不同菌种血流感染患者降钙素原水平的差异

朱伦刚　汪　彦　贾　超

摘　要　目的　探讨分别由革兰阳性菌、革兰阴性菌及真菌所致血流感染患者中血清降钙素原(PCT)动态水平的差异。**方法**　纳入 2013 年 2 月 ~2014 年 12 月绵阳市中心医院重症医学科血培养结果阳性且为单一菌株感染的患者 52 例,并于感染第 1、2、3、5、7、10 天同步检测血清 PCT。比较在革兰阳性(G^+)菌、革兰阴性(G^-)菌及真菌所致血流感染患者之间 PCT 达峰时间、峰值水平、平均值、变化幅度的差异,并采用受试者工作曲线(ROC)评估 PCT 峰值水平对诊断及区分不同菌种所致血流感染的临床价值。**结果**　有效入选的血流感染患者共 52 例:G^-菌组 29 例,G^+菌组 17 例及真菌组 6 例。3 组患者 PCT 峰值水平、平均值和变化幅度以革兰阴性菌患者最高,真菌感染者最低,革兰阳性菌患者介于两者之间。3 组 PCT 峰值水平中位数分别为 38.52ng/ml、14.23ng/ml、3.14ng/ml,两两比较,G^-组峰值高于 G^+组及真菌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据 ROC 曲线,当界值为 6.93ng/ml 时,血清峰值 PCT 区分细菌所致血流感染的敏感度为 97.8%,特异性为 100%;当界值为 33.44ng/ml 时,血清峰值 PCT 区分 G^-与 G^+菌所致血流感染的敏感度为 65.5%,特异性为 82.4%;当界值为 7.60ng/ml 时,血清峰值 PCT 区分 G^-菌与真菌所致血流感染的敏感度为 100%,特异性为 100%;当界值为 6.93ng/ml 时,血清峰值 PCT 区分 G^+菌与真菌所致血流感染的敏感度为 94.1%,特异性为 100%。**结论**　血清 PCT 水平对鉴别 G^-菌与 G^+菌或真菌引起的血流感染有一定的临床应用价值。

关键词　降钙素原　血流感染　革兰阴性菌　革兰阳性菌　真菌

中图分类号　R631　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.027

Difference of Procalcitonin Dynamic Change in Bloodstream Infections Caused by Various Pathogens.

Zhu Lungang, Wang Yan, Jia Chao. Department of Critical Care Medicine, Mianyang Central Hospital, Sichuan 621000, China

Abstract　Objective　To investigate the different dynamic changes of serum procalcitonin (PCT) levels in patients with blood stream infections caused by different pathogenic microorganisms. **Methods**　Totally 52 patients with positive blood culture of a single strain were carried out from February 2013 through December 2014, and the serum PCT levels were detected simultaneously on days 1, 2, 3, 5, 7 and 10 after infection. The comparisons of PCT levels were done among Gram - negative (G^-) bacteria, Gram - positive (G^+) bacteria and fungi in patients with bloodstream infections. The diagnostic performance of PCT peak level was determined by the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results**　A total of 52 patients with blood stream infection were enrolled and categorized into three different groups, namely G^- bacteria infection group ($n=29$), G^+ bacteria infection group ($n=17$), and fungi infection group ($n=6$). The peak levels, average values, and daily changes were mainly found in G^- bacteria infections, followed by G^+ bacteria infections and fungal infections. The median value of PCT level of G^- bacteria group was 38.52ng/ml, which was significantly higher than that of the other two groups with 14.23ng/ml in G^+ bacteria group and 3.14ng/ml in fungi group, respectively ($P<0.05$). According to ROC, PCT at 6.93ng/ml was used to distinguish bacteria infection from fungi infection with sensitivity 97.8% and specificity 100%. PCT level at 33.44ng/ml could distinguish G^- bacteria infection from G^+ bacteria infection with sensitivity 65.5% and specificity 82.4%. PCT at 7.60ng/ml was used to distinguish G^- bacteria infection from fungi infection with sensitivity 100% and specificity 100%. While PCT at 6.93ng/ml was used to distinguish G^+ bacteria infection from fungi infection with sensitivity 94.1% and specificity 100%. **Conclusion**　Serum PCT level is valid for distinguishing patients with blood stream infection caused by G^- bacteria from G^+ bacteria or from fungi.

