

# 降钙素原、超敏 C 反应蛋白、胰石蛋白联合检测对 脓毒症患儿预后的预测价值\*

霍俊明<sup>1</sup>, 霍锐<sup>2</sup>, 胡玲<sup>3</sup>, 卢思为<sup>1△</sup>, 祖建<sup>2</sup>

1. 重庆医科大学附属儿童医院 重症医学科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室,  
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室(重庆 400014);  
2. 重庆市中医院 重症医学科(重庆 402760); 3. 重庆市九龙坡区人民医院 儿科(重庆 401326)

**【摘要】 目的** 探讨降钙素原(procalcitonin,PCT)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、胰石蛋白(pancreatic stone protein,PSP)对评估脓毒症患儿预后的价值。**方法** 收集我院 ICU 收住的确诊为脓毒症的患儿 106 例,平均(4.4±1.6)岁。记录患儿一般情况及小儿危重病例评分(PCIS)。入院后第 1 天抽取静脉血,检测所有患者血清中 PCT、hs-CRP、PSP 的表达情况。随访 28 d,记录患儿生存情况。Pearson 相关分析检验 PCT、hs-CRP、PSP 与 PCIS 的相关性;多因素 logistic 回归分析 PCT、hs-CRP、PSP 以及其他危险因素与脓毒症患儿预后生存(28 d 死亡与否)的相关性。ROC 曲线分析比较 PCT、hs-CRP、PSP 单独或联合检测在脓毒症患儿预后评估中的价值。**结果** 随访 28 d,34 例患儿死亡,占整体的 32.08%。相比于生存组,死亡组 PCIS 评分降低( $P<0.001$ );同时,死亡组患者血清中 PCT、hs-CRP、PSP 表达升高( $P<0.001$ )。Pearson 相关分析显示 PCT 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.437\ 2,P<0.001$ );hs-CRP 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.649\ 7,P<0.001$ );PSP 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.645\ 3,P<0.001$ )。多因素 logistic 回归结果显示,高水平 PCT[标准偏回归系数( $B'$ )=0.481, $P=0.000$ ]、hs-CRP ( $B'=0.392,P=0.014$ )、PSP( $B'=0.314,P=0.041$ ),都是脓毒症患儿 28 d 死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示 PCT、hs-CRP 以及 PSP 曲线下面积(AUC)分别为 0.86[95%可信区间(CI),0.78~0.92]、0.70(95%CI,0.61~0.79)以及 0.69(95%CI,0.60~0.78)。PCT、hs-CRP 和 PSP 三者联合( $0.481\times PCT+0.392\times hs-CRP+0.314\times PSP$ )检测的 AUC 值[0.92(95%CI,0.85~0.96)]优于单一检测 PCT、hs-CRP 或 PSP( $P<0.001$ );联合检测值<122.3 时脓毒血症患儿预后好(28 d 生存),≥122.3 时预后差(28 d 死亡)。**结论** 血清 PCT、hs-CRP、PSP 均与 PCIS 呈负相关,且这 3 个血清学指标联合检测在评估脓毒症患儿预后时具有良好的预测价值。

**【关键词】** 脓毒症 降钙素原 超敏 C 反应蛋白 胰石蛋白

**Value of Procalcitonin, High Sensitivity C-reactive Protein and Pancreatic Stone Protein in Predicting Prognosis of Children with Sepsis** HUO Jun-ming<sup>1</sup>, HUO Rui<sup>2</sup>, HU Ling<sup>3</sup>, LU Si-wei<sup>1△</sup>, ZU Jian<sup>2</sup>. 1. Department of ICU, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. Department of Intensive Care Medicine, Chinese Medicine Hospital of Chongqing, Chongqing 402760, China; 3. Department of Pediatrics, Chongqing Municipality Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 401326, China

