doi:10.13362/j.jpmed.202401010　　文章编号:2096-529X(2024)01-0040-05

肝素结合蛋白与降钙素原及 C 反应蛋白对儿童脓毒症早期诊断价值的比较

孙平平　马少春　蒋玉红　李德华

(青岛大学附属妇女儿童医院儿内科,山东 青岛　266034)

［摘要］ **目的**　研究血液中肝素结合蛋白(HBP)与降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)在儿童脓毒症早期诊断中的临床应用价值。**方法**　采用回顾性研究,选取 2017 年 11 月—2019 年 5 月在我院儿童重症监护室和新生儿重症监护室住院的 20 例一般脓毒症患儿(一般脓毒症组)、16 例严重脓毒症患儿(严重脓毒症组)及 12 例脓毒性休克患儿(脓毒性休克组)作为试验组,选取同期在普通病房住院的局部感染非脓毒症患儿 22 例(局部感染对照组)和非感染性疾病患儿 18 例(非感染对照组)作为对照组。分别测定各组患儿血液中 HBP、PCT、CRP 水平并进行比较,通过受试者工作特性曲线(ROC)分析比较各检测指标对脓毒症的早期诊断价值。**结果**　脓毒性休克组患儿血液中 HBP、PCT 明显高于严重、一般脓毒症组($P<0.05$),严重、一般脓毒症组患儿血液中 HBP、PCT 明显高于局部感染、非感染对照组($P<0.05$)。脓毒性休克组、严重脓毒症组、一般脓毒症组患儿之间血液中 CRP 水平比较差异无显著性($P>0.05$),但均显著高于非感染对照组($P<0.05$)。HBP 诊断儿童脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC)最大(AUC=0.984),大于 PCT(AUC=0.954)和 CRP(AUC=0.897);当 HBP 取临界值 28.225 μg/L 时,其诊断效能最佳,诊断的灵敏度为 94.4%,特异度为 96.9%。**结论**　HBP 早期诊断儿童脓毒症的应用价值高于 PCT 和 CRP,在临床分级方面的价值与 PCT 相同,可用于指导临床。

［关键词］ 脓毒症;肝素结合蛋白;降钙素原;C 反应蛋白质;早期诊断;儿童

［中图分类号］ R726.31　　［文献标志码］ A

Value of heparin-binding protein versus procalcitonin and C-reactive protein in the early diagnosis of childhood sepsis

SUN Pingping, MA Shaochun, JIANG Yuhong, LI Dehua　(Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, China)

［**ABSTRACT**］ ***Objective***　To investigate the clinical application value of blood heparin-binding protein (HBP), procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP) in the early diagnosis of childhood sepsis. ***Methods***　A retrospective analysis was performed for 20 children with general sepsis (general sepsis group), 16 children with severe sepsis (severe sepsis group), and 12 children with septic shock (septic shock group) who were admitted to the pediatric intensive care unit and the neonatal intensive care unit of our hospital from November 2017 to May 2019, and 22 non-sepsis children with local infection (local infection control group) and 18 children with non-infectious disease (non-infection control group) who were admitted to the general ward during the same period of time were enrolled as control group. The levels of blood HBP, PCT, and CRP were measured and compared between groups, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the value of each index in the early diagnosis of sepsis. ***Results***　The septic shock group had significantly higher levels of blood HBP and PCT than the severe sepsis group and the general sepsis group ($P<0.05$), and the severe sepsis group and the general sepsis group had significantly higher levels of blood HBP and PCT than the local infection control group and the non-infection control group ($P<0.05$). There was no significant difference in blood CRP between the septic shock group, the severe sepsis group, and the general sepsis group ($P>0.05$), but all these three groups had a significantly higher level of blood CRP than the non-infection control group ($P<0.05$). HBP had a significantly larger area under the ROC curve than PCT and CRP in the diagnosis of childhood sepsis (0.984 *vs* 0.954/0.897), and HBP had the best diagnostic performance at the cut-off value of 28.225 μg/L, with a sensitivity of 94.4% and a specificity of 96.9%. ***Conclusion***　HBP has a higher application value than PCT and CRP in the early diagnosis of childhood sepsis and has a similar value to PCT in terms of clinical classification, and therefore, it can be used to guide clinical practice.

