

## 感染相关生物标志物的研究进展

蔡雯 崔娟娟 赵卫峰

苏州大学附属第一医院感染病科, 苏州 215006

通信作者: 赵卫峰, Email: Zhaoweifeng@suda.edu.cn

**【摘要】** 感染性疾病在临床上常见, 疾病早期依靠临床症状、体征和影像学表现进行诊断易发生误诊、漏诊。感染相关生物标志物不仅可用于感染性疾病的早期诊断, 还可对疾病进行危险分层、预后判断和治疗反应监测。本文重点阐述了急性时相反应蛋白、可溶性受体和细胞表面分子等新兴的感染相关生物标志物。

**【关键词】** 感染; 生物标志物; 急性时相反应蛋白; 可溶性受体; 细胞表面分子

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230420-00064

### Research progress of infection related biomarkers

Cai Wen, Cui Juanjuan, Zhao Weifeng

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Zhao Weifeng, Email: Zhaoweifeng@suda.edu.cn

**【Abstract】** Infectious diseases are common in clinical practice. Early diagnosis of infectious diseases is difficult only depending on clinical symptoms, signs and imaging manifestations, and it may lead to misdiagnosis and missed diagnosis. Infection related biomarkers can not only be used for early diagnosis of infectious diseases, but also for risk stratification, prognosis judgment, and treatment response monitoring. In this article, acute phase reaction proteins, soluble receptors, cell surface molecules and other infection related biomarkers are reviewed.

**【Key words】** Infections; Biomarker; Acute phase reaction proteins; Soluble receptors; Cell surface molecule

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230420-00064

感染是指细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原体侵入人体所引起的局部组织和全身性炎症反应。患者在感染早期往往症状不明显, 如不及时诊断与治疗, 容易进展为感染性休克甚至多器官功能衰竭, 威胁生命安全<sup>[1]</sup>。感染性疾病诊断的金标准是病原体培养, 但因培养时间长, 在临床应用有一定的局限性。生物标志物具有快捷、敏感、准确的特点, 可作为诊断感染性疾病的手段之一, 常用的生物标志物包括外周血白细胞计数、中性粒细胞碱性磷酸酶、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT)<sup>[2]</sup>。本文对近年来关注度较高的、新的感染相关生物标志物进行综述, 主要包括急性时相反应蛋白、可溶性受体和细胞表面分子。

#### 一、急性时相反应蛋白

##### 1. 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)

SAA 主要由肝脏细胞产生, 可以直接与细菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 结合并促进其清除, 对 LPS 诱导的炎症进行抑制<sup>[3]</sup>, 在感染性疾病的诊断预测和病情严重程度

的评估方面具有一定的临床应用价值。Schweizer 等<sup>[4]</sup> 对由 283 例急性缺血性卒中患者组成的发现队列和 367 例患者组成的独立验证队列进行了研究, 发现 SAA 是脑卒中患者发生感染的早期预测因子, 当 SAA 处于临界值 (4.0  $\mu\text{g/mL}$ ) 时, 预测脑卒中患者住院期间发生感染的灵敏度为 81.0%, 特异性为 44.5%, 可作为排除标志物。我国一项对 187 例 COVID-19 患者的单中心观察性研究指出, 随着 COVID-19 患者病情的加重, SAA 浓度显著升高, 危重患者 SAA 的浓度是轻症患者的近 4 倍, 监测患者 SAA 水平有助于评估 COVID-19 患者疾病严重程度<sup>[5]</sup>。SAA 还可以用于脓毒症的诊断与鉴别诊断, 指导用药。一项对新生儿 ICU 的 68 例疑似脓毒症新生儿和 51 例非脓毒症新生儿进行了研究, 发现 SAA 对新生儿脓毒症较 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 有更高的诊断价值, 也有助于监测抗菌药物治疗 48~96 h 甚至 96~144 h 后的疗效<sup>[6]</sup>。在对 100 例弥漫性继发性腹膜炎患者的研究发现, SAA 可以区分脓毒症和全身炎症反应综合征, 其灵敏度为 92%, 特异性为 89%, 优于