Key words　Procalcitonin; Bloodstream infection; G^- bacteria; G^+ bacteria; Fungi

血流感染是一种严重威胁患者生命的疾病,在 ICU 患者中约 30% ~40% 的血流感染会发展为严重的败血症。SOAP 研究表明,败血症导致 38% 的住院患者死亡,是未发展为败血症 ICU 患者病死率的 2 倍[1]。近些年来,由于抗生素和激素的广泛应用、免疫抑制治疗的增加及有创诊疗技术的开展,ICU 血流感染发生率逐年升高,不及时和不恰当的抗菌治疗是影响 ICU 血流感染患者预后的重要因素[2]。早期正

基金项目:四川省绵阳市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(201624)

作者单位:621000　绵阳市中心医院重症医学科

通讯作者:朱伦刚,电子信箱:zng1015@sina.com

确识别感染病原体、及时合理应用抗微生物药物，可减少细菌耐药性和不良反应的发生，降低血流感染的病死率。血培养被认为是血流感染诊断的金标准，但因其耗时较长、阳性率偏低，难以在疾病早期及时有效地为临床提供诊疗信息，因此需要寻求一种快速简便的诊断方法。血清降钙素原（procalcitonin，PCT）作为一种前炎性刺激反应释放入血液的降钙素激素原，大量研究提示其在细菌和真菌感染中显著提高，其特异性及目前临床应用水平均优于 C 反应蛋白以及其他短效反应物[3,4]。此外，高水平的 PCT 浓度还能区分病毒和细菌的感染[5]。但当前研究多仅以某一时间点 PCT 值作为鉴别诊断的辅助方法，由于感染时 PCT 水平的变化与时间密切相关，故以上方法缺少准确性。本研究旨在探究 PCT 动态变化对 ICU 血流感染患者菌种类型鉴别的意义，为临床早期合理使用抗生素提供实验数据指导。

对象与方法

1. 研究对象：选择在 2013 年 3 月 ~2014 年 12 月期间笔者医院重症医学科收治的血流感染患者 52 例，纳入标准：至少一次血培养结果阳性，且同一患者所有血培养阳性结果均为相同的单一菌株感染。排除标准：单次血培养提示混合感染的患者；同一病程中多次血培养提示不同菌种感染的患者；近期使用免疫抑制剂、合并免疫缺陷疾病或恶性肿瘤的患者。

2. 一般资料：纳入的全部 52 例患者中男性 29 例，女性 23 例，患者平均年龄 59.64 ±18.97 岁，根据血培养结果分为 3 组，即 G^- 菌组（29 例）、G^+ 菌组（17 例）、真菌组（6 例）。本研究符合医学伦理学标准，经笔者医院伦理委员会批准，并获得患者授权委托人知情同意。

3. 方法：血培养采用 BacT/Alert 3D 血培养仪及配套血培养瓶（包括 SA 成人需氧培养瓶、SN 成人厌氧培养瓶）进行血培养。采用法国生物梅里埃公司 VITEK－2Compact 全自动微生物鉴定药敏分析仪及相应配套试剂进行病原微生物鉴定。PCT 采用 Cobase 601 全自动电化学分析仪及专用原装试剂盒进行 PCT 定量检测。以上检查均由笔者医院检验科操作完成。记录病原学结果，感染第 1、2、3、5、7、10 天 PCT 值、PCT 达峰及回落时间。描绘变化规律曲线图。

4. 统计学方法：以 Microsoft Excel 工作表描绘不同病原菌血流感染患者的 PCT 规律曲线图，SPSS 17.0 版软件建立数据库，对比不同病原菌 PCT 峰值水平、日变化幅度、整体均值及达峰时间的差异，差异比较采用方差分析（*ANOVA*）。离散型数据以 M（QR）表示，进行多个独立样本非参数检验（秩和检验）。经 *Shapiro－Wilk W* 检验，PCT 呈偏态分布，以中位数（P_{50}）和四分位数间距（P_{75} ~ P_{25}）表示集中趋势和离散趋势；组间比较用非参数检验（nonparametric statistics）。采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。根据 G^- 菌、G^+ 菌、真菌类别，绘制 PCT 的 ROC 曲线，判断其鉴别 G^- 菌、G^+ 菌、真菌的诊断性能，并确定最佳阈值。根据不同部分的具体研究和变量进行如下分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 纳入情况及病原菌分布：共纳入有效患者 52 例，其中男性 29 例，女性 23 例，患者平均年龄 59.64 ±18.97 岁；根据血培养结果分为 G^- 菌组、G^+ 菌组、真菌组。3 组患者性别构成、年龄等基线水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。52 例发生血流感染患者中，G^- 菌 29 例（55.77%）、G^+ 菌 17 例（32.70%）、真菌 6 例（11.54%），其主要病原菌分布见表 1。

