

新生儿脐血浆多种细胞因子水平检测与早发型新生儿败血症的相关性研究

常正江¹, 魏倩², 刘晓龙², 符兆英², 陈美霓², 何进伟², 樊海燕³ (1. 延安市人民医院检验科, 陕西延安 716000; 2. 延安大学医学院, 陕西延安 716000; 3. 榆林市第一医院检验科, 陕西榆林 719000)

摘要: **目的** 分析新生儿脐带血血浆多种细胞因子表达水平与早发型新生儿败血症 (early-onset neonatal sepsis, EONS) 的相关性, 旨在筛选出对新生儿早发型败血症有较大诊断价值的细胞因子。**方法** 以2021年9月~2023年6月在延安市人民医院出生的足月新生儿和早产新生儿 (胎龄均 ≥ 32 周) 310例作为受试对象, 根据临床体征、实验室检查和血培养结果分为三组: 无败血症基础对照组、新生儿早发型败血症血培养阳性组和新生儿早发型败血症血培养阴性组; 在受试对象出生后立即采集脐带血, 测定血浆细胞因子 IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-21, IFN- γ 和 TNF- α 的表达水平, 筛选出表达水平较高 (关联性较高) 的细胞因子, 用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析其单独检测和联合检测对新生儿早发型败血症诊断的特异度和敏感度。**结果** 患儿脐血浆上述8种细胞因子中, IL-6, IL-9 和 IL-21 浓度在新生儿早发型败血症血培养阳性组 (392.6 ± 258.7 pg/ml, 11.9 ± 7.5 pg/ml, 29.1 ± 16.8 pg/ml) 和新生儿早发型败血症血培养阴性组 (353.8 ± 244.5 pg/ml, 10.4 ± 6.3 pg/ml, 27.7 ± 19.2 pg/ml) 显著高于无败血症基础对照组 (34.9 ± 25.1 pg/ml, 5.9 ± 4.5 pg/ml, 10.8 ± 10.1 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=23.961, 20.732; 15.174, 17.824; 22.466, 21.193$, 均 $P<0.05$), 其中 IL-6 浓度升高最为明显。新生儿早发型败血症血培养阳性组与新生儿早发型败血症血培养阴性组的细胞因子表达水平差异均无统计学意义 ($t=0.276 \sim 3.377$, 均 $P>0.05$)。ROC 曲线分析, IL-6, IL-9, IL-21 截断值分别为 123.0 pg/ml, 3.60 pg/ml 和 6.00 pg/ml, IL-6, IL-9 和 IL-21 单独检测 ROC 曲线下面积分别为 0.876 (95% CI: 0.786 ~ 0.955), 0.782 (95% CI: 0.667 ~ 0.875) 和 0.825 (95% CI: 0.737 ~ 0.913), 三种细胞因子联合检测, ROC 曲线下面积为 0.930 (95% CI: 0.875 ~ 0.997), IL-6, IL-9 和 IL-21 联合检测能显著提高检测的特异度和敏感度, 差异具有统计学意义 ($Z=2.137, 2.391, 2.257$, 均 $P<0.05$)。新生儿早发型败血症血培养阳性组与新生儿早发型败血症血培养阴性组的细胞因子表达水平差异均无统计学意义 ($t=0.276 \sim 3.377$, 均 $P>0.05$)。**结论** 新生儿早发型败血症患儿脐血浆细胞因子 IL-6, IL-9 和 IL-21 显著升高, 联合检测 IL-6, IL-9 和 IL-21 对新生儿早发型败血症有较好的诊断价值。

关键词: 早发型新生儿败血症; 细胞因子; 脐带血

中图分类号: R722.131; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 04-150-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.027

Correlation between the Detection of Multiple Cytokine Levels in Neonatal Umbilical Cord Plasma and Early-onset Neonatal Sepsis

CHANG Zhengjiang¹, WEI Qian², LIU Xiaolong², FU Zhaoying², CHEN Meini², HE Jinwei², FAN Haiyan³