PCT 和 CRP<sup>[7]</sup>。但 SAA 在诊断脓毒症的临床应用价值方面有一定的局限性,Sui 等<sup>[8]</sup>对 36 例疑似脓毒症患者进行了研究,发现 SAA 可以用于脓毒症的早期诊断,其灵敏度为 50.00%,特异性为 37.50%,AUC 为 0.870,但其临床应用价值不如 PCT。

### 2. 肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP)

HBP 来源于中性粒细胞,主要储存于嗜天青颗粒,少部分储存于分泌小泡中。在感染后 1 h 内,中性粒细胞活化后脱颗粒,释放出 HBP<sup>[9]</sup>。HBP 可以用于诊断细菌感染,Kong 等<sup>[10]</sup>收集了 323 例神经外科手术后感似中枢神经系统感染患者的脑脊液,发现脑脊液 HBP 在鉴别有无细菌感染方面优于 PCT,当其处于临界值(23.0 ng/mL)时,HBP 诊断细菌感染的灵敏度为 97.0%,特异性为 95.0%。HBP 还可以早期诊断脓毒症,预测疾病进展,评估预后。一项国际多中心研究收集了 759 例疑似感染的急诊科患者血浆样本,结果指出 HBP 是早期诊断脓毒症的指标,也是 72 h 内疾病进展至感染相关器官功能障碍的有力预测因子,在预测疾病进展方面优于 PCT 和 CRP<sup>[11]</sup>。Kahn 等<sup>[12]</sup>对 718 例疑似感染的急诊科患者研究发现,当 HBP 处于临界值(15 ng/mL)时,HBP 预测脓毒症患者疾病进展至感染相关器官功能障碍的灵敏度为 62.0%,特异性为 88.0%,AUC 为 0.82。Xue 和 Yu<sup>[13]</sup>对 ICU 中 146 例感染性休克患者进行研究,发现 HBP 值降低的感染性休克患者存活率升高。然而,HBP 在诊断上也有一定局限性。Xue 等<sup>[14]</sup>对 108 例间质性肺炎疾病患者的研究发现,HBP 虽然可以诊断细菌感染,但在革兰阳性和革兰阴性细菌之间没有显著差异,也无法区分单一感染和混合感染,因此在临床用药指导方面有一定的局限性。

### 3. 中性粒细胞载脂蛋白 (human neutrophil lipocalin, HNL)

HNL 是在中性粒细胞次级颗粒中发现的一种蛋白,属于载脂蛋白超家族成员。机体感染后,HNL 在 TLR 诱导下表达增加,并且在抵御细菌感染的先天性防御系统中具有重要功能<sup>[15]</sup>。研究发现,HNL 水平能够区分急性尿路感染患者处于活动期还是治疗后,并且可以鉴别革兰阳性菌和革兰阴性菌感染<sup>[16]</sup>,从而指导用药。HNL 还可以诊断脓毒症,评估脓毒症严重程度与预后,在脓毒症相关疾病中,脓毒性急性肾损伤患者比非脓毒性急性肾损伤患者血浆和尿液 HNL 的水平更高<sup>[17]</sup>。Zhang 等<sup>[18]</sup>对 174 例患者(70 例脓毒症患者、69 例伴有急性肾损伤的脓毒症患者)和 35 名对照者进行了研究,发现 HNL 水平在脓毒症存活组和死亡组有显著差异,HNL 的临界值为 85.33 ng/mL 时,预测脓毒症死亡风险的 AUC 为 0.619,灵敏度为 69.23%,特异性为 50.00%。Wu 等<sup>[19]</sup>对 112 例

脓毒症患者和 25 名健康对照者进行了研究,发现血清 HNL 有助于评估脓毒症的严重程度,而且是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。此外,HNL 对病毒感染也有诊断价值。Huang 等<sup>[20]</sup>对 130 份健康对照样本、94 份 H1N1 感染患者和 100 份 COVID-19 患者的样本并进行了研究分析,发现 HNL 在两类病毒感染后均显著上调,且与疾病严重程度相关。

