

[J]. Histopathology, 2008, 52(1): 108-118.

[19] 陈彦帆, 韦燕, 龚建忠, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗蒽环类及紫杉类耐药的转移性三阴乳腺癌临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(10): 1977-1979.

[20] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast Cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19(11): 1847-1852.

[21] 夏炎春, 赵瑜, 王俊丽. 多西他赛联合顺铂治疗蒽环类耐药的晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(4): 289-291.

[22] 张明辉, 张清媛, 赵曙, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗耐药三阴性晚期乳腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(1): 46-49.

[23] 苏书娟. EGFR 和 VEGF 在三阴乳腺癌[J]. 中国医学创新, 2012, 9(33): 8-10.

[24] Bartsch R, Ziehermayr R, Zielinski CC, et al. Triple-negative breast Cancer[J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160(7/8): 174-181.

[25] Miller K, Wang ML, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(26): 2666-2676.

[26] Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast Cancer; unmet medical needs[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(3): 627-636.

[27] Sahin I, Ararat E, Altundag K. BRCA-deficient and triple negative breast cancers; is olaparib effective in both subtypes? [J]. J BUON, 2011, 16(1): 184-185.

(收稿日期: 2014-04-28)

• 综 述 •

CD64 在诊断新生儿感染性疾病中的研究进展

李 烨 综述, 华 川 审校

(中国人民解放军第二五二医院检验科, 河北保定 071000)

关键词: 感染; CD64; 新生儿
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 17. 037

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2014)17-2352-02

新生儿的免疫系统发育尚不完善, 免疫力低下, 极易发生感染。目前我国新生儿常见的疾病中, 感染仍是引起新生儿死亡的重要原因之一^[1]。由于新生儿感染症状不典型, 无主诉, 所以, 在早期诊断新生儿感染中, 寻找一种敏感、可靠的理想指标就显得十分重要。近些年来, 随着人们对中性粒细胞表面 CD64 表达的研究, 其在临床上的应用越来越受人们所重视。

CD64 是 IgG Fc 片段的受体 1, 能够识别免疫球蛋白, 对 IgG 单体具有高亲和力, 可介导体液免疫和细胞免疫, 对感染性疾病具有早期的诊断价值。正常生理情况下, CD64 在中性粒细胞呈低水平表达, 但当机体处于感染状态时, CD64 的表达可增加 5~10 倍^[2]。因此, 被广泛应用于临床感染性疾病的检测。本文重点就 CD64 在新生儿感染中的表达和应用进展作一综述。

1 CD64 生物学功能

CD64 是免疫球蛋白(IgG)Fc 段受体之一, 它能准确识别 IgG Fc 片段, 而它的表达受细胞因子的调节, 是连接体液免疫和细胞免疫的桥梁^[3]。在外周血中, CD64 主要分布在树突状细胞, 巨噬细胞及单核细胞的表面, CD64 可通过抗体依赖的细胞毒作用、细胞吞噬作用和免疫复合物清除作用, 从而实现对病原体的清除^[4]。通常情况下, 中性粒细胞 CD64 的表达水平是非常低的, 一旦受到 γ 干扰素和粒细胞集落刺激因子, 或者细菌细胞壁的脂多糖等因子刺激, 它在中性粒细胞的表面就会大量表达, 不但受体数目剧增, 而且氧化新陈代谢和脱颗粒也会提高。在一般情况下, 当内毒素或细菌侵入机体时, CD64 受到刺激后 4~6 h 内即可升高^[5]。CD64 通过同 IgGFc 段相结合从而提高了 Hck 和 Lyn 激酶活性, 并迅速增强激酶磷酸化, 同时也促进了酪氨酸磷酸化蛋白 P72 与 P95 及丝裂原活化蛋白激酶的移位, 参与完成了信号转导, 从而进一步促发细胞内各种重要生物机制, 例如抗体依赖细胞毒性作用, 呼吸爆发等, 从而起到了抗菌作用。但当病毒及支原体, 或衣原体感

