

学校代码：10285

学 号：20185232003

苏州大学

SOOCHOW UNIVERSITY

硕士学位论文

(专业学位)



sCD14-ST 联合 PCT 在不明原因发热中的诊断
价值

Diagnostic value of sCD14-ST combined with
PCT in fever of unknown origin

研究生姓名	赖金凤
指导教师姓名	秦爱兰
专业名称	内科学（传染病学）
研究方向	发热疾病的临床研究
所在院部	医学部第一临床医学院
论文提交日期	2021 年 5 月

学位论文独创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得苏州大学或其它教育机构的学位证书而使用过的材料。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人承担本声明的法律责任。

论文作者签名：赖金凤 日期：2021.05.21

学位论文使用授权声明

本人完全了解苏州大学关于收集、保存和使用学位论文的规定，即：学位论文著作权归属苏州大学。本学位论文电子文档的内容和纸质论文的内容相一致。苏州大学有权向国家图书馆、中国社科院文献信息情报中心、中国科学技术信息研究所（含万方数据电子出版社）、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社送交本学位论文的复印件和电子文档，允许论文被查阅和借阅，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存和汇编学位论文，可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索。

涉密论文

本学位论文属 _____ 在 _____ 年 _____ 月解密后适用本规定。

非涉密论文

论文作者签名： 赖金凤 日期： 2021.05.21

导师签名： 秦运宝 日期： 2021.05.21

sCD14-ST 联合 PCT 在不明原因发热中的诊断价值

中文摘要

目的： 分析不明原因发热（Fever of Unknown Origin，FUO）的临床特点，比较 FUO 感染性疾病与非感染性疾病、细菌感染与非细菌感染之间的可溶性 CD14 亚型（Soluble CD14 subtype，sCD14-ST）和降钙素原（Procalcitonin，PCT）及其他生物标志物水平，探讨早期联合检测 sCD14-ST 和 PCT 在 FUO 感染性疾病以及细菌感染的诊断价值。

方法：

1. 收集苏州大学附属第一医院 2018 年 8 月-2020 年 1 月收治的 FUO 患者共 113 例，除去经住院治疗后仍未明确诊断的患者 7 例，将 106 例 FUO 患者根据临床诊断分为感染组与非感染组、将感染组分为细菌感染组与非细菌感染组。收集所有患者入院 24 小时内的外周血，检测 sCD14-ST、PCT、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、红细胞沉降率（Erythrocyte sedimentation Rate，ESR）、血清铁蛋白（Serum ferritin，SF）、血细胞分析、生化全套，血培养，以及收集其他体液、组织进行病原学培养。应用统计软件 SPSS 22.0，采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验等检验方法分析比较感染组和非感染组、细菌感染组和非细菌感染组的临床特征和生物标志物水平，采用单因素以及多因素 logistic 回归分析 FUO 感染相关的常见炎症生物标志物，利用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）分析 sCD14-ST、PCT、sCD14-ST 联合 PCT 对 FUO 感染性疾病的诊断价值。

结果：

1. 106 例 FUO 患者，感染性疾病 73 例（68.9%），非感染性炎症性疾病 18 例（17.0%），肿瘤性疾病 10 例（9.4%），其他杂病 5 例（4.7%）；73 例感染性疾病患者中，细菌感染 39 例（36.8%），非细菌感染 15 例（14.2%），病原体未明 19 例（17.9%）。
2. 非感染组患者的发热病程较感染组患者长（ $Z=-4.083$ ， $P<0.001$ ）。非感染组患者肌肉关节痛、皮疹、淋巴结肿大、反复口腔溃疡、颈项痛较多见（ $P<0.05$ ）。

3. 在评价血清 sCD14-ST、PCT、CRP、SF、ESR 对 FUO 感染性疾病的诊断价值的研究中,单因素以及多因素 logistic 回归分析显示 sCD14-ST[优势比(OR)=1.109, 95%可信区间(95%CI): 1.053~1.168, $P<0.001$]和 PCT(OR=2.463, 95%CI: 1.487~4.078, $P<0.001$) 为 FUO 感染性疾病的独立诊断指标, 其截断值分别为 53.89ng/dl, 1.290ng/ml。进一步 ROC 曲线分析显示, sCD14-ST 联合 PCT 对 FUO 感染性疾病的诊断能力最佳[ROC 曲线下面积(AUC)=0.913, 95%CI: 0.843~0.959], 显著高于 sCD14-ST (AUC=0.818, 95%CI: 0.732~0.887) 和 PCT (AUC=0.852, 95%CI: 0.770~0.914), 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 且 sCD14-ST 联合 PCT 的灵敏度最高 (89.04%), 阳性似然比较高 (4.90), 阴性似然比最低 (0.13)。

4. 在评价血清 sCD14-ST、PCT、CRP、SF、ESR 对感染性发热细菌感染的诊断价值的亚组分析中, 单因素以及多因素 logistic 回归分析显示 sCD14-ST 为感染性发热细菌感染的独立诊断指标 ($P<0.05$), 其诊断截断值为 54.63ng/dl 时诊断效能较好 (AUC=0.804, 95%CI: 0.674~0.900), 且其灵敏度 (97.44%) 高于特异度 (53.33%)。

结论: 感染性疾病是 FUO 主要病因, 一般来说, 感染性疾病患者热程短于非感染性疾病患者, 非感染组肌肉关节痛、皮疹、淋巴结肿大、反复口腔溃疡、颈项痛较常见。研究发现 sCD14-ST 可用于 FUO 感染性疾病的诊断, 也可进一步鉴别细菌感染和非细菌感染, 在诊断 FUO 感染性疾病上, 其与 PCT 的诊断效能相当, 而 sCD14-ST 联合 PCT 则具有更好的诊断效能。sCD14-ST 联合 PCT 检测策略可为早期诊断 FUO 感染性疾病提供依据, 在缩短诊断过程、准确应用抗生素, 避免抗菌药物耐药性产生上发挥其优势。

关键词: sCD14-ST; 不明原因发热; 感染; 诊断

作者: 赖金凤

指导老师: 秦爱兰

Diagnostic value of sCD14-ST combined with PCT in fever of unknown origin

Abstract

Objectives: To analyze the clinical characteristics of fever of unknown origin (FUO), compare the levels of soluble CD14 subtype (sCD14-ST)、procalcitonin (PCT) and other biomarkers between infectious diseases and non-infectious diseases, bacterial diseases and non-bacterial diseases, and to explore the diagnosis value of sCD14-ST combined with PCT in patients with infections especially bacterial infections of early-stage FUO.

Methods:

1. A total of 113 patients with FUO were collected from the First Affiliated Hospital of Soochow University from August 2018 to June 2020 January. Except for 7 patients who had not been clearly diagnosed after hospitalization, the 106 patients with classical FUO were divided into infection group and non-infection group, and the infection group was divided into bacterial infection group and non-bacterial infection group according to clinical diagnosis. Peripheral blood samples were collected within 24 hours after admission, and the serum sCD14-ST、PCT、C-reactive protein (CRP)、erythrocyte sedimentation rate (ESR)、serum ferritin (SF)、complete blood cell parameters、biochemical function levels、blood culture, and collection of other body fluids and tissues for etiological culture were detected. By employing the statistical software SPSS22.0, the clinical characteristics and serum levels of biomarkers were compared between groups using the t-test、Mann-Whitney U test or Chi-square test depending on data distribution. Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze common inflammatory biomarkers related to infections and bacterial infections of early-stage FUO. Using receiver operating characteristic curve (ROC curve) to analyze the diagnostic value of sCD14-ST, PCT, sCD14-ST combined with PCT on infections.

Result:

1. In the 106 patients with FUO, there were 73 cases with infectious diseases (68.9%), 18 cases with non-infectious inflammatory diseases (17.0%), 10 cases with neoplastic

diseases (9.4%) and 5 cases with other miscellaneous diseases (4.7%); Among the 73 patients with infectious diseases, there were 39 cases with bacterial diseases(36.8%), 15 cases with non-bacterial diseases (14.2%), and 19 cases (17.9%) were infected with unknown pathogens.

2. The duration of fever in the non-infection group was longer than that in the infection group ($Z=-4.083$, $P<0.001$). Myalgia/arthritis, rash, lymphadenectasis, recurrent oral ulcer and neck pain were more common in non-infection group ($P<0.05$).

3. In the study to evaluate the diagnostic value of serum sCD14-ST, PCT, CRP, SF, ESR for the FUO patients with infection, univariate and multivariate logistic regression analysis showed that sCD14-ST [Odds ratio (OR)=1.109, 95% Confidence interval (95%CI): 1.053~1.168, $P<0.001$] and PCT (OR=2.463, 95%CI: 1.487~4.078, $P<0.001$) were independent diagnostic indicators of FUO patients with infection and its cutoff points are 53.89ng/dl and 1.290ng/ml respectively. Further ROC curve analysis showed that sCD14-ST combined with PCT had the best diagnostic ability for infectious diseases of FUO [Area under ROC curve (AUC)=0.913, 95%CI: 0.843~0.959], which is significantly higher than sCD14-ST (AUC= 0.818, 95%CI : 0.732~0.887) and PCT (AUC=0.852, 95%CI : 0.770~0.914), the difference is statistically significant ($P<0.05$), and the sensitivity of sCD14-ST combined with PCT is the highest (89.04%), the positive likelihood is relatively high (4.90), and the negative likelihood is the lowest (0.13).

4. In the subgroup analysis to evaluate the diagnostic value of serum sCD14-ST, PCT, CRP, SF and ESR for the infectious cases with bacterial infection, univariate and multivariate logistic regression analysis showed that sCD14-ST was an independent diagnostic index of infectious fever with bacterial infection. sCD14-ST at a cutoff value of 54.63ng/dl had good diagnostic performance (AUC=0.804, 95%CI: 0.674~0.900) and had a better sensitivity(97.44%) than specificity (53.33%) in diagnosing bacterial infection in infectious cases of FUO.

Conclusion: Infectious diseases are the main cause of FUO. Generally speaking, the fever course of patients with infectious diseases is shorter than that of patients with non-infectious diseases. Myalgia/arthritis, rash, lymphadenectasis, recurrent oral ulcer, and neck pain were more common in non-infection group. Studies have found that sCD14-ST can be used in the diagnosis of FUO infectious diseases, and can further differentiate bacterial infection from non-bacterial infection. In the diagnosis of FUO with infectious

diseases, the diagnostic performance of sCD14-ST is equivalent to that of PCT, while sCD14-ST combined with PCT has better diagnostic performance than the two. sCD14-ST combined with PCT detection strategy can provide basis for early diagnosis of FUO with infections, and play its advantages in shortening the diagnosis process, accurately applying antibiotics and avoiding the generation of antimicrobial resistance.

Key words: sCD14-ST; fever of unknown origin; infection; diagnosis

Written by: Jinfeng Lai

Supervised by: Ailan Qin

目 录

引 言	1
参考文献	3
1 资料与方法	5
1.1 研究对象	5
1.2 确诊方法	5
1.3 观察指标及测定	5
1.3.1 观察指标	5
1.3.2 sCD14-ST 检测	6
1.3.3 其他指标检测	7
1.4 统计学分析	8
2 结果	9
2.1 FUO 的病因分布特点	9
2.2 FUO 感染组与非感染组的比较分析	11
2.2.1 一般资料分析	11
2.2.2 FUO 感染相关炎症生物标志物的单因素及多因素分析	14
2.2.3 sCD14-ST、PCT、sCD14-ST 联合 PCT 对 FUO 感染性疾病诊断效能比较	15
2.3 感染性疾病细菌感染与非细菌感染的亚组分析	17
2.3.1 一般资料分析	17
2.3.2 感染性发热细菌感染相关炎症生物标志物的单因素与多因素分析	18
2.3.3 sCD14-ST 对感染性发热细菌感染的诊断效能	19
3 讨论	21
4 结论	28
参考文献	29

综 述	34
参考文献	46
中英文缩写词对照	54
攻读学位期间公开发表的论文	57
致 谢	58

引言

不明原因发热(FUO)是与 200 多个潜在病因^[1]相关的超过 3 周时间内多次检测到体温超过 38.3℃, 经过 1 周门诊或住院详细的系统检查仍未明确病因的综合疾病^[2]。1961 年, Petersdorf 和 Beeson 通过对一系列不明原因发热患者的观察和总结, 正式提出了不明原因发热(FUO)的定义: 经过 1 周的住院调查, 体温在 3 周多的时间里多次>38.3℃, 但仍未确诊^[3]。随着医疗的不断进步, 1991 年, Durack 和 Street 将“住院评估 1 周后诊断不清”的标准改为“门诊 3 次或住院评估 3 天后诊断不清”, 并将 FUO 分类为经典型、医院获得型、中性粒细胞减少型和人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)相关的 FUO^[4]。1999 年, 我国在中华内科杂志举办的全国发热性疾病学术研讨会上对于“发热持续>38.3℃”限定为“>38.5℃”, 排除了一部分生理性低热的情况^[5]; 2017 年, 由中华传染病杂志发布的发热待查诊治专家共识建议采纳口腔温度作为标准, 将“不明原因发热”改称为“发热待查”, 同时对经典型发热待查诊断标准里的检查项目有了具体的限定(涵盖血、尿、便常规+隐血, 肝、肾功能, 电解质, 病原学培养, 胸部 X 线及腹部超声)^[2]。然而, 感染性疾病, 特别是细菌感染性疾病, 仍然是 FUO 最常见的原因^[6]。尽管现代医学取得了显著的进步, 但经过系统检查后仍未确诊的 FUO 患者比例并未下降。目前, 大约 9%~51%的患者^[6, 7]未明确发热的病因。

了解完整和彻底的病史是确定潜在诊断线索的第一步, 病史包括在疾病过程中出现或消失的症状、其他体征或症状, 以及任何伴随的体征或症状。Takeda 等人的研究^[8]发现 FUO 最有用的关键诊断特征是关节炎, 这是诊断非感染性疾病的特殊线索。如果患者有超过 6 周的关节疼痛病史, 应积极评估患者关节炎情况。如果发现关节炎, 首先应考虑非感染性疾病可能性大。第二个有用的关键特征是淋巴结病变, 特别是颈部淋巴结病变。国外进行的其他研究表明, 恶性淋巴瘤、急性或慢性白血病以及转移性淋巴结病变的发生与淋巴结大于 2 cm(小于 1cm 几乎都是良性的)、持续时间>2 周以及锁骨上或全身分布(至少两个部位)有关^[8, 9]。

临床使用抗菌药物之后进行 FUO 病因诊断降低了成功检测病原菌的可能性, 干扰了诊断过程, 增加了药物不良反应和抗菌素耐药性出现的风险。许多血清炎性标志

物在临床实践中被用来诊断和鉴别感染尤其是细菌感染与其他原因的 FUO。其中，使用最广泛的标记物是 C 反应蛋白(CRP)、血清铁蛋白(SF)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)。然而，在病毒感染和非感染性炎症反应的患者中，这些标志物的水平也有升高的报道，这表明这些标志物具有令人满意的诊断敏感性，但特异性较差^[10]。

Presepsin，也称为可溶性 CD14 亚型 (Soluble CD14 subtype, sCD14-ST)，在与病原体接触后激活炎症信号级联后释放到循环中^[11]。sCD14-ST 可以通过生化方法检测到，被认为是感染的一个早期急性炎症生物标志物。2002 年，日本首次在脓毒症患者中发现 sCD14-ST 作为血液生物标记物^[12]。最近的一项 Meta 分析^[13]显示 sCD14-ST 在区别感染性疾病尤其是脓毒血症和其他非感染性疾病的 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度分别为 0.87, 84% (95%CI: 0.80~0.88) 和 73% (95%CI: 0.61~0.82)，其与 PCT 都是早期诊断感染方面的有用生物标志物。先前的研究显示，与 PCT 相比，CRP 在感染性疾病诊断中的表现相对不准确，CRP(分别为 35%~100%、18%~84%)和 PCT(分别为 42%~100%、48%~100%)的灵敏度和特异度各不相同^[14-16]。

然而，到目前为止，还没有一种生物指标被证明具有足够的敏感性或特异性，可以作为诊断或排除 FUO 感染性疾病的权威工具。为了找到一种具有最佳敏感性和特异性的生物标志物或其组合，以便于合理应用抗生素治疗，而不会过度治疗患有非感染性疾病的患者，本研究将 sCD14-ST 联合 PCT 来诊断 FUO 感染性疾病以及细菌性疾病，比较 sCD14-ST 联合 PCT、sCD14-ST、PCT 在 FUO 感染性疾病和非感染性疾病、细菌感染和非细菌感染的临床应用价值，以期对 FUO 的诊断有所帮助。

参考文献

- [1] Szymanski A M, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC [J]. *World Journal of Pediatrics*, 2020, 16(2): 177-184.
- [2] 《中华传染病杂志》编辑委员会, 发热待查诊治专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(11): 641-655.
- [3] Petersdorf R, Beeson P B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases [J]. *Medicine*, 1961, 40(1): 1-30.
- [4] Durack D T, Street A C. Fever of unknown origin--reexamined and redefined [J]. *Current clinical topics in infectious diseases*, 1991, 11: 35-51.
- [5] 盛瑞媛, 全国发热性疾病学术研讨会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1999, 11: 63-64.
- [6] Shi X-C, Liu X-Q, Zhou B-T, et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years [J]. *Chinese Medical Journal*, 2013, 126(5): 808-812.
- [7] Kabapy A F, Kotkat A M, Shatat H Z, et al. Clinico-epidemiological profile of fever of unknown origin in an Egyptian setting: A hospital-based study (2009-2010) [J]. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2016, 10(1): 31-42.
- [8] Takeda R, Mizooka M, Kobayashi T, et al. Key diagnostic features of fever of unknown origin: Medical history and physical findings [J]. *Journal of general and family medicine*, 2017, 18(3): 131-134.
- [9] Brown J R, Skarin A T. Clinical mimics of lymphoma [J]. *Oncologist*, 2004, 9(4): 406-416.
- [10] Xu T, Wang L, Wu S, et al. Utility of a Simple Scoring System in Differentiating Bacterial Infections in Cases of Fever of Unknown Origin [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(S4): S409-S415.
- [11] Wright S D, Ramos R A, Tobias P S, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. [J]. *Science (New York, NY)*, 1990, 249(4975): 1431-1433.
- [12] Okamura Y. Usefulness of Procalcitonin Measurement: A New Biomarker for Sepsis [J]. *Rinsho Byori*, 2015, 63(1): 62-71.
- [13] Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and

- presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Intensive Care*, 2019, 7: 22.
- [14] Hu L, Shi Q, Shi M, et al. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 2017, 25(8): E61-E69.
- [15] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst F M, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435.
- [16] Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care [J]. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2011, 66 (Suppl 2): ii33-40.