△ Corresponding author, E-mail: 645810165@qq.com

**【Abstract】 Objective** To determine the value of procalcitonin (PCT), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and pancreatic stone protein(PSP) in predicting the prognosis of children with sepsis. **Methods** A total of 106 hospitalized children [(4.4±1.6) year-old] with sepsis were enrolled in this study. The expressions of PTC, hs-CRP and PSP in the serum samples of the children were detected on the first day of admission to hospital. Pearson correlation analyses were performed to test the correlations between pediatric critical illness score (PCIS) and PTC, hs-CRP and PSP. Logistic regression models were established to determine factors predicting death of children. The value of PTC, hs-CRP and PSP in predicting the prognosis of children with sepsis was determined using ROC curves. **Results** About 32% children (34 cases) died. Higher expressions of PTC, hs-CRP and PSP were found in those who died ( $P<0.001$ ). Serum PTC, hs-CRP and PSP were negatively correlated with PCIS ( $P<0.001$ ). The multivariate logistic regression showed that PTC, hs-CRP and PSP were independent predictors

\* 重庆市卫计委中医药科技项目(No. ZY201402043)资助

△ 通信作者, E-mail: 645810165@qq.com

of death in patients with sepsis ( $P<0.001$ ). PTC, hs-CRP and PSP had an area under the curve (AUC) value of 0.86〔95% confidence interval (CI), 0.78-0.92〕, 0.70 (95% CI, 0.61-0.79) and 0.69 (95% CI, 0.60-0.78), respectively. The AUC value increased ( $P<0.001$ ) to 0.92 (95% CI, 0.85-0.96) when the three indicators were combined ( $0.481 \times \text{PCT} + 0.392 \times \text{hs-CRP} + 0.314 \times \text{PSP}$ ), with a value of less than 122.3 indicating good prognosis in 28 d. **Conclusion** Serum PTC, hs-CRP and PSP can predict prognosis of children with sepsis.

**【Key words】** Sepsis    Procalcitonin    High sensitivity C-reactive protein    Pancreatic stone protein

脓毒血症是目前 ICU 儿科患者死亡的主要原因。脓毒血症可由多种致病原引起,严重者可发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)。国外有研究显示,本病的高病死率不但与病情的严重程度相关,而且与能否早期进行诊断及预后判断密切相关<sup>[1-2]</sup>。寻找早期判断预后的指标,将能有效控制脓毒症的发展,阻止 MODS 或者 MOF 的发生,从而降低脓毒症患儿的死亡率。目前国外一般采用第二代小儿死亡指数评分(pediatric index of mortality, PIM-2)或者小儿死亡危险评分(pediatric risk of mortality score, PRISM),国内常采用小儿危重病例评分(pediatric critical illness score, PCIS)来评估脓毒症患儿的预后,但是其准确性还有待提高<sup>[3]</sup>。一些非特异性的炎症指标如血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、胰石蛋白(pancreatic stone protein, PSP)等已在过去的研究被发现对成人脓毒症患者预后的评估具有一定的价值<sup>[1,4-6]</sup>,但是这些炎症指标在儿童脓毒症患者预后判断中的价值尚不完全明确。本研究拟通过前瞻性临床分析,探讨血清 PCT、hs-CRP 和 PSP 对脓毒症患儿预后评估的价值。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

收集 2014 年 3 月至 2015 年 10 月我院 ICU 收住的确诊为脓毒症的患儿 106 例,平均(4.4±1.6)岁,其中男孩 47 例,女孩 59 例。随访 28 d,终点事件为任何原因引起的死亡。本研究中患儿监护人均签署知情同意书,并由重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审核通过。

1.2 病史采集

患儿年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(BMI)、血压、手术史记录都由 ICU 专科医师完成。PCIS 分别由 ICU 两名专科医师在患儿入院当天评估,取两者平均值,如两人差异大于 5 分,再请另一

