·综　　述·

中性粒细胞 CD64 结构和功能特点及其早期诊断脓毒症研究中的进展*

许　程 综述，徐元宏△ 审校

（安徽医科大学第一附属医院检验科，安徽合肥 230022）

关键词：脓毒症；　CD64；　综述

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.042　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2015)06-0816-02

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征（SIRS），临床上证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。其病情凶险，进展迅速，病死率高。在美国严重脓毒症发病率平均每年增长 13.0%～13.3%[1]，全球每年有数百万人发病，约 1/4 脓毒症患者因抢救无效而死亡[2]。目前临床诊断脓毒症指标 WBC，CRP 对于早期诊断的敏感度和特异度均不高，而作为金标准的血培养阳性率低，等待结果时间较长。白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子（TNF）-α[3]、降钙素原（PCT）[4]可作为脓毒症的早期诊断指标，但细胞因子达峰值时间早，循环中半衰期短[5]，影响了其在早期诊断中的应用。在某些情况下，如新生儿，多发性损伤，PCT 的升高可能与感染无关。因此，早期确诊脓毒症仍是研究者面临的重大难题。近年来，越来越多的研究显示中性粒细胞 CD64 定量检测能够早期诊断脓毒症。在此对 CD64 的结构和功能特点及其早期诊断脓毒症应用价值进行综述。

1　CD64 生物学特征

CD64 是相对分子质量大小为 72×10^3 的穿膜糖蛋白[6-7]，其编码基因定位于染色体 1q21.2-q21.3[8]，目前已确定人的 CD64 有 3 个同源基因 CD64A，CD64B 和 CD64C，这 3 个基因型的 CD64 可形成 6 种不同的 mRNA 转录体，2 个来自于 CD64A，3 个来自于 CD64B，1 个来自于 CD64C[9]。CD64 由 4 部分组成，包括 1 个信号肽，3 个胞外免疫球蛋白结构域（EC1、EC2、EC3），1 个疏水跨膜区和 1 个短的胞质尾[10]。正常生理情况下，CD64 在中性粒细胞表面呈低水平表达，但当机体受到感染时，CD64 表达会增多 5～10 倍，且上升速度很快[11-12]。CD64 属于免疫球蛋白超家族成员，是 IgG Fc 受体之一，又称 FcγRⅠ，它与 IgG 的结合亲和力高，一般出现在炎症早期，可直接与 IgG1、IgG3 结合，并在体内达到饱和，是连接体液免疫和细胞免疫的纽带，在细胞吞噬、清除免疫复合物、抗原递呈和释放炎症介质中起到关键作用[13]。

2　CD64 在脓毒症中的致病机制

当机体受到感染时，在炎症因子细菌细胞壁脂多糖（LPS）、IL、干扰素 γ（INF-γ）、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）等刺激下，CD64 在中性粒细胞表达量增加[14-16]。CD64 属于激活型 Fc 受体，具有信号传导作用，使细胞外信号传到细胞内，当细胞表面 CD64 与 IgG 结合后，引发 CD64 发生聚集，触发 SRC 酪氨酸激酶活化，使 FcRγ 链上的免疫受体酪氨酸激活基序（ITAM）磷酸化，形成 SKY 激酶结合位点，募集的 SKY 激酶激活下级联信号[17-19]。CD64 可介导巨噬细胞及活化的中性粒细胞参与抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用（ADCC），还可通过 IgG 调理促进对颗粒性抗原吞噬作用，增加吞噬细胞释放 IL-1、IL-6、TNF-α 等细胞因子，并通过脱颗粒作用及一系列氧化还原作用杀灭靶细胞，放大免疫效应，同时，活化的中性粒细胞会加速聚集和黏附到血管内皮细胞上，最终导致微循环障碍，组织外渗增加，加重病情[20-22]。

