

· 论 著 ·

血清凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系*

白娟¹, 杨蓉², 贺外信^{2△}

延安市人民医院; 1. 急诊科; 2. 重症医学科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨血清凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月该院收治的脓毒症患者 117 例作为观察组,另选取同期在该院的体检健康志愿者 42 例作为对照组。脓毒症患者根据病情程度分为普通脓毒症组(60 例)、脓毒性休克组(57 例)。观察组根据治疗 90 d 后的预后情况分为死亡组和存活组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 TAT、sFlt-1 水平。通过 Logistic 回归分析脓毒症患者死亡的影响因素并建立基于 TAT、sFlt-1 的脓毒症患者预后预测模型,受试者工作特征(ROC)曲线分析指标对脓毒症患者死亡的预测价值。结果 观察组血清 TAT[(12.59±5.35)ng/mL]、sFlt-1[(28.58±4.05)ng/mL]水平高于对照组[分别为(2.65±0.88)ng/mL、(16.50±3.60)ng/mL],差异有统计学意义($t=19.386, 17.065, P<0.001$)。脓毒性休克组血清 TAT[(15.09±4.99)ng/mL]、sFlt-1[(30.45±3.30)ng/mL]水平高于普通脓毒症组[分别为(10.22±4.57)ng/mL、(26.81±3.92)ng/mL],差异有统计学意义($t=5.503, 5.429, P<0.001$)。死亡组脓毒性休克占比、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、血乳酸、降钙素原、TAT、sFlt-1 水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。脓毒性休克、SOFA 评分增加、APACHEⅡ评分增加和血乳酸、TAT、sFlt-1 升高为脓毒症患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,预测模型预测脓毒症患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.947,大于病情程度、SOFA 评分、APACHEⅡ评分、血乳酸、TAT、sFlt-1 单独预测的 AUC($Z=6.525, 4.414, 4.835, 3.787, 3.956, 3.507, P<0.001$)。结论 脓毒症患者血清 TAT、sFlt-1 水平升高与病情进展和预后不良密切相关,且基于 TAT、sFlt-1 建立的预测模型对脓毒症患者死亡有较高的预测价值。

关键词:脓毒症; 凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物; 可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.006

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2024)16-1946-06

文献标志码:A

Relationship between serum thrombin-antithrombin Ⅲ complex and soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels and prognosis in patients with sepsis*

BAI Juan¹, YANG Rong², HE Waixin^{2△}

1. Department of Emergency; 2. Department of Critical Care Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum thrombin-antithrombin Ⅲ complex (TAT) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) levels and the progression and prognosis of sepsis patients. **Methods** A total of 117 patients with sepsis admitted to the hospital from January 2021 to May 2023 were selected as the observation group, and 42 healthy volunteers in the hospital during the same period were selected as the control group. Patients with sepsis were divided into ordinary sepsis group (60 cases) and septic shock group (57 cases). The observation group was divided into death group and survival group according to the prognosis after 90 days of treatment. Serum TAT and sFlt-1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Logistic regression was used to analyze the death influencing factors of sepsis patients, and a prognostic prediction model of sepsis patients based on TAT and sFlt-1 was established. The predictive value of receiver operating characteristics (ROC) curve analysis indexes for the death of sepsis patients was evaluated. **Results** The levels of TAT[(12.59±5.35)ng/mL] and sFlt-1[(28.58±4.05)ng/mL] in the observation group were higher than those in the control group [(2.65±0.88)ng/mL and (16.50±3.60)ng/mL, re-

* 基金项目:陕西省科协青年人才托举计划项目(20190306)。

作者简介:白娟,女,副主任医师,主要从事急诊医学研究。△ 通信作者, E-mail:105714097@qq.com。

spectively]. The difference was statistically significant ($t = 19.386, 17.065, P < 0.001$). The serum TAT [(15.09 ± 4.99) ng/mL] and sFlt-1 [(30.45 ± 3.30) ng/mL] levels in septic shock group were higher than those in ordinary sepsis group [(10.22 ± 4.57) ng/mL and (26.81 ± 3.92) ng/mL, respectively]. The difference was statistically significant ($t = 5.503, 5.429, P < 0.001$). The proportion of septic shock, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) score, blood lactate, procalcitonin, TAT and sFlt-1 levels in the death group were higher than those in the survival group, with statistical significance ($P < 0.05$). Sepsis shock, increased SOFA score, increased APACHE II score and increased blood lactic acid, TAT and sFlt-1 were independent risk factors for death in sepsis patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the predictive model for predicting death in sepsis patients was 0.947, which was higher than the AUC predicted by disease degree, SOFA score, APACHE II score, blood lactic acid, TAT, and sFlt-1 alone ($Z = 6.525, 4.414, 4.835, 3.787, 3.956, 3.507, P < 0.001$). **Conclusion** The increase of serum TAT and sFlt-1 levels in patients with sepsis is closely related to disease progression and poor prognosis, and the prediction model established based on TAT and sFlt-1 has high predictive value for the death of patients with sepsis.