表 1　血流感染患者的主要病原菌［$n=50$，n（%）］

G^-（$n=29$）	菌株数	G^+（$n=17$）	菌株数	真菌（$n=6$）	菌株数
大肠杆菌	7（23.8）	表皮葡萄球菌	5（29.4）	白色念珠菌	3（50.0）
肺炎克雷伯菌	4（13.8）	金黄色葡萄球菌	3（17.6）	光滑假丝酵母菌	2（33.3）
鲍曼不动杆菌	4（13.8）	溶血性葡萄球菌	2（11.8）	曲霉菌	1（16.7）
铜绿假单胞菌	3（10.3）	其他	7（41.2）		
其他	11（37.9）				

2. 不同菌种 PCT 水平的动态变化：表 2 ~ 表 4 示 PCT 平均值、日变化幅度和峰值水平，革兰阴性菌感染患者最高，真菌感染者最低，革兰阳性菌感染者介于两者之间。3 组间 PCT 日均值有明显差异，G^- 组 PCT 日均值高于 G^+ 组及真菌组，且差异均有统计学意义（$P<0.05$），但尚未提示 G^+ 组与真菌组 PCT 日

均值比较差异有统计学意义($P>0.05$),具体见表 2。PCT 日变化幅度 3 组间两两比较,G^-组 PCT 日变化幅度均高于真菌组,差异有统计学意义($P<0.05$);G^-组仅在发病第 2、5、10 天较前一观察日 PCT 变化幅度高于 G^+组,差异有统计学意义($P<0.05$);但尚未提示 G^+组与真菌组 PCT 日变化幅度比较差异有统计学意义($P>0.05$),具体见表 3。3 组 PCT 峰值水平中位数分别为 38.52、14.23、3.14ng/ml,组间 PCT 水平比较差异有统计学意义($P=0.001$),两两比较,G^-组峰值高于 G^+组及真菌组,差异有统计学意义($P<0.05$);但尚未提示 G^+组与真菌组 PCT 峰值比较差异有统计学意义($P>0.05$),具体见表 4。图 1 示 3 组患者的 PCT 曲线均有相似趋势,即发病首日 PCT 开始升高,在第 2 ~ 3 天达高峰,峰值持续约 1 ~ 2 天后回落。

表 2　每日 PCT 水平($n=52$,ng/ml)

时间	中位数			四分位数间距(QR)			均数			P
	G^-	G^+	真菌	G^-	G^+	真菌	G^-	G^+	真菌	
第 1 天	19.7	6.3	1.4	40.4	8.8	1.7	30.2	10.6	1.4	0.002
第 2 天	36.3	12.4	2.8	44.2	15.2	2.7	44.5	17.8	2.5	0.000
第 3 天	29.7	14.2	2.3	25.4	18.6	2.4	41.9	18.4	2.9	0.008
第 5 天	23.8	10.5	1.3	20.8	10.1	0.8	30.2	11.7	1.3	0.007
第 7 天	14.8	5.3	0.6	15.7	6.4	1.1	18.1	6.5	0.9	0.002
第 10 天	8.4	2.9	0.2	9.9	3.6	0.7	9.7	3.2	0.5	0.007

G^+.革兰阳性菌;G^-.革兰阴性菌

表 3　PCT 日变化幅度($n=52$,ng/ml)

