

PCT 在 ANCA 相关疾病中鉴别疾病活动性和细菌感染的相关性研究*

张乃丹^{1,2}, 蔡蓓¹, 曾星月¹, 温 阳¹, 武永康^{1,3△}

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000;

3. 国家老年疾病临床医学研究中心, 四川成都 610041)

摘 要:目的 分析抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关疾病患者的临床特征,探讨血清降钙素原(PCT)在 ANCA 相关疾病活动性与细菌感染的鉴别诊断价值。方法 纳入四川大学华西医院近 2 年 193 例间接免疫荧光法检测 ANCA 阳性的患者,收集受试者临床资料和相关实验室指标,分析上述资料在疾病活动组和缓解组的分布差异及 ANCA、血肌酐(Scr)和感染对 PCT 的影响,分析 PCT 在 ANCA 相关疾病中鉴别细菌感染的诊断效能。结果 PCT 在 ANCA 相关疾病活动组患者显著高于缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在活动组中,PCT 在感染组显著高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$),在缓解组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线显示在活动组 PCT 诊断细菌感染的最佳截值为 0.215 ng/mL。ANCA、Scr 和感染 3 个因素整体对 PCT 有显著影响($P < 0.05$),肾衰竭期对 PCT 的影响明显高于其他肾损害期。结论 PCT 在 ANCA 活动组中对于区分疾病活动性和细菌感染具有一定参考价值,但在结果解释时应结合患者肾功能损害情况,以明确 PCT 升高对疾病诊断和鉴别诊断的价值。

关键词:降钙素原; 抗中性粒细胞胞质抗体; 疾病活动性; 细菌感染; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.006 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2019)20-2459-05 **文献标识码:**A

Study on the correlation between PCT in identifying disease activity and bacterial infection in ANCA-related diseases*

ZHANG Naidan^{1,2}, CAI Bei¹, ZENG Xingyue¹, WEN Yang¹, WU Yongkang^{1,3△}

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China; 3. National Clinical Research Center for Geriatrics, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated disease patients and to explore the differential diagnostic value of serum procalcitonin (PCT) in ANCA-related disease activity and bacterial infection. **Methods** A total of 193 cases of ANCA positive patients in West China Hospital of Sichuan University in recent two years were enrolled. Clinical data and laboratory indicators were collected. The distribution differences of the above data in disease active group and remission group and the effects of ANCA, serum creatinine (Scr) and infection on PCT were analyzed. Diagnostic efficacy of PCT on differentiating bacterial infections in ANCA-related disease was evaluated by ROC analysis. **Results** PCT was significantly higher in ANCA-related disease active group than in remission group ($P < 0.05$). In the active group, PCT in the infected group was significantly higher than that in the non-infected group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the remission group ($P > 0.05$). ROC curve showed that the best cut-off value of PCT in active group was 0.215 ng/mL. ANCA, Scr and infection analysis significant effects on PCT as a whole ($P < 0.05$). The effect of renal failure on PCT was significantly higher than that of other renal damage stages. **Conclusion** PCT has certain reference value in distinguishing disease activity and bacterial infection in ANCA active group, but the value of PCT elevation in diagnosis and differential diagnosis of disease should be clarified when the results are interpreted according to the renal function impairment of patients.

* 基金项目:四川省科技厅项目(2016JY0035);国家老年疾病临床医学研究中心课题(Z2018C03)。

作者简介:张乃丹,女,在读研究生,主要从事临床免疫与自身免疫性疾病研究。△ 通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式:张乃丹,蔡蓓,曾星月,等. PCT 在 ANCA 相关疾病中鉴别疾病活动性和细菌感染的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(20): 2459-2463.

Key words:procalcitonin; anti-neutrophil cytoplasmic antibody; disease activity; bacterial infection; diagnostic efficacy

抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关性血管炎 (AAV) 根据临床表现和病理特征, 主要分为显微镜下多血管炎 (MPA)、肉芽肿性多血管炎 (GPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)^[1]。ANCA 是对血管炎具有诊断意义的血清学标志物, 在 2012 年 Chapel Hill 会议 (CHCC) 分类标准中占有非常重要的地位^[2]。ANCA 主要存在于 ANCA 相关血管炎, 在其他自身免疫性疾病、感染性疾病及药物诱导性血管炎中也可存在^[3]。

目前关于 ANCA 相关疾病的研究主要集中在运用伯明翰血管炎活性评分 (BVAS) 和 C-反应蛋白 (CRP) 对 ANCA 相关疾病中某一疾病类型进行血清降钙素原 (PCT) 的效能评价, 缺少从 ANCA 疾病整体评价 PCT 的诊断效能^[4-6]。有文献报道, 在没有感染证据的血管炎患者中, 尤其是在严重血管炎复发 (如肾或肺受累) 时, 血清 PCT 水平升高^[7]。另有文献报道, 在包括 GPA 在内的各种自身免疫性疾病 (AID) 中, PCT 并没有随疾病活性显著增加, 因此 PCT 可能有助于区分 AID 活性和细菌感染^[5]。本课题组前期研究发现 PCT 在 ANCA 间接免疫荧光法 (IIF) 筛查阳性患者血清中明显高于其他炎性指标, 提示 PCT 与 ANCA 可能存在一定相关性, 考虑到 PCT 受感染和肾功能损害的影响^[8], 因此本研究进一步探讨 PCT 在 ANCA 不同疾病活动状态下的分布特征、影响因素以及区分疾病活动性与细菌感染的鉴别诊断价值, 为临床医生疾病诊断提供了重要的参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集四川大学华西医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月就诊的 IIF 法检测 ANCA 阳性且无重复患者 193 例, 其中活动组 133 例, 男 58 例, 女 75 例, 平均 (57.69±17.35) 岁; 缓解组 60 例, 男 31 例, 女 29 例, 平均 (57.52±19.91) 岁。两组性别和年龄比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 分组方法 分组标准参考 2016 年欧洲防治风湿联盟 (EULAR) 和欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植