Key words: sepsis; thrombin-antithrombin III complex; soluble fms-like tyrosine kinase-1; prognosis

脓毒症是一种严重感染相关疾病,随着疾病进展能引发心、肺、胃肠道等多器官功能损害并导致死亡^[1-3]。2020 年我国重症监护室(ICU)患者脓毒症发生率为 20.6%,90 d 病死率为 35.5%^[4]。及时评估脓症患者病情进展和预后很有必要。有研究表明,凝血功能障碍和血管内皮损伤在脓毒症过程中扮演重要角色^[5]。凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)是凝血酶与抗凝血酶结合形成的复合物,能敏感地反映凝血功能状态^[6]。据报道,TAT 有助于脓毒症致弥散性血管内凝血的早期诊断^[7]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)是一种酪氨酸激酶受体,能通过阻断血管内皮生长因子(VEGF)功能导致血管内皮损伤^[8]。有研究报道,血清 sFlt-1 有助于脓毒症早期诊断^[9]。本研究旨在探讨血清 TAT、sFlt-1 水平与脓症患者病情进展和预后的关系,旨在为脓症患者预后改善提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月本院收治的脓症患者 117 例作为观察组,女 42 例、男 75 例,年龄 33~83 岁,平均(58.02 ± 10.65)岁;合并症:脑血管病 28 例、糖尿病 26 例、慢性阻塞性肺疾病 10 例、冠心病 15 例、慢性肝病 11 例、高血压 45 例;感染部位:呼吸系统、血液系统、消化系统、神经系统、泌尿系统及其他分别为 47、37、8、9、9、7 例。另选取同期在本院的体检健康志愿者 42 例作为对照组,女 15 例、男 27 例;年龄 24~77 岁,平均(58.14 ± 8.25)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)脓毒症为初次发生;(3)符合文献^[10]脓毒症诊断标准。排除标准:(1)脓毒症前脑卒中;(2)血液系统疾病;(3)创伤性颅脑损伤;(4)资料不完整;(5)肝硬化;(6)ICU 住院时间 < 48 h;(7)妊娠及哺乳期女性;(8)恶性肿瘤。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 TAT、sFlt-1 水平检测 采集脓症患者入 ICU 时床旁静脉血 4 mL,1 500 × g 离心(15 cm 半径)10 min,取上层血清用武汉百意欣生物技术有限公司提供的 TAT 酶联免疫吸附试验法试剂盒(编号:TD711235)和深圳子科生物科技有限公司 sFlt-1 酶联免疫吸附试验法试剂盒(编号:ZK-H3122)检测 TAT、sFlt-1 水平。

1.2.2 临床资料收集 收集脓症患者性别、年龄、合并症、感染部位、干预措施、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、C 反应蛋白、血红蛋白、血尿酸、血肌酐、血乳酸、血小板计数、降钙素原和白细胞计数等临床资料^[10-11]。

1.3 脓毒症病情和预后分组 脓症患者入 ICU 后 12 h 内根据病情程度分为普通脓毒症组 60 例和脓毒性休克组 57 例,脓毒性休克定义为在脓毒症基础上,充分容量复苏后仍需血管活性药维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,且血乳酸 > 2 mmol/L^[12]。所有患者均参照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[12]接受治疗,观察组根据治疗 90 d 后的预后情况分为死亡组和存活组。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS28.0 进行数据分析。计数资料行 χ^2 检验,以例数或百分率表示;计量资料正态分布时行 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布时行 U 检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;多因素 Logistic 回归分析脓症患者死亡的影响因素并建立基于 TAT、sFlt-1 的脓症患者预后预测模型,受试者工作特征(ROC)曲线分析指标对脓症患者死亡的预测价值,Delong 检验比较曲线下面积(AUC);检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TAT、sFlt-1 水平比较 观察组血清