位副高以上 ICU 医生评估。

1.3 血清采集和化验

所有患者入院后第 1 天即抽取静脉血 5 mL,低温离心(3 000 r/min)10 min 取上清液,冻存于-80℃冰箱。血清 PCT 和 hs-CRP 质量浓度在检验科用微粒子酶免疫分析法检测。PSP 质量浓度用免疫比浊法测定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS、MedCalc 和 GraphPad Prism 软件进行统计学分析。计数资料用频数表示,组间比较采用卡方检验。中位数比较用 Mann-Whitney-Wilcoxon test。两组均数间比较用 *t* 检验。血清指标(PCT、hs-CRP、PSP)与 PCIS 进行 Pearson 相关分析。多因素 logistic 回归预测脓毒症患儿 28 d 死亡的危险因素(各因素赋值见表 1)。ROC 曲线分析比较 PCT、hs-CRP、PSP 在脓毒症患儿预后评估中的价值,以约登指数最大取诊断点。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 多因素 logistic 回归各因素赋值说明  
Table 1 Values assigned to variables for logistic analyses of each factor

| Variable                   | Value                          |
|----------------------------|--------------------------------|
| Y (prognosis)              | 0, survival; 1, death          |
| X <sub>1</sub> (age)       | 1, <4.4 yr.; 2, ≥4.4 yr.       |
| X <sub>2</sub> (body mass) | 1, <15 kg; 2, ≥15 kg           |
| X <sub>3</sub> (sex)       | 0, male; 1, female             |
| X <sub>4</sub> (PCT)       | 1, <48 ng/mL; 2, ≥48 ng/mL     |
| X <sub>5</sub> (hs-CRP)    | 1, <58.6 mg/mL; 2, ≥58.6 mg/mL |
| X <sub>6</sub> (PSP)       | 1, <289 ng/mL; 2, ≥289 ng/mL   |

2 结果

2.1 脓毒症患儿一般情况

随访 28 d,34 例(32.08%)患儿死亡。死亡组与生存组患儿之间年龄、性别、体质量差异没有统计学意义。死亡组患儿 PCIS 评分低于生存组( $P<0.001$ )。死亡组患儿血清中 PCT、hs-CRP 以及 PSP 水平高于生存组( $P<0.001$ ),见表 2。

2.2 血清指标与 PCIS 的相关性分析

PCT 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.4372, P<0.001$ );hs-CRP 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.6497,$

$P<0.001$ );PCT 与 PCIS 呈负相关( $r=-0.645\ 3$ ,  $P<0.001$ )。见图 1。

表 2 脓毒症患儿一般情况

| Table 2 Baseline characteristics of children with sepsis |                |                 |                |        |
|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------|----------------|--------|
| Characteristic                                           | Total (n=106)  | Survival (n=72) | Death (n=34)   | P      |
| Age/yr. , median (range)                                 | 4.4 (1.5-12.9) | 4.5 (1.5-12.4)  | 4.1 (1.7-12.9) | 0.133  |
| Female/case (%)                                          | 59 (55.7)      | 45 (76.3)       | 14 (23.7)      | 0.39   |
| Body mass/kg                                             | 15.0±2.7       | 16.6±3.1        | 14.2±1.9       | 0.089  |
| PCIS                                                     | 64.1±11.5      | 66.9±9.7        | 56.5±11.8      | <0.001 |
| PCT/(ng/mL)                                              | 51.8±19.0      | 44.5±13.0       | 67.2±20.6      | <0.001 |
| hs-CRP/(mg/mL)                                           | 68.9±19.6      | 64.2±16.9       | 78.8±21.4      | <0.001 |
| PSP/(ng/mL)                                              | 258.1±107.3    | 230.9±76.8      | 315.7±137.6    | <0.001 |

PCIS: Pediatric critical illness score; PCT: Procalcitonin; hs-CRP: High-sensitivity c-reactive protein; PSP: Pancreatic stone protein