时间	中位数			四分位数间距(QR)			均数			标准差			P
	G^-	G^+	真菌	G^-	G^+	真菌	G^-	G^+	真菌	G^-	G^+	真菌	
较第 1 天	14.7	4.2	1.0	13.9	7.3	1.1	16.0	7.9	1.1	12.0	7.5	0.7	0.002
较第 2 天	7.2	3.1	1.0	6.6	6.1	1.9	9.9	5.0	1.2	10.9	4.4	0.9	0.000
较第 3 天	10.1	4.9	1.1	10.4	8.8	2.0	12.5	6.8	1.5	10.5	5.7	1.4	0.009
较第 5 天	6.9	4.4	0.4	13.3	4.0	0.7	12.0	5.2	0.5	14.7	5.0	0.3	0.037
较第 7 天	6.1	2.7	0.3	7.6	2.9	0.6	8.4	3.3	0.5	8.1	2.1	0.5	0.004

G^+.革兰阳性菌;G^-.革兰阴性菌;PCT 日变化幅度定义为每两个相邻观察日 PCT 之差值

表 4　不同病原菌血流感染者血清 PCT 峰值水平比较(ng/ml)

组别	n	P25	P50	P75	P
G^-	29	23.98	38.52	64.65	
G^+	17	9.40*	14.23*	30.86*	0.001
真菌	6	2.05*	3.14*	4.32*	

与 G^-比较,*$P<0.05$

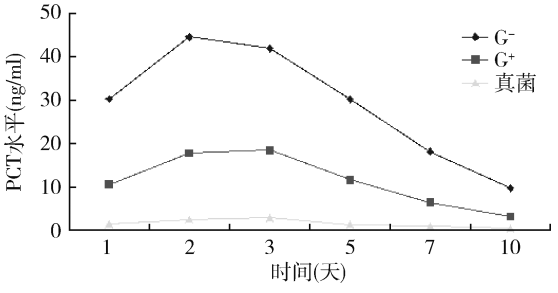

图 1　不同病原体 PCT 变化规律曲线图

3.不同菌种 PCT 峰值水平的 ROC 曲线分析:对不同菌种血流感染患者的 ROC 曲线分析,以 Youden 指数最大的一点为临界值,当界值为 6.93ng/ml 时,血清 PCT 峰值水平区分细菌所致血流感染的敏感度为 97.8%,特异性为 100%,ROC 曲线下面积为 0.996;当界值为 33.44ng/ml 时,血清 PCT 峰值水平区分 G^-与 G^+菌所致血流感染的敏感度为 65.5%,特异性为 82.4%,ROC 曲线下面积为 0.785;当界值为 7.60ng/ml 时,血清 PCT 峰值水平区分 G^-菌与真菌所致血流感染的敏感度为 100%,特异性为 100%,ROC 曲线下面积为 1;当界值为 6.93ng/ml 时,血清 PCT 峰值水平区分 G^+菌与真菌所致血流感染的敏感度为 94.1%,特异性为 100%,ROC 曲线下面积为 0.99。各组血清 PCT 峰值水平的诊断性能及 ROC 曲线分别见表 5。

表 5　不同病原菌间血清 PCT 峰值水平诊断性能

组别	临界值(ng/ml)	敏感度(%)	特异性(%)	Youden 指数	曲线下面积	95% CI	*P*
G^-组与 G^+组	33.44	65.5	82.4	0.479	0.785	0.65～0.92	0.001
G^-组与真菌组	7.60	100.0	100.0	1.000	1.000	0.00～1.00	0.000
G^+组与真菌组	6.93	94.1	100.0	0.990	0.990	0.00～1.00	0.000
细菌组与真菌组	6.93	97.8	100.0	0.996	0.996	0.00～1.00	0.000

讨　　论

本实验结果显示 PCT 动态水平有利于鉴别 G^+菌、G^-菌及真菌的血流感染。此外,血流感染患者 PCT>6.93ng/ml 时,细菌感染可能性较大。血流感染是指病原微生物侵入血流而引起的一种严重全身感染性疾病,是导致 ICU 重症患者死亡的重要原因之一。血培养可为血流感染的诊断提供可靠依据,一直受到人们重视,然而其本身存在一定局限性,最突出的为通常需要 1～2d 从阳性血培养瓶的直接血液涂片获得革兰染色结果。此外如检测时,其阳性检出率易受采血量、采血时机及皮肤定植菌污染等因素影响,难以及时为临床提供诊疗信息[6,7]。由于早期确立病原菌存在困难,临床多经验性使用抗生素治疗,易导致治疗过度或不及而影响预后。PCT 作为新型炎性指标,被普遍认为是一种机体内生非甾体类物质[5]。在正常情况下含量非常少,传统的实验方法无法检测出[8]。但病原体可刺激甲状腺旁细胞产生并分泌大量 PCT 至血液中,致使血浆中 PCT 含量增加[9]。近年来的研究表明在细菌感染中,PCT 具有较高的敏感度和特异性,能够作为早期的炎性标志物被广泛运用于临床[10,11]。PCT 与血培养结果有着显著的相关性,血培养阳性患者的 PCT 水平明显升高,革兰阴性菌和革兰阳性菌感染的患者血清 PCT 水平各异[12～14]。有研究者通过对照研究发现真菌血液感染患者的预后与 PCT 的检测结果明显相关,此外 PCT 检测还能指导临床合理使用抗生素并改善预后[15,16]。随着治疗要求的提高,早期且准确地诊断出血流感染病原菌类型对患者良好的愈后具有关键指导意义。