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入苏州大学附属第一医院感染科 2018 年 8 月-2020 年 1 月不明原因发热(FUO)的患者, FUO 患者的诊断标准符合 2017 年 11 月由中华传染病杂志发布的《发热待查诊治专家共识》^[1], ①发热持续 3 周以上; ②至少 3 次体温(口腔温度) $>38.3^{\circ}\text{C}$ (或至少 3 次体温在 1 天内波动 $>1.2^{\circ}\text{C}$); ③经过至少 1 周在门诊或住院的系统全面检查仍不能确诊。④年龄 ≥ 14 岁, 同时符合以上 4 项者。研究对象均知情同意。

排除标准: ①明确的 HIV 感染; ②正在应用激素、免疫抑制剂、抗结核治疗者; ③孕妇; ④入院前 1 周有抗生素应用史。⑤经仔细询问病史或进一步随访后临床资料仍然不全者。

1.2 确诊方法

感染性疾病: 依据临床感染表现、微生物培养、病毒抗体+核酸定量检测及影像学资料等确诊; 无病原学证据者, 依据临床抗感染治疗效果回顾性分析而确诊。微生物学诊断, 或血清学诊断, 或影像学诊断, 或根据临床表现、实验室检查及两位以上我院感染科专家共同讨论后诊断(临床诊断)。

非感染性疾病: 抗生素治疗无效, 临床上中毒症状不明显, 微生物培养、病毒抗体检测及影像学资料等均无异常。(1)非感染炎症性疾病根据各个疾病的诊断标准及风湿免疫科专科医师会诊意见确定诊断; (2)肿瘤性疾病根据影像学、病理学及肿瘤科或血液科专科医师会诊意见确定诊断; (3)其他疾病: ①坏死性淋巴结炎根据淋巴活检病理诊断; ②亚急性甲状腺炎根据相关临床症状体征以及甲状腺功能、甲状腺吸碘-131 率、抗甲状腺抗体、甲状腺内分泌科专科医师会诊意见确定诊断。

1.3 观察指标及测定

1.3.1 观察指标

收集住院 FUO 患者的病历资料, 包括临床特征(年龄、性别、入院前发热热程、热峰、发热伴随症状)、实验室检查结果[入院 24 小时内白细胞(White blood cell ,

WBC)、中性粒细胞计数(Neutrophil, NE)、中性粒细胞比率(Neutrophil ratio, NE%), 淋巴细胞计数(Lymphocyte, LY)、单核细胞计数(Monocytes, MO)、红细胞(Red blood cell, RBC)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb), 血小板(Platelet, PLT)、病原学培养、sCD14-ST、PCT、CRP、ESR、SF、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转移酶(Gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、血清总胆红素(Total bilirubin, TBil)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBil)、白蛋白(Albumin, Alb)、球蛋白(Globulin, Glb)、尿素(UREA)、空腹血糖(Glucose, Glu)、血清肌酐(Serum Creatinine, SCr)、血清总固醇(Serum total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)], 并对患者常见炎症生物标志物进行单因素及多因素分析。

1.3.2 sCD14-ST 检测

sCD14-ST 样本采集: 用肝素抗凝管留取两管, 每管 3ml, 2 小时内以 2500r/min 离心 20 分钟, 分离血清, 储存于 -70°C 冰箱内待测 sCD14-ST。

主要仪器和材料: (1) 主要试剂: 人可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST) 酶联免疫分析试剂盒(厂家: 武汉默沙克生物科技有限公司)(2) 主要仪器: CERES900 酶标仪(厂家: 美国 Bio-Tek 公司); 恒温水浴锅 上海精宏实验设备有限公司; LDZ5-2 离心机 北京医用离心机厂; 冰箱 日本 SANYO 公司。

检测方法: 试剂盒采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)。往预先包被可溶性 CD14 (sCD14-ST) 抗体的包被微孔中, 依次加入标本、标准品、辣根过氧化物酶标记的检测抗体, 经过温育并彻底洗涤。用底物 3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物溶液显色, 用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度(OD 值), 计算样品浓度。具体操作步骤如下:

- (1) 检测开始前, 取出所需板条室温平衡 20min。
- (2) 设置标准品孔和样本孔, 标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μ L;
- (3) 先在样本孔加待测样本 10 μ L, 再加样本稀释液 40 μ L; 空白孔不加;
- (4) 除空白孔外, 标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100 μ L, 用封板膜封住反应孔, 37°C 温育 60min。

(5) 弃去液体，吸水纸上拍干，每孔加满洗涤液，静置 1min，甩去洗涤液，吸水纸上拍干，如此重复洗板 5 次。

(6) 每孔加入底物 A、B 各 50 μ L，37 $^{\circ}$ C 避光孵育 15min。

(7) 每孔加入终止液 50 μ L，15min 内，在 450nm 波长处测定各孔的 OD 值。

(8) 计算：根据标准品的浓度及对应的 OD 值，以标准品浓度作横坐标，对应 OD 值作纵坐标，绘制标准品线性回归曲线，在回归方程上计算对应的样品浓度。

1.3.3 其他指标检测

(1) 病原学培养方法：入院第二天晨空腹采血或体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，伴或不伴有寒战时抽取患者血液标本 10ml~20ml 送需氧及厌氧培养，以及收集其他体液、组织（清洁中段尿液、粪便、骨髓、脑脊液等）进行病原学培养，采用梅里埃诊断产品（上海）有限公司的全自动细菌/分枝杆菌培养监测仪器将血标本处理后置于 BacT/ALERT[®] 培养瓶在 10 $^{\circ}$ C~30 $^{\circ}$ C 进行培养。BacT/ALERT[®]3D 系统采用非侵入性方法检测微生物，微生物代谢培养基中的底物时，就会产生 CO₂，每个培养瓶底部的传感器颜色就由深变浅，如果最初 CO₂ 水平较高、CO₂ 生成率异常地高和/或持续生成 CO₂，样品则被判定为阳性。也可根据所生成 CO₂ 的差值或缓慢持续改变 BacT/ALERT[®]MP 培养瓶中的分枝杆菌生长为阳性（临床使用）。如果在适当条件下经过一定天数后，CO₂ 水平无显著改变，则判定样品为阴性。

(2) 血清 PCT 测定：入院第二天晨空腹采血，使用广州万孚生物技术股份有限公司的降钙素原（PCT）定量检测试剂盒，采用免疫荧光层析法测定 PCT。

(3) 血清 CRP 检测：入院第二天晨空腹采血，血清 CRP 测定使用芬兰 Orion Diagnostica Oy 公司的 CRP 检测试剂盒，采用免疫速率散射比浊法在本院检验科日本奥林巴斯公司 AU5400 自动生化分析仪上进行测定。

(4) ESR 检测：入院第二天晨空腹采血，ESR 采用魏氏法在 SD-100 自动血沉分析仪进行测定。

(5) 血清 SF 检测：入院第二天晨空腹采血，使用德国罗氏诊断产品有限公司的铁蛋白（SF）检测试剂盒采用免疫比浊法测定 SF。

(6) 血细胞分析检测：入院当天或者第二天采血，采用 Mindray BC-6800 全自动血细胞分析仪进行检测血常规。

(7) 血生化指标检测: 入院第二天晨空腹采血, 采用日本奥林巴斯公司 AU5400 自动生化分析仪进行检测血生化全套。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 和 Excel 2010 对获得的数据进行统计分析。资料分析采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验, 连续变量进行正态性检验。根据数据分布, 使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验对各组之间的实验室指标水平进行比较。符合正态分布的计量资料以平均值 \pm 标准差 ($x \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距[M (P25, P75)]表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。对生物标志物进行单因素分析, 筛选 P 值 <0.05 的生物标志物进行共线性检验, 将不存在共线性的指标[容差 (Tolerance) >0.1 , 方差膨胀因子 (Variance Inflation Factor, VIF) <5]纳入多因素 logistics 回归分析, 将 P 值 <0.05 的指标再次进行多因素 logistics 回归分析建立新的诊断方程。随后, 通过受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析和最大约登指数确定最佳临界值, 计算生物标记物的灵敏度、特异度、似然比 (Likelihood ratio, LR), 结合 ROC 曲线下面积 (Area under receiver operating characteristic, AUC) 以评估单一炎症生物标志物和联合炎症标志物对 FOU 感染性疾病以及感染性发热细菌感染的诊断价值。

2 结果

2.1 FUO 的病因分布特点

本研究共纳入 FUO 患者共 113 例，最终确诊 106 例，病因仍不明者 7 例，确诊率 93.8%，年龄 37~71 (54±17) 岁，男性 62 例 (58.5%)，女性 44 例 (41.5%)；106 例 FUO 患者病因具体分布如表 1 所示。2017 年我国《发热待查诊治专家共识》指出经典型发热待查病因分为感染性疾病，非感染性炎症性疾病，肿瘤性疾病及其他杂病，非感染性炎症性疾病又分为自身免疫性疾病和自身炎症性疾病。本研究 FUO 病因分布广泛，感染性疾病是 FUO 的最主要病因(68.9%)；非感染性炎症性疾病次之(17.0%)；肿瘤性疾病以及其他杂病分别占 9.4%，4.7% (图 1)。感染性疾病中细菌感染、病毒感染、真菌感染以及其他感染(指病原体未明，但经外院和(或)本院经验性抗感染有效者)分别有 39 例(36.8%)、13 例(12.3%)、2 例(1.9%)、19 例(17.9%)；细菌感染在感染性疾病中较多见，其中败血症、肝脓肿、肺部感染较多见(均为 6 例，5.7%)，病原学培养阳性有 13 例(12.3%)。有 19 例(17.9%)病原体未明的患者，通过经验性抗感染治疗有效，最终诊断为感染性发热。病毒感染中 EBV 感染患者为 3 例，为病毒感染中占比最高(2.8%)，EBV 感染易继发噬血细胞综合征，此时分类仍归为感染性疾病中。而原发性噬血细胞综合征主要与家族遗传和(或)基因缺陷，为非感染性发热中自身炎症性疾病，在本研究占 1.9%。非感染性炎症性疾病中，系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛、变异性肉芽肿性炎血管炎、原发性干燥综合征、自身免疫性肝炎各 1 例(0.9%)，而多肌炎/皮炎 2 例(1.9%)、其他结缔组织病 4 例(3.8%)、成人 Still 病 3 例(2.8%)，诊断相对困难；恶性肿瘤中以淋巴瘤为主，占恶性肿瘤的 60% (6/10)。

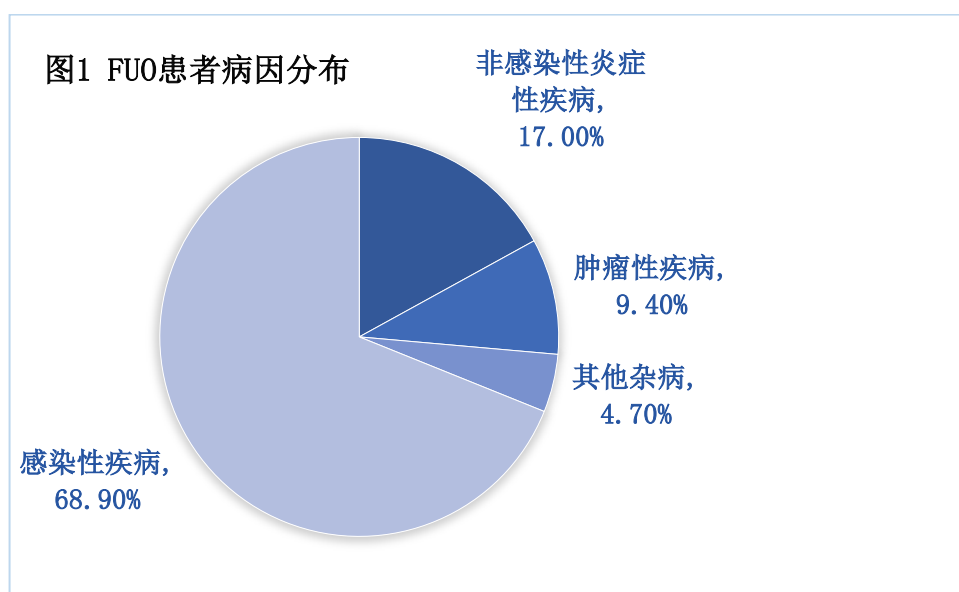


表 1 FUO 患者病因与疾病分布

疾病分类	n (%)	疾病分类	n (%)
感染性疾病	73 (68.9)	非感染性疾病	33 (31.1)
细菌感染	39 (36.8)	自身免疫性疾病	11 (10.4)
结核杆菌病	2 (1.9)	系统性红斑狼疮	1 (0.9)
布鲁菌病	1 (0.9)	风湿性多肌痛	1 (0.9)
伤寒	1 (0.9)	变异性肉芽肿性炎血管炎	1 (0.9)
败血症	6 (5.7)	原发性干燥综合征	1 (0.9)
肝脓肿	6 (5.7)	自身免疫性肝炎	1 (0.9)
肾脓肿	1 (0.9)	多肌炎/皮肌炎	2 (1.9)
感染性心内膜炎	1 (0.9)	其他结缔组织病	4 (3.8)
肺部感染	6 (5.7)	自身炎症性疾病	7 (6.6)
胆道感染	2 (1.9)	成人 Still 病	3 (2.8)
泌尿系感染	4 (3.8)	克罗恩病	1 (0.9)
淋巴结炎 (细菌性)	3 (2.8)	原发性噬血细胞综合征	2 (1.9)
皮肤软组织感染	2 (1.9)	痛风	1 (0.9)
其他	4 (3.8)	肿瘤	10 (9.4)
病毒感染	13 (12.3)	恶性淋巴瘤	6 (5.7)
EBV 病毒	3 (2.8)	多发性骨髓瘤	1 (0.9)
CMV 病毒	1 (0.9)	白血病	1 (0.9)

疾病分类	n (%)	疾病分类	n (%)
病毒性心肌炎	1 (0.9)	其他肿瘤	2 (1.9)
病毒性脑膜炎	2 (1.9)	其他杂病	5 (4.7)
病毒性脑炎	1 (0.9)	亚急性甲状腺炎	3 (2.8)
新型布尼亚病毒感染	1 (0.9)	组织细胞坏死性淋巴结炎	2 (1.9)
淋巴结炎 (病毒性)	1 (0.9)		
其他	3 (2.8)		
真菌感染	2 (1.9)		
隐球菌病	1 (0.9)		
真菌性脑膜炎	1 (0.9)		
其他感染*	19 (17.9)		

*指病原体未明, 但经外院和 (或) 本院经验性抗感染有效者。

2.2 FUO 感染组与非感染组的比较分析

2.2.1 一般资料分析

(1) 基本资料

将 106 例患者分为感染组与非感染组, 其中感染组 73 例, 男性 45 例(61.6%), 年龄范围为 52±18 岁, 热峰为 39.2(38.5~39.5)℃; 非感染组 33 例, 男性 17 例(51.5%), 年龄范围为 58±15 岁, 热峰为 39.2 (38.5~40.0)℃, 两组年龄、性别、热峰差异不具有统计学意义 ($P>0.05$) (见表 3)。感染组热程 23 (21~34) 天, 非感染组热程 36 (25~69) 天, 非感染组热程较感染组热程长, 两组间差异具有统计学意义 ($Z=-4.083$, $P<0.001$)。

(2) 临床症状体征资料

感染组与非感染组临床症状体征资料如图 2, 表 2 所示。感染组中患者较常见的临床特征是头痛或意识障碍 ($P=0.003$), 非感染组患者口腔溃疡、颈项痛、肌肉关节痛、皮疹、淋巴结肿大较多见 ($P<0.05$); 两组的差异具有统计学意义。

(3) 实验室指标

常规实验室检查在非感染性疾病组与感染性疾病组差异有统计学意义的指标有 sCD14-ST、PCT、CRP、ESR、SF、WBC、NE、AST、PLT、LDH ($P<0.05$) (见表 3)。感染组血清 sCD14-ST[62.86 (55.20~69.50) (ng/dl)], PCT[2.450 (1.290~5.550)

(ng/ml)、CRP[77.40 (57.30~105.50) (mg/L)]水平均高于非感染组, 而 ESR[32.00 (14.00~60.50) (mm/h)]、SF[495.73 (151.20~1575.70) (ng/ml)]水平较非感染组低 (P 均 <0.05)。

