

• 综述 •

尿脓毒血症病因学及早期诊断研究进展*

杨旭凯¹ 王养民^{1△}

[摘要] 尿脓毒血症病情凶险,进展快,患者死亡率高,早期诊断、早期治疗是决定患者预后的关键因素,目前仍无有效的预防、早期筛查以及预测疾病严重程度的方法。现结合文献复习,将尿脓毒血症病因、常用诊断指标、治疗及蛋白组学在尿脓毒血症的应用做一综述。

[关键词] 尿脓毒血症;病因学;早期诊断指标

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2015.07.025

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A

Progress of the etiology of urosepsis and its early diagnosis

YANG Xukai WANG Yangmin

(Department of Urology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou, 730050, China)

Corresponding author: WANG Yangmin, E-mail: wangymmy@yahoo.com.cn

Abstract Urosepsis is a dangerous disorder with rapid progression and high mortality. Early diagnosis and therapy are the keys to a better prognosis. However, effective prevention, early screening and prediction of disease severity still need studying. In this article we will review the etiology, diagnosis criteria, treatment of urosepsis and proteomics applications in urology combined with related literature.

Key words urosepsis; etiology; early diagnosis criteria

脓毒血症是指由于微生物或其他病原体侵入人体而诱发过度激烈全身炎症反应,并对组织、器官有损伤的病理生理过程和一组临床表现。尿脓毒血症即由于尿路感染引起的脓毒血症^[1]。当尿路感染出现临床感染症状并伴有全身炎症反应征象即可诊断为尿脓毒血症^[2]。尿脓毒血症病情凶险,进展快,死亡率高,高达30%~40%^[3]。其根本发病机制尚未明了,脓毒血症的发病机制需深入研究。目前仍无有效的预防、早期筛查以及预测疾病严重程度的方法。现复习有关文献,将尿脓毒血症病因、研究现状及诊治情况综述如下。

1 流行病学

随着免疫抑制病人增多、侵入性治疗检查的增加、微生物耐药、老年人口的增长和人们对脓毒血症认识与诊断水平的提高,目前脓毒血症的病例呈上升趋势;据国外流行病学调查显示,脓毒血症的病死率已经超过心肌梗死,成为重症监护病房内非心脏病人死亡的主要原因^[1,4]。脓毒血症发生率高,全球每年有超过1 000万严重脓毒血症病例^[5],美国每年有75万例脓毒血症患者,并且这一数字还以每年1.5%~8.0%的速度上升。脓毒血症的病情凶险,病死率高,全球每天约14 000人死

于其并发症,美国每年约21.5万人死于脓毒血症。1997~2008年因脓毒血症住院的患者费用以11.9%速度增长,2008年美国因脓毒血症住院患者花费超过14.6亿美元^[4];在德国,脓毒血症发病率为116/10万^[5,6]。近年来,尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足进步,脓毒血症的病死率仍高达30%~50%。脓毒血症的治疗费用高,医疗资源消耗大,严重影响人类的生活质量,已经对人类健康造成巨大威胁^[1,7]。尿路感染为最常见的感染性疾病,占有感染性疾病的25%~40%^[8,9]。大约50%~60%女性一生中有患尿路感染的经历^[10,11];60岁以上男性6%~15%会有无症状菌尿;糖尿病患者8%~14%会出现菌尿,泌尿系统有引流装置留置的患者均有不同程度的菌尿存在,如长期留置导尿,神经源性膀胱尿潴留患者100%有菌尿存在^[12~14]。研究报道尿路感染患者中约有51.5%会出现发热,其中出现发热患者中31.9%发展成为尿脓毒血症,2%患者出现严重的脓毒血症,0.3%出现感染性休克,1.7%患者出现多脏器功能不全,严重尿脓毒血症死亡率仍高达30%~40%^[15]。