(1. Department of Clinical Laboratory, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China; 2. School of Medicine, Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Yulin, Shaanxi Yulin 719000, China)

Abstract: Objective To investigate correlation between the expression level of multiple cytokine levels in neonatal umbilical cord plasma and early-onset sepsis for screening out the cytokines with good diagnostic value for early-onset neonatal sepsis (EONS). **Methods** Full-term neonates and preterm neonates (Gestational age ≥ 32 weeks) of 310 cases between September 2021 and June 2023 were selected as study subjects. According to clinical signs, laboratory results and blood culture, these subjects were divided into 3 groups: control group without sepsis, EONS blood culture positive group and EONS blood culture negative group. Umbilical cord blood plasma of all subjects was collected within 72 hours after birth. The expression levels of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-21, IFN- γ and TNF- α were determined, and cytokines with high

基金项目: 国家自然科学基金项目 (41761100); 陕西省重点研发计划 (2022SF-393); 陕西省教育厅科研计划项目 (22JK0612)。

作者简介: 常正江 (1984-), 男, 本科, 主管检验师, 研究方向: 临床免疫学检验。

魏倩 (1986-), 女, 硕士, 实验员, 研究方向: 动物生理与药理, 共同第一作者。

通讯作者: 樊海燕 (1972-), 女, 本科, 副主任检验师, 研究方向: 医学检验与临床。

expression levels (high correlation) were screened out. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the specificity and sensitivity of the selected cytokines in the diagnosis of neonatal early-onset sepsis. **Results** Among the 8 cytokines mentioned above, the concentrations of IL-6, IL-9 and IL-21 in cord blood plasma of neonatal early-onset sepsis positive blood culture patients (392.6 ± 258.7 pg/ml, 11.9 ± 7.5 pg/ml, 29.1 ± 16.8 pg/ml) and negative blood culture patients (353.8 ± 244.5 pg/ml, 10.4 ± 6.3 pg/ml, 27.7 ± 19.2 pg/ml) were higher than those of the control group (34.9 ± 25.1 pg/ml, 5.9 ± 4.5 pg/ml, 10.8 ± 10.1 pg/ml), with significant differences ($t=23.961, 20.732; 15.174, 17.824; 22.466, 21.193$, all $P<0.01$), and the increase of IL-6 concentration was the most obvious. ROC curve analysis (the cut-off values of IL-6, IL-9 and IL-21 :123.0 pg/ml, 3.60 pg/ml, 6.00 pg/ml, respectively) showed that the areas under the ROC curve for IL-6, IL-9 and IL-21 alone detection were 0.876 (95% CI: 0.786~0.955), 0.782 (95% CI: 0.667~0.875) and 0.825 (95% CI: 0.737~0.913), respectively. The area under the ROC curve for the combined detection of IL-6, IL-9 and IL-21 was 0.930 (95% CI: 0.875~0.997). The combined detection of IL-6, IL-9 and IL-21 improved the specificity and sensitivity of the test than IL-6, IL-9 and IL-21 alone detection, and the differences were statistically significant ($Z=2.137, 2.391, 2.257$, all $P<0.05$). There was no significant difference in cytokine expression between positive blood culture and negative blood culture neonates with early-onset sepsis ($t=0.276\sim 3.377$, all $P>0.05$). **Conclusion** The cytokines expression of IL-6, IL-9 and IL-21 in neonatal umbilical cord plasma of neonatal early-onset sepsis were increased. Combined detection of IL-6, IL-9 and IL-21 has good diagnostic value for early-onset neonatal sepsis.

