

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.041

血清 APN、PGRN 联合检测对脓毒症患儿疾病的预测价值 及其预后的相关性分析 *

霍风文¹ 张俊艳² 张德重² 金 翠² 韩中斌³

(1 山西医科大学附属汾阳医院(山西省汾阳医院)儿科 山西 汾阳 032200;

2 山西医科大学第一附属医院儿科 山西 太原 030000; 3 大连大学附属中山医院外科 辽宁 大连 116000)

摘要 目的:研究脂联素(APN)和颗粒体上皮蛋白前体(PGRN)在脓毒症患儿血清中的变化,并探讨其临床意义。**方法:**纳入 2019 年 1 月到 2021 年 6 月在我院接受治疗的脓毒症患儿 90 例,并纳入同期在我院进行体检的健康儿童 30 例作为对照组。根据脓毒症患儿预后将其分为存活组(n=67)和死亡组(n=23)。采集所有研究对象外周血,通过酶联免疫吸附剂测定血清 APN、PGRN、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)。分析血清 APN、PGRN 与脓毒症患儿血清炎症因子、疾病严重程度的相关性。**结果:**脓毒症患儿血清 APN、PGRN 均显著低于对照组健康儿童($P<0.05$)。在脓毒症患儿中,血清 APN、PGRN 与血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 以及 PCR 含量均呈负相关($P<0.05$)。存活组脓毒症患儿血清 APN、PGRN 以及小儿危重病例评分(PCIS)均显著高于死亡组脓毒症患儿($P<0.05$),并且脓毒症患儿血清 APN、PGRN 与 PCIS 评分呈正相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示:小儿危重病例评分表(PCIS)评分(OR=2.691, 95%CI=1.052-4.352)、血清 APN(OR=3.026, 95%CI=1.628-4.692)和 PGRN(OR=2.824, 95%CI=1.328-6.824)水平均是影响脓毒症患儿预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**脓毒症患儿血清 APN、PGRN 均显著降低,其含量与脓毒症疾病严重程度和外周血炎症反应具有相关性。

关键词:脂联素;颗粒体上皮蛋白前体;脓毒症;预后

中图分类号:R631.2;R459.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1596-05

Predictive Value of Combined Detection of Serum APN and PGRN in Children with Sepsis and Its Correlation Analysis with Its Prognosis*

HUO Feng-wen¹, ZHANG Jun-yan², ZHANG De-zhong², JIN Cu², HAN Zhong-bin³

(1 Department of Pediatric, Fenyang Hospital affiliated to Shanxi Medical University(Fenyang Hospital), Fenyang, Shanxi, 032200, China;

2 Department of Pediatric, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030000, China;

3 Department of Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116000, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of adiponectin (APN) and progranulin (PGRN) in the serum of children with sepsis, and explore their clinical significance. **Methods:** 90 children with sepsis who were treated in our hospital from January 2019 to June 2021 were included, and 30 healthy children who underwent physical examinations in our hospital during the same period were included as a control group. According to the prognosis of sepsis children, they were divided into survival group (n=67) and death group (n=23). Peripheral blood of all research subjects was collected, and serum APN, PGRN, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (PCT). Analyze the correlation between serum APN, PGRN and serum inflammatory factors and disease severity in children with sepsis. **Results:** Serum APN and PGRN of children with sepsis were lower than those of healthy children in the control group ($P<0.05$). In children with sepsis, serum APN, PGRN and serum TNF- α , IL-1 β , CRP and PCR levels were negatively correlated ($P<0.05$). Serum APN, PGRN, and Pediatric Critical Case Score (PCIS) of children with sepsis in the survival group were higher than those in the death group with sepsis ($P<0.05$), and the serum APN, PGRN, and PCIS scores of children with sepsis were positive Related. The results of multivariate Logistic regression analysis showed: PCIS score(OR=2.691, 95%CI=1.052-4.352), serum APN(OR=3.026, 95%CI=1.628-4.692) and PGRN (OR=2.824, 95%CI=1.328-6.824) level is an independent risk factor affecting the prognosis of children with sepsis ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum APN and PGRN in children with sepsis were significantly reduced, and their levels were related to the severity of sepsis and peripheral blood inflammation.