### 4. 内皮细胞特异性分子-1 (Endocan)

Endocan 是一种相对分子质量为 50 000 的蛋白聚糖,主要由肺内皮细胞表达,其在血流中的分泌受 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 LPS 的调控<sup>[21]</sup>。Endocan 可以诊断细菌感染,Zuwala-Jagiello 等<sup>[22]</sup>对 126 例肝硬化患者进行了研究,结果指出血清 Endocan  $\geq 2.05$  ng/mL,诊断失代偿期肝硬化患者细菌感染的灵敏度为 76.1%,特异性为 85.0%。Endocan 还可用于慢性肾病患者心脏手术后肺部感染的早期检测<sup>[23]</sup>。Endocan 在脓毒症的诊断及病情严重程度评估与预后方面也具有临床应用价值。Seo 等<sup>[24]</sup>对 78 例感染患者(其中有 52 例脓毒症患者)进行了研究,结果表明菌血症患者的血清 Endocan 水平高于非菌血症患者,血清 Endocan 在患者感染 24 h 内诊断感染的特异性为 85.7%,灵敏度为 41.3%。Yu 等<sup>[25]</sup>发现脓毒症合并急性肾损伤患者 Endocan 水平明显高于非急性肾损伤脓毒症患者。另有研究发现,Endocan 可作为脓毒症疾病严重程度和需要机械通气的呼吸衰竭发展的预测指标<sup>[26]</sup>,并能预测脓毒症患者病死率,Endocan 浓度每增加 1 ng/mL,死亡率将增加 11.1%<sup>[27]</sup>。

## 二、可溶性受体

### 1. 可溶性髓系细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)

sTREM-1 是一种约含 230 个氨基酸的膜糖蛋白,其 N 端半侧有一个免疫球蛋白 V-SET 域,是免疫球蛋白超家族的细胞表面受体。它能触发促炎性趋化因子和细胞因子的释放,刺激细胞活化标志物的表达,是感染性休克的关键“调节因子”,其在细菌、真菌及病毒感染时水平明显升高<sup>[28]</sup>。Chen 等<sup>[29]</sup>对 94 例合并脓毒症的慢加急性肝衰竭 (ACLF) 患者以及 49 例未感染的 ACLF 患者进行了研究,结果表明 sTREM-1 是早期诊断 ACLF 患者脓毒症的潜在生物标志物。sTREM-1 不仅可以诊断感染,还能评估病情严重程度。有研究发现慢性 and 广泛性侵袭性牙周炎患者的唾液和血清 sTREM-1 水平明显高于无牙周炎患者,且 sTREM-1 水平与牙周炎的发生和严重程度相关<sup>[30]</sup>。针对门诊 507 例发热患者的研究表明,sTREM-1 在识别有危及生命感染的发热患者方面优于 PCT 和 CRP,此外 sTREM-1 预测感染患者 28 d 死亡率方面也表现出良好的准确性<sup>[31]</sup>。

## 2. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)

suPAR 是一种糖蛋白, 炎症刺激时, suPAR 可从细胞表面裂解释放到血浆和体液中, 通过与  $\beta$ -整合素结合促进白细胞的迁移和黏附。suPAR 可以诊断感染, 指导用药, 也可以用于评估疾病进展与预后。一项研究分析了 36 例普马拉汉坦病毒感染患者急性期和恢复期两次尿液的 suPAR 水平检测结果, 发现病毒感染时尿 suPAR 明显升高, 并与尿蛋白水平呈正相关<sup>[32]</sup>。此外, 感染性胸腔积液患者<sup>[33]</sup>、感染性发热的血液系统恶性肿瘤患者<sup>[34]</sup>中 suPAR 水平均高于非感染患者, 可评估早期使用抗生素治疗的效果。另外, 对 162 例失代偿期肝硬化患者的研究发现, 患者体内循环的 suPAR 水平与肝功能不全和全身炎症反应的严重程度相关<sup>[35]</sup>。对于儿童, suPAR 预测疟疾患儿的住院死亡率具有较高的准确性, 且血浆 suPAR 水平随着疾病严重程度增加而升高, 可以用于监测疾病进展和评估疾病严重程度<sup>[36]</sup>。