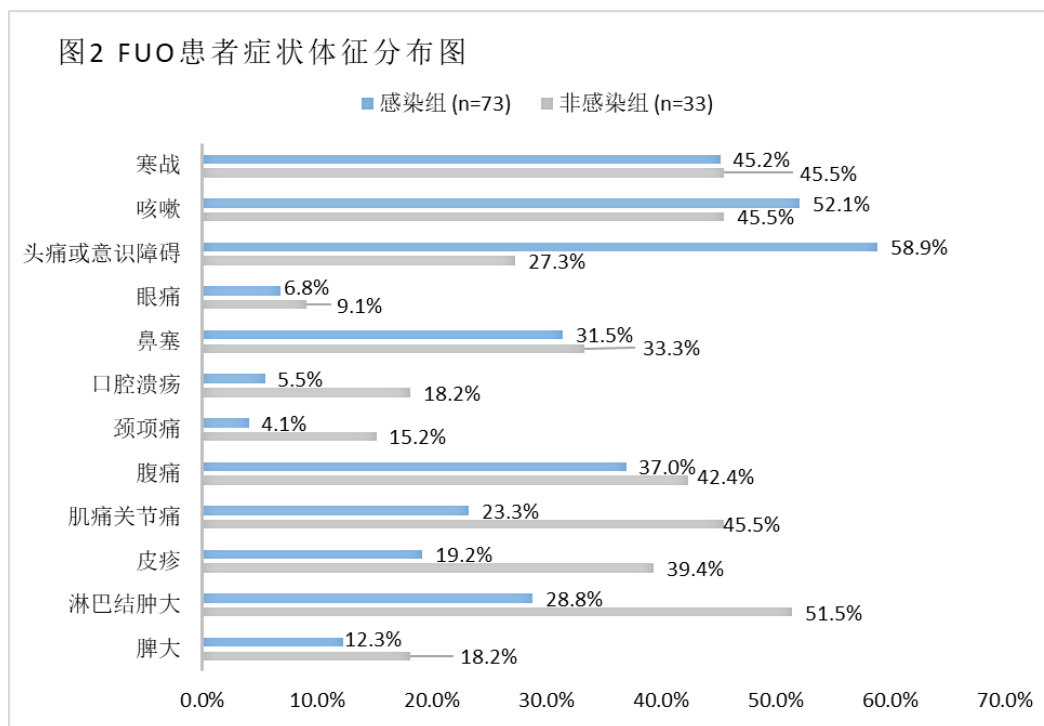


表 2 感染组与非感染组患者入院时发热伴随症状分布资料

症状	感染组 (n=73) (%)	非感染组 (n=33) (%)	统计值	P 值
寒战	33 (45.2)	15 (45.5)	$\chi^2=0.053$	0.981
咳嗽	38 (52.1)	15 (45.5)	$\chi^2=0.396$	0.529
头痛或意识障碍	43 (58.9)	9 (27.3)	$\chi^2=9.099$	0.003
眼痛	5 (6.8)	3 (9.1)	$\chi^2=0.164$	0.686
鼻塞	23 (31.5)	11 (33.3)	$\chi^2=0.035$	0.852
口腔溃疡	4 (5.5)	6 (18.2)	$\chi^2=4.292$	0.038
颈项痛	3 (4.1)	5 (15.2)	$\chi^2=3.971$	0.046
腹痛	27 (37.0)	14 (42.4)	$\chi^2=0.283$	0.595
肌痛关节痛	17 (23.3)	15 (45.5)	$\chi^2=5.299$	0.021
体征				
皮疹	14 (19.2)	13 (39.4)	$\chi^2=4.893$	0.027

	感染组 (n=73) (%)	非感染组 (n=33) (%)	统计值	P 值
淋巴结肿大	21 (28.8)	17 (51.5)	$\chi^2=5.114$	0.024
脾大	9 (12.3)	6 (18.2)	$\chi^2=0.641$	0.423

表 3 感染组与非感染组患者的比较

项目	感染组(n=73)	非感染组(n=33)	统计值	P 值
年龄 (岁)	52±18	58±15	$t=-1.795$	0.077
男性[例(%)]	45(61.64)	17(51.52)	$\chi^2=0.053$	0.817
热峰 (°C)	39.2 (38.5~39.5)	39.2 (38.5~40.0)	$Z=-1.281$	0.200
热程 (天)	23 (21~34)	36 (25~69)	$Z=-4.083$	<0.001
sCD14-ST (ng/dl)	62.86 (55.20~69.50)	43.64 (40.76~53.33)	$Z=-5.234$	<0.001
PCT (ng/ml)	2.450(1.290~5.550)	0.227(0.053~0.828)	$Z=-5.790$	<0.001
CRP (mg/L)	77.40(57.30~105.50)	24.70(10.00~64.85)	$Z=-4.759$	<0.001
ESR(mm/h)	32.00(14.00~60.50)	38.00(29.50~65.00)	$Z=-2.027$	0.043
SF (ng/ml)	495.73(151.20~1575.70)	1633.1(481.17~2333.76)	$Z=-3.026$	0.002
WBC ($\times 10^9/L$)	8.82(6.91~12.82)	6.10(5.24~9.90)	$Z=-3.258$	<0.001
NE ($\times 10^9/L$)	6.03(3.70~9.33)	3.75(2.78~5.10)	$Z=-3.364$	<0.001
NE%	0.73(0.60~0.83)	0.67(0.53~0.78)	$Z=-1.709$	0.087
LY ($\times 10^9/L$)	1.28(0.84~1.89)	0.99(0.90~1.76)	$Z=-1.047$	0.295
MO ($\times 10^9/L$)	0.56(0.39~0.77)	0.55(0.35~0.67)	$Z=-0.880$	0.379
RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.90±0.67	3.79±0.74	$t=0.802$	0.424
PLT ($\times 10^9/L$)	197.51±90.22	239.79±92.52	$t=-2.195$	0.032
Hb (g/L)	117.21±19.80	111.19±23.03	$t=1.308$	0.194
TBil ($\mu\text{mol}/L$)	11.80(8.05~15.40)	11.90(8.80~16.90)	$Z=-0.679$	0.497
DBil ($\mu\text{mol}/L$)	4.60(3.15~6.50)	4.60(3.40~7.20)	$Z=-0.423$	0.672
ALT (U/L)	30.80(15.65~58.75)	39.50(17.95~59.85)	$Z=-0.829$	0.407
AST (U/L)	24.60(14.70~37.60)	32.30(22.70~68.55)	$Z=-2.241$	0.025
GGT (U/L)	50.90(23.55~121.00)	59.10(27.00~124.80)	$Z=-0.529$	0.597
ALP (U/L)	84.90(53.50~110.00)	80.70(60.85~129.00)	$Z=-0.672$	0.502
Alb (g/L)	32.70(26.30~35.30)	32.30(26.65~33.55)	$Z=-0.781$	0.435
Glb (g/L)	31.84±6.33	30.08±5.73	$t=1.377$	0.171
UREA (mmol/L)	4.40(3.25~5.95)	3.70(3.35~5.75)	$Z=-0.768$	0.443

项目	感染组(n=73)	非感染组(n=33)	统计值	P 值
SCr($\mu\text{mol/L}$)	55.90(48.05~70.20)	57.00(46.70~64.4)	Z=-0.174	0.862
Glu (mmol/L)	5.20(4.53~6.08)	4.99(4.38~6.40)	Z=-0.024	0.981
TC (mmol/L)	3.70 \pm 0.91	23.77 \pm 1.10	t=-0.375	0.708
TG (mmol/L)	1.23(0.93~1.58)	1.49(1.06~2.12)	Z=-1.702	0.089
LDH (mmol/L)	211.70(163.75~306.75)	339.00(194.85~557.25)	Z=-2.511	0.012

2.2.2 FUO 感染相关炎症生物标志物的单因素及多因素分析

将 sCD14-ST、PCT、CRP、ESR、SF 作为自变量，是否发生感染作为因变量进行单因素分析，结果显示 sCD14-ST、PCT、CRP、SF 与 FUO 感染性疾病相关($P<0.05$) (见表 4)，将 sCD14-ST、PCT、CRP、SF 四项炎症生物标志物 (各指标之间不存在明显的共线性，表 5) 纳入多因素 logistic 回归分析，结果筛选出 sCD14-ST、PCT 为 FUO 感染性疾病的独立诊断指标 ($P<0.05$)，且其中 sCD14-ST、PCT 的 OR 值分别为 1.109、2.463。采用多因素 logistic 回归建立 sCD14-ST 联合 PCT 的诊断方程为： $\text{LogitP}=-6.276+0.104\text{sCD14-ST (ng/dl)}+0.901\text{PCT (ng/ml)}$ (表 4、表 6)。

表 4 FUO 感染性疾病相关生物标志物的单因素与多因素分析

生物指标	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
sCD14-ST	3.034 (1.896~4.855)	<0.001	1.101 (1.037~1.168)	0.002
PCT	2.494 (1.549~4.081)	<0.001	3.477 (1.578~7.660)	0.002
CRP	1.032 (1.017~1.047)	<0.001	1.017 (0.998~1.036)	0.076
ESR	0.992 (0.979~1.004)	0.197		
SF	1.000 (0.999~1.000)	0.006	1.000 (0.999~1.000)	0.183

表 5 共线性检验

诊断指标	共线性统计量	
	容差	方差膨胀因子
sCD14-ST	0.863	1.158
PCT	0.865	1.156
CRP	0.752	1.329
SF	0.990	1.010

表 6 sCD14-ST 联合 CRP、PCT 的 logistic 回归分析

指标	OR 值 (95%CI)	P 值	系数	常量
sCD14-ST	1.109 (1.053~1.168)	<0.001	0.104	
PCT	2.463 (1.487~4.078)	<0.001	0.901	-6.276

2.2.3 sCD14-ST、PCT、sCD14-ST 联合 PCT 对 FUO 感染性疾病诊断效能比较

将 sCD14-ST、PCT、sCD14-ST 联合 PCT 做受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线, 评价其对 FUO 感染性疾病的诊断效能 (见图 3、图 4)。为了区分 FUO 感染性疾病和非感染性疾病, 根据以上每个生物标志物的受试者工作特征 (ROC) 曲线及 SPSS 统计软件显示的坐标轴上的点, 在 Excel 制作相应表格, 当约登指数 (灵敏度+特异度-1) 最大时, 对应的值可以作为鉴别 FUO 感染性疾病与非感染性疾病的截断值。我们可以确定 sCD14-ST、PCT 的最佳分界点分别为 53.89ng/dl, 1.290ng/ml。同时, 根据选定的截断值计算生物标志物计算 FUO 中感染性疾病的灵敏度、特异度、阴性似然比 (-LR) 和阳性似然比 (+LR) (见图 3、图 4、表 7)。

结果显示, sCD14-ST 联合 PCT 对 FUO 感染性疾病的诊断效能最佳 (AUC=0.913, 95%CI: 0.843~0.959), 明显高于 sCD14-ST (AUC=0.818, 95%CI: 0.732~0.887)、PCT (AUC=0.852, 95%CI: 0.770~0.914) (见图 3、图 4、表 7)。将其两两比较, sCD14-ST 联合 PCT 与 sCD14-ST、PCT 之间的差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 且其灵敏度 (89.04%) 最大, 特异度与 sCD14-ST 相同, 略低于 PCT, LR- (0.13) 最低; sCD14-ST 与 PCT 之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 8)。

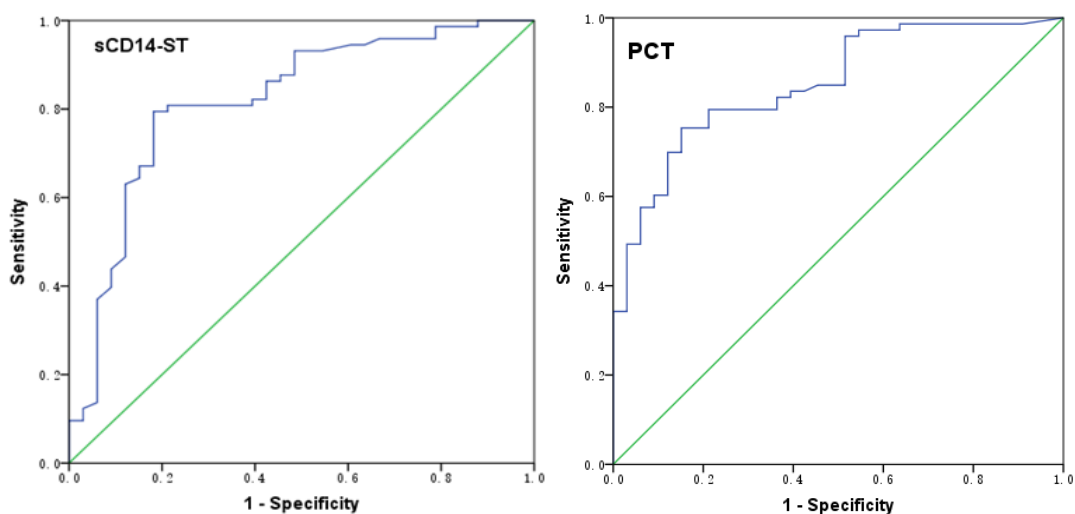


图 3 sCD14-ST:AUC=0.818, 95%CI: 0.732~0.887; PCT, AUC=0.852, 95%CI: 0.770~0.914。

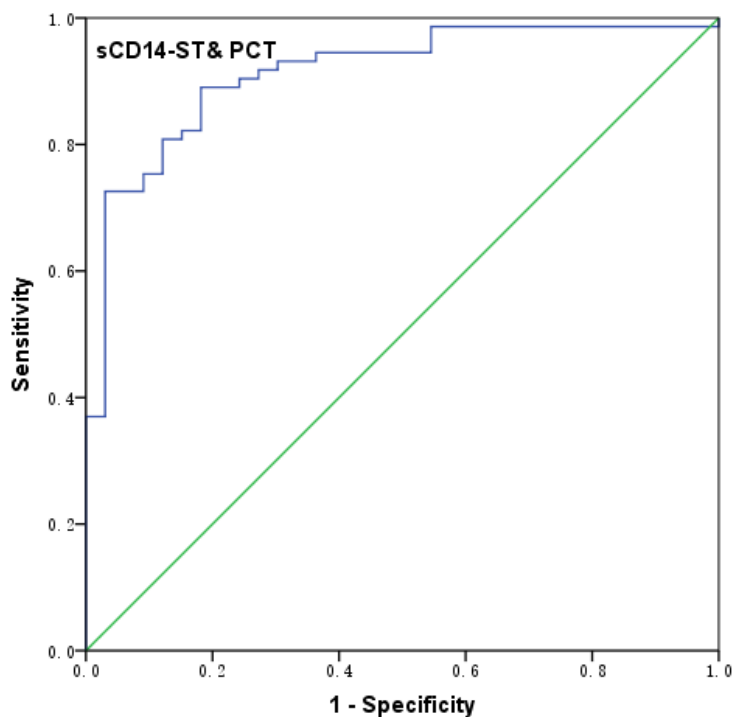


图 4 sCD14-ST & PCT: AUC=0.913, 95%CI, 0.843~0.959

表 7 sCD14-ST、PCT、sCD14-ST&PCT 诊断 FUO 感染性疾病的 ROC 曲线分析

生物性标志物	AUC值	临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	+LR	-LR
sCD14-ST(ng/dl)	0.818	53.89	0.732~0.887	79.45	81.82	4.37	0.25
PCT (ng/ml)	0.852	1.290	0.770~0.914	75.34	84.85	4.97	0.29
sCD14-ST&PCT	0.913	0.568	0.843~0.959	89.04	81.82	4.90	0.13

表 8 sCD14-ST&PCT、PCT 与 sCD14-ST 对 FUO 感染性疾病诊断效能的比较

	Z 值	P 值	95%CI
PCT 与 sCD14-ST	0.574	0.566	-0.082~0.149
sCD14-ST&PCT 与 PCT	2.047	0.041	0.003~0.119
sCD14-ST&PCT 与 sCD14-ST	2.557	0.011	0.022~0.168

2.3 感染性疾病细菌感染与非细菌感染的亚组分析

2.3.1 一般资料分析

(1) 基本资料

将感染组 73 例患者，除去病原体未明，但经外院和（或）本院经验性抗感染有效者 19 例，将剩下 54 例进行亚组分析，其中细菌感染组 39 例，男性 22 例（56.4%），年龄范围 51±18 岁，热峰为 39.7（38.8~40.0）℃，热程为 23（21~35）天；非细菌感染组（病毒感染 13 例+真菌感染 2 例）15 例，男性 11 例（73.3%），年龄范围 52±14 岁，热峰为 39.2（38.5~40.0）℃，热程为 22（21~30）天，两组年龄、性别、热峰、热程差异不具有统计学意义（ $P>0.05$ ）（见表 9）。

(2) 实验室指标

本研究主要探讨实验室炎症指标的诊断价值，此处不赘述症状体征在亚组中的比较分析，常规实验室检查在细菌感染组与非细菌感染组差异有统计学意义的指标有 sCD14-ST、CRP、ESR、LY、PLT（ $P<0.05$ ）（见表 9）。细菌感染组血清 sCD14-ST[66.20±7.36（ng/dl）]、CRP[96.20±46.49（mg/L）]、ESR[34.00（15.00~67.00）]均高于非细菌感染组（ P 均 <0.05 ）。

表 9 细菌感染组与非细菌感染组患者的比较

项目	细菌感染组(n=39)	非细菌感染组(n=15)	统计值	P 值
年龄（岁）	51±18	52±14	$t=-0.196$	0.845
男性[例(%)]	22(56.4)	11(73.3)	$\chi^2=0.053$	0.253
热峰（℃）	39.7（38.8~40.0）	39.2（38.5~40.0）	$Z=-0.301$	0.763
热程（天）	23（21~35）	22（21~30）	$Z=-0.473$	0.636
sCD14-ST（ng/dl）	66.20±7.36	54.09±11.60	$t=-4.339$	<0.001
PCT（ng/ml）	1.760(1.434~5.300)	1.160(0.133~4.500)	$Z=-1.468$	0.142