Keywords: early-onset neonatal sepsis; cytokines; umbilical cord blood

新生儿早发型败血症 (early-onset neonatal sepsis, EONS) 指的是新生儿出生后 72h 内发生的败血症, 是足月新生儿和早产儿死亡的一个重要原因^[1-3]。出生后 72h 以后发生的为晚发型, 早发型败血症比晚发型有更高的病死率^[4]。准确的早期诊断有助于早期采取有效的治疗措施, 能在很大程度上改善新生儿早发型败血症的结果和预后^[5]。尽管血培养是诊断败血症的金标准, 但由于细菌培养一般需时较长 (2~3 天), 有时需要多次采血和多量采血, 故在新生儿早发型败血症的诊断上其应用受到限制。近年来, 细胞因子在新生儿败血症诊断中的应用备受关注^[6]。细胞因子主要是多种免疫细胞在免疫应答和炎症过程中合成和分泌的一类作用广泛的小分子量蛋白质, 包括各种白细胞介素 (IL)、干扰素 (IFN)、肿瘤坏死因子 (TNF)、趋化因子、造血因子和生长因子等^[7-8]。国内外多项研究指出^[8-10], IL-6 等细胞因子对新生儿早发型败血症的诊断有重要价值, 多种标志物的联合应用可提高诊断的特异度和敏感度。本研究拟采集脐带血 (用脐带血检测细胞因子的优越性见讨论部分), 分离血浆检测其中多种细胞因子, 分析这些细胞因子与新生儿早发型败血症的相关性并分析联合检测几种细胞因子对新生儿早发型败血症的预测价值, 旨在为新生儿早发型败血症提供一种有效的早期辅助诊断方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以 2021 年 9 月~2023 年 6 月在延安市人民医院出生的足月新生儿和早产新生儿 (胎龄均 32 周以上) 为受试对象, 共收集受试对象 310 例。新生儿早发型败血症的诊断参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)》确定的诊

断标准进行诊断。根据临床体征、检验结果和血细菌培养结果将受试对象分为三组: ①无败血症对照组: 无败血症迹象的新生儿, 为基础对照组, 294 例; ②血培养阳性组: 出生后 72h 内临床体征符合败血症并且血培养为阳性的新生儿, 为新生儿早发型败血症确诊组 ($n=7$); ③血培养阴性组: 出生后 72h 内血培养阴性但根据实验室检查和临床体征疑似为败血症 (C 反应蛋白升高 ≥ 10 mg/L 且存在以下两种以上临床体征: 体温不稳定、呼吸系统症状、循环系统症状、神经系统症状、消化系统或腹部症状) 的新生儿, 为新生儿早发型败血症疑似组 ($n=9$)。排除标准: 母体近期或临产前使用过抗生素, 新生儿有紫绀型先天性心脏病、围生期窒息、遗传代谢性疾病等。各组新生儿在性别、胎龄和出生体重方面差异无统计学意义 ($\chi^2/F=0.087, 0.731, 1.899$, 均 $P>0.05$), 各组新生儿母体的基本情况 (年龄、体温) 差异无统计学意义 ($F=2.017, 0.542$, 均 $P>0.05$)。见表 1。确诊为新生儿早发型败血症的受试对象 (血培养阳性组) 的血细菌培养结果包括: 检出大肠埃希菌 (2 例)、表皮葡萄球菌 (2 例)、肺炎克雷伯菌 (1 例)、无乳链球菌 (1 例) 和铜绿假单胞菌 (1 例)。该研究方案得到了研究者所在单位医学伦理委员会的批准, 在受试对象出生后立即采集脐带血样本做细胞因子检测的研究, 征得了受试儿童父母的同意。

1.2 仪器与试剂 SYSMEX 流式细胞仪 (型号 CyFlow Cube8, Sysmex-Partec 公司), 特定蛋白分析系统 (型号 IMAGE 800, 贝克曼公司), 细胞因子 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-21, IFN- γ 和 TNF- α) 检测试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司)。

表1 纳入研究的310例新生儿的基本特征和母体的基本情况 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类别	无败血症对照组 ($n=294$)	血培养阳性组 ($n=7$)	血培养阴性组 ($n=9$)
男性	149 (50.68)	4 (57.14)	4 (44.44)
女性	146 (49.66)	3 (42.86)	5 (55.56)
胎龄 (周)	39.3 ± 1.01	39.6 ± 0.93	40.1 ± 0.87
出生体重 (克)	$3\,021 \pm 317$	$3\,014 \pm 296$	$3\,023 \pm 291$
母体年龄 (岁)	31 ± 3.90	33 ± 3.30	32 ± 3.40
母体体温 ($^{\circ}\text{C}$)	37.1 ± 0.11	36.9 ± 0.10	37.0 ± 0.10