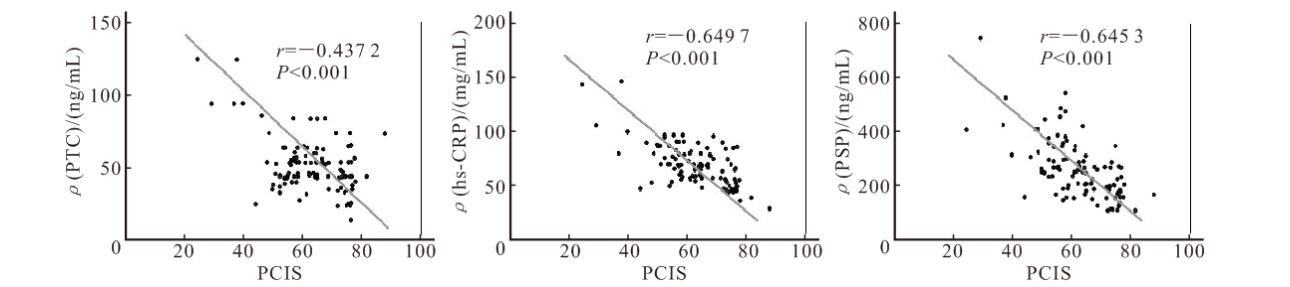


图 1 血清 PCT、hs-CRP 和 PSP 与水平 PCIS 的 Pearson 相关分析

Fig 1 Correlations between PCIS and serum PCT, hs-CRP and PSP

2.3 脓毒症患儿 28 d 死亡的危险因素分析

见表 3。多因素 logistic 回归结果显示标准偏回归方程为  $Y=0.481\times X_4+0.392\times X_5+0.314\times X_6$ ,高水平 PCT、hs-CRP、PSP 是影响脓毒症患儿

28 d 死亡的危险因素。

2.4 PCT、hs-CRP 和 PSP 在预测脓毒症患儿 28 d 死亡中的 ROC 曲线分析

PCT、hs-CRP 和 PSP 的 ROC 曲线(表 4,图 2)

表 3 多因素 logistic 回归分析脓毒症患儿 28 d 死亡的危险因素

| Table 3 Multivariate logistic regression analysis on factors associated with death in children with sepsis |       |      |       |       |       |      |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|------|------------|
| Variable                                                                                                   | B'    | B    | SE    | Wald  | P     | OR   | 95%CI      |
| X <sub>1</sub> (2)                                                                                         | 0.603 | 0.43 | 0.270 | 3.55  | 0.141 | 1.11 | 0.59-1.92  |
| X <sub>2</sub> (2)                                                                                         | 0.678 | 1.22 | 0.610 | 6.24  | 0.120 | 1.02 | 0.98-1.17  |
| X <sub>3</sub> (1)                                                                                         | 0.641 | 1.02 | 0.500 | 1.45  | 0.504 | 1.01 | 0.94-1.22  |
| X <sub>4</sub> (2)                                                                                         | 0.481 | 0.13 | 0.029 | 17.25 | 0.000 | 1.73 | 1.12-2.53  |
| X <sub>5</sub> (2)                                                                                         | 0.392 | 0.05 | 0.021 | 6.01  | 0.014 | 1.78 | 1.21-1.94  |
| X <sub>6</sub> (2)                                                                                         | 0.314 | 0.01 | 0.003 | 4.19  | 0.041 | 2.44 | 1.41- 5.27 |

B': Standard partial regression coefficient; B: Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence internal

表 4 PCT、hs-CRP 和 PSP 在预测脓毒症患儿 28 d 死亡中的 ROC 曲线分析

| Table 4 AUC of serum PTC, hs-CRP and PSP for predicting death in children with sepsis |      |           |        |              |            |             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|--------|--------------|------------|-------------|-------------|
| Index                                                                                 | AUC  | 95%CI     | P      | Youden index | Cut-off    | Sensitivity | Specificity |
| PCT                                                                                   | 0.86 | 0.78-0.92 | <0.001 | 0.66         | 48 ng/mL   | 94.1%       | 72.2%       |
| hs-CRP                                                                                | 0.70 | 0.61-0.79 | <0.001 | 0.37         | 58.6 mg/mL | 88.2%       | 48.6%       |
| PSP                                                                                   | 0.69 | 0.60-0.78 | <0.001 | 0.36         | 289 ng/mL  | 52.9%       | 83.3%       |
| A                                                                                     | 0.92 | 0.85-0.96 | <0.001 | 0.70         | 122.3      | 88.6%       | 81.9%       |