本研究结果显示,ICU 血流感染患者 PCT 均值在不同菌种中有显著差异,且不同菌种 PCT 峰值水平和日变化幅度存在差异。革兰阴性菌感染者 PCT 峰值和整体均值最高,真菌感染患者最低,革兰阳性菌患者介于二者之间,而 Brodska 等[17]的研究结果也同样支持该观点,这表明 G^-菌感染血流后诱导 PCT 水平升高的能力强于 G^+菌及真菌。原因与 PCT 生成、释放的机制有关。发生系统感染时,内毒素和多种炎症细胞因子如 TNP－α、IL－1、IL－6 等刺激诱导 PCT 浓度升高,升高程度与感染严重程度呈正相关性,而内毒素是 PCT 增高主要诱导因子[18]。一方面,G^-菌、G^+菌以及真菌通过诱导机体产生炎性瀑布效应,经由不同的 Toll 样信号通路释放各种炎性细胞因子,从而导致血清 PCT 水平的升高,同时 G^-菌和 G^+菌通过激活受体产生炎性因子刺激 PCT 释放到达高峰的速度远快于真菌的刺激反应途径[19]。

TLR1、TLR12、TLR14、TLR15、TLR16, 以及 TLR110 是信号通路上游首先识别细菌的受体,而细胞内的 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 受体识别核酸则是在整个病毒复制过程中产生的。有证据显示 TLR4 识别 G^-细菌的 LPS、TLR2 能鉴别出 G^+菌的细胞壁的脂磷壁酸。TLR 样受体激活后,即触发不同的炎性瀑布反应,尤其是通过 NF－κB 和其他介质导致前炎性因子和急性期蛋白的合成[9]。G^-细菌感染增加产生的 TNP－α 可能较 G^+菌要多,而这种偏差在血浆水平 IL－1、IL－6、IL－10 及 IL－8 也有发现[20～22]。

值得注意是,类似的差异性在 PCT 的表达过程中也存在[23]。Mohamed 等[22]已证明了在体外的葡萄球菌感染诱发产生的 IL－6、IL－8、TNF－α 及 IL－1β 明显低于大肠杆菌。Bjerre 等[21]研究显示,G^-细菌脓毒症中 TNF－α、IL－10 和 IFN－γ 更高。同时,Feezor 等[20]也发现了在 IL－6、IL－18 和 PCT 这种不同水平的表达。而 Charles 等[23]也推论出,与 G^+菌相比,不论疾病的严重性,G^-细菌能诱导产生更高水平的 PCT。另一方面,G^-菌细胞壁的重要成分内毒素,可以在无细胞因子的情况下体外直接诱导人培养细胞产生高水平的 PCT;而 G^+菌、真菌的细胞壁无此成分[24]。因此 G^-菌通过内毒素和细胞因子的双重诱导使 PCT 的释放明显增加,从而导致 PCT 水平高于 G^+菌和真菌。此外,PCT 水平的差异可能还与革兰阳性菌感染诱因易于控制(脱离社区感染源、拔除侵入性导管)、阴性菌感染诱因难以去除(院内感染、昏迷)及治疗方式的特殊性(ICU 机械通气)持续存在有关。

本研究还显示不同菌种 PCT 变化曲线特点,即

均在感染第 2 ~3 天达高峰,峰值持续约 1 ~2 天后回落;这一特点启示可以先于病原体培养结果而在感染早期根据 PCT 峰值水平对致病菌种进行鉴别。这与 Usama 等[25]的研究结果相近。