1.3 方法 在受试对象出生后立即采集脐带血样本3ml, 置于EDTA抗凝管中, 以3 000r/min离心10 min后, 取上清液置入EP管, 于 -80°C 冰箱储存备用。用速率散射比浊法检测分析C反应蛋白浓度。使用抗体包被磁珠+样品+生物素标记抗体夹心法加荧光标记链霉亲和素后用流式细胞术测定细胞因子^[11]; 使用LEGENDplex软件根据已知标准曲线分析细胞因子的浓度。

表2 早发型败血症新生儿脐带血血浆细胞因子检测水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

细胞因子	无败血症对照组① ($n=294$)	血培养阳性组② ($n=7$)	血培养阴性组③ ($n=9$)	① vs ②		① vs ③		② vs ③	
				t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
IL-2	9.1 ± 7.9	6.3 ± 5.1	7.5 ± 6.2	2.745	0.645	2.179	0.691	0.974	0.737
IL-4	0.8 ± 1.0	0.6 ± 0.7	0.5 ± 0.8	0.673	0.724	1.164	0.696	0.833	0.712
IL-6	34.9 ± 25.1	392.6 ± 258.7	353.8 ± 244.5	23.961	<0.001	20.732	<0.001	2.372	0.599
IL-9	5.9 ± 4.5	11.9 ± 7.5	10.4 ± 6.3	15.174	0.001	17.824	0.003	0.812	0.756
IL-10	4.1 ± 3.7	5.7 ± 4.1	6.3 ± 5.4	0.921	0.721	1.177	0.693	0.994	0.724
IL-21	10.8 ± 10.1	29.1 ± 16.8	27.7 ± 19.2	22.462	<0.001	21.193	<0.001	3.377	0.579
IFN- γ	12.7 ± 12.4	13.2 ± 11.7	12.9 ± 10.6	0.512	0.746	0.197	.920	0.276	0.895
TNF- α	2.1 ± 1.7	2.3 ± 1.5	1.9 ± 1.1	0.489	0.669	0.399	0.724	1.757	0.601

2.2 细胞因子单独和联合检测对新生儿早发型败血症的预测价值 见图1。经上述统计学分析, 筛选出三种细胞因子: IL-6, IL-9和IL-21, 截断值分别为123.0 pg/ml, 3.60 pg/ml, 6.00 pg/ml。进一步采用ROC曲线分析, 对这三种细胞因子单独检测和联合检测在新生儿早发型败血症早期诊断上的价值进行判断。结果显示, IL-6, IL-9, IL-21三种细胞因子中单独检测时ROC曲线下面积分别为: 0.876 (95% CI: 0.786 ~ 0.955), 0.782 (95% CI: 0.667 ~ 0.875), 0.825 (95% CI: 0.737 ~ 0.913), 三种细胞因子以IL-6的特异度和敏感度相对为高; 三种细胞因子联合检测, 能够得到更高的特异度和敏感度, ROC曲线下面积为0.930 (95% CI: 0.875 ~ 0.997), 差异具有统计学意义 ($Z=2.137, 2.391, 2.257, P=0.007, 0.015, 0.012$)。

1.4 统计学分析 使用SPSS 24统计软件分析数据。计数资料用百分比 n (%)表示, 采用 χ^2 检验作分析比较。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验作分析比较。细胞因子检测对新生儿早发型败血症早期诊断的价值判断采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与败血症组脐带血血浆细胞因子表达水平 见表2。统计学分析结果显示, 无败血症对照组、早发型败血症血培养阳性组和早发型败血症血培养阴性组新生儿脐带血血浆所检测的8种细胞因子中, IL-6, IL-9和IL-21的水平在早发型败血症血培养阳性组和早发型败血症血培养阴性组, 均显著高于无败血症对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。早发型败血症血培养阳性组和早发型败血症血培养阴性组脐带血血浆所检测的8种细胞因子水平差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