2 尿脓毒血症的常见发病因素

2.1 尿路梗阻

泌尿系结石梗阻、结石治疗的微创方式是导致尿脓毒血症最常见的原因^[16]。研究报道有菌尿患者行输尿管镜检查后出现尿脓毒血症的发生率明

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(编号145RJZA138)

¹ 兰州军区兰州总医院泌尿外科(兰州,730025)

通信作者:王养民, E-mail: wangymmy@yahoo.com.cn

显高于无菌尿患者,为 20% vs 7%^[17]。由于此类患者起病较急,需要紧急处理,但是由于梗阻导致肾盂高压和肾功能的损害,抗菌药物很难到达病灶,病情发展非常快,容易导致尿脓毒血症,严重者可出现休克,危及生命。

2.2 前列腺穿刺活检

研究报道因前列腺穿刺导致尿脓毒血症达 2.2%,曾有研究者报道 447 例前列腺穿刺患者中有 10 例出现菌血症,3 例出现休克,其中 1 例患者死于多脏器功能衰竭^[18]。引起前列腺穿刺感染的细菌多为大肠杆菌。Wagenlehner 等^[19]认为大肠杆菌在正常情况下在肠道或泌尿道上皮是有保护作用,当机体受到外伤或刺激后,大肠杆菌会变为致病菌 48 小时内发病。

2.3 肾移植术后

Abbott 等^[20]于 1994~1997 年对 33 497 例肾移植研究发现由于尿路感染而导致尿脓毒血症患者达 30.6%,肾移植术后有尿脓毒血症患者移植肾平均存活率为 9.03 年,而无尿脓毒血症患者移植肾平均存活率为 15.73 年,可见尿脓毒血症对移植肾影响非常大。Yacoub 等和 Muller 等^[21,22]研究认为泌尿系感染对移植肾长期存活有影响,菌尿是慢性排斥反应的关键因素,早期治疗非常关键,由于尿路感染可导致机体内产生 TNF- α 、IF-10、IF-6 等因子对移植肾产生不良影响。因此,Gołbiewska 等^[23]建议无症状菌尿在移植后 6 个月内要严密监测,应尽早治疗,直到尿培养阴性。

2.4 尿脓毒血症的危险因素

泌尿生殖道解剖异常、高龄、糖尿病患者、肾移植术后患者、艾滋病、使用抗肿瘤药物或免疫抑制剂、泌尿生殖道内有支架管等异物为最常见的危险因素,有人报道 23% 住院患者获得性尿脓毒血症是由于泌尿腔内支撑物引起^[24];老年人更容易患泌尿系感染,50% 老年女性一生中会患有泌尿系感染^[25,26]。

2.5 尿脓毒血症与遗传背景及基因多态性

Langley 等^[27]研究认为尿脓毒血症与遗传背景有关,这就可以解释有些患者尿脓毒血症发病轻,而有些病患者发病重,甚至出现休克、死亡,可能与不同个体的遗传背景有关,需进一步深入研究。临床上常见受到同一致病菌感染的不同个体的临床表现和预后截然不同,提示基因多态性等遗传因素也是影响人体对应激打击易感性与耐受性、临床表现多样性及药物治疗反应差异性的重要因素^[28]。HSP70 的基因型即单核苷酸的多态性可能与一些尿脓毒血症的不良预后有关^[29]。