项目	细菌感染组(n=39)	非细菌感染组(n=15)	统计值	P 值
CRP (mg/L)	96.20±46.49	53.05±34.94	$t=-3.251$	0.002
ESR(mm/h)	34.00(15.00~67.00)	21.00(13.00~31.00)	$Z=-1.980$	0.048
SF (ng/ml)	360.56(99.60~1912.67)	589.54(168.84~1394.93)	$Z=-0.126$	0.900
WBC ($\times 10^9/L$)	9.52(6.99~12.65)	12.40(7.17~13.67)	$Z=-1.053$	0.293
NE ($\times 10^9/L$)	6.03(3.91~9.08)	7.21(2.88~10.54)	$Z=-0.087$	0.931
NE%	0.72(0.57~0.80)	0.74(0.18~0.87)	$Z=-0.338$	0.735
LY ($\times 10^9/L$)	1.47(1.15~1.91)	0.94(0.71~1.37)	$Z=-2.076$	0.038
MO ($\times 10^9/L$)	0.54(0.43~0.79)	0.43(0.21~0.74)	$Z=-1.748$	0.139
RBC ($\times 10^{12}/L$)	3.87±0.65	3.84±0.79	$t=-0.123$	0.902
PLT ($\times 10^9/L$)	249.41±100.94	178.73±114.54	$t=-2.220$	0.031
Hb (g/L)	117.33±17.77	111.40±24.58	$t=-0.487$	0.628
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	11.30(8.10~15.00)	11.80(7.30~18.50)	$Z=-0.261$	0.794
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	4.50(2.90~6.40)	4.50(3.20~8.30)	$Z=-0.753$	0.451
ALT (U/L)	25.60(13.50~58.00)	27.20(12.40~156.20)	$Z=-0.666$	0.505
AST (U/L)	24.30(14.70~38.70)	30.60(14.70~96.60)	$Z=-1.043$	0.297
GGT (U/L)	46.60(23.40~93.50)	73.80(42.80~132.40)	$Z=-1.439$	0.150
ALP (U/L)	70.40(51.80~99.80)	87.60(56.20~95.00)	$Z=-1.062$	0.288
Alb (g/L)	32.04±7.08	31.35±6.78	$t=-0.321$	0.749
Glb (g/L)	31.60±6.00	30.86±8.01	$t=-0.370$	0.713
UREA (mmol/L)	4.00(3.10~5.60)	5.20(3.80~6.50)	$Z=-1.671$	0.095
SCr($\mu\text{mol/L}$)	55.00(47.90~70.00)	60.10(44.90~71.80)	$Z=-0.348$	0.728
Glu (mmol/L)	5.04(4.31~5.47)	5.37(4.68~5.54)	$Z=-0.859$	0.390
TC (mmol/L)	3.92±0.89	3.36±0.88	$t=-2.097$	0.046
TG (mmol/L)	1.31(0.93~1.64)	1.23(1.01~1.65)	$Z=-0.097$	0.923
LDH (mmol/L)	208.90(163.80~313.10)	256.80(192.00~478.30)	$Z=-1.362$	0.173

2.3.2 感染性发热细菌感染相关炎症生物标志物的单因素与多因素分析

将 sCD14-ST、PCT、CRP、ESR、SF 作为自变量，是否发生细菌感染作为因变量进行单因素分析，结果显示 sCD14-ST、CRP 与感染性发热细菌感染相关 ($P<0.05$)

(见表 10)，将 sCD14-ST、CRP 两项炎症指标 (两项指标之间不存在明显的共线性，表 10) 纳入多因素 logistic 回归分析，结果只筛选出 sCD14-ST 为感染性发热细菌感

染的独立诊断指标 ($P < 0.05$), 且 sCD14-ST 的 OR 值为 1.159, 常量为 -8.017, 系数为 0.148。采用多因素 logistic 回归建立 sCD14-ST 的诊断方程为: $\text{Logit}P = -8.017 + 0.148 \times \text{sCD14-ST (ng/dl)}$ (表 10)。

表 10 感染性发热细菌感染相关生物标志物的单因素与多因素分析

生物指标	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
sCD14-ST	1.159 (1.059~1.269)	0.001	1.140 (1.035~1.256)	0.008
PCT	1.148 (0.891~1.480)	0.285		
CRP	1.027 (1.008~1.046)	0.005	1.019 (0.999~1.039)	0.057
ESR	1.029 (0.999~1.059)	0.056		
SF	1.000 (1.000~1.001)	0.492		

表 11 共线性检验

诊断指标	共线性统计量	
	容差	方差膨胀因子
sCD14-ST	0.904	1.106
CRP	0.904	1.106

2.3.3 sCD14-ST 对感染性发热细菌感染的诊断效能

由 ROC 曲线以及最大约登指数 (方法同前) 我们可以确定 sCD14-ST 诊断感染性发热细菌感染的截断值为 54.63ng/dl, 其 AUC=0.804, 95%CI: 0.674~0.900, 灵敏度、特异度、-LR 和 +LR 分别为 97.44%、53.33%、2.09、0.05 (见图 6, 表 12)。

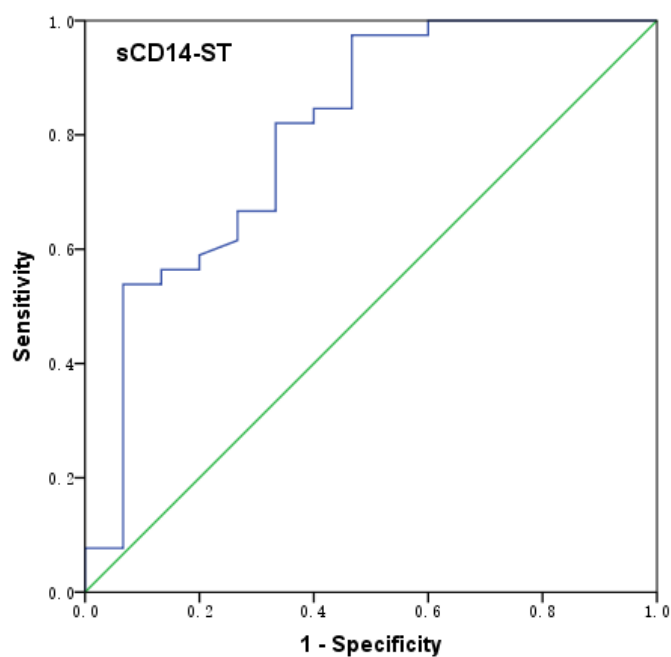


图 6 sCD14-ST:AUC=0.804, 95%CI, 0.674~0.900

表 12 sCD14-ST 诊断感染性疾病细菌感染的 ROC 曲线分析

生物性标志物	AUC值	临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	+LR	-LR
sCD14-ST(ng/dl)	0.804	54.63	0.674~0.900	97.44	53.33	2.09	0.05

3 讨论

在本研究中的 106 例 FUO 患者，感染性疾病占 FUO 病例的很大比例（68.9%），而许多感染性疾病并非罕见疾病，相反，他们表现出常见疾病的非典型表现^[2, 3]。本研究中肝脓肿、肾脓肿、败血症分别有 6 例、1 例、6 例，共占 FUO 12.3%，占感染性疾病 17.8%；肺部感染 6 例（占 FUO 5.7%，占感染性疾病 8.2%）（见表 1）。在导致 FUO 的感染性疾病中，脓肿、败血症、肺部感染、泌尿系统感染、细菌性淋巴结炎一直是最常被诊断的感染之一^[2]。本研究中非感染性疾病中自身免疫性疾病以及自身炎症性疾病占 FUO 比例高达 17%（图 1），这跟其他研究报道^[2]的相似。一些风湿性免疫相关的疾病随着不同的发热程度和发热模式而发展，占不明原因发热比例越来越高，包括 FUO 在内的大多数风湿性病例包括关节炎、皮炎/多肌炎、风湿性多肌痛、变异性肉芽肿性炎血管炎、系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）和成人 Still 病等。FUO 还有其他特定的潜在原因，不属于感染性、肿瘤性、非感染性炎症性疾病等类别，因此形成了杂类。其主要代表是组织细胞坏死性淋巴结炎、亚急性甲状腺炎^[4]和药物热。在恶性肿瘤类病因疾病中，淋巴瘤所占比例显著增加，而实体瘤所占比例呈下降趋势，本研究中肿瘤性疾病共有 10 例，淋巴瘤就占了 60%，而其他非血液系统肿瘤占 20%。这是由于影像技术的广泛使用，帮助建立了实体肿瘤的早期诊断；然而，淋巴瘤仍然很难诊断，因为它的不规则发热型持续时间长。因此，进一步的评估往往会被推迟。

本研究中非感染组患者的发热病程较感染组患者长（ $Z=-4.083$ ， $P<0.001$ ），结果与其他研究一致^[5]。非感染性疾病部分病因比较罕见，或者以不明原因发热为罕见表现，普通的实验室检查并不能诊断，往往需要更加准确的检查，比如病原学检查（病原体二代测序、基因检查）、淋巴结活检、骨髓形态学及其他组织病理学检查，PET-CT 等；而感染性疾病通过经验性判断或者病原学培养检查后针对性使用抗生素、抗病毒、抗真菌、以及激素，非甾体类消炎药等药物治疗后，发热往往都能很快控制。

本研究中非感染组患者反复口腔溃疡、颈项痛、肌肉关节痛、皮疹、淋巴结肿大较多见（ $P<0.05$ ），相关研究表明反复口腔溃疡有助于诊断白塞病、SLE；肌痛关节痛、皮疹有助于诊断 SLE、成人 still 病、皮炎多肌炎等非感染性疾病^[3, 6]。有研究

报道^[4,7], FOU 亚急性甲状腺炎处于不同疾病阶段, 可不出现血清学异常, 而颈项痛可帮助诊断 FOU 亚急性甲状腺疾病。本研究有 6 例淋巴结炎 (占 FOU 5.7%), 感染相关 4 例 (占感染性疾病 5.5%), 组织细胞坏死性淋巴结炎 2 例 (占非感染性疾病 6.1%) (见表 1)。本研究感染相关淋巴结炎中有 1 例罕见疾病—猫抓病 (Cat scratch disease, CSD), 该患者有猫抓伤病史, 还表现为高热, 肝脾淋巴结肿大, 在初期的血清学检查中无明显异常, 经过病原体二代测序检测出亨氏巴尔通体 (*Bartonella Henselae*)^[8]。相关研究表明^[9], 不明原因发热是 CSD 的一种罕见表现, 而典型的 CSD, 以自限性区域性淋巴结病或淋巴结炎为特征, 发生在大约 90% 的 CSD 患者中, 而初期的放射学检查中通常被描述为恶性肿瘤, 特别是淋巴瘤, 这导致该类疾病更难诊断与鉴别。

FOU 患者病史症状及体征对于病因诊断并非均具有敏感性、特异性, 具体的病因分类多至 200 多种^[3,10], 治疗也各不相同, 即使大多数患者只有轻微症状, 也必须识别感染的原因, 对于严重的细菌感染, 应提供适当的抗生素护理和早期住院治疗^[11]。长期以来, 人们一直在寻求敏感和特定的实验室标志物来更准确地诊断感染性疾病, 这仍然是医学中最大和最困难的挑战之一。传统上, 为了诊断感染性疾病, 需要检测包括中性粒细胞绝对计数在内的完整血细胞计数, 以确定患严重感染风险较高的患者。然而, 全血细胞计数的诊断准确性相对较差。在目前的临床实践中, PCT、CRP、ESR、SF 是诊断感染性疾病特别是细菌性疾病最常用的血清炎症标志物, sCD14-ST 是近年来用来脓毒血症、全身感染的早期诊断、评估预后及感染严重程度的敏感指标。

在本研究中, 主要探讨生物标志物, 包括 sCD14-ST、PCT、CRP、ESR、SF 对 FOU 感染性发热以及感染性发热细菌感染的诊断价值。经组间比较、单因素及多因素 logistic 回归分析, 结果筛选出 sCD14-ST、PCT 可作为 FOU 感染性疾病独立诊断指标, sCD14-ST 可作为感染性发热细菌感染独立诊断指标 ($P < 0.05$), 而 CRP、ESR、SF 不能独立诊断 FOU 感染性发热和细菌感染 ($P > 0.05$)。

CRP 是肝脏在细菌感染后分泌的急性期反应物, 在组织损伤或炎症发生后 4-6 小时内合成。每 8 小时增加一倍, 约 36 小时达到峰值^[12,13]。本研究中, 感染性组和细菌感染组患者均具有更高的 CRP 水平 [感染组 77.40 (57.30~105.50) mg/L、细菌感染组 96.20±46.49mg/L, P 均 < 0.05]。但是, CRP 对感染性疾病, 包括细菌感染和病毒感染很敏感, 但其特异性很低。事实上, 在大多数与炎症相关的疾病中, 如创伤、系

统性疾病爆发(狼疮除外)、术后时期、急性胰腺炎等 CRP 水平都会升高,因此,在一定程度上,CRP 是炎症而不是感染的生物标志物,这种特异性的缺乏使得很难评估 CRP 对 FUO 中的作用^[14]。

Laufberger 最早于 1937 年使用放免法在血清中发现并测出铁蛋白^[15]。既往研究认为 SF 是反应炎症的指标之一^[16],在慢性炎症中,机体通过肝脏合成铁调素,抑制肠道吸收铁以及抑制巨噬细胞释放铁以防止病原细胞或肿瘤细胞对铁の利用,从而导致 SF 升高^[17-19],所以 SF 既反应急性炎症^[20],又反应了慢性炎症^[21]。本研究非感染性炎症性疾病 SF 水平[1633.1 (481.17~2333.76) ng/mL]显著升高,而感染性疾病患者中仅轻微升高[感染组: 495.73 (151.20~1575.70) ng/ml; 细菌感染组: 360.56 (99.60~1912.67) ng/ml]。这些发现表明, SF 水平的急剧上升可能有助于排除感染性疾病或者细菌感染,这与 Kim 等人^[22]研究有相似结果(感染组 282.4ng/ml; 非感染组 563.7ng/ml; 恶性血液病 1818.2ng/ml)。然而 SF 在本研究中诊断价值并不是很突出(多因素分析 $P < 0.05$),研究发现, SF 的升高不但见于细菌感染、病毒感染等感染性疾病中,还见于自身免疫性、肿瘤性、肝脏疾病以及噬血细胞综合症等非感染性疾病^[23-27]。

ESR 一直被常规用于感染性与非感染性疾病的诊断,许多研究报道^[28-31]其与 SF 一样不能准确区别感染与非感染性疾病,并且被证明是入院时评价感染的一个很差的标志,本研究中 ESR 在感染组与非感染组之间的差异无统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3),单因素分析也无统计学意义,不能作为 FUO 感染相关的独立诊断指标(见表 4)。Yuan、Kristy 等人的研究^[28]表明, ESR 在细菌感染与细菌感染之间的差异无统计学意义($P=0.10$), Naito T 等人的研究^[29]也发现 ESR 诊断感染性疾病效能低,其 AUC 仅有 0.27,可见其不适用于诊断 FUO 感染以及细菌感染。

在探讨炎症生物标志物在各类疾病感染病因的诊断价值上,许多研究均纳入了降钙素原(PCT)。PCT 作为无激素活性糖蛋白的降钙素前肽物质^[32],主要由甲状腺 C 细胞所产生,在正常机体状态下,该指标在血液循环中极少释放,当机体遭受到细菌感染时,该指标水平会发生显著增加^[33]。本研究中, PCT 在 FUO 感染组的中位水平为 2.450 (1.290~5.550) ng/ml,显著高于非感染组[0.227 (0.053-0.828) ng/ml], ($Z=-5.790$, $P < 0.001$),但在亚组分析中细菌感染组与非细菌感染组 PCT 水平差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。目前多中心回顾性分析的结果表明^[34],在细胞内细菌感染的患

者中, PCT 水平甚至低于其他细胞外或者非感染性疾病, 不适合诊断细胞内细菌感染。诊断为细胞内细菌感染的概率为 34.2%, 显著低于细胞外感染组 (74.0%)。本研究感染组细菌感染只有 13 例病原学培养阳性, 并未讨论细胞内细菌感染与细胞外细菌感染的差异, PCT 在感染性发热细菌感染诊断效能上还需进一步研究。

本研究发现 PCT 对于 FUO 感染性疾病的诊断效能较好 (AUC=0.852, 95%CI: 0.770~0.914), 这与另一项研究^[35]结果一致 (其诊断感染的 AUC 高达 0.84)。另外一项关于 PCT 诊断急诊室全身性感染的荟萃分析^[36]指出, PCT 灵敏度 (60%~92%) 高于特异度 (53.9%~96.5%), 与其不同的是本研究中 PCT 诊断 FUO 感染性疾病的灵敏度 (75.34%,) 低于特异度 (84.85%)。对于诊断试验, 金标准值越大, 其灵敏度也会随之减小, 而特异度会随之增大, 本研究 PCT 在 ROC 曲线分析后得出的诊断界值为 1.290ng/ml, 比许多研究和专家共识^[37-40]提到的 0.5ng/ml 高得多, 我们的研究针对的是 FUO 所有感染性疾病, 而不是具体疾病并发感染, 故 ROC 曲线分析得出 PCT > 1.290ng/ml 诊断感染性疾病可能性大, 且其特异度高于敏感度。

sCD14-ST 是在单核细胞和巨噬细胞上表达的糖蛋白的游离片段。它是脂多糖-脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-lipopolysaccharide-binding protein, LPS-LBP)复合物的受体, 在脂质结构的帮助下, 通过 Toll 样受体-4 来转导细菌感染的内毒素信号^[41]。sCD14-ST 的水平通常在感染后 2 小时内升高, 并在 3 小时内达到峰值^[42]。用化学发光酶免疫分析法作为检测工具, 结果可在 1.5h 内得到^[43]。上述证据表明, 在感染早期, 特别是细菌感染早期, sCD14-ST 水平会显著升高, 通常用于脓毒血症的早期诊断以及严重程度、生存与预后评估的特异性及灵敏度很高的炎症指标^[44]。