Key words: Adiponectin; Progranulin; Sepsis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R631.2; R459.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)08-1596-05

* 基金项目:山西省卫生和计划生育委员会科研项目(2017182)

作者简介:霍风文(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:儿内科呼吸系统疾病,电话:13453832538,E-mail:h13453832538@163.com

(收稿日期:2021-09-22 接受日期:2021-10-17)

前言

脓毒症(Sepsis)是指人体对病原体感染反应失调而引起器官功能障碍综合症,病患主要表现为发热或低体温、寒战、气短、心慌以及精神状态改变等症状,病死率极高^[1-3]。流行病学统计数据显示^[45],每年全球范围内有约超过 5000 万人罹患脓毒症,约 40 %的脓毒症患者为 5 岁以下儿童;在美国每天约 200 多儿童罹患脓毒症,并且这一数字每年还以 8 %的速度增长^[7]。尽管目前临床上可迅速启动脓毒症的治疗方案(主要包括抗生素治疗和液体复苏)以降低脓毒症患儿的不良预后,但及时启动这些治疗方案必须依赖于临床医生对脓毒症的准确认知^[7]。因此,寻找能及时反映脓毒症病情的生物标志物对指导脓毒症的诊断和治疗,降低脓毒症患儿的死亡率,改善其预后意义重大。脂联素(Adiponectin, APN)是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,在临床研究中被发现具有抗糖尿病、抗动脉粥样和炎症的潜力^[89],并在脓毒症动物模型血清中发生变化,影响脓毒症动物模型的预后^[10]。颗粒体上皮蛋白前体(Progranulin, PGRN)是一种由脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子,对单核细胞或其他免疫细胞具有趋化作用,在急慢性炎症反应过程中发挥重要调控作用^[11,12],同样被发现影响脓毒症成人和新生儿患者的预后^[13]。然而,APN 和 PRGN 在儿童脓毒症患者血清中的变化及其对临床预后的影响很少被报道,本研究即探讨 APN 和 PGRN 在脓毒症患儿血清中的变化,并探讨其临床意义,为 APN 和 PGRN 用于儿童脓毒症的诊断和治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月到 2021 年 6 月在我院接受治疗的脓毒症患儿 90 例(脓毒症组)和同期在我院进行体检的健康儿童 30 例(对照组)作为研究对象。90 例脓毒症组患儿根据 1 月内预后情况分为存活组和死亡组。

纳入标准:(1)年龄在 2-14 周岁;(2)脓毒症患儿住院存活

时间超过 24 小时;(3)脓毒症患儿血液收集在治疗前;(4)监护人对本次研究内容知情,并签订知情同意书自愿加入本次研究。

排除标准:(1)输血治疗;(2)合并先天性疾病,如先天性心脏病、先天性肿瘤以及其他脏器功能障碍等;(3)合并慢性传染性疾病;(4)年龄、血压以及血脂等一般临床资料不全。

1.2 检测指标及方法

健康对照组儿童在入院体检时留取 5 mL 外周血,脓毒症患儿在入院未经治疗时即采集 5 mL 外周血。所有研究对象外周血经离心后收集血清,通过酶联免疫吸附法测定血清 APN、PGRN、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、C-反应蛋白(C-reaction Protein, CRP)和降钙素原(Procalcitonin, PCT)。

1.3 脓毒症病情

选取两位儿科主治医师参考小儿危重病例评分表(Pediatric critical illness score, PCIS)对本次研究纳入的 90 例脓毒症患儿进行评分,取两位医生评分平均值作为患儿 PCIS 评分。