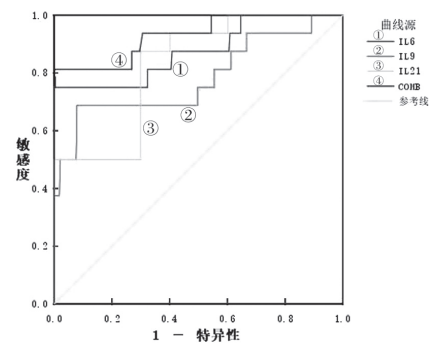


图1 脐带血血浆细胞因子对新生儿早发型败血症预测的ROC曲线

3 讨论

新生儿败血症是新生儿最常见的感染性疾病之一, 一般将出生后72h内起病者称为早发型, 72h以后起病者称为晚发型^[12-13]。尽管近年来围产医学

和新生儿医学取得了巨大进步,新生儿败血症特别是早发型败血症的死亡率仍然居高,重要的原因之一是缺乏特异敏感的早期诊断指标。因此,许多研究人员近年来投入不懈的努力寻找特异度高、敏感度好的包括细胞因子在内的可用于新生儿败血症诊断的分子标记物^[14-15]。

采集脐带血进行细胞因子表达水平检测、辅助诊断新生儿早发型败血症具有明显的优越性。因为新生儿出现感染迹象后,临床医生为提高治疗效果和降低风险,一般情况下都会尽早地给新生儿使用抗生素,抗生素的应用会改变新生儿体内细胞因子的分泌与表达水平,所以,若采集新生儿的静脉血检测细胞因子水平做分析,其结果肯定会受到抗生素应用的影响而不可靠。但是,如果采集新生儿脐带血标本做细胞因子检测分析则不会受这种影响^[16]。

本研究在新生儿出生后立即采集脐带血,检测了8种细胞因子(IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-21, IFN- γ 和 TNF- α) 在血培养阳性和血培养阴性早发型败血症新生儿以及无败血症新生儿中的表达水平,结果发现,IL-6, IL-9 和 IL-21 水平在新生儿早发型败血症血培养阳性组和血培养阴性组明显高于无败血症基础对照组,其中 IL-6 浓度的升高最为明显。ROC 曲线分析显示,如果将 IL-6, IL-9 和 IL-21 联合检测,能显著性地提高检测的特异度和敏感度。

IL-6 是一种具有多种生物活性的细胞因子,其作用包括免疫调节作用(促进 B 细胞增生分化和分泌抗体)、急性时相反应(诱导肝细胞合成急性时相反应蛋白)、抗肿瘤效应(增强自然杀伤细胞和其他细胞毒性细胞之间的信号传递)、趋化作用(活化吸引中性粒细胞和单核细胞)以及启动凝血功能(促进血管内皮细胞释放第Ⅲ凝血因子)等^[17-19]。

IL-9 和 IL-21 是在炎症和感染中起关键作用的多功能细胞因子^[20-22]。IL-9 最常与过敏性炎症和对细胞外寄生虫的免疫力相关。但也有证据表明 IL-9 可增强 IL-4 介导的 IgE 和人 B 细胞 IgG 的产生,在对传染病的免疫调节中发挥作用^[23]。IL-21 是 B 细胞活化增殖和免疫球蛋白类别转换的一种关键性因子^[24-25]。有研究显示,IL-21 能够促进 Th9 细胞分泌 IL-9,这一点可以解释本研究中 IL-9 和 IL-21 同时升高的事实^[26]。

本研究中的 16 例新生儿早发型败血症患儿有 9 例血培养为阴性,统计分析显示,血培养阳性确诊的新生儿早发型败血症患儿与血培养阴性但根据 C 反应蛋白检验和临床症状体征诊断为新生儿早发型败血症的患儿之间细胞因子表达水平的差异无统计学意义。对此的一种解释是血培养假阴性的存在,