［**KEY WORDS**］ Sepsis; Heparin binding protein; Procalcitonin; C-reactive protein; Early diagnosis; Child

脓毒症是由感染引起的一种全身炎症反应综合征,可发展为严重脓毒症,乃至脓毒性休克。受多种因素影响,近几年脓毒症发病率不断攀升,每年全球新增脓毒症患者数百万例,其中有超过 25%的患者死亡[1]。儿童脓毒症病情进展相对迅速,更容易进展成重症或休克,危及生命。因此,及早诊断并在第一时间采取有效的治疗方法是减少患儿病死的重要措施[2]。但是,目前临床上还缺乏准确、灵敏的生物学标志物用于儿童脓毒症的早期诊断。肝素结合蛋白(HBP)是一种新发现的与感染有关的多功能蛋

［收稿日期］ 2022-09-19;　［修订日期］ 2023-11-05
［通讯作者］ 马少春,Email:msc65@126.com

白，具有杀菌作用和趋化性能，在脓毒症的发生、发展过程中起着至关重要的作用，并且与脓毒症严重程度相关[3]。目前针对 HBP 和脓毒症的相关性的研究对象多为成年人，在儿童脓毒症方面的研究相对较少。本研究通过比较不同分级脓毒症患儿及非脓毒症患儿血液中 HBP、降钙素原（PCT）、C 反应蛋白（CRP）水平，探究它们在脓毒症早期诊断和分级中的应用价值，以便筛选出用于儿童脓毒症早期诊断和分级的最有价值的实验室指标。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取 2017 年 11 月—2019 年 5 月在我院儿童和新生儿重症监护室住院的脓毒症患儿 48 例。依照 2015 年中华医学会、中国医师协会共同制定的《儿童脓毒性休克（感染性休克）诊治专家共识》[4]中的相关诊断标准进行诊断。其中一般脓毒症患儿（一般脓毒症组）20 例，男 12 例，女 8 例，年龄 1 d～8 岁，中位年龄为 2 岁 3 个月；严重脓毒症患儿（严重脓毒症组）16 例，男 10 例，女 6 例，年龄 1 d～6 岁 5 个月，中位年龄为 3 岁 4 个月；脓毒性休克患儿（脓毒性休克组）12 例，男 7 例，女 5 例，年龄 1 d～4 岁 2 个月，中位年龄为 1 岁 1 个月。选取同期在普通病房住院的局部感染非脓毒症患儿（局部感染对照组）22 例（肺炎 11 例，扁桃体炎 3 例，泌尿道感染 6 例，颈部淋巴结炎 2 例），男 10 例，女 12 例，年龄为 10 d～9 岁，中位年龄为 3 岁 3 个月；非感染性疾病患儿（非感染对照组）18 例（新生儿 ABO 溶血病 7 例，癫痫 5 例，多指畸形 4 例，闭合性骨折 2 例），男 9 例，女 9 例，年龄为 1 d～7 岁，中位年龄为 3 岁 1 个月。各组患儿的年龄、性别构成比比较均无统计学差异（$P>0.05$）。

1.2　方法

所有患儿于入院 2 h 内采集静脉血 3.0 mL，其中 1.5 mL 静脉血置于装有枸橼酸钠的抗凝真空采血管中，静置 20 min 后，3 000 r/min 离心 10 min，留取上层血浆，放于－70 ℃冰箱冻存备用，应用酶联免疫吸附法分批测定血浆 HBP 水平（HBP 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司，酶标仪型号为 Thermo MK3）；另外 1.0 mL 静脉血置于有促凝剂的真空采血管中，静置 20 min 后，以 3 000 r/min 离心 10 min，分离血清，应用罗氏 cobas e6000 分析仪及配套试剂测定血清 PCT 的水平；另外 0.5 mL 静脉血置于有乙二胺四乙酸抗凝剂的真空采血管内，以上海奥普生物医药有限公司的 Ottoman 全自动特定蛋白检测分析仪及配套试剂进行 CRP 测定。所有的操作均由本院检验科专业人员严格按照试剂厂商提供的说明书完成。

1.3　统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。经正态性检验，HBP、PCT 及 CRP 计量资料均呈偏态分布，故以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示；各组数据总体比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，组间两两比较采用 Bonferroni 校正法。用受试者工作特性曲线（ROC）计算各指标的诊断效能，计算约登指数以确定最佳临界值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　各组患儿血液中 HBP、PCT 及 CRP 水平比较