3　CD64 作为脓毒症生物标志物的意义

由于脓毒症病情凶险，进展迅速，病死率高，因此对该病的早期诊断及病情严重程度评估就显得尤为重要。探索建立良好的脓毒症监测生物标志物既可减轻患者的痛苦，又能够改善预后，具有重要的临床应用价值。

近年来，越来越多的研究关注与中性粒细胞 CD64 在诊断感染性疾病中的应用价值。Meta 分析显示中性粒细胞 CD64 在诊断新生儿败血症中具有较高的准确性，可以将其作为一个重要的辅助诊断手段[23]，Bhandari 等[24]认为中性粒细胞 CD64 是诊断新生儿脓毒症高度灵敏的标志物。Elawady 等[25]则认为新生儿脓毒症组 CD64 水平显著升高，灵敏度为 96.0%，特异度 100.0%，阳性预测值 96.2%，阴性预测值 100.0%，由于其样本量有限，还需要进一步的探索研究。目前，关于其诊断成人脓毒症的报道却相对较少。有报道称，中性粒细胞 CD64 是早期诊断脓毒症的较好指标，而在非感染性炎性反应和病毒感染均不会引起中性粒细胞表面 CD64 明显升高[26]。脓毒症早期，CD64 表达量与病情严重程度及 28 d 内病死率呈正相关[27]。ROC 曲线分析提示中性粒细胞 CD64 鉴别诊断 SIRS 与脓毒症优于 PCT，CD64 水平与脓毒症病死率相关[28]。Jia 等[29]认为，中性粒细胞 CD64 不能作为感染的独立诊断指标，需要联合检测其他标志物及临床发现。Dimoula 等[30]提出，对于重症患者连续监测中性粒细胞 CD64 诊断脓毒症灵敏度达 89%，特异度 87%，且联合检测 CRP 可提高确诊率。Gibot 等[31]则认为中性粒细胞 CD64 联合 PCT 检测对脓毒症诊断价值优于各自单独测定。Zeitoun 等[32]认为中性粒细胞 CD64 联合 IL-10 检测是脓毒症最佳组合诊断指标。

总而言之，脓毒症的早期诊断及严重程度的判断仍是目前临床面临的重大难题。中性粒细胞 CD64 作为新兴的脓毒症标志物，具有高灵敏度及特异度的优点，如何将其与传统炎症标志物结合，以寻找更加快速、特异、灵敏的诊断脓毒症的指征，仍需要进一步探索研究。随着研究的深入，相信其将会作为相当有价值的生物标志物在脓毒症的诊断中发挥更大的作用。

参考文献

[1]　Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the inci-

*　基金项目：安徽省临床检验技术公共服务平台资助项目（PT20081011）。　作者简介：许程，女，在读研究生，主要从事感染性疾病早期与快速诊断研究。　△　通讯作者，E-mail：xyhong1964@163.com。

dence and mortality of severe sepsis in the United States[J]. Crit Care Med, 2013, 41(5): 1167-1174.

[2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.

[3] Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, et al. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis[J]. Mediators Inflamm, 2007, 20(16): 31397-31406.

[4] Rajkumari N, Mathur P, Sharma S, et al. Procalcitonin as a predictor of sepsis and outcome in severe trauma patients: a prospective study[J]. J Lab Physicians, 2013, 5(2): 100-108.

[5] Song R, Kim J, Yu D, et al. Kinetics of IL-6 and TNF-alpha changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2012, 146(2): 143-149.

[6] Zhang G, Qiao S, Li Q, et al. Molecular cloning and expression of the porcine high-affinity immunoglobulin G Fc receptor (FcgammaRI)[J]. Immunogenetics, 2006, 58(10): 845-849.

[7] Beekman JM, van der Linden JA, van de Winkel JG, et al. FcgammaRI (CD64) resides constitutively in lipid rafts[J]. Immunol Lett, 2008, 116(2): 149-155.