3 尿脓毒血症的主要致病菌

尿性脓毒症主要致病菌 51.5% 为革兰氏阴性菌,45.6% 为革兰氏阳性菌,厌氧菌占 1.7%,真菌

占 1.2%。最常见的革兰氏阴性菌大肠杆菌和假单胞菌分别占 39.9%、17.6%。葡萄球菌属(甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌占 62.2%)是最常见的革兰氏阳性菌。革兰氏阴性细菌所致尿脓毒血症死亡率较高的为厌氧菌 34.5% 和真菌 31.4%。革兰氏阳性细菌所致尿脓毒血症死亡率最高为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌,占 30.9%^[30]。大肠杆菌可引起泌尿系、呼吸道等部位细菌感染,是临床最常分离的细菌之一。该菌在抗菌药物诱导或在抗菌药物选择压力下易产生 ESBLs(超广谱 B-内酰胺酶),且 ESBLs 可由质粒介导在细菌间传播,导致 ESBLs 菌株快速增长,且呈多重耐药,导致医院感染的暴发流行^[31]。大肠杆菌产生的超广谱 B-内酰胺酶和头孢菌素酶(AmpC)是其对三代头孢菌素、 β -内酰胺抗生素耐药的重要原因^[32]。

4 尿脓毒血症的相关研究

4.1 降钙素原与尿脓毒血症

1993 年外国学者首次报道降钙素原(procalcitonin, PCT)可作为尿脓毒血症的早期诊断指标^[32,33]。PCT 是由 116 个氨基酸组成无激素活性的降钙素前体肽物质,它的生成调节是由于脓毒血症或感染时调控产生,不同于一般激素的调控,PCT 的生理作用目前仍不清楚。PCT 的产生是由于细菌内毒素或细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 刺激下由甲状腺以外的组织大量产生,如肝脏中的巨噬细胞、单核细胞、肺和肠道组织巨噬细胞。有研究认为细菌感染后 4 小时,PCT 在血浆中开始升高,6~8 小时达高峰,24 小时持续保持高水平^[34]。在全身感染的早期(2~3 小时)会升高,并且 PCT 的升高程度与感染的严重程度呈正相关,当使用抗生素后,机体反应良好时,24 小时内 PCT 值会降低一半,而在自身免疫疾病及病毒感染时不会升高,它有较强的敏感性和特异性,敏感性为 95%,特异性为 50%。迄今为止是仅次于 CRP(C-反应蛋白)的早期感染预测敏感指标,在欧洲及全世界大部分地区已应用于临床,美国重症医学监护学会已推荐 PCT 为感染性疾病和肺感染性疾病的检测指标^[35]。目前认为诊断尿脓毒血症的金标准为血培养,但其周期长,不利于早期诊断^[36]。有学者研究认为,如果利用 PCT 作为早期预测指标,40% 血培养就可不做,诊断准确率仍可达到 92%~94%,可以减少临床费用^[37]。有学者还认为 PCT 值可作为患者是否住院的选择指标^[38]。PCT 还可以正确预测菌血症及血液中细菌负荷,当 PCT < 0.25 $\mu\text{g/L}$ 时,可以排除尿脓毒血症,在 PCNL 术后每天检测 PCT 可以了解有无尿脓毒血症发生的可能。但是 PCT 作为感染早期的预测指标仍有较大的局限性,如在有些非感染性疾病中,PCT 也可以升高,如严重创伤、心源性休克等;还

在一些自身免疫性疾病(如川崎病、脉管炎、类瘤综合征)中,PCT 也会升高^[32]。

4.2 C-反应蛋白与尿脓毒血症

C-反应蛋白(CRP)是一种急性时相蛋白,当炎症刺激或组织损伤后由肝脏产生释放。在急性感染时 CRP 有促炎和抗炎作用,CRP 可以识别和阻止的病原体对宿主细胞的损伤,然而,CRP 还可以防止中性粒细胞与内皮细胞的粘附,抑制超氧化物生产^[39]。CRP 是一种非特异性感染指标,在多种感染性疾病中均可升高,其敏感性较高(94%),在临床工作中常作为重症感染的监测指标^[40]。陈南晖等^[41]研究认为 CRP 作为鉴别感染性发热与非感染性发热的界值,灵敏度和特异度分别为 90.3%、60.8%,认为当大于该标准时,应及时使用抗生素。Li 等^[42]研究显示 CRP 截断值为 50.4 mg/L 时,对危重患者发生脓毒症诊断的敏感性、特异性分别为 90%、68%,然而,C-反应蛋白浓度在轻微感染时也可以升高,并不能充分反映感染的严重程度。另外,即使感染已经控制,C-反应蛋白的浓度仍会在几天内持续升高,特异性不高,除细菌感染外,病毒感染、自身免疫性疾病等均可引起 CRP 浓度升高,所以,CRP 及 WBC 等指标并不能独立预测脓毒症的发展^[38]。