对不同菌种血流感染患者血清 PCT 峰值水平的 ROC 曲线进行分析,当界值设定为 6.93ng/ml 时,血清 PCT 峰值对区分细菌及真菌感染的敏感度为 97.8%,特异性为 100%。但对区分 G^- 菌及 G^+ 菌,虽敏感度及特异性相似,但其临界值则明显高于既往相关研究,其原因可能与研究对象样本量大小以及研究所选择的 PCT 时相等有关。此外,血浆 PCT 受多种因素影响,比如个体基因决定的免疫改变、不同类型和程度的微生物或炎性打击。

本研究针对的是 ICU 血流感染患者且取 PCT 峰值为鉴别点,而既往相关研究还包含其他局部感染的患者,且仅以病程中单一某次 PCT 值作为鉴别点。此外,可能还与不同个体在感染当时被诱发的全身炎症强度存在差异有关。根据 G^- 菌及 G^+ 菌的 PCT 变化曲线可以看出,二者血清 PCT 峰值差异有统计学意义,但均维持在较高水平,且峰值持续时长及持续时间内 PCT 变化幅度二者比较差异无统计学意义,然而达峰前上升的日变化幅度及峰值后回落的变化幅度则 G^- 菌均高于 G^+ 菌。因此对血流感染患者 G^- 菌及 G^+ 菌的鉴别,除了根据 PCT 峰值水平以外,尚需结合 PCT 动态变化幅度综合考量。

综上所述,血清 PCT 水平对鉴别 G^- 菌及 G^+ 菌或真菌引起的 ICU 血流感染有一定的临床应用价值,当峰值 PCT >6.93ng/ml 时,细菌感染可能性大;结合 PCT 峰值水平及动态变化幅度能更好的对 G^- 菌及 G^+ 菌引起血流感染进行早期鉴别。然而,本研究因 G^+ 菌及真菌感染的样本量偏少,以及 PCT 采血时间与起病时间的关系等混杂因素未能完全得到控制,可能对研究结果产生一定的偏倚。今后应开展大样本的前瞻性随机对照研究进一步明确这一问题。

参考文献

1 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, *et al*. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34: 344 – 353

2 Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, *et al*. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit[J]. Clin Microbiol Infect, 2003, 9(5): 412 – 418

3 Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, *et al*. Procalcitonin (PCT) guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study[J]. Langenbecks Arch Surg, 2009, 394(2): 221 – 226

4 Meisner M. Update on procalcitonin measurements [J]. Ann Lab Med, 2014, 34: 263 – 273

5 Casado – Flores J, Blanco – Quiros A, Nieto M, *et al*. Prognostic utility of the semi – quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C – reactive protein in meningococcal infection in children [J]. Eur J Pediatr, 2006, 165: 26 – 29

6 Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, *et al*. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings [J]. Int J Gen Med, 2016, 9: 325 – 331

7 Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin [J]. Crit Care Clin, 2011, 27: 253 – 263

8 Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, *et al*. Procalcitonin versus C – reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care [J]. Br J Gen Pract, 2007, 57: 555 – 560

9 Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, *et al*. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases [J]. J Rheumatol, 2008, 35: 114 – 119

10 Lai CC, Chen SY, Wang CY, *et al*. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department [J]. J Amer Geriatrics Soc, 2010, 58: 518 – 522

11 Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, *et al*. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection [J]. Braz J Infect Dis, 2010, 14: 252 – 255

12 Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, *et al*. Clinical utility of procalcitonin as a marker of sepsis: a potential predictor of causative pathogens [J]. Intern Med, 2014, 53: 1497 – 1503

13 Lang Y, Jiang Y, Gao M, *et al*. Interleukin – 1 receptor 2: a new biomarker for sepsis diagnosis and Gram – negative/Gram – positive bacterial differentiation [J]. Shock, 2017, 47: 119 – 124

14 Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, *et al*. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients [J]. Am J Emerg Med 2016, 34: 2150 – 2153

15 任丽娟,郑文亮,艾根伟. 降钙素原与真菌血流感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(24): 5122 – 5124

16 永光,黄庆,宋小娟. 降钙素原指导 ICU 危重患者抗菌治疗的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(9): 1479 – 1481

17 Brodska H, Malicˇkova K, Adamkora V, *et al*. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram – positive and fungal sepsis [J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3): 165 – 170