TAT[(12.59±5.35)ng/mL]、sFlt-1[(28.58±4.05)ng/mL]水平高于对照组[分别为(2.65±0.88)ng/mL、(16.50±3.60)ng/mL],差异有统计学意义($t=19.386, 17.065, P<0.001$)。

2.2 血清 TAT、sFlt-1 水平在不同病情程度脓毒症患者中比较 脓毒性休克组血清 TAT[(15.09±4.99)ng/mL]、sFlt-1[(30.45±3.30)ng/mL]水平高于普通脓毒症组[分别为(10.22±4.57)ng/mL、

(26.81±3.92)ng/mL],差异有统计学意义($t=5.503, 5.429, P<0.001$)。

2.3 单因素分析影响脓症患者死亡的因素 脓症患者治疗 90 d 后死亡患者(死亡组)39 例,存活患者(存活组)78 例。单因素分析显示,死亡组脓毒性休克占比、SOFA 评分、APACHE II 评分、血乳酸、降钙素原、TAT、sFlt-1 水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 单因素分析影响脓症患者死亡的因素[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	死亡组(n=39)	存活组(n=78)	$\chi^2/t/Z$	P
性别				
男	27(69.23)	48(61.54)	0.669	0.414
女	12(30.77)	30(38.46)		
年龄(岁)	60.44±11.59	56.78±10.01	1.765	0.080
病情程度				
普通脓毒症	8(20.51)	49(62.82)	18.628	<0.001
脓毒性休克	31(79.49)	29(37.18)		
合并症				
脑血管病	11(28.21)	17(21.79)	0.587	0.444
糖尿病	12(30.77)	14(17.95)	2.473	0.116
慢性阻塞性肺疾病	3(7.69)	7(8.97)	0.000	1.000
冠心病	6(15.38)	9(11.54)	0.344	0.557
慢性肝病	4(10.26)	7(8.97)	0.000	1.000
高血压	16(41.03)	29(37.18)	0.162	0.687
感染部位				
呼吸系统	19(48.72)	28(35.90)	2.414	0.789
血液系统	11(28.21)	26(33.33)		
消化系统	3(7.69)	5(6.41)		
神经系统	2(5.13)	7(8.97)		
泌尿系统	2(5.13)	7(8.97)		
其他	2(5.13)	5(6.41)		
干预措施				
肾脏代替治疗	4(10.26)	4(5.06)	0.419	0.517
血管活性药物	27(69.23)	44(56.41)	1.791	0.181
机械通气	37(94.87)	70(89.74)	0.342	0.559
SOFA 评分(分)	13.00(11.00,14.00)	10.00(8.00,12.00)	-4.103	<0.001
APACHE II 评分(分)	22.00(20.00,26.00)	20.00(16.00,22.00)	-4.027	<0.001
血红蛋白(g/L)	95.77(78.54,113.98)	104.54(93.12,121.64)	-1.897	0.058
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	88.98±20.98	80.85±26.46	1.672	0.097
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	438.00±219.86	362.49±156.93	1.915	0.060
血乳酸(mmol/L)	3.30(1.67,4.12)	2.05(1.06,2.37)	-4.340	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	14.71(11.11,17.55)	12.19(8.04,18.09)	-1.642	0.101
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	160.01(118.84,192.35)	205.95(123.63,285.94)	-1.740	0.082
C 反应蛋白(mg/L)	114.80(88.37,136.11)	109.88(82.61,120.85)	-1.833	0.067
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	13.22(7.93,18.52)	8.88(6.35,15.16)	-2.099	0.036
TAT(ng/mL)	16.24±4.90	10.76±4.59	5.949	<0.001
sFlt-1(ng/mL)	30.95±2.93	27.40±4.03	4.903	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者死亡的因素 以脓毒症患者死亡(是/否=1/0)为因变量,表 2 单因素分析中差异有统计学意义($P < 0.05$)的项目[病情程度(脓毒性休克/普通脓毒症=1/0)、SOFA 评分、APACHE II 评分、血乳酸、降钙素原、TAT、

sFlt-1(连续变量均原值录入)]为自变量,建立影响脓毒症患者死亡的 Logistic 回归模型。结果显示,脓毒性休克、SOFA 评分增加、APACHE II 评分增加和血乳酸、TAT、sFlt-1 水平升高为脓毒症患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 影响脓毒症患者死亡的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
脓毒性休克	1.624	0.707	5.274	0.022	5.075	1.269~20.302
SOFA 评分增加	0.169	0.083	4.146	0.042	1.184	1.006~1.393
APACHE II 评分增加	0.278	0.125	4.941	0.026	1.320	1.033~1.686
血乳酸升高	0.599	0.190	9.932	0.002	1.821	1.254~2.643
降钙素原升高	0.079	0.050	2.455	0.117	1.082	0.980~1.193
TAT 升高	0.243	0.081	9.014	0.003	1.275	1.088~1.494
sFlt-1 升高	0.248	0.095	6.779	0.009	1.282	1.063~1.545