4.3 细胞因子与尿脓毒血症

细胞因子是免疫调节剂,几乎所有的有核细胞都可产生。内皮细胞、上皮细胞、特别是人体的巨噬细胞能产生促炎和抗炎细胞因子,既有抗炎症作用,也有促进炎症发展作用^[34],细胞因子在脓毒血症患者血清中水平明显高于非脓毒血症患者。因此,细胞因子被认为是在新生儿和成人脓毒血症的生物标志物^[43]。研究发现因脓毒血症死亡患者血清中细胞因子明显高于幸存者,在新生儿,IL-6 和 IL-8 血浆水平升高可预测脓毒血症的进展,有较高的敏感性和特异性。胡大军等^[44]采用连续血液进化治疗尿脓毒血症所致的多器官功能障碍综合征(MODS),发现连续血液滤过后血浆 TNF- α 、IL-1、IL-8 水平明显降低,认为连续血液滤过能明显改善尿脓毒血症所致 MODS 患者的临床指标,降低患者血清细胞因子水平,可在一定程度上改善尿脓毒血症所 MODS 患者的预后。然而,值得注意的是,在不同程度的大手术、严重创伤、自身免疫性疾病急性加重期、病毒感染后、移植排斥反应等情况下,IL-6 和 IL-8 血浆水平也会升高,因此,细胞因子作为预测脓毒血症的指标的价值有限。如果 IL-6 和 IL-8 联合抗炎因子 IL-10 对脓毒血症的预测准确性可能会高于降钙素源和 C-反应蛋白^[45]。

4.4 CD64 与尿脓毒血症

正常情况下,CD64 在外周血中主要分布于单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞表面,在中性粒

胞表面低水平表达。全身炎症反应过程中,循环中性粒细胞与内皮细胞表达 CD64;脓毒血症患者中性粒细胞 CD64 的表达率高于非脓毒血症^[46],CD64 在中性粒细胞和单核细胞表面的表达被认为是一个非常早期阶段的细菌感染宿主的免疫反应,被认为可以作为 ICU 患者感染更敏感的标记物^[47],并表现出较高的敏感性和特异性(分别为 84.4%和 95.2%)。在细菌感染 4~6 小时,受细菌细胞壁的脂多糖和粒细胞集落刺激因子等刺激,CD64 在中性粒细胞表面大量表达,在新生儿细菌感染时 CD64 的表达显著增高,在全身细菌感染时尤为升高,认为非感染性炎症反应和病毒感染时不会引起 CD64 在中性粒细胞的表达增加,研究发现 CD64 诊断败血症率高于血培养,CD64 检出率可达 86.7%,血培养检测阳性率为 40%^[48]。Gros 等^[49]研究认为 CD64 对于细菌感染患者是一个评价指标,但其敏感性较低,因此,联合其他标志物以提高其诊断敏感性。Gómez-Díaz 等^[50]对 631 例脓毒血症研究发现 CD64 诊断敏感性为 65.8%。

4.5 其他生物标志物

高迁移率族蛋白-1:高迁移率族蛋白(HMGB1)是一个分子量为 30 000 的核蛋白,是一个转录和生长因子,是由巨噬细胞释放,在局部炎症以及致命的全身性炎症反应(例如内毒素血症和败血症)时会明显升高。然而,它的反应比肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素更慢,因为它的延迟动力学在早期诊断和预测脓毒症时的作用受到限制^[38]。Gómez-Díaz 等^[50]对急诊科 631 例根据临床症状等标准拟诊为脓毒血症患者用 HMGB1、CD64 等进行检测,发现 HMGB1、CD64 的敏感性、特异性均较低,不推荐作为脓毒血症的诊断指标。