各组患儿入院第 1 天血液中的 HBP、PCT 及 CRP 水平组间总体比较，差异均具有统计学意义（$H=44.907$～53.672，$P<0.05$）。各组间两两比较结果显示，脓毒性休克组患儿血液中 HBP、PCT 水平明显高于严重、一般脓毒症组（$P<0.05$），严重、一般脓毒症组患儿血液中 HBP、PCT 水平明显高于局部感染、非感染对照组（$P<0.05$）；脓毒性休克组、严重脓毒症组、一般脓毒症组患儿血液中 CRP 水平差异无统计学意义（$P>0.05$），但显著高于非感染对照组（$P<0.05$）。见表 1。

2.2　血液中 HBP、PCT 及 CRP 对儿童脓毒症的诊断价值比较

根据绘制的 ROC 曲线结果显示，血液中 HBP、PCT 和 CRP 诊断儿童脓毒症的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.984、0.954 和 0.897，其约登指数最大且取临界值分别为 28.225 μg/L、2.985 μg/L 和 12.840 mg/L 时诊断效能最佳，诊断的灵敏度分别为 94.4%、83.3%和94.4%，特异度分别为 96.9%、96.9%和 71.9%。见表 2、图 1。

3　讨　　论

当人体对感染的反应失调并引起严重的器官功能障碍时，就会发生脓毒症，如果诊治不及时，病情可迅速进展、持续恶化，病死率极高，这也一直是重症医学科面临的难题之一。目前已证实，早期快速识别脓毒症并尽早使用抗生素、改善微循环等治疗手段，可以降低患者病死率，提高生存率[5-6]。儿童这一特殊人群，其器官系统处于发育过程中，尚未完全发成熟，机体抵抗力低，易罹患各种感染性疾病，

表 1　各组患儿血液中 HBP、PCT 及 CRP 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

分组	n	HBP(ρ/μg·L^{-1})	PCT(ρ/μg·L^{-1})	CRP(ρ/mg·L^{-1})
非感染对照组	18	7.01(2.71, 9.66)	0.51(0.33, 0.88)	0.80(0.57, 2.10)
局部感染对照组	22	10.84(2.67, 23.57)	0.60(0.40, 1.68)	12.77(2.08,21.90)
一般脓毒症组	20	38.07(35.67, 51.13)	3.97(2.78, 7.71)	19.84(15.64,24.65)
严重脓毒症组	16	50.32(40.72, 68.67)	4.72(2.34, 8.95)	40.61(13.33,61.57)
脓毒性休克组	12	93.58(72.16,108.43)	21.75(16.20,43.93)	62.69(36.16,82.51)

表 2　血液中 HBP、PCT 及 CRP 早期诊断儿童脓毒症的效能比较

指标	AUC(95%CI)	约登指数	临界值	灵敏度(χ/%)	特异度(χ/%)	P
HBP	0.984(0.959～1.000)	0.913	28.225	94.4	96.9	<0.01
PCT	0.954(0.907～1.000)	0.802	2.985	83.3	96.9	<0.01
CRP	0.897(0.826～0.968)	0.663	12.840	94.4	71.9	<0.01