染时不升高, 因此, CD64 诊断细菌性感染具有很高的特异度。

2 CD64 在新生儿感染中的应用

2.1 CD64 在新生儿败血症中的应用 新生儿败血症起病隐匿, 缺乏特异性, 病情进展快, 是导致新生儿死亡的重要原因之一, 发病率和病死率都很高, 目前重症监护室中的患儿, 至少有 1/3~1/2 的患者最终被诊断为败血症^[6]。因此早期诊断是改善预后的关键。正常情况下, CD64 仅少量表达, 但是当机体发生细菌感染时表达可大量增加, 并与免疫球蛋白 Fc 片段结合介导细胞毒作用, 和细胞吞噬作用细胞因子的释放^[7]。研究发现 CD64 在败血症发生后的 0~24 h 内均保持明显升高。这个时间窗有利于早期诊断新生儿败血症, 并且有助于感染程度的判断。郝玲等^[8]通过对 36 例新生儿败血症患者的研究发现, 在败血症组的中性粒细胞 CD64 的表达要明显高于非感染组和健康组, 且诊断新生儿败血症的敏感度和特异度高达 95.7% 和 95.8%。并得出结论 CD64 可作为新生儿败血症早期诊断的指标。另有报道证实, 外周血中性粒细胞表面 CD64 的表达水平不仅在发生感染时显著升高, 而且还与感染程度密切相关, 当 CD64 的临界值为 4.29 时, 诊断败血症的敏感度和特异度分别为 88.9% 和 87.5%^[9]。败血症患者经抗菌药物治疗 2 周后, CD64 的表达水平也与治疗前有显著的下降, 但此时仍然高于非感染组和健康组, 即当病情好转感染得到控制时, CD64 表达会有显著的降低, 但仍需一段时间才能降到正常范围。因此, CD64 也可作为观察疗效和指导临床用药的可靠指标。CD64 诊断新生儿败血症较白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)等常用感染指标, 有很大优势。常用指标在创伤手术及其他非感染或病毒感染时, 也可增高, 受影响的因素过多, 导致其单独诊断新生儿败血症的特异度不高。研究发现 CD64 表达的程度在足月儿、年长儿和成人之间无差异, CD64 表达水平的升高在革兰阳性菌和革兰阴性菌感染之间无差异^[10]。以上都说明 CD64 的表达水平是判断新生儿, 特别是早产儿严重的细菌性感染的一个有效指标。而且 Allen 等^[11]

认为,病毒感染和非感染性的炎症均不会引起中性粒细胞 CD64 的表达增加,因此,CD64 的表达水平在诊断新生儿细菌性感染中具有较高的特异性。近期发现,联合检测白细胞介素 6、C 反应蛋白及 CD64 对诊断新生儿败血症的特异度高达 94.6%,联合检测可为临床提供更好的早期诊断依据^[12]。另外,新生儿败血症合并弥散性血管内凝血(DIC)时,在发病初期检测 CD64 均在 80MFI 以上,呈高表达,有望成为预后不良的指标^[13]。

2.2 CD64 在婴幼儿化脓性脑膜炎中的应用 化脓性脑膜炎是儿童,尤其是婴幼儿常见的颅内感染疾病,有较高的病死率及后遗症发病率。因此,早发现、早诊断对降低婴幼儿中枢神经系统感染的病死率及后遗症发病率至关重要。中性粒细胞表面 CD64 的表达对化脓性脑膜炎的诊断具有重要作用。且对于化脓性脑膜炎和病毒性脑炎的鉴别诊断具有重要意义。有研究发现,发生化脓性脑膜炎时,中性粒细胞 CD11b 和 CD64 的表达水平均有改变,都有助于化脓性脑膜炎的早期诊断^[14]。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),结果显示 CD64 的 ROC 曲线下面积大于 CD11b,即 CD64 的诊断效能较大,故中性粒细胞的 CD64 可以更好地早期诊断化脓性脑膜炎,其敏感性(88.3%)高于 CD11b(70.4%)、特异性(90.4%)远高于 CD11b(75.9%)。而病毒性感染时,CD64 表达水平没有明显改变。因此中性粒细胞 CD64 既可作为诊断化脓性脑膜炎的可靠指标,同时也可鉴别病毒性脑炎,临床广泛应用。

2.3 CD64 在重症手足口病中的应用 手足口病是由肠道病毒引起来的一种急性传染病,大多为轻症患儿,起病急,进展快,病死率高,对重症病例早期诊断和治疗尤为重要。CD64 是 Fc 段受体之一,在吞噬细菌和免疫复合物的过程中起着非常重要的作用。中性粒细胞上 CD64 的表达水平不仅可作为判断手足口病病情严重程度的指标之一^[15-16],还可作为继发性细菌性感染的治疗依据。

2.4 CD64 在新生儿其他感染性疾病中的应用 细菌性肺炎是最常见的肺炎,也是最常见的新生儿感染性疾病之一。目前细菌性肺炎常用的诊断手段有细菌培养、白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原及 X 片等。其中细菌培养是最客观诊断指标,但由于检验周期长,且易受标本留取,送检和保存条件等外在因素的影响。白细胞计数,核左移以及 C 反应蛋白的检测,虽能很好反映感染的程度,但诊断特异性并不高。有研究显示,CD64 可以作为细菌性肺炎诊断及鉴别诊断的重要指标^[17-22]。ROC 曲线显示,CD64 的最佳临界值为 1354.5,敏感性和特异性分别为 90.3%和 73.3%,曲线下面积为 0.886,有较高的准确性。另外,细菌性肺炎时 CD64 增高明显,并随着治疗有效而逐渐降低,因此可以作为抗菌药物治疗有效的可靠指标^[23-25]。