脂多糖结合蛋白:脂多糖结合蛋白是革兰氏阴性菌细菌感染后急性反应复合物,脂多糖结合蛋白和 CD14 结合后通过活化蛋白激酶和核因子 kB 引起细胞信号转导。脂多糖结合蛋白在炎症急性反应期明显升高,一些研究者认为脂多糖结合蛋白可作为感染严重程度及预后的分子标记物^[48]。而近期研究认为血浆脂多糖结合蛋白浓度不能区分是否为革兰氏阳性菌感染还是革兰氏阴性菌感染,并不能反映脓毒血症的严重程度^[51]。How 等^[52]认为革兰氏阴性杆菌细菌脂多糖是尿脓毒血症发生的激发剂,可以作为尿脓毒血症病情严重程度的分子标记物。

5 尿脓毒血症的治疗

尿脓毒血症是指由泌尿生殖道感染引起的脓毒血症,目前重症脓毒血症死亡率仍可高达 30%~40%。尿脓毒症主要是由于上尿路梗阻,其中泌尿系结石为最常见原因。尿脓毒血症的病理生理特点是一个广义的感染与免疫失调,外源微生物和

主动或被动的内生因素的启动和伴随免疫失调。尿脓毒血症需要尽早诊断、诊断后第一个小时治疗非常关键,以防止细胞和组织早期损伤^[53]。为此,需采取一系列合理处置措施,旨在实现病灶的早期控制。尿脓毒血症的基本治疗主要包括四个方面:①早期诊断;②早期目标导向治疗,根据药物动力学采取最佳抗菌药物;③在控制感染同时及时解除在尿路梗阻;④脓毒症的特殊治疗,早期足够的组织氧合,提供稳定的呼吸循环功能,快速识别、控制尿路感染病灶是尿脓毒血症治疗成功的关键步骤,还应早期启动监护病房,早期多学科会诊^[54]。刘凌琪等^[55]认为一旦诊断为尿脓毒血症,立即给予吸氧和心电监护,急查肝肾功能和电解质及动脉血气分析,同时留取尿标本送培养,早期进行液体复苏和支持治疗,补充液体量每天达 2 000~3 000 ml,其中晶体与胶体比例约为 2:1,同时监测中心静脉压和尿量,尽量使中心静脉压维持在 8~12 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)。李为兵^[56]建议对脓毒血症的治疗应把握以下几个关键点:①早期诊断后在没有药敏结果时应用广谱抗生素治疗,保证血、尿中抗生素有效浓度以控制感染,必要时推荐早期使用亚胺培南西司他丁钠;②保证充足的循环血量,保证重要器官的氧合作用;③用呼吸机辅助正压呼吸,维持正常血氧饱和度;④全身支持治疗预防多脏器衰竭和应激性溃疡等;⑤防治真菌等二重感染;⑥强调多学科协作,如果有条件还应监测一个重要指标,降钙素原与全身感染呈显著正相关,是脓毒血症诊断和预后的金标准,建议每 6 小时监测一次。