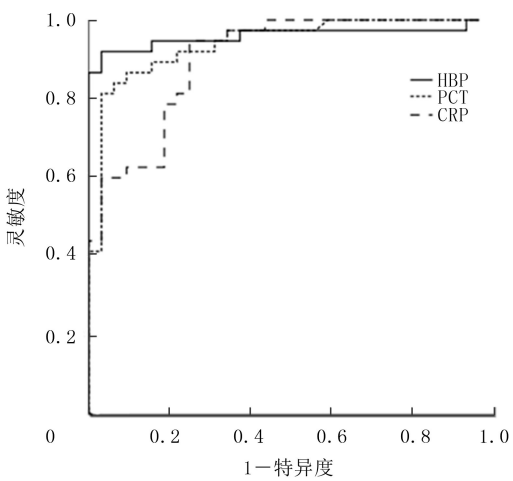

图 1　血液 HBP、PCT 及 CRP 在儿童脓毒症诊断中的 ROC 曲线

且儿童脓毒症起病早期隐匿性强，很容易导致死亡。因此，早期诊断儿童脓毒症并明确其分级对改善预后至关重要。

目前诊断儿童脓毒症最常用的炎性指标有血液中的白细胞、CRP 和 PCT[4]。但脓毒症患儿的血液中白细胞水平不稳定，受机体免疫力、疾病类型、应激反应、治疗方式和患者年龄等诸多因素的影响，因此仅检测血液中的白细胞无法精确判断患儿感染的程度，对儿童脓毒症诊断的临床应用价值不大[7]。CRP 也是较早被发现的与感染有关的炎性因子，当机体受到感染或损伤时，血浆中 CRP 浓度迅速提升，一般 6～12 h 开始升高，24～48 h 达高峰[2]。国内外研究均发现，血浆中 CRP 对诊断新生儿脓毒症有较高的特异度，但诊断的灵敏度较低，在早发型新生儿脓毒症中诊断的灵敏度更低，从而限制了其在临床中的应用[2,8-9]。另有研究显示，除脓毒症以外，手术、外伤、急性排斥反应、心血管系统疾病等均可导致血浆中 CRP 水平升高，因此血浆中 CRP 水平对脓毒症的早期诊断亦缺乏一定的特异性[10]。本研究发现，脓毒症患儿（包括脓毒性休克、严重脓毒症、一般脓毒症）组间比较及与局部感染患儿比较，血浆中 CRP 水平差异均无统计学意义，说明血浆中 CRP 无法用于区分脓毒症和普通感染，亦不能辨别脓毒症分级。另外，从 ROC 曲线可以看出，血浆中 CRP 水平对儿童脓毒症早期诊断的效能最差，特异度较低，因此亦不能单独作为早期诊断儿童脓毒症的炎性指标。

PCT 是人体在全身炎症反应时产生的一种急性免疫活性蛋白，具有调节免疫和调节血管收缩的作用。近几年，血清 PCT 作为严重细菌感染和早期诊断脓毒症的标志物，已广泛应用于感染性疾病的诊断和病情变化的监测，并获得世界范围认同[11]。目前有研究发现，重症监护室患儿入院第 1 天血清 PCT 水平越高，发生多脏器功能衰竭的风险越高，病死率越高；当血清 PCT 水平达到 2.00 μg/L 时，提示为严重脓毒症，升高至 10.00 μg/L 时，常发生脓毒性休克，因此根据血浆 PCT 水平能客观判断病情严重程度及预后[12]。另有研究发现，血液培养细菌阳性的重症患儿 PCT 水平明显高于血液培养细菌阴性的患儿[13]，PCT 对早期诊断脓毒症具有较高的灵敏度，尤其是对血液培养细菌阳性的脓毒症患儿[9]。本研究结果显示，与局部感染和非感染患儿相比，脓毒症患儿 PCT 水平明显升高，因此提示血清中 PCT 水平可用于早期诊断脓毒症。进一步比较发现，发生休克的脓毒症患儿血清中 PCT 水平明显高于非休克患儿，说明血清 PCT 可用于辨别脓毒性休克，但无法区分严重脓毒症和一般脓毒症，这与钱定良等[14]的研究结果一致。当取最佳诊断界值时，血清 PCT 诊断该病具有较高的特异度，但灵敏度稍差。因此，血清 PCT 在儿童脓毒症临床应用方面的价值明显优于血浆 CRP 和白细胞。

HBP 也称为天青杀素或 CAP37，被储存在中性粒细胞的分泌囊泡和嗜酸性颗粒中。当人体发生感染时，中性粒细胞被激活，可分泌大量 HBP[15]。

HBP 进入血液后可引起趋化因子和促炎递质的释放，从而导致血管内皮细胞形态改变，屏障功能破坏，血管渗透性增强，大分子物质流出，是引起急性脏器损伤的潜在因素[16]。目前已经证实，脓毒症患者在发展为低血压或器官功能障碍前数小时，血浆中 HBP 水平已经明显升高，是早期预测性标志物的良好候选者[17]。另有研究发现，血浆 HBP 水平升高与脓毒血症患者的器官功能障碍和死亡风险相关，也与休克的严重程度呈正相关[18-20]。本研究发现，HBP 在脓毒症患儿血浆中明显升高，可以作为早期诊断儿童脓毒症的炎性标志物之一。绘制的 ROC 曲线显示，HBP 的 AUC 最大，对脓毒症最具诊断意义。当血浆 HBP 取临界值为 28.225 μg/L 时，诊断儿童脓毒症的灵敏度和特异度最高，分别为 94.4%和 96.9%，明显优于 PCT 和 CRP。因此，与脓毒症的传统炎性指标 CRP 和 PCT 相比，血浆中的 HBP 具有更好的诊断效能。另外，本研究还发现，与一般脓毒症和严重脓毒症患儿相比，脓毒性休克组血浆中 HBP 水平明显升高，说明血浆中 HBP 水平对脓毒症患儿进展为休克具有较好的预警作用，但无法用于区分严重脓毒症和一般脓毒症。因此，血浆中 HBP 水平在脓毒症分级方面的临床应用价值与血清中 PCT 相同，并未发现 HBP 比 PCT 更具优势。