综上所述,中性粒细胞 CD64 在早期诊断新生儿感染性疾病中,其具有很高的敏感度和特异度,并且能够很好地鉴别诊断细菌性与非细菌性的感染。CD64 作为一种新的早期感染标志物,在症状多样,临床表现不明显,无主诉的新生儿感染疾病的早期诊断和治疗中具有重要价值。

参考文献

[1] 魏克伦.我国新生儿感染现状与展望[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):1-2.
[2] Song SH, Kim HK, Park MH, et al. Neutrophil CD64 expression is associated with severity and prognosis of disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Res, 2008, 121(4): 499-507.
[3] Fossati G, Bucknall RC, Edwards SW. Fcγ receptors in suto-

imnrrne diseases[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(9): 821-831.
[4] Okayama Y, Kirshenbaum AS, Metcalfe DD. Expression of a functional high-affinity IgG receptor, Fc γRI, on human mast cells: Up-regulation by IFN-γ[J]. J Immunol, 2000, 164(8): 4332-4339.
[5] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(8): 903-916.
[6] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. JAMA, 2009, 302(21): 2323-2329.
[7] Danikas DD, Karakantza M, Theodorou GL, et al. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 154(1): 87-97.
[8] 郝玲, 杨恒伟, 李艳芝, 等. 败血症新生儿血中性粒细胞 CD64 表达的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(22): 1701-1702.
[9] 陈冬, 裴仁治, 马俊霞, 等. CD64 在败血症患者中的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(13): 43-45.
[10] Fjaertoft G, Håkansson L, Ewald U, et al. Neutrophils from term and preterm newborn infants Express the high affinity Fcγ receptor I (CD64) during bacterial infections[J]. Pediatr Res, 1999, 45(6): 871-876.
[11] Allen E, Bakke AC, Purtzer MZ, et al. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 522-525.
[12] 戴标. IL-6、CRP 和 CD64 在新生儿感染性疾病诊断中的价值[J]. 江苏大学学报:医学版, 2012, 22(5): 434-436.
[13] 郝玲, 杨恒伟, 李艳芝, 等. 中性粒细胞 CD64、CD11b 表达在新生儿败血症诊断中的价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(1): 15-17.
[14] 穆文娟, 李亚蕊, 韩虹. 应用 ROC 曲线评价中性粒细胞 CD64 诊断儿童化脓性脑膜炎的价值[J]. 中国医疗前沿, 2013, 9(9): 1-3.
[15] 吴勇, 许文芳, 周建康. 中性粒细胞 CD64 的表达对重症手足口病患儿的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 661-662.
[16] 许文芳, 陈雪芳. CD64 表达在手足口病继发细菌感染患儿中的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(20): 4531-4533.
[17] 蔡群, 徐美玉. 中性粒细胞 CD64 在儿童社区获得性肺炎诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 819-822.
[18] 孙丽, 楼燕茹, 牧启田, 等. 中性粒细胞 CD64 指数测定在肺部感染性疾病诊断中的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 100-102.
[19] 沈少卿, 许文芳. 小儿麻疹合并细菌性肺炎患者中性粒细胞 CD64 表达水平的临床应用价值[J]. 浙江创伤外科, 2011, 16(4): 448-450.
[20] 孙丽, 楼燕茹, 牧启田. 中性粒细胞 CD64 指数测定在肺部感染性疾病诊断中的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 100-102.
[21] 郝丽红, 麻庆荣, 张文双, 等. 中性粒细胞黏附因子 CD11b 与 CD64 表达对新生儿感染的早期诊断价值[J]. 天津医药, 2011, 39(4): 325-328.
[22] 林慧君, 邱莲女, 周永列, 等. 外周血 CD64 表达对鉴别诊断小儿急性上呼吸道感染的价值[J]. 江西医学检验, 2005, 23(4): 295-296, 366.
[23] 赵方, 王琳, 聂李平, 等. 新生儿感染性疾病中性粒细胞 CD64 分子变化及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(6): 31-32.
[24] 李自华, 胡振, 方玉蓉, 等. CD64、CRP、IL-6 在儿科感染性疾病中的诊断价值[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(4): 536-538.
[25] 陈琳磊, 彭洁雅, 易向民. 中性粒细胞 CD64 表达在细菌性肺炎中的诊断价值[J]. 临床医学工程, 2013, 20(1): 23-24.

(收稿日期:2014-03-20)