### 三、细胞表面分子

#### 1. 中性粒细胞 CD64 (neutrophil CD64, nCD64)

nCD64 是一种高亲和力受体, 与 IgG 重链的 Fc 部分结合。健康个体中, nCD64 在静息状态的中性粒细胞表面的表达水平通常很低, 但在细菌感染时, 特别是革兰阴性菌感染后的几个小时内, nCD64 的表达显著升高<sup>[37]</sup>。Peng 等<sup>[38]</sup>对 115 例肾移植患者 (其中有 50 例感染患者) 和 26 名健康对照者进行了研究, 发现 nCD64 对感染有良好的诊断效能, nCD64 > 3 089 是肾移植患者感染的独立危险因素。Liu 等<sup>[39]</sup>对急诊科和传染病科的 348 例发热患者进行了研究, 发现 nCD64 的测量有助于诊断脓毒性休克和评估预后, 当临界值为 13.50 时, 预测感染患者 28 d 死亡率的灵敏度为 95.45%, 特异性为 51.39%, AUC 为 0.758 2。nCD64 在诊断感染, 评估预后方面有良好的临床应用价值, 然而在病原微生物的鉴别诊断方面有一定的局限性。不论感染部位, 细菌感和病毒感染 nCD64 指数均显著高于真菌感染, 但 nCD64 不能单独作为区分细菌感和病毒感染的生物标志物<sup>[39]</sup>, 只有联合其他指标才能进行鉴别诊断, 法国一项前瞻性研究对 308 例疑似感染或者脓毒症的患者进行了研究, 指出 nCD64、CD24 联合单核细胞上的 CX3CR1 表达对早期诊断病毒感染有一定的价值<sup>[40]</sup>。

#### 2. 单核细胞人类白细胞 DR 抗原 (monocyte human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR)

mHLA-DR 是经典的主要组织相容性复合体 II 类分子, 是辅助性 T 细胞的主要 APC, 表达于 DC、单核细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞、胸腺上皮细胞和活化 T 淋巴细胞。mHLA-DR

降低是单核细胞免疫抑制表型的体现, 表明单核细胞抗原递呈能力的下降, 可导致适应性免疫反应性降低<sup>[41]</sup>。mHLA-DR 的表达水平可以用于预测继发感染, 评估预后。mHLA-DR 表达低于 8 000 AB/C 或持续低水平与 ICU 患者继发感染相关<sup>[42]</sup>。英国一项前瞻性、多中心、观察性队列研究表明, mHLA-DR 表达减少是预测疑似急性感染患者发生脓毒症的可信生物标志物<sup>[43]</sup>。此外, Layios 等<sup>[44]</sup>对 99 例因感染以外原因入住 ICU 的危重患者进行了研究, 19 例患者出现继发性脓毒症或感染性休克, mHLA-DR 低表达与脓毒症的发展独立相关, 当 mHLA-DR 临界值为 1 090 时, 预测脓毒症的灵敏度为 96.8%, 特异性为 51.4%。另一项对 50 例非免疫功能低下的感染性休克患者的研究发现, mHLA-DR 有助于预测感染性休克高危患者继发侵袭性念珠菌感染, 当临界值为 5 000 时, 灵敏度为 60%, 特异性为 57.5%<sup>[44]</sup>。mHLA-DR 的低表达被认为是危重患者医院继发感染、死亡等不良事件的可靠预测因子<sup>[45]</sup>。然而也有研究指出, HLA-DR 表达导致患者发生不良结局的风险更高<sup>[46]</sup>。

### 四、结语

急性时相反应蛋白、可溶性受体和细胞表面分子对于感染性疾病的诊断、鉴别诊断、严重程度评估、预后、指导临床用药方面均具有重要的参考意义。临床需要结合患者的临床表现及其他相关实验室检查结果, 联合检测多种生物标志物, 以便更好地诊断感染性疾病的发生、评估感染性疾病病情进展、指导临床用药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Abasiyanik MF, Wolfe K, Van Phan H, et al. Ultrasensitive digital quantification of cytokines and bacteria predicts septic shock outcomes[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2607. DOI:10.1038/s41467-020-16124-9.
- [2] Delèveaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes?[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(4): 337-340. DOI:10.1136/ard.62.4.337.
- [3] Cheng N, Liang Y, Du X, et al. Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(10): e45517. DOI:10.15252/embr.201745517.
- [4] Schweizer J, Bustamante A, Lapierre-Fétaud V, et al. SAA (serum amyloid A): A novel predictor of stroke-associated infections[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3523-3530. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030064.
- [5] Xu B, Fan CY, Wang A L, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective

- study in Wuhan, China[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e51-e60. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.012.
- [6] Bengnér J, Quttineh M, Gädölin PO, et al. Serum amyloid A-a prime candidate for identification of neonatal sepsis[J]. *Clin Immunol*, 2021, 229: 108787. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108787.
- [7] Arbutina DD, Milic L, Cuk VV, et al. Significance of biomarkers in early diagnosis of abdominal sepsis[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2022, 117(1): 30-36. DOI: 10.21614/chirurgia.2660.
- [8] Sui YD, Xin WN, Feng LL. Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1683-1687. DOI: 10.12669/pjms.36.7.2544.
- [9] 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. DOI: 10.1111/joim.12604.
- [10] Kong Y, Ye Y, Ma J, et al. Accuracy of heparin-binding protein for the diagnosis of nosocomial meningitis and ventriculitis[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 56. DOI: 10.1186/s13054-022-03929-x.
- [11] Linder A, Arnold R, Boyd JH, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(11): 2378-2386. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001265.
- [12] 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. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001332.
- [13] Xue H, Yu F. Changes in heparin-binding protein, procalcitonin, and C-reactive protein within the first 72 hours predict 28-day mortality in patients admitted to the intensive care unit with septic shock[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e938538. DOI: 10.12659/MSM.938538.
- [14] Xue M, Zhang T, Lin R, et al. Clinical utility of heparin-binding protein as an acute-phase inflammatory marker in interstitial lung disease[J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(4): 861-873. DOI: 10.1002/JLB.3MA1221-489R.
- [15] Li H, Feng D, Cai Y, et al. Hepatocytes and neutrophils cooperatively suppress bacterial infection by differentially regulating lipocalin-2 and neutrophil extracellular traps [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1604-1620. DOI: 10.1002/hep.29919.
- [16] Paragas N, Kulkarni R, Werth M, et al.  $\alpha$ -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2963-2976. DOI: 10.1172/JCI71630.
- [17] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 452-461. DOI: 10.1007/s00134-009-1724-9.
- [18] Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5604-5617. DOI: 10.26355/eurev\_202005\_21346.
- [19] Wu Y, Yu C, Zhou Y, et al. Risk stratification and prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL) in sepsis patients[J]. *Acta Biochim Pol*, 2022, 69(1): 113-117. DOI: 10.18388/abp.2020\_5755.
- [20] Huang Z, Li H, Liu S, et al. Identification of neutrophil-related factor LCN2 for predicting severity of patients with influenza A virus and SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 854172. DOI: 10.3389/fmicb.2022.854172.
- [21] Scherperreel A, Depontieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2): 532-537. DOI: 10.1097/01.ccm.0000198525.82124.74.
- [22] Zuwala-Jagiello J, Simon K, Kukla M, et al. Increased circulating endocan in patients with cirrhosis: Relation to bacterial infection and severity of disease[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(2): 273-282.
- [23] Perrotti A, Chenevier-Gobeaux C, Ecartot F, et al. Relevance of endothelial cell-specific molecule 1 (Endocan) plasma levels for predicting pulmonary infection after cardiac surgery in chronic kidney disease patients: The endolung pilot study[J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 8(1): 1-8. DOI: 10.1159/000479337.
- [24] Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, et al. Characteristics of serum endocan levels in infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123358. DOI: 10.1371/journal.pone.0123358.
- [25] Yu WK, McNeil JB, Wickersham NE, et al. Angiopoietin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 48. DOI: 10.1186/s13054-021-03474-z.
- [26] Mangat M, Amalakuhan B, Habib S, et al. High endocan levels are associated with the need for mechanical ventilation among patients with severe sepsis [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(1): 1700013. DOI:10.1183/13993003.00013-2017.
- [27] Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 275-280. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.007.
- [28] Altay FA, Elaldi N, Şentürk GÇ, et al. Serum sTREM-1 level is quite higher in Crimean Congo Hemorrhagic Fever, a viral infection[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(9): 1473-1478. DOI: 10.1002/jmv.24496.
- [29] Chen J, Huang ZB, Li H, et al. Early diagnostic biomarkers of sepsis for patients with acute-on-chronic liver failure: A multicenter study[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 281-290. DOI: 10.1007/s40121-020-00362-x.
- [30] Bostanci N, Oztürk VÖ, Emingil G, et al. Elevated oral and systemic levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(2):161-165. DOI: 10.1177/0022034512470691.
- [31] Richard-Greenblatt M, Boillat-Blanco N, Zhong K, et al. Prognostic accuracy of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1)-based algorithms in febrile adults presenting to tanzanian outpatient clinics[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(7): 1304-1312. DOI: 10.1093/cid/ciz419.