A indicates  $0.481\times PCT+0.392\times hs-CRP+0.314\times PSP$

分析结果显示,PCT、hs-CRP 以及 PSP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.86(95%CI,0.78~0.92)、0.70(95%CI,0.61~0.79)以及 0.69(95%CI,0.60~

0.78)。PCT 在预测脓毒症患儿 28 d 死亡时优于 hs-CRP 和 PSP( $P<0.001$ )。

将多元 logistic 回归的标准偏回归方程中得到

的  $0.481 \times \text{PCT} + 0.392 \times \text{hs-CRP} + 0.314 \times \text{PSP}$  当作一个综合指标处理, 设为 A, 表示不同权重的 3 个指标(PCT、hs-CRP 和 PSP)的联合检测。AUC 比较发现, PCT、hs-CRP 和 PSP 联合检测优于单一检测 PCT、hs-CRP 或 PSP ( $P < 0.001$ )。A 值  $< 122.3$  时, 表示脓毒症患儿预后好(28 d 生存),  $\geq 122.3$  时, 表示预后差(28 d 死亡)。

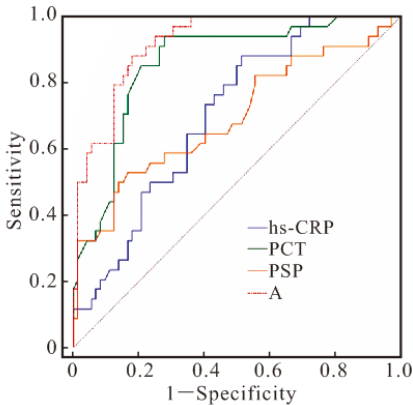


图 2 PCT、hs-CRP 和 PSP 单独或三者联合检测在预测脓毒症患儿 28 d 死亡中的 ROC 曲线分析

Fig 2 ROC curves of serum PCT, hs-CRP and PSP for predicting death in children with sepsis

### 3 讨论

脓毒症是 PICU 常见的重症, 可以发展为严重脓毒症或者脓毒性休克, 导致 MODS 或者 MOF, 甚至死亡。近年来研究发现脓毒症所引发的脏器损害并不是由细菌或者其他感染性微生物直接引起, 主要是由于体内的非特异性炎症反应系统紊乱, 炎症因子表达失常, 进而损伤全身各脏器<sup>[7]</sup>。

PCT 是降钙素的无激素活性的前肽类物质, 机体正常情况下极少释放入血液循环。PCT 在脓症患者诊断和预后评估中的价值已被许多研究证实<sup>[8]</sup>。早期在动物实验中, STEINWALD 等<sup>[9]</sup>在对仓鼠细菌性腹膜炎的研究中发现, 血浆 PCT 是仓鼠腹部脓毒症的早期血清标志物, 与仓鼠 72 h 死亡率密切相关, 并与血清钙水平呈负相关。MIGLIETTA 等<sup>[10]</sup>发现在人体脓毒症初期, 血浆 PCT 即迅速升高, 之后一直保持在较高水平, 在使用抗生素有效治疗后可迅速下降。NAKAMURA 等<sup>[11]</sup>通过随访 393 例成人脓症患者, 发现血清 PCT 是判断感染轻重程度较好的指标, 对评估患者预后也有一定预测意义。同样, ZUREK 等<sup>[12]</sup>发现在脓毒症患儿中, PCT 水平也升高, 并且 PCT 水平