本研究显示 sCD14-ST 在诊断感染性发热细菌性疾病时其灵敏度 (97.44%) 明显高于特异度 (53.33%), 而在诊断 FUO 感染性疾病时其灵敏度 (79.45%) 与特异度 (81.82%) 相当, 然而其截断值水平不一样 (感染组与非感染组为 53.89ng/dl, 细菌感染组与非细菌感染组 54.63ng/dl)。几项多中心前瞻性研究评估了^[45]脓毒血症患者的 sCD14-ST, 也表明 sCD14-ST 的诊断效能与其临界值有关, 当临界值为 54.2ng/dl^[46]时, 其灵敏度和特异性分别为 77% 和 76%, 而当临界值为 72.9ng/dl^[47]时, 其灵敏度增加至 81%, 而特异性下降至 63%。

在本研究中, sCD14-ST 诊断 FUO 感染性疾病的 AUC (0.818) 低于 PCT 的 AUC (0.852), 但是两者在 ROC 曲线分析诊断效能上并无统计学差异, 可认为 sCD14-ST

和 PCT 诊断 FUO 感染性疾病效能相当。在亚组分析中,多因素 logistic 回归分析显示,sCD14-ST 为感染性发热细菌感染的独立诊断指标 ($P<0.05$),其诊断方程为 $\text{LogitP}=-8.017+0.148\text{sCD14-ST (ng/dl)}$ 。当 $\text{sCD14-ST}>54.63\text{ng/dl}$ 时,其诊断细菌感染 AUC 值为 0.804 (95%CI: 0.674~0.900),且具有较高的灵敏度 (97.44%)、较高的阳性似然比 (2.09),较低的阴性似然比 (0.05),而 PCT 不太适用于区分细菌感染与非细菌感染 (单因素分析 $P>0.05$)。sCD14-ST 在 FUO 感染性疾病诊断上表现出更好的灵敏度 (sCD14-ST vs PCT=79.45% vs 75.34%),PCT 表现出更高的特异度 (sCD14-ST vs PCT=81.82% vs 84.85%)。综合来看,sCD14-ST 和 PCT 在 FUO 感染性疾病的诊断中均具有较好的效能,在细菌感染诊断方面,sCD14-ST 比 PCT 表现更佳,这与之前的研究结果一致^[44]。

与 CRP、PCT 水平相似,sCD14-ST 水平在一些非感染性炎症性疾病患者中也可能升高,研究表明^[48]类风湿关节炎患者的 sCD14-ST 水平高于健康对照组,在其他自身免疫性疾病中,如系统性红斑狼疮(SLE),sCD14-ST 与 SLE 的疾病活动性相关^[49]。由于 sCD14-ST 是一种 13kDa 的蛋白质,它可以被肾小球重吸收,因此,任何影响肾脏滤过功能的情况都会影响血浆 sCD14-ST 值。最近的研究^[50]表明,sCD14-ST 随着肾小球滤过率的降低而增加,其血浆水平与患者的 SCr 水平相关。最近的一项荟萃分析^[36]比较了 sCD14-ST 和 PCT 在早期感染中的作用,并得出结论,两种生物标志物显示出相似的诊断效能,建议将两种生物标志物结合使用,这与我们的研究结果一致。

一般来说,基于单个生物性炎症标记物作为诊断辅助工具表现不佳,而生物性炎症标记物的组合对于诊断可能显现出更好的效能。本研究通过多因素 logistics 回归分析,得到 sCD14-ST 联合 PCT 可用于诊断 FUO 感染性疾病,并建立了 sCD14-ST 联合 PCT 的诊断方程为 $\text{LogitP}=-6.276+0.104\text{sCD14-ST (ng/dl)}+0.901\text{PCT (ng/ml)}$ 。sCD14-ST 联合 PCT 在鉴别 FUO 感染方面表现令人满意,其 AUC 为 0.913 (95%CI: 0.843~0.959),显著高于 sCD14-ST (AUC=0.818, 95%CI: 0.732~0.887)、PCT (AUC=0.852, 95%CI: 0.770~0.914),且其差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。当取 sCD14-ST 联合 PCT 最大约登指数所对应的临界值 (0.568) 时,其灵敏度 (89.04%) 最高,特异度 (81.82%) 与 sCD14-ST (81.82%) 相等,略低于 PCT (84.85%); 阳性似然比 (4.90) 高于 sCD14-ST (4.37),与 PCT (4.97) 基本一致,阴性似然比最低 (0.13 vs 0.25、0.29)。对于 FUO 患者的临床意义为:当 sCD14-ST 联合 PCT>0.568

时,患者诊断为感染性疾病的可能性大。因此,综合判断,sCD14-ST 联合 PCT 在 FUO 感染的诊断或排除诊断方面都优于 sCD14-ST、PCT。

综上所述,这些结果表明 sCD14-ST 在诊断感染尤其是细菌感染上有较好的临床应用价值。临床中,疑似 FUO 感染性疾病或者细菌性疾病时,患者表现为反复发热,而 SF、ESR、白细胞计数和 NE% 没有增加或最低限度地增加,排除所有可能导致发热的非感染性疾病后,微生物学检查可能也没有结果。sCD14-ST、PCT 的联合检测可被认为是在不明原因发热疾病上辅助临床医生进行诊断决策和经验性使用抗菌药物的一种新方法。

在探讨 FUO 生物标志诊断感染尤其是细菌感染上,上海华山医院的一项研究^[51]发现基于 SAA 和 SF 水平以及中性粒细胞百分比的评分系统可以将细菌感染与其他原因的 FUO 区分开来,从而潜在地减少抗生素的使用。他们的研究纳入了回顾性队列和前瞻性队列,且样本量相对较大,而本研究样本量相对较少。但是本研究纳入的是 sCD14-ST,他们的研究纳入的血清淀粉样蛋白 (Serum amyloid A, SAA), SAA 是一种敏感的急性时相反应蛋白,是淀粉样蛋白 A (amyloid A, AA) 的前体物质。他们的研究指出 SAA 在血流感染上的诊断效能(AUC=0.791)比 PCT 的低(AUC=0.872),而一项荟萃分析^[36]指出 sCD14-ST 和 PCT 对感染的总体诊断能力相当(AUC: 0.87 vs 0.84, $P>0.05$),本研究中 sCD14-ST 与 PCT 对 FUO 感染性发疾病的诊断效能相当(AUC: 0.818 vs 0.852, $P>0.05$),且 sCD14-ST 可作为细菌感染的独立诊断指标,相比较而言,sCD14-ST 诊断细菌感染上可能比 SAA 更有意义,而这需要更多的研究来探讨 sCD14-ST、SAA 对于感染的诊断价值。

上海华山医院研究在探讨的是 FUO 细菌感染和其他疾病的诊断价值,并且分析了全身感染、局部感染、细菌性肺炎、泌尿道感染等的诊断价值,与他们的研究比较,我们的优点是分析的是炎症生物标志物在感染组和非感染组的诊断价值,又探讨了感染组细菌感染相关炎症生物标志物的亚组分析。然而,本研究有一些局限性,首先,单中心研究设计和相对较小的样本量可能限制了我们的研究结果的稳健性和适用性;其次,由于样本量少,未进行炎症生物标志物在全身感染、局部感染及其他感染的诊断价值分析,也未进行内部和外部验证诊断模型的临床价值。第三,对疑似和确诊的感染没有黄金标准。我们研究的标准之一是“指病原体未明,但经外院和(或)本院经验性抗感染有效者”。使用这一标准进行分类的一些患者在没有抗生素的情况下病情

也可能有所改善。并且,部分患者病原学培养检查阴性或抗感染治疗有效后,并未明确病原体,这可能会影响细菌感染与非细菌感染之间的比较,如果样本量足够大,可以分为真菌感染、革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、全身感染、局部感染等进行炎症生物标志物的比较分析,从而指导临床用药。第四,感染性疾病合并非感染性疾病病例被排除在本研究之外,但仍有一小部分非感染性疾病和其他未识别细菌或其他感染的患者可能存在,这可能会影响 sCD14-ST 和 PCT 的联合检测效能。第五,本研究仅对单次指标进行了分析,未进一步研究和观察炎症指标动态变化的诊断价值。这些限制可能会削弱炎症生物标志物在 FOU 感染病因诊断方面的效用。

4 结论

1. FUO 病因分布广泛，感染性疾病是 FUO 的最主要病因（68.9%）；而感染性疾病中，细菌感染在较多见（36.8%）。

2. 非感染组较感染组的发热病程相对较长（ $Z=-4.083$ ， $P<0.001$ ），非感染组患者反复口腔溃疡、肌痛关节痛、颈项痛、皮疹、淋巴结肿大较多见（ $P<0.05$ ）。

3. 血清 sCD14-ST、PCT 可作为 FUO 感染性疾病独立诊断指标，其诊断的截断点分别为 53.89ng/dl，1.290ng/ml。作为独立诊断指标，PCT、sCD14-ST 诊断效能相当。

4. sCD14-ST 联合 PCT 对于 FUO 感染性疾病的诊断效能最佳，高于单项炎症指标，其灵敏度高，特异度略低于 PCT。

5. 血清 sCD14-ST 可作为 FUO 感染性发热细菌感染的独立诊断指标，其诊断截断点为 54.63ng/dl，且灵敏度高于特异度。

参考文献

- [1] 《中华传染病杂志》编辑委员会, 发热待查诊治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(11): 641-655.
- [2] Naito T, Tanei M, Ikeda N, et al. Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study [J]. *Bmj Open*, 2019, 9(11): e032059.
- [3] Fusco F M, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review [J]. *BMC infectious diseases*, 2019, 19(1): 653.
- [4] Al-Tikrity M A, Magdi M, Abou Samra A-B, et al. Subacute Thyroiditis: An Unusual Presentation of Fever of Unknown Origin Following Upper Respiratory Tract Infection [J]. *The American journal of case reports*, 2020, 21: e920515.
- [5] Szymanski A M, Clifford H, Ronis T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC [J]. *World Journal of Pediatrics*, 2020, 16(2): 177-184.
- [6] Zhou W, Tan X, Li Y, et al. Human Herpes Viruses Are Associated with Classic Fever of Unknown Origin (FUO) in Beijing Patients [J]. *Plos One*, 2014, 9(7): e101619.
- [7] Raj R, Yada S, Jacob A, et al. Fever of Unknown Origin as a Sole Presentation of Subacute Thyroiditis in an Elderly Patient: A Case Report with Literature Review [J]. *Case reports in endocrinology*, 2018, 2018: 5041724.
- [8] Dolan M J, Wong M T, Regnery R L, et al. SYNDROME OF ROCHALIMAEAE-HENSELAE ADENITIS SUGGESTING CAT SCRATCH DISEASE [J]. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 118(5): 331-336.
- [9] Landes M, Maor Y, Mercer D, et al. Cat Scratch Disease Presenting as Fever of Unknown Origin Is a Unique Clinical Syndrome [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(11): 2818-2824.
- [10] Horowitz H W. Fever of Unknown Origin or Fever of Too Many Origins? [J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(3): 197-199.
- [11] Mulders-Manders C M, Engwerda C, Simon A, et al. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made

- despite extensive investigation A questionnaire based study [J]. *Medicine*, 2018, 97(25): e11241.
- [12] Jaye D L, Waites K B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics [J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1997, 16(8): 735-747.
- [13] Du Clos T W. Function of C-reactive protein [J]. *Annals of Medicine*, 2000, 32(4): 274-278.
- [14] Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit [J]. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 2014, 44(4): 139-145.
- [15] Addison G M, Beamish M R, Hales C N, et al. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload [J]. *Journal of clinical pathology*, 1972, 25(4): 326-329.
- [16] Kell D B, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells [J]. *Metallomics*, 2014, 6(4): 748-773.
- [17] Zandman-Goddard GandShoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases [J]. *Autoimmunity reviews*, 2007, 6(7): 457-463.
- [18] Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation [J]. *Seminars in hematology*, 2009, 46(4): 387-393.
- [19] Nemeth E, Valore E V, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2461-2463.
- [20] Tran T N, Eubanks S K, Schaffer K J, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron [J]. *Blood*, 1997, 90(12): 4979-4986.
- [21] Lorcerie B, Audia S, Samson M, et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice [J]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 2017, 46(12 Pt 2): e329-e338.
- [22] Kim S E, Kim U J, Jang M O, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(3): 211-218.
- [23] Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(5): 858-864.

- [24] Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, et al. Extreme Hyperferritinemia: Causes and Impact on Diagnostic Reasoning [J]. *American journal of clinical pathology*, 2016, 145(5): 646-650.
- [25] Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management [J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(7): 401-412.
- [26] Song A, Eo W, Kim S, et al. Significance of serum ferritin as a prognostic factor in advanced hepatobiliary cancer patients treated with Korean medicine: a retrospective cohort study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 176.
- [27] Seyedian S S, Hajiani E, Hashemi S J, et al. Relationship between serum ferritin level and transient elastography findings among patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of family medicine and primary care*, 2017, 6(4): 750-754.
- [28] Yuan K, Park J K, Qubti M A, et al. Recurrent Kawasaki Disease With Strawberry Tongue and Skin Desquamation in a Young Adult [J]. *Jcr-Journal of Clinical Rheumatology*, 2012, 18(2): 96-98.
- [29] Kallio R, Bloigu A, Surcel H M, et al. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2001, 9(2): 124-128.
- [30] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever [J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1123-1129.
- [31] Naito T, Torikai K, Mizooka M, et al. Relationships between Causes of Fever of Unknown Origin and Inflammatory Markers: A Multicenter Collaborative Retrospective Study [J]. *Internal Medicine*, 2015, 54(16): 1989-1994.
- [32] Rowland T, Hilliard H, Barlow G. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis [J]. *Advances in clinical chemistry*, 2015, 68: 71-86.
- [33] Choe E A, Shin T G, Jo I J, et al. The Prevalence and Clinical Significance of Low Procalcitonin Levels Among Patients With Severe Sepsis or Septic Shock in the Emergency Department [J]. *Shock*, 2016, 46(1): 37-43.
- [34] Lin M-F, Sun B, Liu Z-Y, et al. Evaluation of the clinical diagnostic value of traditional inflammatory markers and novel biomarkers in intracellular bacterial bloodstream infections [J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155238.
- [35] Van Der Does Y, Rood P P M, Ramakers C, et al. Identifying patients with bacterial

- infections using a combination of C-reactive protein, procalcitonin, TRAIL, and IP-10 in the emergency department: a prospective observational cohort study [J]. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2018, 24(12): 1297-1304.
- [36] Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Intensive Care*, 2019, 7: 22.
- [37] Bartoletti M, Antonelli M, Blasi F a B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus [J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2018, 56(8): 1223-1229.
- [38] Vijayan A L, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy [J]. *Journal of Intensive Care*, 2017, 5: 51.
- [39] Wu J, Lu A D, Zhang L P, et al. [Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia] [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 40(1): 52-57.
- [40] Hoeboer S H, Van Der Geest P J, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2015, 21(5): 474-481.
- [41] Mussap M, Noto A, Fravega M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers [J]. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, 2011, 24 (Suppl 2): 12-14.
- [42] Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) [J]. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2011, 412(23-24): 2157-2161.
- [43] Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(5): 937-939.
- [44] Liu B, Chen Y-X, Yin Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin

- for sepsis in an emergency department [J]. *Critical Care*, 2013, 17(5): R244.
- [45] Zhang J, Hu Z-D, Song J, et al. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Medicine*, 2015, 94(47): e2158.
- [46] Madenci O C, Yakupoglu S, Benzonana N, et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis [J]. *Burns*, 2014, 40(4): 664-669.
- [47] De Guadiana Romualdo L G, Esteban Torrella P, Viqueira Gonzalez M, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department [J]. *Clinical biochemistry*, 2014, 47(7-8): 505-508.
- [48] Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2018, 21(7): 1406-1413.
- [49] Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Modern Rheumatology*, 2018, 28(5): 865-871.
- [50] Nagata T, Yasuda Y, Ando M, et al. Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels [J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0129159.
- [51] Xu T, Wang L, Wu S, et al. Utility of a Simple Scoring System in Differentiating Bacterial Infections in Cases of Fever of Unknown Origin [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(S4): S409-S415.

综 述

细胞因子在发热疾病中的临床应用和进展

赖金凤 综述 秦爱兰 审校

摘要: 人体有完善的体温调节系统来满足正常生命活动的需要。体温的中枢调节主要用“调定点(Setpoint, SP)”理论来解释。发热是身体对感染和其他致热原的一种积极但非特异性的反应,它会导致免疫细胞释放细胞因子,导致大脑蛋白介导的体温上升。细胞因子大致可分为两类:炎性细胞因子和抗炎细胞因子。白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 是炎性细胞因子,而白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-10 (IL-10) 是抗炎细胞因子。白细胞介素-2 (IL-2) 是一种既能激活免疫又能抑制免疫的细胞因子。白细胞介素-8 (IL-8) 是一种中性粒细胞趋化因子,干扰素 (Interferon, IFN) 是一种细胞因子,在正常诱导和维持天然免疫和获得性免疫中起关键作用。本文就发热的病理生理特点及与发热相关的细胞因子(IL-1、2、4、6、8、10、IFN、TNF 等)作一综述。

关键词: 发热; 细胞因子; 干扰素; 肿瘤坏死因子

The clinical application and progress of cytokines in febrile diseases

Jinfeng Lai Ailan Qin

Abstract: The human body has a perfect thermoregulatory system to meet the needs of normal life activities. The central regulation of body temperature is mainly explained by the theory of “setting point (setpoint, SP)”. Fever is a positive but nonspecific response of the body to infections and other pyrogens, which causes immune cells to release cytokines, leading to a brain protein-mediated rise in body temperature. Cytokines can be roughly divided into 2 categories: proinflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines. IL-1, TNF- α , and IL-6 are proinflammatory cytokines, whereas IL-4 and IL-10 are anti-inflammatory cytokines. IL-2 is a cytokine that can both activate and inhibit immunity. IL-8 is a neutrophil chemotactic factor, and IFN is a cytokine that plays a key role in the proper induction and maintenance of innate and acquired immunity. This article reviews the pathophysiological characteristics of fever and the cytokines related to fever (IL-1, 2, 4, 6,

8, 10, IFN, TNF, etc.).