2.5 脓毒症患者预后预测模型建立及预测价值分析 通过 Logistic 回归建立基于 TAT、sFlt-1 的脓毒症患者预后预测模型方程: $\text{Logit}(P) = P/(1-P) = -20.901 + 1.554 \times \text{病情程度} + 0.282 \times \text{SOFA 评分} + 0.186 \times \text{APACHE II 评分} + 0.565 \times \text{血乳酸} + 0.246 \times \text{TAT} + 0.220 \times \text{sFlt-1}$, 霍斯默-莱梅肖检验

$\chi^2 = 8.982, P = 0.344$ 。ROC 曲线分析显示,预测模型预测脓毒症患者死亡的 AUC 为 0.947,大于病情程度、SOFA 评分、APACHE II 评分、血乳酸、TAT、sFlt-1 单独预测的 AUC ($Z = 6.525, 4.414, 4.835, 3.787, 3.956, 3.507, P < 0.001$)。见表 3。

表 3 各指标对脓毒症患者死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
病情程度	0.712	0.621~0.792	—	79.49	62.82	0.423
SOFA 评分	0.732	0.642~0.810	12 分	58.97	80.77	0.397
APACHE II 评分	0.728	0.638~0.806	17 分	98.75	38.46	0.385
血乳酸	0.746	0.658~0.822	4.78 mmol/L	58.97	93.59	0.526
TAT	0.787	0.702~0.857	13.77 ng/mL	69.23	75.64	0.449
sFlt-1	0.786	0.700~0.856	29.94 ng/mL	69.23	80.77	0.500
预测模型	0.947	0.890~0.980	0.59*	82.05	97.44	0.795

注:—表示无数据;*为预测模型方程 $\text{Logit}(P)$ 的预测概率值。

3 讨论

脓毒症是一个高病死率的临床综合征,其免疫功能抑制和炎症反应亢进引起的全身失控性炎症反应能导致多器官代谢紊乱和功能障碍,尽管近年来脓毒症源头控制、早期识别、抗感染、器官支持、重症监护管理等取得一定的进展,但由于脓毒症发病机制涉及多个方面,截至目前并未取得令人满意的效果,总体病死率仍然较高^[13-14]。当前临床中主要通过 SOFA 评分、APACHE II 评分评估脓毒症患者病情进展和预后,但 SOFA 评分主要用于描述多器官功能障碍进展,对脓毒症患者预后的预测能力欠佳;而 APACHE II 评分并非针对脓毒症开发,涉及多种指标且计算繁复,易延误患者治疗^[15]。因此有必要寻找可靠、简便、

可重复、准确性高的血液标志物,预测脓毒症患者病情进展和预后,对阻断脓毒症疾病进展和降低脓毒症病死率的意义重大。

凝血功能障碍是脓毒症病情进展和预后不良的重要原因,脓毒症患者由于免疫功能抑制和炎症反应亢进,失控性炎症反应能激活凝血系统并消耗大量凝血因子,引发纤溶亢进,加之炎症反应介导的促凝物质增加,进一步导致凝血功能障碍,引起多器官功能损害^[16]。抗凝血酶 III 是由肝脏和内皮细胞合成的一种抗凝物质,约占抗凝系统活性的 50%~70%,对维持凝血/抗凝系统平衡至关重要,若缺乏抗凝血酶 III 会导致凝血机制异常激活^[17]。TAT 是抗凝血酶 III 与凝血酶以 1:1 形成的共价复合物,其水平升高与凝

血酶大量形成直接相关,相比凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间等经典凝血指标可以更直接反映凝血系统激活和反映整体凝血功能^[18]。既往研究表明,凝血酶Ⅲ缺乏与脓毒症患者病死率增加有关^[19]。有研究报道,TAT 水平升高是脓毒症患者并发弥散性血管内凝血的独立危险因素^[7]。也有研究报道,血清 TAT 水平升高与脓毒症相关肝功能障碍有关^[20]。因此推测 TAT 可能影响脓毒症患者病情进展和预后。