1.4 统计学分析方法

SPSS20.0 统计学分析软件为本次研究进行统计分析。以(均值 $\pm$ 标准差)计量资料,非配对 t 检验比较两组间计量差异;以%计数资料,卡方检验比较两组间计数资料差异。Spearman 相关分析法分析两组变量间的相关性。多因素 Logistic 回归分析用于分析脓毒症患儿预后的影响因素,相对风险以优势比(Odds ratio, OR)和 95%置信区间(Confidence interval, CI)表示。 $P < 0.05$ 表示组间差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

本次研究合计共纳入 90 例确诊脓毒症儿童和 30 例健康体检儿童作为对照组,比较两组儿童性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、总胆固醇和甘油三脂,结果显示两组患者上述一般临床资料对比无显著差异($P > 0.05$),具有可比性,具体如表 1 所示。

表 1 两组一般临床资料对比

Table 1 Comparison of general clinical data of the two groups

General Clinical	Control (n=30)	Sepsis (n=90)
Male/Female (n (%))	17/13	52/38
Age (years)	5.18 $\pm$ 1.23	5.20 $\pm$ 1.41
BMI (kg/m ²)	24.52 $\pm$ 1.08	24.37 $\pm$ 1.35
Systolic blood pressure (kPa)	17.35 $\pm$ 4.62	16.38 $\pm$ 4.39
Diastolic blood pressure (kPa)	10.59 $\pm$ 2.95	11.08 $\pm$ 3.15
Triglycerides (mmol/L)	4.93 $\pm$ 1.15	4.79 $\pm$ 1.72
Total cholesterol (mmol/L)	2.12 $\pm$ 1.10	1.98 $\pm$ 1.38

2.2 两组血清 APN 和 PGRN 比较

脓毒症组患儿血清 APN 和 PGRN 含量均显著低于对照组健康儿童($P < 0.05$),具体如表 2 所示。

2.3 脓毒症患儿血清 APN、PGRN 与炎症因子的相关性

在 90 例脓毒症儿童中比较分析血清 APN、PGRN 与血清 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 以及 CRP 等血清炎症因子的相关性,结果显示:脓毒症患儿血清 APN 和血清 TNF- α ($r = -0.435$, $P < 0.001$)、IL-1 β ($r = -0.358$, $P < 0.001$)、PCT ($r = -0.369$, $P < 0.001$)以及

CRP($r=-0.407, P<0.001$)均呈负相关;脓毒症患儿血清 PGRN PCT($r=-0.371, P<0.001$)以及 CRP($r=-0.467, P<0.001$)也均呈负和血清 TNF- α ($r=-0.519, P<0.001$)、IL-1 β ($r=-0.291, P=0.013$)、相关。具体如表 3 所示。

表 2 两组研究对象血清 APN 和 PGRN 比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum APN and PGRN between two groups of subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	APN (mg/L)	PGRN (μ g/L)
Control group	30	8.78 $\pm$ 1.82	403.52 $\pm$ 58.23
Sepsis group	90	4.69 $\pm$ 3.02*	213.41 $\pm$ 39.67*

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

表 3 血清 APN、PGRN 与脓毒症患儿血清炎症因子的相关性
Table 3 Correlation between serum APN, PGRN and inflammatory factors in children with sepsis

Indexs	APN (mg/L)		PGRN (μ g/L)	
	r	P	r	P
TNF- α	-0.435	<0.001	-0.519	<0.001
IL-1 β	-0.358	<0.001	-0.291	0.013
PCT	-0.369	<0.001	-0.371	<0.001
CRP	-0.407	<0.001	-0.467	<0.001

2.4 血清 APN、PGRN 与脓毒症患儿疾病严重程度相关性

90 例脓毒症患儿根据最终生存情况分为存活组($n=67$)和死亡组($n=23$),比较两组患儿 PCIS 评分、血清 APN 和 PGRN 水平,结果显示:存活组患儿 PCIS 评分、血清 APN 和 PGRN 水平平均显著高于死亡组患儿($P<0.05$),具体如表 4 所示。