即患儿血液中确实有细菌感染但是由于种种原因未能培养出细菌,换句话说,就是这些新生儿细胞因子表达升高是由细菌感染引起,只是未培养出细菌。另一种解释是非细菌感染性的全身性炎症反应导致细胞因子的表达升高,换句话说,就是这些新生儿细胞因子表达升高不是由细菌感染引起,而是由非细菌感染性的全身性炎症反应所致。

综上所述,该研究结果显示,多种细胞因子中,IL-6, IL-9 和 IL-21 在新生儿早发型败血症时表达水平升高,其中 IL-6 的表达水平升高最为明显,对诊断有较大的价值。IL-6, IL-9 和 IL-21 联合检测可以提高检测的特异度和敏感度。此外,血培养阳性和血培养阴性的新生儿早发型败血症的细胞因子表达水平升高的情况没有明显差异。采集脐带血做细胞因子检测辅助诊断新生儿早发型败血症,不受新生儿使用抗生素的影响,具有优越性,故建议使用该方法。

参考文献:

- [1] ODABASI I O, BULBUL A. Neonatal sepsis[J]. Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni, 2020, 54(2): 142-158.
- [2] MOLLOY E J, BEARER C F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation[J]. Pediatric Research, 2022, 91(2):267-269.
- [3] ERSHAD M, MOSTAFA A, DELA CRUZ M, et al. Neonatal sepsis [J].Current Emergency and Hospital Medicine Reports, 2019, 7(3): 83-90.
- [4] HINCU M A, ZONDA G I, STANCIU G D, et al. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis [J]. Children (Basel), 2020, 7(12): 309.
- [5] CANTEY J B, LEE J H. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis[J]. Clinics Perinatology, 2021, 48(2): 215-227.
- [6] LEAL Y A, ÁLVAREZ-NEMEGYEI J, LAVADORES-MAY A I, et al. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis [J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019, 32(17): 2830-2836.
- [7] LI Xia, SHAO Mi, ZENG Xiangjun, et al. Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 367.
- [8] LI Huihui, CHEN Chen, WANG Daowen. Inflammatory cytokines, immune cells, and organ interactions in heart failure[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 695047.
- [9] YE Qing, DU Lizhong, SHAO Wenxia, et al. Utility of cytokines to predict neonatal sepsis[J]. Pediatric Research, 2017, 81(4): 616-621.
- [10] FATTAH M A, OMER A F A, ASAIF S, et al. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Journal of Natural Science, Biology and Medicine, 2017, 8(1): 32-39.
- [11] LEHMANN J S, RUGHWANI P, KOLENOVIC M, et al. LEGENDplex™: bead-assisted multiplex cytokine profiling by flow cytometry[J]. Methods in