血管内皮是血管稳态的关键屏障,能为机体提供抗血栓形成、抗炎的界面,并维持器官血流供应,脓毒症过程中失控性炎症反应可通过损伤血管内皮促进多器官功能障碍发生发展^[21]。fms 样酪氨酸激酶-1 (Flt-1)/VEGF 受体 1(VEGFR1)是主要由血管内皮细胞分泌的生长因子,sFlt-1/可溶性 VEGFR1 是 Flt-1/VEGFR1 的分泌性剪接变体,作为诱骗受体能与 Flt-1/VEGFR1 竞争性结合 VEGF,抑制 VEGF 介导的血管内皮修复作用,加剧血管内皮功能障碍^[7]。目前 sFlt-1 已被证实是多种疾病血管内皮功能障碍的标志物^[22-23]。GRECO 等^[24]研究报道,血清 sFlt-1 可作为脓毒症患者内皮功能障碍的标志物。VIT-TOROS 等^[9]研究报道,血清 sFlt-1 有助于脓毒症早期诊断。因此推测 sFlt-1 可能影响脓毒症患者病情进展和预后。

本研究结果显示,脓毒症患者血清 TAT、sFlt-1 水平随着病情加重而升高,为脓毒症患者死亡的独立危险因素,说明血清 TAT、sFlt-1 水平升高与脓毒症病情进展和死亡风险增加密切相关。究其原因,血清 TAT 水平升高说明脓毒症患者凝血酶活性增加,引起抗凝血酶Ⅲ大量消耗,凝血酶活性随着抗凝血酶Ⅲ活性降低进一步增强,导致血液持续处于高凝状态,促进微血栓形成而影响器官血流灌注,加重多器官代谢紊乱和功能障碍,导致病情进展和死亡风险增加^[16]。同时炎症反应激活凝血系统使抗凝血酶Ⅲ大量消耗可引起 TAT 水平升高,因此血清 TAT 水平越高反映失控性炎症进一步加重,导致器官损害而促进脓毒症进展^[25]。血清 sFlt-1 水平升高能与 Flt-1 竞争性结合 VEGF,抑制 Flt-1/VEGF 发挥的血管内皮保护作用,加重脓毒症患者血管内皮损伤,引起毛细血管渗漏和多器官微循环功能障碍,促进病情进展和死亡风险增加^[22]。同时 sFlt-1 水平升高引起的血管内皮破坏,还会促进血管内皮向促炎和促凝表型转化,分泌更多的炎症因子和促凝因子,通过加剧失控性炎症反应和凝血功能障碍导致病情进展和死亡风险增加^[26-27]。

本研究基于 TAT、sFlt-1 和其他影响脓毒症患者预后的因素建立了预测模型,霍斯默-莱梅肖检验 $P > 0.05$,说明模型拟合度良好。进一步分析显示,预测模型预测脓毒症患者死亡的 AUC 为 0.947,大于病

情程度、SOFA 评分、APACHE II 评分、血乳酸、TAT、sFlt-1 单独预测的 AUC,且灵敏度、特异度分别达到 82.05%、97.44%。说明基于 TAT、sFlt-1 的脓毒症患者预后预测对脓毒症患者死亡有较高的预测价值。

综上所述,血清 TAT、sFlt-1 水平升高与脓毒症患者病情进展和预后不良密切相关,且基于 TAT、sFlt-1 建立的预测模型预测脓毒症患者死亡的价值较高。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会. 脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志,2022,29(1):1-6.
- [2] JACOBI J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: part 2, organ dysfunction and assessment [J]. Am J Health Syst Pharm,2022,79(6):424-436.
- [3] 聂宁,王惠雨,周荣. 脓毒症心肌病的治疗进展[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(3):365-368.
- [4] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med,2020,48(3):209-218.
- [5] JACOBI J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury[J]. Am J Health Syst Pharm,2022,79(5):329-337.
- [6] 宋娟娟,刘柳,周虎. 抗凝血酶的作用机制及其临床应用的研究进展[J]. 血栓与止血学,2023,29(1):47-51.
- [7] TONAI K, KATAYAMA S, KOYAMA K, et al. Association between hypomagnesemia and coagulopathy in sepsis: a retrospective observational study[J]. BMC Anesthesiol,2022,22(1):359.
- [8] LIAO L, ZHAO X, ZHOU M, et al. sFlt-1: a double regulator in angiogenesis-related diseases [J]. Curr Pharm Des,2021,27(40):4160-4170.
- [9] VITTOROS V, KYRIAZOPOULOU E, LADA M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1, placental growth factor and procalcitonin as biomarkers of gram-negative sepsis: Analysis through a derivation and a validation cohort[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(44):e27662.
- [10] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [11] LEGALL J R, LOIRAT P, ALPÉROVITCH A. APACHE II—a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med,1986,14(8):754-755.
- [12] 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.
- [13] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global,

regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.