6 蛋白组学在尿性脓毒症中的应用

蛋白组(proteome)最早是由澳大利亚科学家 Wilkins 等于 1994 年提出,其含义是指某一特定细胞或生物体中由基因组表达的全部蛋白质群体,包括所有的蛋白质异构体、蛋白质复合体和被修饰的蛋白质。蛋白组学(proteomics)是大规模、高通量系统化研究某一类型细胞、组织、体液中的所有蛋白质组成及其功能的学科,它不仅要确定蛋白质的种类、数量、结构定位和相互作用,而且要分析这些蛋白质在细胞生理、病理状态中的具体功能。它主要包括三个方面的研究:一是机体中所有蛋白质的鉴定;二是蛋白质间的相互作用;三是各种特定情况下(如肿瘤、中毒、用药、感染等)蛋白质组表达模式的差异。蛋白组学是近年来发展起来的新型生物检测分析技术,通过全面分析蛋白质在体内的变化,了解疾病状态下蛋白质的表达谱,可发现与疾病相关的一种蛋白质或生物标志物或一组蛋白质^[57]。脓毒血症可以造成基因表达的改变,基因表达的变化可以通过蛋白质表现出来。Paiva 等^[58]利用蛋白质组学技术来识别和分析血清差异蛋白

可以反映在脓毒血症不同阶段(败血症,严重败血症和感染性休克)。尿脓毒症是由感染引起的全身炎症状态,会导致严重败血症和感染性休克。具有高灵敏度和特异性的生物标记物可能有助于对尿脓毒血症的早期诊断,通过研发新的分子标记物早期诊断可以改善患者的预后。基于质谱的蛋白质组学研究为鉴定这样的分子标记物提供强大工具^[59]。利用此方法,已发现并揭示了一些疾病的相关蛋白作为新的特异性生物标志物在发病机制中起的作用。血清中含有大量蛋白质,含大量的蛋白质或多肽可作为疾病标志物,为临床疾病的诊断和治疗提供重要的参考价值。Cao 等^[1]综述应用蛋白组学技术中的质谱技术对成人和儿童脓毒血症血清蛋白差异进行研究,发现蛋白组学筛选出蛋白标记物在脓毒血症的诊断治疗方面具有重要意义;Cao 等^[60]应用蛋白组学技术对不同年龄段脓毒血症血清蛋白进行筛选,发现 772 种蛋白中有 58 种蛋白出现与年龄相关的差异,能很好地解释不同年龄段血清蛋白差异是造成脓毒血症不同预后的原因;Su 等^[61]对 15 例脓毒血症和 15 例炎症反应综合症患者的尿液蛋白组学进行研究,发现 130 种蛋白中有 34 种蛋白出现明显差异,进一步筛选出 5 种蛋白与脓毒血症有关,研究认为尿蛋白组学研究是一种无创、合理的研究方法,同时尿中的差异蛋白的表达可以尽早发现脓毒血症的进展及预后,对脓毒血症的诊断治疗具有非常重要的价值。

综上所述,尿脓毒血症发病率高,临床表现不典型,病情凶险,进展快,死亡率高。目前诊断、监测常用指标有白细胞计数、中性粒细胞比例、血小板、PCT(降钙素原)、CRP(C-反应蛋白)和 CD64 等,其值高低对脓毒血症的诊断无指导性作用。因此,寻找能早期筛查该疾病并预测其严重程度的方法应该是我们临床工作者研究的重点和热点。近年来,蛋白组学技术的飞速发展探索尿脓毒血症早期诊断的生物标志物提供了新的技术平台。

[参考文献]

- 1 Cao Z, Robinson R A. The role of proteomics in understanding biological mechanisms of sepsis[J]. Proteomics Clin Appl, 2014, 8(1-2): 35-52.
- 2 孙颖浩,那彦群,叶章群,等主编. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:428.
- 3 Reinhart K, Bauer M, Riedemann N C, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 609-634.
- 4 Goller C C, Arshad M, Noah J W, et al. Lifting the mask: identification of new small molecule inhibitors of uropathogenic Escherichia coli group 2 capsule biogenesis[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e96054.