- Enzymology, 2019, 629: 151-176.
- [12] 吴艳蓉, 梁跃波, 彭发兵, 等. 新生儿早发型败血症与晚发型败血症病原菌分布及炎症因子变化比较[J]. 现代医学, 2022, 50(1): 90-94.
- WU Yanrong, LIANG Yuebo, PENG Fabing, et al. Comparison of pathogen distribution and inflammatory factors in neonates with early-onset sepsis and late-onset sepsis [J]. Modern Medical Journal, 2022, 50(1): 90-94.
- [13] 张江玲. 个性化干预模式对新生儿败血症的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(6): 1129-1132.
- ZHANG Jiangling. Effect of individualized intervention mode on neonatal sepsis[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2023, 38(6): 1129-1132.
- [14] 陈明娟, 冯琳. 血清 AT-Ⅲ, G6PD 检测对新生儿败血症早期诊断及预后评估的价值分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(2): 174-177.
- CHEN Mingjuan, FENG Lin. Value analysis of the serum levels of AT-Ⅲ and G6PD in the early diagnosis and prognosis of neonatal sepsis [J]. Journal of Bengbu Medical College, 2023, 48(2): 174-177.
- [15] 吴小红, 颜海峰, 古裕鸟, 等. 感染标志物、炎症因子、血小板参数诊断新生儿早发型败血症的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(7): 1090-1093.
- WU Xiaohong, YAN Haifeng, GU Yuniao, et al. Value of infectious markers, inflammatory factors and platelet parameters in the diagnosis of neonatal early-onset sepsis [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(7): 1090-1093.
- [16] BERARDI A, TREVISANI V, DI CAPRIO A, et al. Timing of symptoms of early-onset sepsis after intrapartum antibiotic prophylaxis: can it inform the neonatal management? [J]. Pathogens, 2023, 12(4): 588.
- [17] 康茹, 孟改利, 周雪红. 呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱与 Th17/Treg 及其分泌炎症细胞因子免疫平衡的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 95-100.
- KANG Ru, MENG Gaili, ZHOU Xuehong. Correlation analysis between intestinal flora disturbance and immune balance of Th17/Treg and its secretion of inflammatory cytokines children with respiratory tract infection [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 95-100.
- [18] LIU Chunmei, FANG Chengzhi, HE Qi, et al. The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis [J]. Translational Pediatrics, 2020, 9(5): 629-635.
- [19] LI Zhaohui, SHENG Lei. Significance of dynamic evolution of TNF- α , IL-6 and intestinal fatty acid-binding protein levels in neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(2): 1289-1292.
- [20] WAN Jie, WU Yingqiu, JI Xiaoyun, et al. IL-9 and IL-9-producing cells in tumor immunity [J]. Cell Communication and Signaling, 2020, 18(1): 50.
- [21] ROY S, RIZVI Z A, CLARKE A J, et al. EGFR-HIF1 α signaling positively regulates the differentiation of IL-9 producing T helper cells [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 3182.
- [22] LONG Zhenyi, ZHOU Yifeng, YUAN Hao, et al. Expression and correlation of IgG4 and IL-21 in collagen-induced arthritis rats[J]. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 5051-5058.
- [23] HEIM J, ALMANZAR G, SCHMALZING M, et al. Induction of IL-9 in peripheral lymphocytes of rheumatoid arthritis patients and healthy donors by Th17-inducing cytokine conditions [J]. Frontiers Immunology, 2021, 12: 668095.
- [24] LIN Xuan, YE Longyun, WANG Xu, et al. Follicular helper T cells remodel the immune microenvironment of pancreatic cancer via secreting CXCL13 and IL-21 [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15): 3678.
- [25] HARPER J, HUOT N, MICCI L, et al. IL-21 and IFN- α therapy rescues terminally differentiated NK cells and limits SIV reservoir in ART-treated macaques [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 2866.
- [26] CAPITANI N, PATRUSSI L, BALDARI C T. Nature vs. Nurture: the two opposing behaviors of cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(20): 11221.

收稿日期: 2023-11-07

修回日期: 2023-12-18

(上接第125页)

- [15] SOMUNCU M U, AKGUN T, CAKIR M O, et al. The elevated soluble ST2 predicts no-reflow phenomenon in ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, 26(11): 970-978.
- [16] ZHOU Wenyi, CHEN Chunyuan, CHEN Zhiheng, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease[J]. Journal of Immunology Research, 2018, 2018: 5702103.
- [17] XUE Chao, CHEN Qizhi, BIAN Ling, et al. The relationships between cholesterol crystals, NLRP3 inflammasome, and coronary atherosclerotic plaque vulnerability in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022, 9: 905363.
- [18] AFRASYAB A, QU Peng, ZHAO Yang, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. Heart and Vessels, 2016, 31(8): 1218-1229.
- [19] YU Ping, LI Yuangeng, FU Wenwen, et al. Panax quinquefolius L. Saponins protect myocardial ischemia reperfusion no-reflow through inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 607813.
- [20] NIE Chaoqun, DING Xue, A Rong, et al. Hydrogen gas inhalation alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis in rats[J]. Life Sciences, 2021, 272: 119248.

收稿日期: 2023-07-14

修回日期: 2024-01-14