越高, 感染越重, 预后越差。与上述研究结果相符, 本研究结果显示, PCT 在死亡组脓毒症患儿血清中表达增加, 并且其表达与 PCIS 评分呈负相关, 提示 PCT 与脓毒症患儿的危重程度相关。ROC 曲线表明 PCT 在脓毒症患儿 28 d 死亡评估中具有良好的应用价值。

hs-CRP 是一种重要的炎症标志物, 正常情况下仅少量存在于人体体液中。目前 hs-CRP 主要作为心血管疾病危险因素, 但也有研究<sup>[5]</sup>发现血浆 hs-CRP 水平与脓毒症严重程度相关。PSP 是再生基因编码, 主要由胰腺腺泡细胞合成和分泌, 近年来, PSP 在脓毒症中的应用前景受到不少国外研究者的重视<sup>[4]</sup>。PALMIERE 等<sup>[13]</sup>对脓毒症及非脓毒症死亡患者研究发现, PSP 与 PCT 呈正相关, 脓毒症患者 PSP 水平高于非脓毒症患者。国内彭红艳等<sup>[14]</sup>的研究结果显示脓毒症患儿血浆 PSP 水平与 WBC 计数及血清 PCT 水平呈正相关, 并发现血浆 PSP 水平的高低与患儿感染程度密切相关, PSP 水平的动态监测有利于判断脓毒症患儿病情及评估脓毒症患儿死亡风险。本研究中, 死亡组脓毒症患儿血浆中 hs-CRP 和 PSP 水平均升高, 并且都与 PCIS 呈负相关。多因素 logistic 回归分析结果显示 hs-CRP 和 PSP 都是脓毒症患儿死亡的独立危险因素。其对脓毒症患儿 28 d 死亡评估的 AUC 虽然小于 PCT, 但也具有一定的临床应用价值。

由于脓毒症患儿病因的多样性以及感染程度的不同, 临床上尚未发现一种理想的检测标志物可以用来准确评估脓毒症患儿的死亡风险<sup>[2,15]</sup>。目前学界主流观点都认为通过检测多个指标, 再用统计学方法整合其评估效应, 可以有效的提高对脓毒症患者死亡风险评估的敏感性和特异性<sup>[1,15]</sup>。在本研究中, 使用单一 PCT、hs-CRP 或者 PSP 检测的 AUC 均小于三者的联合检测。随着现在检测技术和设备的提升, 在少量的血清样本中快速、灵敏的对多种炎症因子同时进行检测已成为可能。PCT、hs-CRP、PSP 联合检测可以大大提高对脓毒症患儿预后评估的敏感性和特异性, 是理想的血清标志物。

本研究也存在一定的局限性, 首先, 只入组了 106 例患者, 样本量较小; 其次, 只检测了患者入院时的 PCT、hs-CRP、PSP 水平, 无法反映其时间变化趋势; 最后, 本研究用 PCIS 评分来表示患儿入院时的严重程度, 没有对患儿病因、死亡原因做进一步的统计分析。我们将在下一步研究中继续扩大样本量, 并进行指标的动态监测, 验证和修正统计学模型