Keywords: fever, cytokines, interferon, tumor necrosis factor

发热是一种非常常见的临床症状,许多病人以发热为首发症状住院治疗。绝大多数患者在发热初期已经接受了检查和治疗(口服激素或者退热药物,静脉或口服抗生素、抗病毒药物)。然而,一些患者仍有反复发热的症状。通常以发热待查住院的患者病情相对来说是复杂的,病情严重程度以及进展程度也非常不同,因此对我们来说了解发热的定义和病理生理非常重要。如果能找到高度敏感、特异、易于检测、相对经济的生物标志物,将对感染性发热和非感染性发热的鉴别诊断、治疗、评估和预后具有重要意义。我们发现,在多数发热患者血清学检查可以发现一种或多种细胞因子水平不同程度的升高或降低。大量研究和报道表明,细胞因子(IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IFN、TNF)在发热疾病中的表达水平不同。本文就发热的病理生理特点以及 IL-1、2、4、6、8、10、IFN、TNF 在发热疾病中的作用和机制作一综述。

1. 发热的病因及机制

人的体温通常维持在 37°C(98.68 华氏度)左右,每天波动范围在 1°C 左右,很少超过 0.6°C,主要是由被认为是体温调节中枢的视前区下丘脑前部(Preoptic anterior hypothalamus, POAH)来调节的。目前比较认可的是“调定点(Set point, SP)”学说,根据这一理论发热被定义为由于致热原的作用使体温调定点上移,使体温比正常体温高出 0.5°C 以上的调节性体温升高^[1]。许多病原体,包括细菌、病毒、真菌、螺旋体、衣原体、支原体、立克次体、疟原虫和一些体内产物(类固醇、抗原-抗体复合物)被称为外源性致热原,其通过激活内源性致热原细胞产生和释放内源性致热原(Endogenous pyrogen, EP)作用于人体引起体温升高。1948 年,Beeson 发现了白细胞致热原(Leukocyte pyrogen, LP),经过后来的一系列研究,Beeson 的研究团队进一步发现在发热激活剂存在的情况下,内源性致热原细胞包括吞噬细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、库普弗细胞)和内皮细胞等细胞^[2, 3],与发热激活物如内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合后被激活,启动 EP 的合成,可产生和释放 IL-1、TNF、IFN、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白-1(Macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、IL-2 等,而这些产物由此也被称为内源性致热原(EP)^[4, 5]。

内源性致热原激活的经典模式包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)介导的

细胞活化和 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 介导的 T 淋巴细胞活化途径。在前一种途径中, LPS 结合蛋白 (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) 将 LPS 转移到可溶性 CD14(sCD14), 形成 LPS-sCD14 复合物, 此复合物再与单核-巨噬细胞表面的高亲和力受体膜结合型 CD14 (mCD14) 结合并作用于 TLR, 进而启动 IL-1、TNF、IL-6 等细胞因子^[6-8]的基因表达, 以及 EP 的合成, 随后 EP 在细胞内合成释放到血液中, 从而进入脑内到达体温调节中枢引起发热^[9-11]。后一种途径主要以革兰氏阳性细菌的外毒素, 如金黄色葡萄球菌肠毒素 (Staphylococcal enterotoxin, SE) 和中毒性休克毒素 (toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1) 以及超抗原 (superantigen, SA_g) 的形式来活化细胞, 这些物质还可激活淋巴细胞和单核-巨噬细胞。当 SA_g 与淋巴细胞 TCR 结合后, 多种蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinases, PTKs) 被活化并经过一系列转录因子活化入核, 使 T 淋巴细胞最终启动活化与增殖, 并产生和分泌大量的 TNF, IL-1 和 IFN 等细胞因子。

目前认为发热的体温调节中枢可分为正调节中枢和负调节中枢, 并且由此提出了体温正负调节学说。正调节中枢主要包括视前区下丘脑前部 (POAH)^[12], 负调节中枢主要包括腹中隔区和杏仁内侧核 (Medial amygdaloid nucleus, MAN)^[13]。体温调节中枢是一个由正负调节中心组成的复杂功能系统。发热中枢介质可分为正调节介质和负调节介质两大类, 正调节介质包括前列腺素 E (Prostaglandin E, PGE)^[14-16]、环磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、Na⁺/Ca²⁺比值、促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotrophin releasing hormone, CRH)、IL-10^[17, 18]和一氧化氮 (Nitric oxide, NO)^[19]等, 负调节介质包括精氨酸加压素 (Arginine vasopressin, AVP)^[20, 21]、黑素细胞刺激素 (α -Melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)^[22]、膜联蛋白 (Annexin, AI) 等。正负调节相互作用的结果决定了调定点上/下移动的程度以及体温上升的水平。许多研究表明, 发热是由细胞因子受体或者 TLR 触发的; 在自身免疫性疾病中, 发热主要是由细胞因子介导的, 而细胞因子和 TLR 又是感染期间发热的主要原因^[23]。BarryWood, ElishaAtkins, PhyllisBodel, SheldonWolff 和 SheldonGreisman^[9]对发热发病机制的研究开创了今天所谓的“细胞因子生物学”的先河。细胞因子参与许多 EPs 的活化、产生和释放, 进而引起发热, 这是自有记录以来感染的一个表现。TLR 与 IL-1 受体具有类似的信号结构域, 这与发热的发病机制密切相关, 同样重要的是, IL-1、TNF- α 、IL-6 等内生致热原细胞因子的信号级联具有激活 NF- κ B 的共同途径, 细胞因

子网错综复杂,还有许多我们未能发现的生物学与病理学特点。就目前多项研究,我们可以认为细胞因子的相互作用存在使得细胞因子可直接或间接引起发热反应,而这可启示我们研究发热疾病与细胞因子之间的关系^[9]。

2. 致热细胞因子与疾病

细胞因子是分子量为 10-30kDa 的小分子可溶性蛋白质,具有很高的生物活性,通常在某些疾病或抗原攻击后产生,但在健康条件下基本不产生^[23]。细胞因子根据其在疾病中的生物活性大致分为两类,一类是炎性细胞因子,另一类是抗炎细胞因子。根据目前的研究,IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-12 和 IL-18 是炎性细胞因子,而 IL-4、IL-10 和 IL-13 是抗炎细胞因子^[24-27]。每种细胞因子都是由单个基因转录调控以及编码产生,并通过其高度特异的表面受体激活细胞。事实上,大多数细胞都能表达特定的表面受体,这解释了它们在许多生理和病理过程中的作用。许多细胞因子水平在发热早期阶段会上升,但是部分患者在检测血清细胞因子水平之前就已经使用了退热药物或抗生素,在患者就诊时,体内的细胞因子水平就很难被检测。致热细胞因子,如 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、TNF- β 、IL-6 和睫状神经营养因子(Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF)可能在几分钟内引起发热^[25-28]。IFN- α 和少量 IFN- γ 已被证明在注射后数小时可引起兔和人发热,但目前尚不清楚 IFN- α 是否是一种致热细胞因子,这可能与抑制 LPS 和 IL-1 诱导的 PGE2 以及 IFN- α 和 IL-6 之间的相似之处有关。IL-1 是单核细胞或上皮细胞环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)的有效诱导剂,而 IL-18 不能诱导 COX-2 的表达。虽然 IL-18 受体也是 IL-1 受体家族的成员,但 IL-18 不会引起人类、兔子和小鼠的发热^[24, 26, 29],但有研究认为 IL-2 可通过诱导 TNF- α 引起发热^[30]。临床上,引起发热的疾病很多,每种发热疾病中的细胞因子水平都有或多或少的变化。发热不是独立疾病的症状,但在整个病程中,体温变化往往可反映病情的进程,了解发热的特点以及感染性发热和非感染性发热疾病中细胞因子水平变化,对不明原因发热(FUO)疾病的诊断和鉴别诊断,判断病情评价疗效和估计预后,均有重要参考意义和临床价值,就此本综述将具体探讨常见细胞因子的结构、生物学特点以及在临床上的应用。

2.1 IL-1

白细胞介素-1(IL-1)是一种经典的高度促炎细胞因子,最初是由 Gery^[6]等人描述的,他们表明它允许小鼠胸腺细胞在亚有丝分裂数量的凝集素存在的情况下增殖。

随后,研究表明,IL-1由几种不同的纯化细菌成分刺激的巨噬细胞分泌,也可由许多其他类型的细胞产生,以应对损伤和感染^[31],并参与多种免疫反应,包括最终形成体液免疫和细胞免疫^[32]。白细胞介素-1(IL-1)在结构上有两种截然不同的形式(α 和 β 型),它们是人类染色体2上分离基因的产物。 β 型是主要的分泌类型, α 型在基础条件下主要是膜结合的。这些分子具有多效性,几乎作用于人体的每个器官和组织系统。IL-1是炎症和免疫刺激急性时相反应的重要早期介质,在T细胞抗原活化中起第二信使的作用,引起IL-2受体和IL-2自身的大量表达。它与其他淋巴细胞因子协同作用于活化的B细胞,诱导增殖和分化。此外,它还促进多种生物活性分子的分泌,包括前列腺素、皮质类固醇、各种神经肽和多种造血生长因子^[33]。IL-1已被证明是一种重要的内源性致热原,因为给予重组IL-1可引起体温升高,IL-1的表达受到严格控制。IL-1活性在正常生物体液中通常是检测不到的,但在感染、炎症刺激和组织损伤时可以瞬时诱导^[34]。白细胞介素-1(IL-1)作为宿主对微生物和炎症性疾病反应的重要介质而备受关注,目前越来越多的证据表明,IL-1是全身“急性期”反应的许多成分的主要诱因,也是各种关节疾病局部炎症变化的原因。IL-1具有许多生物学活性,包括对内分泌、神经和免疫系统的影响^[35]。血浆IL-1 β 水平与类风湿性关节炎急性发作、循环中IL-6或IL-1Ra水平经常与脓毒症、炎症、创伤、移植物排斥反应和自身免疫性疾病的严重程度相关,最近对IL-1 β 缺乏的小鼠的研究支持将IL-6作为IL-1 β 的替代标志物^[6]。IL-1参与了广泛的炎症、生理、造血和免疫学活动,被认为是治疗炎症性疾病的颇有前景的干预靶点^[34]。

2.2 IL-2

白细胞介素-2(IL-2)在30多年前首次被发现,是一种具有代表性的Th1细胞因子,是一种由133个氨基酸组成的15.5kDa的球状糖基化蛋白,在结构上与IL-4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)相似。IL-2或T细胞生长因子(T cell growth factor, TCGF)也是也是第一个被发现的、完全特征化的、纯化的人类白细胞介素^[36]。IL-2主要由活化的辅助性T细胞(T helper cells, Th CD4+)产生,并在体外激活T细胞的生长。IL-2也在T淋巴细胞(CD⁸⁺)、树突状细胞和调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)中表达^[36, 37]。IL-2可以刺激细胞介导的免疫反应,控制B淋巴细胞的生长和分化,促进各种细胞毒细胞的增殖和活性。Th细胞来源的IL-2在体内的主要作用是支持Treg细胞的功能

能,从而介导自身耐受。有研究表明,IL-2 并不直接刺激视前区下丘脑前部(POAH)引起发热,而是诱导循环中的 TNF,这可能是 IL-2 治疗后最初发热反应的原因。IL-2 是一种既能激活免疫又能抑制免疫的细胞因子,这种免疫调节活性已被用于治疗移植抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD)、SLE、风湿性心脏病(Rheumatic heart disease, RHD)、克罗恩病和溃疡性结肠炎^[38]。

2.3 IL-4

白细胞介素-4(IL-4)是典型的免疫调节细胞因子,已知 IL-4 有两种不同的受体复合物:IL-4R α 链和 γ c 链。IL-4 是辅助性 T 细胞(Th2)、嗜碱性粒细胞和肥大细胞分泌的主要细胞因子,其位于染色体 5q31.1 上的细胞因子基因簇内。已有研究^[39]表明,IL-4 在诱导未成熟辅助性 T 淋巴细胞(Th0)分化为 2 型辅助性细胞 T(Th2)中起着关键作用。IL-4 是一种具有抗炎特性的细胞因子,可抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子的产生。IL-4 还具有潜在的免疫调节作用,是抑制单核细胞和活化 T 细胞产生炎性细胞因子的重要因素^[40]。同时,IL-4 作为一种重要的同型转换调节因子,可诱导 B 淋巴细胞产生 Ig E^[41]。

IL-4 在体内可维持生理平衡和修复组织,它还与变态反应性疾病(如哮喘)有关,目前认为它是肺炎支原体(Mycoplasma pneumonia, MP)感染后哮喘的主要相关因素之一^[42],由活化的 CD⁴⁺ T 细胞产生的 IL-4 可以促进过敏反应^[39]。IL-4 具有多种与介导过敏性信息有关的生物活性。IL-4 在促进 Th2 细胞表型和肥大细胞增殖的同时,对 B 细胞的 IgE 和 IgG1 的转换和分泌起着至关重要的作用。IL-4 的作用不仅限于启动 Th2 反应,还可能刺激其他导致过敏性疾病表现的细胞反应,这提示抑制 IL-4 的作用可能有助于抑制过敏反应^[42]。

IL-4 基因的多态性可能导致在体内表达水平的改变,从而导致免疫功能的紊乱,提示其在某些自身免疫性疾病中可能起作用。据报道^[42],IL-4 基因多态性不仅与许多感染性疾病有关,而且与非感染性疾病(如先兆子痫、狼疮、口腔癌、骨性关节炎、宫颈癌、类风湿性关节炎、糖尿病周围神经病变、复发性口炎、多发性硬化症和 Behçet 病深静脉血栓形成等)有关。也有研究^[43]表明,IL-4 VNTR 多态性与强直性脊柱炎、斑秃、反复妊娠流产、特发性血小板减少性紫癜和激素敏感型肾病综合征等无关。IL-4 在抗体产生、造血功能和炎症的调节以及效应性 T 细胞介导的细胞免疫中起着重要作用,因此在其无论在体液免疫,还是在细胞免疫中都是一种重要的细胞因子^[43]。

2.4 IL-6

白细胞介素-6 (IL-6) 是一种分子量为 26 kDa 的多功能细胞因子, 可诱导 B 细胞和浆细胞成熟、急性炎症以及血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的分泌^[44]。IL-6 是一种有趣的分子, 因为它同时具有促炎和抗炎两种特性, 而这取决于其分泌环境。IL-6 受体仅在少数细胞中表达, 包括肝细胞、巨核细胞、一些白细胞和上皮细胞^[45]。该细胞因子是在炎症过程开始不久后由巨噬细胞、树突状细胞和肥大细胞产生的, 少量由 B 细胞和 CD⁴⁺T 细胞产生^[46]。IL-6 家族的成员包括 IL-6、IL-11、白血病抑制因子 (Leukemia inhibitory factor, LIF)、肿瘤抑制因子 M (Oncostatin M, OSM)、CNTF、心脏营养因子-1 (Cardiotropin-1, CT-1)、新型神经营养因子-1/B 细胞刺激因子-3 (Novel neurotrophin-1/B cell-stimulating factor-3, NNT-1/BSF-3)、神经生成素 (Neuropoietin, NPN)、IL-27 和 IL-31 等^[46]。

IL-6 不仅参与免疫系统的激活, 而且还参与再生过程、新陈代谢的调节、维持骨稳态以及许多神经功能, 还作为内源性热原发挥作用^[46]。IL-6 被认为与宿主防御反应有关, 其中包括发热, 这是感染的最明显和最广为人知的迹象。它是急性期反应的一部分, 可能在促进免疫反应方面发挥作用。在细菌和病毒感染、艾滋病和某些癌症的患者中, 发现他们的血浆和脑脊液中 IL-6 水平升高。已有报道表明, 在许多物种中, IL-6 可能是发热的中枢介质, 循环中的 IL-6 可能不能穿过血脑屏障 (BBB), 但它可由脑细胞形成, 因此在感染期间其可存在于脑脊液中^[47]。另一方面, IL-6 的功能, 如肝脏代谢功能调节和肠上皮再生, 似乎是由膜结合型 IL-6 受体 (Membrane-bound IL-6 receptor, mBIL-6R) 介导的。这一观点对 IL-6 作为治疗慢性炎症性疾病的治疗阻断具有重要意义^[46]。IL-6 是一种多效性细胞因子, 据报道其在风湿热 (Rheumatic fever, RF) / 风湿性心脏病 (RHD) 患者血浆中的水平明显升高, 这可能与 B 细胞成熟后自身抗体产生增加有关^[37]。

2.5 IL-8

白细胞介素-8 (IL-8), 原名为单核细胞来源的中性粒细胞趋化因子^[48], 是从 LPS 刺激的人外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 培养上清液中提纯出来的。IL-8 前体由 99 个氨基酸组成, 而成熟的 IL-8 分子由 14 个碱性氨基酸 (赖氨酸和精氨酸), 这与蛋白的基本特性有关; 成熟的 IL-8 分子中还含有 4 个半胱氨酸残基, 且前两个半胱氨酸被谷氨酰胺间隔开^[49]。IL-8 可由单核细胞和成纤维细

胞分泌,对 T 细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞和角质形成细胞有趋化作用^[37, 50]。IL-8 还可以激活中性粒细胞释放溶酶体酶,包括髓过氧化物酶、 α -甘露糖苷酶和 β -葡萄糖醛酸酶。此外,IL-8 还可促进凝集素-细胞粘附分子(Lectin-cellular adhesion molecule, LECAM)的脱落和 MAC1 的表达。IL-8 诱导中性粒细胞与未刺激的内皮细胞黏附,并使中性粒细胞跨内皮细胞迁移^[49]。有研究发现,IL-8 和 PCT 联合检测是诊断中性粒细胞减少症患者细菌败血症的良好指标,并且有助于预测某些肿瘤和中性粒细胞减少症患者的感染情况,因此血清 IL-8 水平可作为肿瘤血液中严重细菌感染的预测标志^[51]。