- [14] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11):1181-1247.
- [15] KOMOROWSKI M, GREEN A, TATHAM K C, et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning[J]. *EBioMedicine*, 2022, 12(86):104394.
- [16] 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(2):224-228.
- [17] SUNGURLU S, KUPPY J, BALK R A. Role of antithrombin III and tissue factor pathway in the pathogenesis of sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2):255-265.
- [18] 宋娟娟, 刘柳, 周虎. 抗凝血酶的作用机制及其临床应用的研究进展[J]. *血栓与止血学*, 2023, 29(1):47-51.
- [19] LI Y, LI H, WANG Y, et al. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 12(29):10760296231195089.
- [20] WOŹNICA-NIESOBSKA E, LEŠNIK P, JANC J, et al. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in predicting sepsis-associated liver dysfunction: an observational study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(6):4846.
- [21] 林源希, 李真玉. 糖萼在脓毒症血管内皮损伤中的变化及

其修复策略研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(10):1049-1056.

- [22] STEPAN H, GALINDO A, HUND M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(2):168-180.
- [23] ZHAI Y, LIU Y, QI Y, et al. The soluble VEGF receptor sFlt-1 contributes to endothelial dysfunction in IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0234492.
- [24] GRECO M, PALUMBO C, SICURO F, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 is a marker of endothelial dysfunction during sepsis[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(9):700-706.
- [25] MANETA E, AIVALIOTI E, TUAL-CHALOT S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 4(14):1144229.
- [26] 陈加弟, 龚迪, 易玉虎, 等. 血管内皮糖萼在脓毒症急性肺损伤病理机制及诊断治疗中的作用[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(4):398-403.
- [27] ARORA J, MENDELSON A A, FOX-ROBICHAUD A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2023, 324(5):613-624.

(收稿日期:2023-12-26 修回日期:2024-04-16)

(上接第 1945 页)

D W, KRIJGSMAN O, et al. Ubiquitin ligase STUB1 destabilizes IFN γ -receptor complex to suppress tumor IFN γ signaling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1923-1935.

- [12] XIE M, YU T, JING X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):112-124.
- [13] XU J, ZHOU J, DAI H, et al. CHIP functions as an oncogene by promoting colorectal cancer metastasis via activation of MAPK and AKT signaling and suppression of E-cadherin[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):169-178.
- [14] ZHAO G, YUAN H, LI Q, et al. DDX39B drives colorectal cancer progression by promoting the stability and nuclear translocation of PKM2[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):275-282.
- [15] WANG W, ZHOU Z, XIANG L, et al. CHIP-mediated ubiquitination of galectin-1 predicts colorectal cancer prognosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4):719-729.
- [16] ZHANG H, BAGHERIE-LACHIDAN M, BADOUEL C, et al. FAT4 fine-tunes kidney development by regulating RET signaling[J]. *Dev Cell*, 2019, 48(6):780-792.
- [17] LI J, LV M, HUANG Q, et al. FAT4 expression in peripheral blood mononuclear cells is associated with prog-

nosis and immune cell infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15735-15747.

- [18] PAN M, CHEN Q, LU Y, et al. MiR-106b-5p regulates the migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting FAT4 [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11):1121-1134.
- [19] YOSHIDA S, YAMASHITA S, NIWA T, et al. Epigenetic inactivation of FAT4 contributes to gastric field cancerization[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):136-145.
- [20] WEI R, XIAO Y, SONG Y, et al. FAT4 regulates the EMT and autophagy in colorectal cancer cells in part via the PI3K-AKT signaling axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):112-122.
- [21] WANG D, WU S, HE J, et al. FAT4 overexpression promotes antitumor immunity by regulating the beta-catenin/STT3/PD-L1 axis in cervical cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):222-230.
- [22] YANG Y, LI Y, YANG Q, et al. FAT4 activation inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) by promoting autophagy in H2228/Cer cells[J]. *Med Oncol*, 2022, 40(1):64-76.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-04-22)