参数,使其更贴近临床实际。

## 参 考 文 献

- [1] BRIASSOULIS G, GALANI A. Prognostic markers of pediatric meningococcal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014,12(9):1017-1020.
  - [2] KYR M, FEDORA M, ELBL L, *et al*. Modeling effect of the septic condition and trauma on C-reactive protein levels in children with sepsis; a retrospective study. *Crit Care*, 2007,11(3):70-77.
  - [3] 卢秀兰,仇君,祝益民,等. 儿童死亡风险评分和小儿死亡指数评分在危重患儿病情评价中的效能. *中华儿科杂志*, 2015,53(5):370-374.
  - [4] JIRI Z, KYR M, VAVRINA M, *et al*. Pancreatic stone protein—a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in children sepsis. *Cytokine*, 2014,66(2):106-111.
  - [5] JINCHARADZE N, ABELASHVILI D, MCHEDLISHVILI M, *et al*. Diagnostic value of C-reactive protein test at early-onset sepsis in preterm infants. *Georgian Med News*, 2006, 130:87-91.
  - [6] 齐英征. 降钙素原与小儿危重病例评分对脓毒症患儿预后的影响. *中国当代儿科杂志*, 2014,16(2):190-193.
  - [7] XU XJ, TANG YM, SONG H, *et al*. A multiplex cytokine score for the prediction of disease severity in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Cytokine*, 2013,64(2):590-596.
  - [8] WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST FM, *et al*. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013,13(5):426-435.
  - [9] STEINWALD PM, WHANG KT, BECKER KL, *et al*. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care*, 1999,3(1):11-16.
  - [10] MIGLIETTA F, FANESCHI ML, LOBREGGIO G, *et al*. Procalcitonin, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis, SIRS and systemic candidiasis. *Infez Med*, 2015,23(3):230-237.
  - [11] NAKAMURA Y, MURAI A, MIZUNUMA M, *et al*. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother*, 2015,21(4):257-263.
  - [12] ZUREK J, VAVRINA M. Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Iran J Pediatr*, 2015,25(1):324-331.
  - [13] PALMIERE C, AUGSBURGER M. Pancreatic stone protein as a postmortem biochemical marker for the diagnosis of sepsis. *Leg Med (Tokyo)*, 2015,17(1):9-13.
  - [14] 彭红艳,祝益民,张新萍,等. 胰石蛋白对脓毒症患儿病情评估的价值. *中国当代儿科杂志*, 2015,17(11):1183-1188.
  - [15] WONG HR, WEISS SL, GIULIANO JS, Jr, *et al*. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PLoS One*, 2014,9(1):e86242[2016-09-28]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086242>.  
(2016-12-02 收稿, 2017-03-21 修回)  
编辑 吕熙
- 
- (上接第 421 页)
- [18] FISHER KD, SCHEFFLER TL, KASTEN SC, *et al*. Energy dense, protein restricted diet increases adiposity and perturbs metabolism in young, genetically lean pigs. *PLoS One*, 2013,8(8):e72320[2016-09-26]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072320>.
  - [19] CHRISTOFFERSEN B, RIBEL U, RAUN K, *et al*. Evaluation of different methods for assessment of insulin sensitivity in Gottingen minipigs: introduction of a new, simpler method. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009,297(4):R1195-R1201.
  - [20] RENNER S, FEHLINGS C, HERBACH N, *et al*. Glucose intolerance and reduced proliferation of pancreatic beta-cells in transgenic pigs with impaired glucose-dependent insulinotropic polypeptide function. *Diabetes*, 2010,59(5):1228-1238.
  - [21] LARSEN MO, ROLIN B, WILKEN M, *et al*. Measurements of insulin secretory capacity and glucose tolerance to predict pancreatic beta-cell mass *in vivo* in the nicotinamide/streptozotocin Gottingen minipig, a model of moderate insulin deficiency and diabetes. *Diabetes*, 2003,52(1):118-123.
  - [22] LARSEN MO, ROLIN B, RIBEL U, *et al*. Valine pyrrolidide preserves intact glucose-dependent insulinotropic peptide and improves abnormal glucose tolerance in minipigs with reduced beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*, 2003,4(2):93-105.
  - [23] MILLER WG, THIENPONT LM, VAN UYTFANGHE K, *et al*. Insulin Standardization Work Group. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem*, 2009,55(5):1011-1018.
  - [24] GRAHAM ML, GRESCH SC, HARDY SK, *et al*. Evaluation of commercial ELISA and RIA for measuring porcine C-peptide: implications for research. *Xenotransplantation*, 2015,22(1):62-69.  
(2016-11-03 收稿, 2017-02-25 修回)  
编辑 沈进