- 5 Su L, Cao L, Zhou R, et al. Identification of novel biomarkers for sepsis prognosis via urinary proteomic analysis using iTRAQ labeling and 2D-LC-MS/MS[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54237.
- 6 Marx G, Reinhart K. Urosepsis: from the intensive care viewpoint. Int[J]. *J Antimicrob Agents*, 2008, 31 Suppl 1: S79-84.
- 7 Degoricija V, Sharma M, Legac A, et al. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital; impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy[J]. *Croat Med J*, 2006, 47(3): 385-397.
- 8 Book M, Lehmann L E, Schewe J C, et al. Urosepsis. Current therapy and diagnosis[J]. *Urologe A*, 2005, 44(4): 413-422.
- 9 Wagenlehner F M, Weidner W, Naber K G, et al. Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(4): 291-305.
- 10 Burekovic A, Dizdarevic-Bostandzic A, Godinjak A, et al. Poorly regulated blood glucose in diabetic patients--predictor of acute infections[J]. *Med Arh*, 2014, 68(3): 163-166.
- 11 Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2013, 13(3): 359-367.
- 12 Foxman B, Barlow R, Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs [J]. *Ann Epidemiol*, 2000, 10: 509-515.
- 13 Filiatrault L, McKay R M, Patrick D M, et al. Antibiotic resistance in isolates recovered from women with community-acquired urinary tract infections presenting to a tertiary care emergency department[J]. *CJEM*, 2012, 14(5): 295-305.
- 14 Kalra O P, Raizada A. Approach to a patient with urosepsis[J]. *J Glob Infect Dis*, 2009, 1(1): 57-63.
- 15 Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107181.
- 16 Wagenlehner F M, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis [J]. *Int J Urol*, 2013, 20(10): 963-970.
- 17 Youssef R F, Neisius A, Goldsmith Z G, et al. Clinical outcomes after ureteroscopic lithotripsy in patients who initially presented with urosepsis: matched pair comparison with elective ureteroscopy[J]. *J Endourol*, 2014, 28(12): 1439-1443.
- 18 Carmignani L, Picozzi S, Spinelli M, et al. Bacterial sepsis following prostatic biopsy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(4): 1055-1063.
- 19 Wagenlehner F M, Pilatz A, Waliszewski P, et al. Infection and sepsis prevention in prostate biopsy [J]. *Urologe A*, 2013, 52(10): 1459-1468; quiz 1467-1468.
- 20 Abbott K C, Oliver J D, Hypolite I, et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the united states[J]. *Am J Nephrol*, 2001, 21: 120-127.
- 21 Yacoub R, Akl N K. Urinary Tract Infections and Asymptomatic Bacteriuria in Renal Transplant Recipients [J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3(4): 383-389.
- 22 Muller V, Becker G, Delfs M, et al. Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man[J]? *J Urol*, 1998, 159: 1826-1829.
- 23 Gołębiewska J E, Debska-Slizień A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation-one centre's experience and a review of the literature [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(11): 1263-1270.
- 24 Nabbout P, Slobodov G, Mellis A M, et al. Percutaneous nephrolithotomy in spinal cord neuropathy patients: a single institution experience[J]. *J Endourol*, 2012, 26(12): 1610-1613.
- 25 Lipsky B A. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Ann Intern Med*, 1989, 110: 138-150.
- 26 Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A review[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2013, 13(3): 359-367.
- 27 Langley R J, Tsalik E L, Velkinburgh J C, et al. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(195): 195ra95.
- 28 Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility[J]. *Nat Rev Urol*, 2011, 8(8): 449-468.
- 29 Ramakrishna K, Pugazhendhi S, Kabeerdoss J, et al. Association between heat shock protein 70 gene polymorphisms and clinical outcomes in intensive care unit patients with sepsis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(4): 205-211.
- 30 Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, et al. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States; 1999-2008[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(1): 65-77.
- 31 胡云建,俞云松,张秀珍,等. 产超广谱 β -内酰胺酶细菌的分子流行病学研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14(3): 241-244.
- 32 Park I H, Lee S H, Yu S T, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(10): 451-456.
- 33 Nargis W, Ibrahim M, Ahamed B U. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4(3): 195-199.
- 34 Bouchon A, Facchetti F, Weigand M A, et al. TREM-