2.6 IL-10

IL-10 是一种重要的免疫调节因子,其本质上是一种分子量为 18 kDa 的多肽^[52],主要由 T 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等白细胞以及一些上皮细胞产生^[53, 54],具有抗炎和免疫抑制作用^[39]。IL-10 可抑制各种感染中促炎细胞因子的释放,这可能与其抑制单核细胞和巨噬细胞表面 II 型主要组织相容性复合体和 B7 共刺激分子的表达有关,在脓毒血症病理生理中起着重大作用。有研究表明内源性 IL-10 在脓毒血症期间具有潜在保护作用,血浆 IL-10 可能是一个相对稳定的可以描述脓毒症严重程度的指标^[52]。感染性休克患者 IL-10 水平升高与预后不良相关,然而,适量 IL-10 已被证明可以保护患者免受炎症的侵袭^[55]。IL-10 可能通过诱导活化的 B 细胞分泌大量的 IgG、IgA 和 IgM,在体液反应的放大中发挥重要作用。以前的研究报告称,在克里米亚-刚果出血热、埃博拉和登革热急性期,IL-10 水平显著升高。因此,病毒性出血热急性期 IL-10 高水平突出了 IL-10 介导的 T 细胞抑制和 B 细胞活化之间平衡的重要性,而这方面还需要进一步的研究^[56]。IL-10 及其受体 IL-10RA 和 IL-10RB 在多种免疫相关性疾病中均具有多态性,如早发性炎症性肠病、3 种自身免疫性甲状腺疾病和糖尿病等^[54]。在风湿性心脏病的所有阶段,IL-10 都有表达,从而控制炎症反应。然而,炎性细胞表达 IL-10 受体的情况在病情稳定和危重患者可能有所不同。另外,还有研究表明,IL-10 与其他细胞因子并无紧密联系,这表明在病情较轻的个体中,炎症反应的控制可能归因于其他细胞因子^[57]。

2.7 IFN

干扰素(IFN)是一种细胞因子,在正确诱导和维持先天性免疫和获得性免疫中起

着关键作用。已知的 IFN 有三类, I 型、II 型和 III 型, 它们通过异二聚体受体发出信号。I 型 IFN (IFN- α/β) 和 II 型 IFN (IFN- γ) 是先天性免疫和获得性免疫反应的效应器。III 型 IFN 包括 IFN- λ_1 、IFN- λ_2 和 IFN- λ_3 , 其功能与 I 型 IFN 相似^[58]。

I 型干扰素家族由 17 个成员组成, 通过 IFN- α/β 诱导^[59]。I 型 IFN 负责对多种病毒的免疫应答, 如淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒 (Lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)、塞姆利基森林病毒 (Semliki Forest) 和水疱性口炎病毒。I 型 IFN 的作用具有物种特异性。一般来说, 病毒感染会触发免疫系统, 导致天然和适应性细胞的激活, 从而产生由几种炎性细胞因子和趋化因子介导的强烈炎症反应, 如 I 型 IFN, 这是抗病毒防御所必需的^[60]。I 型干扰素反应在病毒复制周期的早期阶段被触发。体外实验表明, IFN- β 的 mRNA 水平在感染后 1 小时内升高, 并在感染后 24 小时迅速下降至极低水平^[60]。

II 型 IFN, 又称为 IFN- γ , 是这类干扰素中唯一的成员。IFN- γ 是由多种免疫细胞产生的, 包括自然杀伤 (Natural killer, NK) 细胞、NKT 细胞、固有淋巴样细胞 (Innate lymphoid cells, ILC) 以及 CD4 和 CD8 T 细胞。II 型 IFN 在对抗许多细菌、寄生虫和某些病毒感染中至关重要, IFN- γ 在感染后期 (当先天性免疫系统未能控制感染早期阶段, 诱导适应性免疫反应时) 发挥主要作用^[59]。

III 型 IFN 是干扰素家族的最新成员, 又称 IFN- λ , 发现于 2003 年^[61], 包括 IFN- λ_1 (IL-29)、IFN- λ_2 (IL-28A)、IFN- λ_3 (IL-28B) 和 IFN- λ_4 ^[62]。它们通过 IFN- λ 受体 (IFN- λ R) 发出信号, 该受体由 IFN- λ R1 链和 IL-10R2 链组成。IFN- λ 是一类具有抗病毒活性、诱导肿瘤细胞死亡和调节免疫功能的新细胞因子。III 型 IFN 优先在上皮细胞表面^[63, 64]表达, 其通过更局部和更平衡的免疫反应的活性来保护上皮屏障。IFN- λ 在调节癌症、病毒感染和自身免疫性疾病期间的适应性免疫反应方面也发挥着重要和特定的作用^[59]。IL-29 是新近发现的 IFN- λ 家族成员, 可诱导肿瘤细胞死亡, 调节免疫功能并具有抗病毒活性, 然而涉及严重登革热 (Dengue fever, DF) 发病的免疫病理机制目前还不完全清楚, 各种有争议的结果已被提及^[65]。一项研究发现, DF 患者血清中有大量的 III 型 IFN- λ 水平, 其可能具有免疫保护作用^[62]。此外, IL-29 可能通过 I 型干扰素程序来促进人类肝细胞的抗病毒反应, 从而对慢性丙型肝炎病毒感染具有潜在的治疗作用^[62]。还有一项研究提到桥本甲状腺炎患者血清 IL-28 和

IL-29 水平升高以及 IL28Brs8099917 多态性的保护作用^[66]。

2.8 TNF

肿瘤坏死因子 (TNF) 最早是由 Coley^[67]于 1894 年发现的, 他给病人注射细菌滤液, 从而使肿瘤坏死。1975 年, Carswell 将这种人为因素描述为肿瘤坏死因子 (TNF)^[45]。TNF 细胞因子家族成员包括 II 型跨膜蛋白 TNF 和分泌型 LT α ^[68]。TNF- α 是一种主要由单核细胞和巨噬细胞分泌的炎性细胞因子, 介导 1 型 T 细胞反应^[69], 并促进细胞活化和白细胞向炎症部位迁移。TNF- α 基因位于人类第 6 号染色体上, 其转录受 NF- κ B 的诱导。TNF- α 有两种形式, 一种是膜结合型, 另一种是可溶性同源三聚体。TNF-b 是一种密切相关的分子, 也被称为淋巴毒素-a, 主要由 T 细胞产生, 仅以可溶性形式存在^[45]。TNF 是宿主对微生物攻击反应的重要调节因子。该细胞因子放大和协调炎症信号, 导致效应分子的表达, 从而调节抵抗感染的先天免疫的各个环节^[70]。实验和临床数据表明, 炎性细胞因子 TNF- α 是严重脓毒症的重要生物标志物^[71]。在关于脓毒症的致死性实验中, 发现高浓度的血浆 TNF 水平, 并且全身炎性细胞因子水平的高低可能对不良的临床结果有预测价值^[52]。因此, 临床开发的 TNF 抑制剂可用于治疗脓毒症^[72]。TNF 被认为是类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 炎症的主要调节因子。研究发现, 在 RA 患者中研究 TNF 的抑制作用有多种益处, 包括减少白细胞在关节中的募集, 减少炎性细胞因子的表达, 减少血管生成, 增加调节性 T 细胞活性, 使 T 细胞低反应性正常化, 以及防止关节被侵蚀^[45, 73]。一些研究表明, TNF 的抗炎作用是通过抑制 IL-10 信号实现的, 而这有利于布鲁氏菌在巨噬细胞中的持续存在^[70]。此外, 许多研究还表明, TNF 是感染性休克的主要内源性物质之一^[74]。

3. 小结及展望

在这一章中, 我们总结了发热的病因和发病机制, 以及与发热相关的细胞因子的最新进展。目前, 发热被认为是体温调定点升高, 从而导致调节性的体温升高。根据体温调定点的概念, 视前区下丘脑前部 (POAH) 通常将核心体温维持在 $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, 依靠散热和产热的相互平衡以适应环境温度的变化。POAH 中的神经元在体温调节反应中起重要作用, 其中温度敏感神经元可以感知局部温度的变化, 并接受来自外周皮肤温度感受器的突触传入信息^[75, 76]。AVP 似乎是发热中枢调节的重要介质, 服用 AVP 可体温持续降低^[77], 而在服用血管加压素 V1 受体拮抗剂后, 体温明显升高^[21, 77, 78]。

一些研究表明 AVP 诱导的低温与 AVP 对 POAH 温度敏感神经元的影响相关, 然而, AVP 调节体温的核心机制仍有待研究^[77, 79-81]。

从无机到有机化合物, 再到微生物和哺乳动物中的多种蛋白质等, 经外周注射都可以引起发热, 由此推测存在一种常见的内源性物质可以引起发热。最后, 人们一直在寻找的“内源性致热原”被发现与淋巴细胞活化因子 (Leukocyte activating factor, LAF) 完全相同, 后者现在通常被称为白细胞介素-1(IL-1), 是典型的炎性细胞因子之一^[82]。这一发现促使了人们对几种细胞因子作为发热的 EPs、以及其致热和退热的生物学与病理学机制的进一步研究。细胞因子是由免疫细胞和一些非免疫细胞合成和释放的一大类小分子蛋白质或多肽, 具有细胞间信息传递和免疫调节作用。外周和中枢神经系统有一个复杂的细胞因子网络, 炎性细胞因子, 如 IL-1、TNF- α 和 IL-6 是重要的 EPs, 具有明显的致热作用; 而一些抗炎细胞因子, 如 IL-4 和 IL-10, 则具有明显的退热作用。IL-8 是一种中性粒细胞趋化因子, IFN 则在正常诱导和维持先天性免疫和获得性免疫中起关键作用。这些细胞因子与发热密切相关, 在体温调节中起着重要作用。

血清 IL-6 常用于脓毒症的诊断, 以前的研究证明, 其在区分革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起的菌血症、评估感染严重程度和预测患者预后方面具有重大意义^[83, 84]。与 CRP、PCT 和 IL-6 相比, IL-10 是一种研究较少的生物性标志物, 但它是识别革兰氏阴性菌和确定感染或发热性中性粒细胞减少症感染病情严重程度的非常有用的工具^[84, 85]。为了使 IL-10 成为临床上常用的生物标志物, 它在预测微生物感染和感染严重程度方面的作用应在更多的临床研究中得到验证。

尽管过去几十年出现了新的生物标记物、多种生物标记物组合和生物标记物检测策略, 但仍存在许多尚未被人们认识的部分。由于外周和中枢神经系统的细胞因子网络非常复杂的, 细胞因子信号传入中枢和体温的中枢调节机制尚未完全阐明, 单一的细胞因子诊断潜力还不确定, 因此需要更多的临床研究来探讨多种细胞因子联合或联合其他生物性标志物在发热疾病的诊断、鉴别诊断的应用价值。随着基因敲除技术和电生理技术的发展和运用, 细胞因子生物制剂被广泛用于治疗病毒性感染, 如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒、乳头瘤病毒、呼吸道病毒感染、严重细菌感染、脓毒症、风湿性免疫相疾病、白血病和淋巴瘤以及一些实体肿瘤。细胞因子生物制剂

在各种疾病中的具体作用在本综述中未阐述，相信未来会有更多的细胞因子被发现，更多细胞因子相关的生物制剂被开发研制和生产，以广泛应用于各类疾病的病因治疗。

参考文献

- [1] Cooper K E, Naylor A M, Veale W L. Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in fever suppression in the rat [J]. *J Physiol*, 1987, 387: 163-172.
- [2] Roth J, Martin D, Storr B, et al. Neutralization of pyrogen-induced tumour necrosis factor by its type 1 soluble receptor in guinea-pigs: effects on fever and interleukin-6 release [J]. *Journal of Physiology-London*, 1998, 509(1): 267-275.
- [3] Roth J, De Souza G E P. Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation [J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2001, 34(3): 301-314.
- [4] Beeson P B. Temperature-elevating effect of a substance obtained from polymorphonuclear leucocytes. [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1948, 27(4): 524.
- [5] Bennett I L, Beeson P B. The properties and biologic effects of bacterial pyrogens. [J]. *Medicine*, 1950, 29(4): 365-400.
- [6] Dinarello C A. Biologic basis for interleukin-1 in disease [J]. *Blood*, 1996, 87(6): 2095-2147.
- [7] Dinarello C A. Cytokines as endogenous pyrogens [J]. *The Journal of infectious diseases*, 1999, 179 (Suppl 2): S294-S304.
- [8] Jansky L, Vybiral S, Pospisilova D, et al. Production of systemic and hypothalamic cytokines during the early phase of endotoxin fever. [J]. *Neuroendocrinology*, 1995, 62(1): 55-61.
- [9] Gay N J, Keith F J. *Drosophila* toll and Il-1 receptor. [J]. *Nature*, 1991, 351(6325): 355-356.
- [10] Bouchama A, Knochel J P. Medical progress - Heat stroke [J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(25): 1978-1988.
- [11] De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression [J]. *Endocrine Reviews*, 2003, 24(4): 488-522.
- [12] Brown J W, Whitehurst M E, Gordon C J, et al. The Pre-Optic Anterior Hypothalamus (POAH) partially mediates the hypothermic response to hemorrhage in rats [J]. *Brain Res*, 2005, 1041(1): 1-10.
- [13] Dong J, Xie X H, Lu D X, et al. Effects of electrical stimulation of ventral septal area on firing rates of pyrogen-treated thermosensitive neurons in preoptic anterior

- hypothalamus from rabbits [J]. *Life Sci*, 2007, 80(5): 408-413.
- [14] Hinz B, Brune K, Pahl A. Cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes is modulated by cyclic AMP, prostaglandin E-2, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 278(3): 790-796.
- [15] Ivanov A I, Romanovsky A A. Prostaglandin E-2 as a mediator of fever: Synthesis and catabolism [J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2004, 9: 1977-1993.
- [16] Vichai V, Suyarnsesthakorn C, Pittayakhajonwut D, et al. Positive feedback regulation of COX-2 expression by prostaglandin metabolites [J]. *Inflammation Research*, 2005, 54(4): 163-172.
- [17] Leon L R, Kozak W, Rudolph K, et al. An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 1999, 276(1): R81-R89.
- [18] Cartmell T, Ball C, Bristow A F, et al. Endogenous interleukin-10 is required for the defervescence of fever evoked by local lipopolysaccharide-induced and *Staphylococcus aureus*-induced inflammation in rats [J]. *Journal of Physiology-London*, 2003, 549(2): 653-664.
- [19] Eriksson S, Hjelmqvist H, Keil R, et al. Central application of a nitric oxide donor activates heat defense in the rabbit [J]. *Brain Research*, 1997, 774(1-2): 269-273.
- [20] Kasting N W. Criteria for establishing a physiological-role for brain peptides -a case in point-the role of vasopressin in thermoregulation during fever and antipyresis. [J]. *Brain Research Reviews*, 1989, 14(2): 143-153.
- [21] Roth J, Zeisberger E, Vybiral S, et al. Endogenous antipyretics: Neuropeptides and glucocorticoids [J]. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2004, 9: 816-826.
- [22] Davidson J, Milton A S, Rotondo D. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses fever and increases in plasma-levels of prostaglandin-E2 in the rabbit. [J]. *Journal of Physiology-London*, 1992, 451: 491-502.
- [23] Dinarello C A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed [J]. *Journal of Endotoxin Research*, 2004, 10(4): 201-222.
- [24] Lee J K, Kim S H, Lewis E C, et al. Differences in signaling pathways by IL-1 beta and IL-18 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(23): 8815-8820.

- [25] Dinarello C A, Bernheim H A, Duff G W, et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1984, 74(3): 906-913.
- [26] Reznikov L L, Kim S H, Westcott J Y, et al. IL-18 binding protein increases spontaneous and IL-1-induced prostaglandin production via inhibition of IFN-gamma [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(5): 2174-2179.
- [27] Shapiro L, Zhang X X, Rupp R G, et al. Ciliary neurotrophic factor is an endogenous pyrogen. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90(18): 8614-8618.
- [28] Browning J L, Ribolini A. Interferon blocks interleukin-1-induced prostaglandin release from human peripheral monocytes. [J]. *Journal of Immunology*, 1987, 138(9): 2857-2863.
- [29] Gatti S, Beck J, Fantuzzi G, et al. Effect of interleukin-18 on mouse core body temperature [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2002, 282(3): R702-R709.
- [30] Mier J W, Vachino G, Vandermeer J W M, et al. Induction of circulating tumor necrosis factor (TNF-alpha) as the mechanism for the febrile response to interleukin-2(IL-2) in cancer-patients. [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 1988, 8(6): 426-436.
- [31] Zheng H, Fletcher D, Kozak W, et al. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1-beta-deficient Mice. [J]. *Immunity*, 1995, 3(1): 9-19.
- [32] Hanson D F, Murphy P A. Demonstration of interleukin-1 activity in apparently homogeneous specimens of the pI-5 form of rabbit endogenous pyrogen. [J]. *Infection and Immunity*, 1984, 45(2): 483-490.
- [33] Moore M a S. Role of interleukin-1 in hematopoiesis. [J]. *Immunologic Research*, 1989, 8(3): 165-175.
- [34] Gershewald J E, Fong Y, Fahey T J, et al. Interleukin-1 receptor blockade attenuates the host inflammatory response. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, 87(13): 4966-4970.
- [35] Dinarello C A, Cannon J G, Mier J W, et al. Multiple biological-activities of human recombinant interleukin-1. [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1986, 77(6): 1734-1739.