此外,分析 90 例脓毒症患儿 PCIS 评分与血清 APN 和 PGRN 的相关性,结果显示:脓毒症患儿 PCIS 评分与血清 APN ($r=0.638, P<0.001$)和 PGRN($r=0.702, P<0.001$)水平均呈现正相关。具体如表 5 所示。

表 4 血清 APN、PGRN 在不同脓毒症患儿中比较
Table 4 Comparison of serum APN and PGRN in children with different sepsis

Groups	n	PCIS score	APN (mg/L)	PGRN (μ g/L)
Survive Sepsis group	67	68.96 $\pm$ 13.21*	5.09 $\pm$ 2.82*	254.67 $\pm$ 39.82*
Death Sepsis group	23	55.32 $\pm$ 10.57	3.52 $\pm$ 2.03	93.25 $\pm$ 20.81

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

表 5 血清 APN、PGRN 与脓毒症患儿 PCIS 相关性分析
Table 5 Correlation analysis of serum APN, PGRN and PCIS in children with sepsis

Indexs	PCIS score	
	r	P
APN (mg/L)	0.638	<0.001
PGRN (μ g/L)	0.702	<0.001

2.5 脓毒症患儿预后多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症患儿生存情况为因变量(存活=0,死亡=1)为因变量,以脓毒症患儿 PCIS 评分、血清 APN 和 PGRN 水平为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示:PCIS 评分(OR=2.

691,95%CI=1.052-4.352)、血清 APN (OR=3.026,95%CI=1.628-4.692)和 PGRN(OR=2.824,95%CI=1.328-6.824)水平均是影响脓毒症患儿预后的独立危险因素($P<0.05$)。具体如表 6 所示。

表 6 脓毒症患儿预后 Logistic 回归分析结果
Table 6 Logistic regression analysis of prognosis in children with sepsis

Variable	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
PCIS Score	0.83	0.390	5.639	<0.001	2.691	1.052-4.352
APN	0.69	0.413	6.038	0.003	3.026	1.628-4.692
PGRN	0.98	0.452	8.139	<0.001	2.824	1.328-6.824

3 讨论

脓毒症是因感染导致器官功能障碍的一种危及生命的反应,是危重患儿死亡的主要原因之一。然而,由于脓毒症患儿的主要临床症状体,如体温升高、心跳加快和呼吸急促等,在其他儿科疾病中均很常见,所以脓毒症在儿科的早期诊断难度大,造成儿科临床医生在面临准确诊断脓毒症时将会承受较大压力^[14]。因此,寻找可用于诊断脓毒症,帮助评估脓毒症病情的生物标志物对脓毒症患儿的临床诊断和治疗意义重大。近年来,大量研究发现^[5],脂肪组织不仅是一个存储脂质物质的“仓库”,且脂肪细胞可通过分泌某些多肽类活性物质或激素进而参与在脂肪组织或其他机体组织器官的代谢活动中,尤其是大量脂肪细胞因子被发现脓毒症的发生发展过程中发挥重要作用,与脓毒症患者的预后有关^[16,17]。