综上所述，与传统炎性指标，即白细胞、CRP 和 PCT 相比，血浆中 HBP 对儿童脓毒症的早期诊断效能最佳，当其取最佳诊断界值时诊断的灵敏度和特异度均较高，可以作为儿童脓毒症早期诊断的炎性标志物之一。血浆中 HBP 在脓毒症分级方面的临床应用价值与血清中的 PCT 相同，并未发现血浆中的 HBP 更具优势。但是，由于本研究的样本量较小，结果可能会存在一些偏差，故本研究的结论仍需要更多大样本、多中心的研究来进一步证实。

伦理批准和知情同意：本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属妇女儿童医院伦理委员会批准（文件号 QFELL-YJ-2021-16）。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明：孙平平、马少春、蒋玉红参与了研究设计；孙平平、马少春、李德华参与了论文写作修改。所有作者均阅读并同意发表该论文，且均声明不存在利益冲突。

［参考文献］

［1］ 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(6)：557-581.

［2］ 邓永超，唐喜春，张聪，等. 血浆肝素结合蛋白在新生儿脓毒症早期诊断中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志，2018，41(5)：356-360.

［3］ LINDER A，ÅKESSON P，INGHAMMAR M，et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care，2012，16(3)：R90.

［4］ 中华医学会儿科学分会急救学组，中华医学会急诊医学分会儿科学组，中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)[J]. 中国小儿急救医学，2015，22(11)：739-743.

［5］ BRENT A J. Sepsis[J]. Medicine，2017，45(10)：649-653.

［6］ OSBORN T M. Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS，ARISE，ProMISe)：What is optimal resuscitation? [J]. Crit Care Clin，2017，33(2)：323-344.

［7］ 张国辉. 血液 HBP，CRP 和 WBC 联合检测对儿童脓毒血症早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志，2018，33(4)：107-111.

［8］ ABDOLLAHI A，SHOAR S，NAYYERI F，et al. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin，interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis，2012，4(1)：e2012028.

［9］ KUMAR N，DAYAL R，SINGH P，et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis[J]. Indian J Pediatr，2019，86(2)：177-179.

［10］ GATEWOOD M O，WEMPLE M，GRECO S，et al. A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department[J]. BMJ Qual Saf，2015，24(12)：787-795.

［11］ 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志，2019，57(1)：9-15.

［12］ 贺彬，祝益民，卢秀兰，等. 血清降钙素原对重症儿童病情的预测[J]. 中华急诊医学杂志，2013，22(7)：755-759.

［13］ ANAND D，DAS S，BHARGAVA S，et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome：A prospective，observational，cohort study[J]. J Crit Care，2015，30(1)：218.e7-218.12.

［14］ 钱定良，闫绍荣，潘晓荷. 肝素结合蛋白和降钙素原及 C 反应蛋白在脓毒症早期诊断中的价值比较[J]. 中华检验医学杂志，2017，40(6)：451-455.

［15］ HONORE P M，DE-BELS D，BARRETO-GUTIERREZ L，et al. Heparin-binding protein in sepsis：Player! predictor! positioning? [J]. Ann Intensive Care，2019，9(1)：71.

［16］ LINDER A，SOEHNLEIN O，AKESSON P. Roles of heparin-binding protein in bacterial infections[J]. J Innate Immun，2010，2(5)：431-438.

［17］ FISHER J，LINDER A. Heparin-binding protein：A key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis[J]. J Intern Med，2017，281(6)：562-574.

（下转第 47 页）

目前有报道指出,已经出现耐碳青霉烯类、产 ESBL 高毒力肺克菌株等耐药患者的报道[18],同时由于血-视网膜屏障的存在,抗菌药物无法在眼内达到有效抑菌浓度[19]。

综上所述,EE 是一种严重的眼部感染性疾病,虽发病率低,但进展迅速,预后差。正确的早期诊断对于 EE 患者的治疗和预后至关重要,我们建议外科医生在诊断和治疗肝脓肿患者时应注意患者眼部的症状,特别是对于肝脓肿合并全身原发性或继发性免疫受损疾病患者,如糖尿病、化疗术后等,当出现发热等全身症状或视力下降、眼红、眼痛等眼部不适时,应建议患者立即去眼科门诊就诊并定期随诊,以警惕眼内炎的发生。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27776)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:李清华、刘桂波、尹晓妮、何宏、陈秋卢、段凝、魏向阳参与了研究设计;李清华、李瑛、杜兆东参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] TIECCO G, LAURENDA D, MULÈ A, et al. Gram-negative endogenous endophthalmitis: A systematic review[J]. Microorganisms, 2022,11(1):80.

