-636.
- [28] NAKAHARA H, SONG J, SUGIMOTO M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003,48(6):1521-1529.
- [29] ZARKESH M, SEDAGHAT F, HEIDARZADEH A, et al. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants[J]. *Acta Med Iran*, 2015,53(7):408-411.
- [30] LAN T, CHANG L, WU L, et al. IL-6 plays a crucial role in HBV infection[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2015,3(4):271-276.
- [31] SALTER M L, LAU B, MEHTA S H, et al. Correlates of elevated interleukin-6 and C-reactive protein in persons with or at high risk for HCV and HIV infections[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013,64(5):488-495.
- [32] NEURATH M F, FINOTTO S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011,22(2):83-89.
- [33] EILERTSEN G, NIKOLAISEN C, BECKER-MEROK A, et al. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in pa-

tients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2011,20(6):607-613.

[34] CHATTERJI U, BOBARDT M, SELVARAJAH S, et al. The isomerase active site of cyclophilin A is critical for hepatitis C virus replication[J]. J Biol Chem, 2009,284(25):16998-17005.

[35] BRAATEN D, LUBAN J. Cyclophilin A regulates HIV-1 infectivity, as demonstrated by gene targeting in human T cells [J]. EMBO J, 2014,20(6):1300-1309.

[36] KEYES L R, BEGO M G, SOLAND M, et al. Cyclophilin A is required for efficient human cytomegalovirus DNA replication and reactivation[J]. J Gen Virol, 2012,93(4):722-732.

[37] SHAW M L, STONE K L, COLANGELO C M, et al. Cellular proteins in influenza virus particles [J]. PLoS Pathog, 2008,4(6): e1000085.

[38] 李燕,卢彩兰,刘鸿铮,等. 前肾上腺髓质素在脓毒症早期诊断中的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015,27(9):739-742.

[39] JING J Y, HUANG T, CUI W, 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.

[40] OKAMURA Y, YOKOI H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)[J]. Clin Chim Acta, 2011,412(23-24):2157-2161.

[41] ISHIKURA H, NISHIDA T, MURAI A, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation; A prospective single-center observational study[J]. Crit Care, 2014,18(1): R19.

[42] CHENEVIER-GOBEAUX C, BORDERIE D, WEISS N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis[J]. Clin Chim Acta, 2015,450:97-103.

[43] SCHUMANN R R, ZWEIGNER J. A novel acute-phase marker: Lipopolysaccharide binding protein (LBP)[J]. Clin Chem Lab Med, 1999,37(3):271-274.

[44] ZWEIGNER J, GRAMM H J, SINGER O C, et al. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes[J]. Blood, 2001,98(13):3800-3808.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 457 页)

septal defects with the SHSMA occluder[J]. Catheter Cardio-vasc Interv, 2012,79(4):666-674.

[29] GAN C, PENG L, LIANG Z, et al. Percutaneous periventricular device closure of ventricular septal defect: From incision to pinhole[J]. Ann Thorac Surg, 2017,103(1):172-177.

[30] ALHADLAQ A, HUSSAIN A, HANCOCK FRIESEN C, et al. Recurrent strokes after gore septal occluder device closure of atrial septal defect[J]. Can J Cardiol, 2017,33(12):1736.e9-1736.e11.

[31] 易淑蓉. 封堵器在室间隔缺损介入治疗中的个体化应用[J]. 实用临床医学, 2015,16(11):76-77.

[32] 杨剑,杨丽芳,杨秀玲,等. 壳聚糖止血敷料用于经股动脉穿刺先天性心脏病介入治疗压迫止血的临床观察[J]. 中国心血管杂志, 2010,15(6):457-459.

[33] ARORA R, TREHAN V, KUMAR A, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: Experience with various devices[J]. J Interv Cardiol, 2003,16(1):83-91.

[34] VELASCO-SANCHEZ D, TZIKAS A, IBRAHIM R, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: Initial human experience with the Amplatzer® membranous VSD occluder 2 [J]. Catheter Cardiovasc Interv,

2013,82(3):474-479.

[35] TZIKAS A, IBRAHIM R, VELASCO-SANCHEZ D, et al. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defect with the Amplatzer® membranous VSD occluder: Initial world experience and one-year follow-up[J]. Catheter Cardio-vasc Interv, 2014,83(4):571-580.

[36] LAIRAKDOMRONG K, SRIMAHACHOTA S, LERTSAPCHAROEN P, et al. Clinical results of large secundum atrial septal defect closure in adult using percutaneous transcatheter Cocoon atrial septal occluder[J]. J Med Assoc Thai, 2013,96(9):1127-1134.

[37] ZHOU Y, CHEN F, HUANG X, et al. A new coated nitinol occluder for transcatheter closure of ventricular septal defects in a canine model[J]. Biomed Res Int, 2013,2013:507-919.

[38] HUANG X M, ZHU Y F, CAO J, et al. Development and preclinical evaluation of a biodegradable ventricular septal defect occluder[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013,81(2): 324-330.

[39] 谢兆丰,王树水,张智伟,等. 新型生物可吸收房间隔缺损封堵器的生物相容性研究[J]. 北京生物医学工程, 2016,35(6): 582-587.

(本文编辑 耿波 厉建强)

## 本刊作者署名须知

医学论文作者署名的条件是:①必须参与本研究课题的实验设计和开创工作,若在后期参加工作,则必须赞同该研究的设计。②必须参加论文中某项观察和获取数据的工作。③必须参与过观察所见和取得数据的解释,并从中导出论文的结论。④必须参加过论文的撰写。⑤必须阅读论文的全文,并同意其发表。本刊要求作者署名应按其贡献的大小、工作的多少依次排列,最多不得多于 6 名,作者单位用角码注于作者姓名下另起一行。作者单位要求写全称,第一作者要求注明其所在的省名、市名(或县名)及邮政编码。第一作者须提供出生年份、性别、民族(汉族省略)、学位(硕士以上)、职称(中级以上)以及学位导师等信息。请作者来稿时遵照执行。