- 1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1103—1107.
- 35 Reinhart K, Bauer M, Riedemann N C, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4): 609—634.
- 36 王宝海, 侯海峰, 刘川, 等. 血清降钙素原在诊断尿脓毒血症中的意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(6): 812—815.
- 37 龚宾宾, 郝宗耀, 施浩强, 等. 血清内毒素检测在经皮肾镜碎石术后感染诊断中的临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(9): 800—801.
- 38 Sugimoto K, Adomi S, Koike H, et al. Procalcitonin as an indicator of urosepsis[J]. *Res Rep Urol*, 2013, 5: 77—80.
- 39 Nargis W, Ibrahim M, Ahamed B U, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2014, 4(3): 195—199.
- 40 Malkova O G, Leiderman I N, Levit A L, et al. Changes in lipid and carbohydrate metabolism in patients with severe sepsis of different etiology[J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2014, (2): 15—21.
- 41 陈南晖, 张仕萍, 彭红. C-反应蛋白对感染性和非感染性发热鉴别价值[J]. *重庆医科大学学报*, 2010(11): 1722—1724.
- 42 Li H X, Liu Z M, Zhao S J, et al. Measuring both procalcitonin and C-reactive protein for a diagnosis of sepsis in critically ill patient[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(4): 1050—1059.
- 43 Sherwin C, Broadbent R, Young S, et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(10): 629—636.
- 44 胡大军, 柳永兵. 连续性血液净化治疗尿脓毒血症导致多器官功能障碍综合征 12 例临床分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(4): 373—375.
- 45 Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis[J]. *Cytokine*, 2012, 57: 332—336.
- 46 Qureshi S S, Lewis S M, Gant V A, et al. Increased distribution and expression of CD64 on blood polymorphonuclear cells from patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2): 258—265.
- 47 Gros A, Roussel M, Sauvadet E, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 445—452.
- 48 Gaini S, Koldkjaer O G, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study[J]. *Crit Care*, 2006, 10(2): R53.
- 49 Gros A, Roussel M, Sauvadet E. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 445—452.
- 50 Gámez-Díaz L Y, Enriquez L E, Matute J D. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2011, 18(8): 807—815.
- 51 Sakr Y, Burgett U, Nacul F E, et al. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis[J]? *Crit Care Med*, 2008, 36: 2014—2022.
- 52 How C K, Hou S K, Shih H C, et al. Expression profile of MicroRNAs in gram-negative bacterial sepsis[J]. *Shock*, 2015, 43(2): 121—127.
- 53 Wagenlehner F M, Lichtenstern C, Weigand M A, et al. Urosepsis and treatment[J]. *Urologe A*, 2010, 49(5): 618—622.
- 54 Wagenlehner F M, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis[J]. *Int J Urol*, 2013, 20(10): 963—970.
- 55 刘凌琪, 杨嗣星, 吴天鹏. 孤立肾结石患者电子输尿管软镜激光碎石术后出现尿脓毒血症的诊治分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2013, 28(12): 897—902.
- 56 李为兵. 经皮肾镜碎石取石术并发症及其预防[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(1): 32—33.
- 57 Su L, Cao L, Zhou R, et al. Identification of novel biomarkers for sepsis prognosis via urinary proteomic analysis using iTRAQ labeling and 2D-LC-MS/MS[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54237.
- 58 Paiva R A, David C M, Domont G B. Proteomics in sepsis: a pilot study[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2010, 22(4): 403—412.
- 59 Cao Z, Robinson R A. The role of proteomics in understanding biological mechanisms of sepsis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(1-2): 35—52.
- 60 Cao Z, Yende S, Kellum J A, et al. Proteomics reveals age-related differences in the host immune response to sepsis[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(2): 422—432.
- 61 Su L, Zhou R, Liu C, et al. Urinary proteomics analysis for sepsis biomarkers with iTRAQ labeling and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(3): 940—945.