- [36] Olejniczak K, Kasprzak A. Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases--a review [J]. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 2008, 14(10): Ra179-Ra189.
- [37] Toor D, Sharma N. T cell subsets: an integral component in pathogenesis of rheumatic heart disease [J]. *Immunologic Research*, 2018, 66(1): 18-30.
- [38] Kyttaris V C. Targeting cytokines to treat autoimmunity [J]. *Clinical Immunology*, 2019, 206: 1-2.
- [39] Yu Y, Chen Y, Wang F-L, et al. Cytokines Interleukin 4 (IL-4) and Interleukin 10 (IL-10) Gene Polymorphisms as Potential Host Susceptibility Factors in Virus-Induced Encephalitis [J]. *Medical Science Monitor*, 2017, 23: 4541-4548.
- [40] Ha J, Choi J, Kwon A, et al. Interleukin-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with febrile seizures [J]. *Seizure*, 2018, 58: 156-162.
- [41] Ghiasi H, Cai S, Slanina S M, et al. The role of interleukin (IL)-2 and IL-4 in herpes simplex virus type 1 ocular replication and eye disease [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179(5): 1086-1093.
- [42] Zhao J L, Wang X, Wang Y S. Relationships between Th1/Th2 cytokine profiles and chest radiographic manifestations in childhood *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* [J]. *Therapeutics and clinical risk management*, 2016, 12: 1683-1692.
- [43] Nursal A F, Tekcan A, Kaya S U, et al. Interleukin-1Ra rs2234663 and Interleukin-4 rs79071878 Polymorphisms in Familial Mediterranean Fever [J]. *Gene*, 2016, 582(2): 173-177.
- [44] Fajgenbaum D C. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2018, 132(22): 2323-2330.
- [45] Hausmann J S. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases [J]. *Clinical Immunology*, 2019, 206: 23-32.
- [46] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2011, 1813(5): 878-888.
- [47] Xin L, Blatteis C M. Hypothalamic neuronal responses to interleukin-6 in tissue-slices-effects of indomethacin and naloxone. [J]. *Brain Research Bulletin*, 1992, 29(1): 27-35.
- [48] Kimura M, Ito Y, Shimomura M, et al. Cytokine profile after oral food challenge in

- infants with food protein-induced enterocolitis syndrome [J]. *Allergy International*, 2017, 66(3): 452-457.
- [49] Mukaida N, Harada A, Yasumoto K, et al. Properties of pro-inflammatory cell type-specific leukocyte chemotactic cytokines, interleukin 8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF). [J]. *Microbiology and Immunology*, 1992, 36(8): 773-789.
- [50] Justiz Vaillant A A, Qurie A. Interleukin [M]. StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. 2020.
- [51] Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. The Diagnostic Value of Interleukin-6 and Interleukin-8 for Early Prediction of Bacteremia and Sepsis in Children With Febrile Neutropenia and Cancer [J]. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 2012, 34(2): 122-127.
- [52] Vanderpoll T, Malefyt R D, Coyle S M, et al. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: Sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13 [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 175(1): 118-122.
- [53] Zerva L, Katsoni E, Simitzi C, et al. Laser micro-structured Si scaffold-implantable vaccines against Salmonella Typhimurium [J]. *Vaccine*, 2019, 37(16): 2249-2257.
- [54] Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, et al. IL-10RA Mutation as a Risk Factor of Severe Influenza-Associated Encephalopathy: A Case Report [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(6): e20173548.
- [55] Rautiainen L, Pavare J, Grope I, et al. Inflammatory Cytokine and Chemokine Patterns in Paediatric Patients with Suspected Serious Bacterial Infection [J]. *Medicina-Lithuania*, 2019, 55(1): 4.
- [56] Kwon J-S, Kim M-C, Kim J Y, et al. Kinetics of viral load and cytokines in severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Journal of Clinical Virology*, 2018, 101: 57-62.
- [57] Diamantino Soares A C, Araujo Passos L S, Sable C, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease [J]. *International Journal of Cardiology*, 2019, 289: 107-109.
- [58] Song P, Zheng N, Zhang L, et al. Downregulation of Interferon-beta and Inhibition of TLR3 Expression are associated with Fatal Outcome of Severe Fever with

- Thrombocytopenia Syndrome [J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 6532.
- [59] Douam F, Albrecht Y E S, Hrebikova G, et al. Type III Interferon-Mediated Signaling Is Critical for Controlling Live Attenuated Yellow Fever Virus Infection In Vivo [J]. *Mbio*, 2017, 8(4): e00819-e00917.
- [60] De Oliveira E, Silva Azevedo R D S, Coelho-Dos-Reis J G, et al. IFN- α as a time-sensitive biomarker during Oropouche virus infection in early and late seroconverters [J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 17924.
- [61] Kotenko S V, Gallagher G, Baurin V V, et al. IFN- λ s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69-77.
- [62] Hung C-H, Huang C-H, Wang L, et al. IL-28 and IL-29 as protective markers in subject with dengue fever [J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2017, 206(3): 217-223.
- [63] Wack A, Terczyńska-Dyla E, Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(8): 802-809.
- [64] Lazear H M, Nice T J, Diamond M S. Interferon- λ : Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond [J]. *Immunity*, 2015, 43(1): 15-28.
- [65] Yacoub S, Mongkolsapaya J, Screaton G. The pathogenesis of dengue [J]. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2013, 26(3): 284-289.
- [66] Arpacı D, Celik S K, Can M, et al. Increased Serum Levels of IL-28 and IL-29 and the Protective Effect of IL28B rs8099917 Polymorphism in Patients with Hashimoto's Thyroiditis [J]. *Immunological Investigations*, 2016, 45(7): 668-678.
- [67] Coley W B. The classic - the treatment of malignant-tumors by repeated inoculations of erysipelas - with a report of 10 original cases. [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1991, (262): 3-11.
- [68] Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3-4): 185-191.
- [69] Masood K I, Jamil B, Rahim M, et al. Role of TNF α , IL-6 and CXCL10 in Dengue disease severity [J]. *Iranian journal of microbiology*, 2018, 10(3): 202-207.
- [70] Hop H T, Reyes A W B, Huy T X N, et al. Activation of NF- κ B-Mediated TNF-Induced Antimicrobial Immunity Is Required for the Efficient *Brucella abortus* Clearance in RAW 264.7 Cells [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 437.
- [71] Fisher C J, Agosti J M, Opal S M, et al. Treatment of septic shock with the tumor

- necrosis factor receptor:Fc fusion protein [J]. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334(26): 1697-1702.
- [72] Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal-antibody to human tumor-necrosis-factor-alpha in patients with sepsis syndrome -a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical-trial [J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1995, 273(12): 934-941.
- [73] Williams R O, Paleolog E, Feldmann M. Cytokine inhibitors in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7(4): 412-417.
- [74] Tollner B, Roth J, Storr B, et al. The role of tumor necrosis factor (TNF) in the febrile and metabolic responses of rats to intraperitoneal injection of a high dose of lipopolysaccharide [J]. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 2000, 440(6): 925-932.
- [75] Griffin J D. Central thermosensitivity and the integrative responses of hypothalamic neurons [J]. *Journal of Thermal Biology*, 2004, 29(7-8): 327-331.
- [76] Boulant J A. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2006, 100(4): 1347-1354.
- [77] Steiner A A, Carnio E C, Antunes-Rodrigues J, et al. Role of nitric oxide in systemic vasopressin-induced hypothermia [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 1998, 275(4): R937-R941.
- [78] Paro F M, Almeida M C, Carnio E C, et al. Role of L-glutamate in systemic AVP-induced hypothermia [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 94(1): 271-277.
- [79] Yang Y L, Chen B Y. The effect of microinjection of AVP and AVP-antiserum into septal area on discharge activity of temperature-sensitive neurons in PO-AH of rabbits [J]. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]*, 1994, 46(2): 141-147.
- [80] Tang Y, Yang Y L, Wang N, et al. Effects of arginine vasopressin on firing activity and thermosensitivity of rat Po/Ah area neurons. [J]. *Neuroscience*, 2012, 219: 10-22.
- [81] Tang Y, Sun Y N, Xu R, et al. Arginine vasopressin differentially modulates GABAergic synaptic transmission onto temperature-sensitive and temperature-insensitive neurons in the rat preoptic area [J]. *The European journal of neuroscience*, 2018, 47(7): 866-886.
- [82] Dinarello C A. Cytokines as endogenous pyrogens [J]. *Journal of Infectious Diseases*,

- 1999, 179(Suppl 2): S294-S304.
- [83] Xu X J, Tang Y M, Song H, et al. A multiplex cytokine score for the prediction of disease severity in pediatric hematology/oncology patients with septic shock [J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 590-596.
- [84] Xu X J, Tang Y M, Liao C, et al. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock [J]. *Intensive care medicine*, 2013, 39(2): 319-326.
- [85] Matera G, Puccio R, Giancotti A, et al. Impact of interleukin-10, soluble CD25 and interferon- γ on the prognosis and early diagnosis of bacteremic systemic inflammatory response syndrome: a prospective observational study [J]. *Critical care (London, England)*, 2013, 17(2): R64.

中英文缩写词对照

英文缩写	英文全称	中文全称
sCD14-ST	Soluble CD14 subtype	可溶性 CD14 亚型
FUO	Fever of Unknown Origin	不明原因发热
PCT	Procalcitonin	降钙素原
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
SF	Serum ferritin	血清铁蛋白
ESR	Erythrocyte sedimentation Rate	红细胞沉降率
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
WBC	White blood cell	白细胞
NE	Neutrophil	中性粒细胞计数
NE%	Neutrophil ratio	中性粒细胞比率
LY	Lymphocyte	淋巴细胞计数
MO	Monocytes	单核细胞计数
RBC	Red blood cell	红细胞
Hb	Hemoglobin	血红蛋白
PLT	Platelet	血小板
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate aminotransferase	天冬氨酸氨基转移酶
ALP	Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
GGT	Gamma-glutamyl transferase	谷氨酰氨基转移酶
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
TBil	Total bilirubin	总胆红素
DBil	Direct bilirubin	直接胆红素
Alb	Albumin	白蛋白
Glb	globulin	球蛋白
Glu	glucose	血糖
SCr	Serum Creatinine	血清肌酐
TC	Serum total cholesterol	血清总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
ROC	Receiver operating characteristic	受试者工作特征

英文缩写	英文全称	中文全称
AUC	Area under receiver operating characteristic	受试者工作曲线下面积
VIF	Variance Inflation Factor	方差膨胀因子
LR	Likelihood ratio	似然比
EBV	Epstein-Barr-virus	EB 病毒
CI	Confidence interval	可信区间
CSD	Cat scratch disease	猫抓病
SLE	Systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
SAA	Serum amyloid A	血清淀粉样蛋白
LPS	Lipopolysaccharide	内毒素脂多糖
LBP	Lipopolysaccharide-binding protein	脂多糖结合蛋白
SP	Setpoint	调定点
IL	Interleukin	白细胞介素
TNF	Tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
IFN	Interferon	干扰素
POAH	Preoptic anterior hypothalamus	视前区下丘脑前部
EP	Endogenous pyrogen	内源性致热原
LP	Leukocyte pyrogen	白细胞致热原
MIP-1	Macrophage inflammatory protein-1	巨噬细胞炎症蛋白-1
TLR	Toll-like receptor	Toll 样受体
TCR	T cell receptor	T 细胞受体
SE	Staphylococcal enterotoxin	金黄色葡萄球菌肠毒素
TSST-1	Toxic shock syndrome toxin-1	中毒性休克毒素
SAg	Superantigen	超抗原
PTK	Protein tyrosine kinases	蛋白酪氨酸激酶
MAN	Medial amygdaloid nucleus	杏仁内侧核
PGE	Prostaglandin E	前列腺素 E
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	环磷酸腺苷
CRH	Corticotrophin releasing hormone	促肾上腺皮质激素释放 激素
NO	Nitric oxide	一氧化氮
AVP	Arginine vasopressin	精氨酸加压素
α -MSH	α - Melanocyte-stimulating hormone	黑素细胞刺激素
AI	Annexin	膜联蛋白

英文缩写	英文全称	中文全称
CNTF	Ciliary Neurotrophic Factor	睫状神经营养因子
COX-2	Cyclooxygenase-2	环氧合酶-2
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
Th	T helper cells	辅助性 T 细胞
Treg	Regulatory T cells	调节性 T 细胞
GVHD	Graft versus host disease	移植物抗宿主病
RHD	Rheumatic heart disease	风湿性心脏病
MP	Mycoplasma pneumonia	肺炎支原体
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
LIF	Leukemia inhibitory factor	白血病抑制因子
OSM	Oncostatin M	肿瘤抑制因子
CT-1	Cardiotropin-1	心脏营养因子-1
NNT-1	Novel neurotrophin-1	新型神经营养因子-1
BSF-3	B cell-stimulating factor-3	B 细胞刺激因子-3
NPN	Neuropoietin	神经生成素
mBIL-6R	Membrane-bound IL-6 receptor	膜结合型 IL-6 受体
RF	Rheumatic fever	风湿热
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	人外周血单个核细胞
LECAM	Lectin-cellular adhesion molecule	凝集素-细胞粘附分子
LCMV	Lymphocytic choriomeningitis virus	淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒
NK	Natural killer cells	自然杀伤细胞
ILC	Innate lymphoid cells	固有淋巴样细胞
DF	Dengue fever	登革热
RA	Rheumatoid arthritis	类风湿关节炎
LAF	Leukocyte activating factor	淋巴细胞活化因子

攻读学位期间公开发表的论文

1. Lai J, Wu H, Qin A. Cytokines in Febrile Diseases [J]. Journal of Interferon and Cytokine Research, 2021, 41(1): 1-11.

致 谢

时间长河从来不会留恋任何人，只会一步一步催着人们向前进，这途中有风平浪静的闲暇，更有平静之下的蓄势待发，从而激起千层浪花，滚滚而来。回忆三年的研究生生涯，这其中有欢笑、有泪水、有沮丧、有懊恼、有无奈，更有战胜挫折和困难的喜悦，而这少不了我亲爱的导师秦爱兰主任医师的陪伴、教诲、支持和鼓励，还有其他老师和同学的支持和帮助，是他们的支持和帮助使我不断提高，不断成长，才得以顺利完成论文。

本论文从选题、课题设计、到病例收集、标本采集、实验操作直到最后的论文完成，都离不开秦爱兰主任的悉心指导和耐心点拨。三年来，秦老师虚怀若谷、从容豁达、以身立行的做人风格，前沿而精髓的学术造诣，严谨勤奋的治学风格，敏锐的科学观察力都深深地感染和激励着我，以及她对科学孜孜不倦的追求，对工作的兢兢业业，对科室的无私奉献更将是我一生学习的榜样。秦老师还给了我很多临床、科研、学术交流等多方面的机会，使我从中得到锻炼，是我这三年来最宝贵的收获。在此，我把最诚挚地敬意和感激献给我的导师秦爱兰老师！

同时我要感谢刘文慧师姐、王水仙师姐、王鑫师兄、吴惠春老师、许华宇老师在临床和科研上的关心和指导；感谢科室各位主任、其他老师的支持和帮扶；感谢感染科全体护士、实验室朱义玲老师的帮助，是在您们的帮助之下我的研究生课题才得以顺利完成。感谢苏州大学和苏州大学附属第一医院提供了一流的学习平台和教学师资条件，感谢轮转过程中各位老师的指导教诲和包容。感谢我的同学、我的室友、我的朋友、以及所有帮助过我的人，谢谢你们关心照顾和帮助建议。

最后非常感谢我的家人，尤其是我的姐姐，是她一直支持着我，一直鼓励着我，一直给予着我继续前行的动力和希望，我坚信并且为之努力，在将来的日子里成为一名优秀的医务工作者，传递世间美好的温暖！

学位论文答辩委员会决议

包括：1、对论文的评价，包括选题的理论价值和实践意义，论文理论、方法上的开拓与创新，论据的可靠充分与结论的正确性；论文所反映的作者学术视野（对本学科及相关领域研究动态的把握）、基础理论、专业知识、写作能力等；

2、对答辩的评价；

3、是否同意通过论文答辩，是否建议授予学位或是否建议在规定时间内修改论文后重新答辩一次的结论。

该学位论文探讨了 SCD14-ST 联合 PCT 及其他炎症指标在 FUD 型急性肺炎（细菌性肺炎和非细菌性肺炎）和非急性肺炎患者的临床意义及对 FUD 的诊断价值。结果表明：

1. FUD 病因分布广泛，细菌性肺炎是 FUD 的主要原因（68.9%），细菌性肺炎中，细菌肺炎致病菌（36.8%）

2. 非急性肺炎患者住院时间相对较长（ $Z = -4.083$ ）， $P < 0.001$ ，非细菌性肺炎反复口腔溃疡，肌痛、关节痛、皮疹、淋巴结肿大较多见（ $P < 0.05$ ）。

3. 血清 SCD14-ST，PCT 可作为 FUD 细菌性肺炎的诊断指标。血清 PCT 浓度为 $3.89 \mu\text{g/dl}$ ， 1.29 ng/ml 。作为独立诊断指标，PCT、SCD14-ST 诊断效能相当。

4. SCD14-ST 联合 PCT 对 FUD 细菌性肺炎的诊断效能最佳，高于单独指标。且灵敏度高于特异性略高于 PCT。

5. 血清 SCD14-ST 可作为 FUD 细菌性肺炎的炎症反应的独立诊断指标，血清 PCT 浓度为 4.63 ng/dl 。且灵敏度高于特异性。

该论文选题切合临床实际，设计合理，数据详实，统计学处理正确，结果可信。论文格式规范。研究具有一定的创新性。该生在答辩时思路清晰，回答问题，显示了该生具有扎实的专业知识和科研能力。经答辩委员会全体成员投票，一致同意通过该生学位论文答辩，建议苏州大学学位委员会授予该同学医学硕士学位。

答辩委员会主席（签名）：_____

秘书（签名）：_____

委员（签名）：_____

2021 年 5 月 24 日

答辩委员会表决结果

答辩委员会	3 人	出席委员	3 人
同意论文答辩通过	3 人	不同意论文答辩通过	0 人
建议授予硕士专业学位	3 人	不建议授予硕士专业学位	0 人
建议在规定时间内修改论文后重新答辩一次	0 人	不建议在规定时间内修改论文后重新答辩一次	0 人

注：表决票由院系存档，保留三年。