脂联素作为脂肪组织和其他器官之间交流的重要信使在其中发挥着关键作用,并在脓毒症动物模型中被发现可作为脓毒症诊断和预后生物标志物^[10]。同样的 PGRN 也被发现影响脓毒症成人和新生儿患者的预后^[13]。本文研究发现,脓毒症患儿血清 APN、PGRN 水平显著高于健康对照组儿童;脓毒症患儿血清 APN、PGRN 与血清 TNF- α 、IL-1 β 、PCT 以及 CRP 均呈负相关。此结果与刘坤^[18]以及储珍玉^[19]等人的研究结果一致。刘坤等人比较 60 例脓毒症患者和 60 例体检的健康志愿者血清脂联素水平发现,脓毒症患者血清脂联素水平显著低于健康志愿者,且脓毒症患者越严重,其血清脂联素水平越低;而储珍玉等人研究发现,41 例脓毒症患者血清颗粒体上皮蛋白前体水平显著低于 20 例健康志愿者,并且脓毒症患者血清 PGRN 水平与血清炎症因子呈负相关,随脓毒症的进展而降低。进一步分析原因可知:脂联素是一种脂肪细胞特异性因子,已被阐明可作用于肥胖、糖尿病、炎症、动脉粥样硬化和心血管疾病^[20,21]。该因子可抑制肝脏中葡萄糖的产生,并增强骨骼肌中的脂肪酸氧化,进而在全身能量稳态中共同促进有益的代谢作用。此外,脂联素还通过受体依赖性机制保护细胞免于凋亡,并减少各种细胞类型的炎症^[22]。颗粒体上皮蛋白前体为抑制多功能生长因子被证明与肿瘤发生、神经变性、伤口愈合以及早期胚胎发育有关^[23,24]。PGRN 还可促进 Treg 细胞增殖和 IL-10 分泌,并通过直接调节 TNF 受体和拮抗 TNF 介导的促炎信号通路抑制中性粒细胞脱颗粒,进而在炎症调节中发挥重要作用^[25,26]。因此二者联合检测有利于脓毒症的诊断。本研究进一步结果显示:存活组患儿 PCIS 评分、血清 APN 和 PGRN 水平均显著高于死亡组患儿且脓毒症患儿 PCIS 评分与血清 APN 和 PGRN 水平均呈正相关。PCIS 评分、血清 APN 和 PGRN 水平均是影响脓毒症患儿预后的独立危险因素。这一结果与 Tian G 等人^[27]以及 Torrente C 等人^[28]的报道具有一致性。分析原因可知:脓毒症是一种因感染引起的全身性炎症反应综合征,其本质是因机体致炎因子的大量释放,形成炎症介质的瀑布级联反应,导致广泛的内皮损伤、血流动力学出现紊乱、微循环血栓以及多器官出现衰竭。而血清 APN 可能经以下方式作用于炎症反应:(1)抑制脂多糖与巨噬细胞结合,避免巨噬细胞活化,降低 TNF- α 的产生;(2)可在转录水平影响抑制炎症介质的形成;(3)抑制粘附分子的表达,阻止炎症细胞、内皮细胞的粘附以及抑制血管

内皮细胞的激活。血清 PGRN 通过增加正常细胞增殖与迁移,并阻断 TNF- α 的信号通路,降低促炎细胞因子的产生,控制炎症程度,从而促进炎症反应后的组织修复,发挥积极地保护作用。因此,正如本文结果所呈现,血清 APN 和 PGRN 水平与患儿的脓毒症息息相关^[29,31]。但需指出的是,本研究纳入的脓毒症患儿样本量仅为 90 例,由于样本量较低,其研究结论尚需大样本临床数据验证,后续将对此继续进行深入探究。

综上所述,脓毒症患儿血清 APN、PGRN 均显著降低,其含量与脓毒症疾病严重程度和外周血炎症反应具有相关性,对于脓毒症患儿疾病的预测也具有一定的价值,值得临床参考。

参考文献(References)

- [1] Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376
- [2] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585
- [3] Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4): 629-640
- [4] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, 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
- [5] Leischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562
- [6] Locham S, Naazie I, Canner J, et al. Incidence and risk factors of sepsis in hemodialysis patients in the United States [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 73(3): 1016-1021
- [7] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585
- [8] Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1219
- [9] Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292(13): 1-9
- [10] Liu LJ, Xu M, Zhu J, et al. Adiponectin alleviates liver injury in sepsis rats through AMPK/MTOR pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(20): 10745-10752
- [11] Zhang J, Velmeshev D, Hashimoto K, et al. Neurotoxic microglia promote TDP-43 proteinopathy in progranulin deficiency [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 459-465
- [12] Liu L, Guo H, Song A, et al. Progranulin inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via NF- κ B and MAPK pathways [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 32
- [13] Rao L, Song Z, Yu X, et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis [J]. *Cytokine*, 2020, 128 (2): 155000
- [14] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and

- Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(2): e52-e106
- [15] Bert T, Gebhardt C, Scholz M, et al. Adipocytokines are not associated with gestational diabetes mellitus but with pregnancy status [J]. *Cytokine*, 2020, 131(1): 155088
- [16] Loosen SH, Koch A, Tacke F, et al. The Role of Adipokines as Circulating Biomarkers in Critical Illness and Sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4820
- [17] Karampela I, Christodoulatos GS, Dalamaga M. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Sepsis: Inflammatory and Metabolic Considerations, and the Obesity Paradox [J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(4): 434-457
- [18] 刘坤, 蒋文, 周玉玲, 等. 脓毒症患者血清 TOLL 样受体 4、脂联素与炎症反应和病情严重程度度的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(4): 157-160
- [19] 储珍玉, 侯森, 黄芳, 等. 颗粒体上皮蛋白前体在脓毒血症中的变化及其与疾病严重程度度的关系 [J]. *广东医学*, 2019, 40(20): 2890-2893
- [20] Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2519
- [21] Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1190
- [22] Dąbrowski R, Wdowiak A, Contreras-Aguilar MD, et al. Serum and salivary adiponectin dynamics in septic and non-septic systemic inflammation in a canine model [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2020, 219(2): 109961
- [23] Fang W, Zhou T, Shi H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8+T cell exclusion [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 4
- [24] Huang M, Modeste E, Dammer E, et al. Network analysis of the progranulin-deficient mouse brain proteome reveals pathogenic mechanisms shared in human frontotemporal dementia caused by GRN mutations [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 163
- [25] Chen YQ, Wang CJ, Xie K, et al. Progranulin Improves Acute Lung Injury through Regulating the Differentiation of Regulatory T Cells and Interleukin-10 Immunomodulation to Promote Macrophage Polarization [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 15(1): 970
- [26] Jing C, Zhang X, Song Z, et al. Progranulin Mediates Proinflammatory Responses in Systemic Lupus Erythematosus: Implications for the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1): 33-42
- [27] Tian G, Jin X, Wang Q, et al. Recent advances in the study of progranulin and its role in sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79(1): 106090
- [28] Torrente C, Manzanilla EG, Bosch L, et al. Adiponectin as a sepsis biomarker in dogs: Diagnostic and prognostic value [J]. *Vet Clin Pathol*, 2020, 49(2): 333-344
- [29] Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(3): 257-271
- [30] Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(3): 383-400
- [31] Zhang H, Li Y, van der Poll T. Immune Modulation in Sepsis: Is There a Place for Progranulin?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 194(10): 1179-1180

(上接第 1585 页)

- [25] 孙龙飞, 李俊, 刘青林. 芪明颗粒联合复方血栓通胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(8): 63-66
- [26] 杨义, 张文芳, 李玉婷, 等. 复方血栓通胶囊对高海拔视网膜病变大鼠的保护作用[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(2): 211-216
- [27] 王珏, 杜玮, 李燕. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及对血液流变学的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(8): 1603-1606
- [28] 程娟娟, 袁丽宜, 曾媛媛, 等. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙片治疗早期糖尿病视网膜病变疗效的 Meta 分析及试验序贯分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(5): 75-83
- [29] Gomi F, Toyoda R, Yoon AH, et al. Factors of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Withdrawal in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Implications for Improving Patient Adherence[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3106
- [30] 陈烨, 李薇薇, 于小蕊, 等. 渗出型年龄相关性黄斑变性患者血清新生血管调控细胞因子水平变化及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(6): 568-570
- [31] 方天敏, 关小东, 闫瑞生, 等. 复方血栓通胶囊治疗外伤性前房出血的修复研究[J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(3): 394-395, 401