[8] Takai S, Kasama M, Yamada K, et al. Human high-affinity Fc gamma RI (CD64) gene mapped to chromosome 1q21. 2-q21. 3 by fluorescence in situ hybridization[J]. Hum Genet, 1994, 93(1): 13-15.

[9] Ernst LK, Duchemin AM, Miller KL, et al. Molecular characterization of six variant Fcgamma receptor class I (CD64) transcripts [J]. Mol Immunol, 1998, 35(14/15): 943-954.

[10] Repp R, Valerius T, Sendler A, et al. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc gamma RI, CD64) after in vivo application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. Blood, 1991, 78(4): 885-889.

[11] Yamazaki T, Hokibara S, Shigemura T, et al. Markedly elevated CD64 expressions on neutrophils and monocytes are useful for diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome during flares[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(5): 677-683.

[12] Tillinger W, Jilch R, Jilma B, et al. Expression of the high-affinity IgG receptor FcRI (CD64) in patients with inflammatory bowel disease: a new biomarker for gastroenterologic diagnostics[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(1): 102-109.

[13] Mancardi DA, Albanesi M, Jonsson F, et al. The high-affinity human IgG receptor FcgammaRI (CD64) promotes IgG-mediated inflammation, anaphylaxis, and antitumor immunotherapy [J]. Blood, 2013, 121(9): 1563-1573.

[14] Okayama Y, Kirshenbaum AS, Metcalfe DD. Expression of a functional high-affinity IgG receptor, Fc gamma RI, on human mast cells: Up-regulation by IFN-gamma[J]. J Immunol, 2000, 164(8): 4332-4339.

[15] Lewis SM, Treacher DF, Bergmeier L, et al. Plasma from patients with sepsis up-regulates the expression of CD49d and CD64 on blood neutrophils[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 40(6): 724-732.

[16] Wagner C, Deppisch R, Denefleh B, et al. Expression patterns of the lipopolysaccharide receptor CD14, and the FCgamma receptors CD16 and CD64 on polymorphonuclear neutrophils: data from patients with severe bacterial infections and lipopolysaccharide-exposed cells[J]. Shock, 2003, 19(1): 5-12.

[17] Pan L, Pei P. Signaling transduction by IgG receptors[J]. Chin Med J, 2003, 116(4): 487-494.

[18] 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.

[19] Bezbradica JS, Rosenstein RK, DeMarco RA, et al. A role for the ITAM signaling module in specifying cytokine-receptor functions [J]. Nat Immunol, 2014, 15(4): 333-342.

[20] 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.

[21] He X, Sun X, Wang J, et al. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of Clostridium difficile toxin A[J]. Infect Immun, 2009, 77(6): 2294-2303.

[22] 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.

[23] 丁春梅, 刘晓斐, 胡志德, 等. 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013(20): 2673-2674.

[24] Bhandari V, Wang C, Rinder C, et al. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker[J]. Pediatrics, 2008, 121(1): 129-134.

[25] Elawady S, Botros SK, Sorour AE, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis in neonates[J]. J Investig Med, 2014, 62(3): 644-649.

[26] Fjaertoft G, Hakansson LD, Pauksens K, et al. Neutrophil CD64 (FcgammaRI) expression is a specific marker of bacterial infection: a study on the kinetics and the impact of major surgery[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(6/7): 525-535.

[27] Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis[J]. Cytokine, 2006, 36(5/6): 283-290.

[28] Hsu KH, Chan MC, Wang JM, et al. Comparison of Fcgamma receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients[J]. Respirology, 2011, 16(1): 152-160.

[29] Jia LQ, Shen YC, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2013, 41(4): 934-943.

[30] Dimoula A, Pradier O, Kassengera Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(6): 820-829.

[31] Gibot S, Bene MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 65-71.

[32] Zeitoun AA, Gad SS, Attia FM, et al. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early-and late-onset neonatal sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(4): 299-305.

(收稿日期: 2014-10-08)