[2] 陈薇,杨春凤,曹阳,等. 肺炎克雷伯菌肝脓肿发病危险因素及致病菌耐药性分析[J]. 中华传染病杂志, 2018,36(10):630-634.

[3] HUSSAIN I, ISHRAT S, HO D C W, et al. Endogenous endophthalmitis in *Klebsiella pneumoniae* pyogenic liver abscess: Systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2020,101:259-268.

[4] WADHWANI M, MISHRA S K, MANIKA M, et al. Metastatic endophthalmitis——Has the trend of causative organism changed in the modern antibiotic era——A systematic review[J]. Rom J Ophthalmol, 2020,64(2):105-115.

[5] 周佳,沈玺. 内源性肺炎克雷伯杆菌性眼内炎七例[J]. 中华眼底病杂志, 2018,34(3):272-274.

[6] NAMIKAWA H, OINUMA K I, YAMADA K, et al. Predictors of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infections: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hosp Infect, 2023, 134:153-160.

[7] COBURN P S, WISKUR B J, CHRISTY E, et al. The diabetic ocular environment facilitates the development of endogenous bacterial endophthalmitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012,53(12):7426-7431.

[8] TEWELDEMEDHIN M, GEBREYESUS H, ATSBAHA A H, et al. Bacterial profile of ocular infections: A systematic review[J]. BMC Ophthalmol, 2017,17(1):212.

[9] DURAND M L. Bacterial and fungal endophthalmitis[J]. Clin Microbiol Rev, 2017,30(3):597-613.

[10] 吴永云,李晓梅,赵正华,等. 肺炎克雷伯杆菌侵袭性感染典型病例 1 例并文献复习[J]. 泰山医学院学报, 2020,41(11):870-871.

[11] FUJITA M, TAKAHASHI A, IMAIZUMI H, et al. Endogenous endophthalmitis associated with pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*[J]. Intern Med, 2019,58(17):2507-2514.

[12] WISKUR B J, HUNT J J, CALLEGAN M C. Hypermucoviscosity as a virulence factor in experimental *Klebsiella pneumoniae* endophthalmitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11):4931-4938.

[13] JOSEPH J, SONTAM B, GUDA S J M, et al. Trends in microbiological spectrum of endophthalmitis at a single tertiary care ophthalmic hospital in India: A review of 25 years[J]. Eye (Lond), 2019,33(7):1090-1095.

[14] 吴柳,张洁,孙琳,等. 肺炎克雷伯菌肝脓肿 70 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018,18(1):11-17.

[15] BISPO P J M, SAHM D F, ASBELL P A. A systematic review of multi-decade antibiotic resistance data for ocular bacterial pathogens in the United States[J]. Ophthalmol Ther, 2022,11(2):503-520.

[16] 王峰,陶勇,孙兵,等. 肺炎克雷伯杆菌肺炎并发内源性眼内炎三例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(6):438-443.

[17] LIU C H, JI J, LI S J, et al. Microbiological isolates and antibiotic susceptibilities: A 10-year review of culture-proven endophthalmitis cases[J]. Curr Eye Res, 2017,42(3):443-447.

[18] SHARIATI A, DADASHI M, CHEGINI Z, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1):56.

[19] 毛春洁,田强,由彩云,等. 10 例内源性细菌性眼内炎患眼临床特征观察[J]. 中华眼底病杂志, 2017,33(2):162-165.

(本文编辑　范睿心　厉建强)

(上接第 43 页)

[18] TVERRING J, VAARA S T, FISHER J, et al. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury[J]. Ann Intensive Care, 2017,7(1):105.

[19] BENTZER P, FISHER J, KONG H J, et al. Erratum to: Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2017,5(1):6.

[20] KAHN F, TVERRING J, MELLHAMMAR L, et al. Heparin-binding protein as a prognostic biomarker of sepsis and disease severity at the emergency department[J]. Shock, 2019, 52(6):e135-e145.

(本文编辑　范睿心　耿波　厉建强)