18 Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, *et al*. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta – analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21: 474 – 481

19 He C, Wang B, Wang YF, *et al*. Can procalcitonin be used to diagnose Gram – negative bloodstream infection? Evidence based on a meta – analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sciences, 2017, 21: 3253 – 3261

(下转第 136 页)

血小板计数减少是 SLE 常见的血液系统损害，SLE 伴血小板计数减少患者比单纯 SLE 患者更易出现肾脏、肺及血液系统疾病，预后较差。本研究结果表明 pDC 可能参与了 SLE 伴血小板计数减少患者的免疫发病机制，并与 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞有一定的相关性。

参考文献

1 Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis[J]. Platelets, 2010, 21(5): 380 – 385

2 Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1183: 89 – 103

3 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al*. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11): 2386 – 2393

4 Okamoto A, Fujio K, Okamura T, *et al*. Regulatory T – cell – associated cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. J Biomed Biotechnol, 2011: 463412

5 Robak E, Smolewski P, Wozniacka A, *et al*. Clinical significance of circulating dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mediators Inflamm, 2004, 13(3): 171 – 180

6 Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, *et al*. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin – 18[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 251 – 262

7 丁洁，游晶，刘怀鄂. $Foxp3^+$ Treg 和 IL – 17^+ $Foxp3^+$ T 细胞在自身免疫性疾病中的作用[J]. 现代免疫学, 2016, 36(6): 496 – 499

8 Lee HY, Hong YK, Yun HJ, *et al*. Altered frequency and migration capacity of $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology: Oxford, 2008, 47(6): 789 – 794

9 Schmidt A, Rieger CC, Venigalla RK, *et al*. Analysis of FOXP3 (+) regulatory T cell subpopulations in peripheral blood and tissue of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Immunol Res, 65(2): 551 – 563

10 Nagler – Anderson C, Bhan AK, Podolsky DK, *et al*. Control freaks: immune regulatory cells[J]. Nat Immunol, 2004, 5(2): 119 – 122

11 Ouabed A, Hubert FX, Chabannes D, *et al*. Differential control of T regulatory cell proliferation and suppressive activity by mature plasmacytoid versus conventional spleen dendritic cells[J]. J Immunol, 2008, 180(9): 5862 – 5870

12 Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, *et al*. $Foxp3^+$ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2008, 105(29): 10113 – 10118

13 Willis R, Seif AM, G Mcgwin J, *et al*. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro – inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort[J]. Lupus, 2012, 21(8): 830 – 835

14 Trinchieri G. Interleukin – 12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(2): 133 – 146

15 Qi H, Egen JG, Huang AY, *et al*. Extrafollicular activation of lymph node B cells by antigen – bearing dendritic cells[J]. Science, 2006, 312(5780): 1672 – 1676

16 Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells[J]. Cell, 2001, 106(3): 263 – 266

17 Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, *et al*. The TNFalpha locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2007, 123(1): 74 – 81

18 Duffau P, Seneschal J, Nicco C, *et al*. Platelet CD154 potentiates interferon – alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(47): 47 – 63

（收稿日期：2018 – 01 – 21）
（修回日期：2018 – 03 – 28）

（上接第 125 页）

20 Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, *et al*. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram – negative versus gram – positive bacteria[J]. Infect Immune, 2003, 7: 5803 – 5813

21 Bjere A, Brusletto B, Holby EA, *et al*. Plasma Interferon gamma and interleukin 10 concentration insystemic meningococcal disease compared with severe systemic Gram – positive septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32: 433 – 438

22 Mohamed MA, Cunningham – Rundles S, Dean CR, *et al*. Levels of proinflammatory cytokines produced from cord blood in vitro are pathogen dependent and increased in comparison to adult controls[J]. Cytokine, 2007, 39: 171 – 177

23 Charles PE, Ladoire S, Aho S, *et al*. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 38

24 Kumar S, Ingle H, Prasad DV, *et al*. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors[J]. Crit Rev Microbiol, 2013, 39: 229 – 246

25 Usama MA, Nermin AA, Ayman AA, *et al*. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis[J]. J Glob Infect Dis, 2011, 3(1): 14 – 18

（收稿日期：2017 – 12 – 11）
（修回日期：2018 – 01 – 21）