- [32] Outinen TK, Mäkelä S, Huttunen R, et al. Urine soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels correlate with proteinuria in Puumala hantavirus infection[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(4): 387-395. DOI: 10.1111/joim.12257.
- [33] Bakker OG, Hemmes SN, Backes Y, et al. SuPAR in pleural fluid may function as a biological marker for infection in critically ill patients with pleural effusions[J]. *J Infect*, 2014, 68(6): 607-609. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.02.005.
- [34] Kaya S, Köksal I, Menteşe A, et al. The significance of serum urokinase plasminogen activation receptor (suPAR) in the diagnosis and follow-up of febrile neutropenic patients with hematologic malignancies[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(11): e1056-1059. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.04.004.
- [35] Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(1): 86-100. DOI: 10.1111/joim.12054.
- [36] Stefanova V, Ngai M, Weckman AM, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic marker of Ugandan children at risk of severe and fatal malaria[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e1079-e1086. DOI: 10.1093/cid/ciac457.
- [37] Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, et al. Update on neutrophil function in severe inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171.
- [38] Peng B, Yang M, Zhuang Q, et al. Standardization of neutrophil CD64 and monocyte HLA-DR measurement and its application in immune monitoring in kidney transplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1063957. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1063957.
- [39] Liu Q, Gao Y, Yang T, et al. nCD64 index as a novel inflammatory indicator for the early prediction of prognosis in infectious and non-infectious inflammatory diseases: An observational study of febrile patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 905060. DOI: 10.3389/fimmu.2022.905060.
- [40] Velly L, Volant S, Fitting C, et al. Optimal combination of early biomarkers for infection and sepsis diagnosis in the emergency department: The BIPS study[J]. *J Infect*, 2021, 82(4): 11-21. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.02.019.
- [41] Jung B, Le Bihan C, Portales P, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR but not  $\beta$ -D-glucan may help early diagnosing invasive *Candida* infection in critically ill patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 129. DOI: 10.1186/s13613-021-00918-1.
- [42] de Roquetaillade C, Dupuis C, Faivre V, et al. Monitoring of circulating monocyte HLA-DR expression in a large cohort of intensive care patients: Relation with secondary infections[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 39. DOI: 10.1186/s13613-022-01010-y.
- [43] Shankar-Hari M, Datta D, Wilson J, et al. Early PREDiction of sepsis using leukocyte surface biomarkers: the ExpRES-sepsis cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1836-1848. DOI: 10.1007/s00134-018-5389-0.
- [44] Layios N, Gosset C, Maes N, et al. Prospective flow cytometry analysis of leucocyte subsets in critically ill patients who develop sepsis: A pilot study[J]. *Infection*, 2023. DOI: 10.1007/s15010-023-01983-3.
- [45] Cazalis MA, Friggeri A, Cavé L, et al. Decreased HLA-DR antigen-associated invariant chain (CD74) mRNA expression predicts mortality after septic shock [J]. *Crit Care*, 2013,17(6):R287. DOI: 10.1186/cc13150.
- [46] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.

(收稿日期:2023-04-20)