协会 (ERA-EDTA) 修订的指南以及 2018 年 ANCA 检测的临床应用专家共识^[9-10]。活动组纳入标准: (1) cANCA 阳性, 抗 PR3 抗体和 (或) 抗 MPO 抗体阳性; (2) pANCA 阳性, 抗 MPO 抗体和 (或) 抗 PR3 抗体阳性; (3) 患者出现了 BVAS 评分标准中血管炎相关的疾病活动; (4) 出现维持治疗激素剂量增大。缓解组纳入标准: (1) cANCA 阳性, 抗 PR3 抗体和 (或) 抗 MPO 抗体阴性; (2) pANCA 阳性, 抗 MPO 抗体和 (或) 抗 PR3 抗体阴性; (3) 患者临床表现没有可归因于活性血管炎的疾病活动; (4) 患者激素维持治疗剂量参考 2016 年 EULAR/ ERA-EDTA 患者年龄和肾脏免疫抑制剂量方案。纳入标准中满足 1、3、4 或 2、3、4 即可; 排除标准同样满足 1、3、4 或 2、3、4 即可。

1.3 仪器与试剂 外周血白细胞 (WBC) 计数采用希森美康 XE-5000TM 血液学分析仪, PCT 检测采用罗氏 E170 电化学发光分析仪, 血肌酐 (Scr) 检测采用罗氏 P800 生化分析仪。ANCA、抗 MPO 抗体和抗 PR3 抗体采用欧蒙公司试剂盒按说明书操作和结果判读。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析组间性别比较采用 χ^2 检验, 其他指标比较先进行正态性检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料采用非参数 u 检验 (Mann-Whitney U test)。对细菌感染的诊断效能先计算显著性差异, 对具有统计学意义的结果采用 ROC 曲线, 得出 ROC 曲线下的面积 (AUC), 确定最佳诊断截点, 计算约登指数和 95% 置信区间 (95% CI)。最后采用多因素方差分析比较 ANCA、Scr 和感染对 PCT 的影响, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基本特征比较 ANCA 检测阳性活动组 (133 例) 及缓解组 (60 例) 中, 实验室检查结果中, WBC、PCT、Scr、和抗 MPO 抗体在 ANCA 活动组均明显高于缓解组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 抗 PR3 抗体在 ANCA 活动组和缓解组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 研究对象的临床特征

项目	ANCA 活动组 ($n=133$)	ANCA 缓解组 ($n=60$)	P
男性 (n)	58	31	0.299
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	57.69±17.35	57.52±19.91	0.783
实验室指标			
WBC [$P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$, $\times 10^9/L$]	10.10 (5.32~12.71)	5.25 (4.36~6.50)	0.000
PCT [$P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$, ng/mL]	0.34 (0.16~1.68)	0.12 (0.03~1.18)	0.000
Scr [$P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$, umol/L]	200.00 (60.83~503.75)	65.50 (37.14~90.00)	0.000
抗 MPO 抗体 [$P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$, RU/mL]	5.40 (2.61~6.06)	1.00 (1.00~1.00)	0.000
抗 PR3 抗体 [$P_{50}(P_{25}\sim P_{75})$, RU/mL]	1.00 (1.00~1.00)	1.00 (1.00~1.00)	0.356

表 2 PCT 在 ANCA 不同疾病组与细菌感染的临床特征

ANCA 疾病分组	非感染	感染	P
活动组[$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]	0.10(0.06~0.15)	0.64(0.03~2.18)	0.000
缓解组[$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]	6.17(4.13~7.63)	6.71(4.60~7.00)	0.363

2.2 PCT 在 ANCA 活动组和缓解组中与细菌感染的相关性研究 在 ANCA 活动组患者中,临床诊断感染患者显著高于无临床感染证据的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);但在缓解组中,感染和非感染患者 PCT 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 PCT 在 ANCA 活动组和缓解组中诊断细菌感染的效能分析 在活动组中,ROC 曲线的 AUC 为 0.677[$P<0.05$,95%CI(0.584~0.770)],渐近显著性(双侧)(asymptotic significance, sig)小于 0.05,具有统计学意义,PCT 诊断感染的最佳截值为 0.215 ng/mL;在缓解组中,ROC 曲线的 $P>0.05$,差异无统计学意义。见图 1。

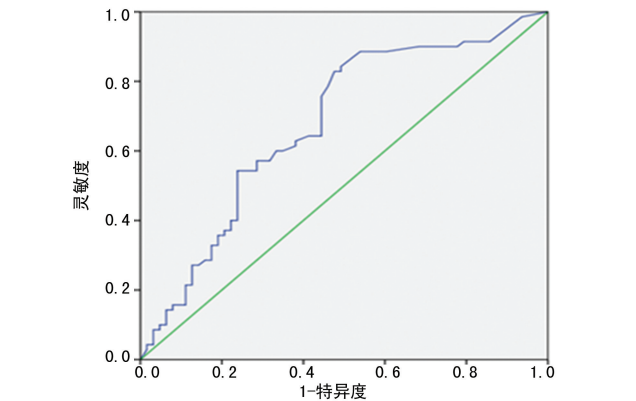


图 1 PCT 在 ANCA 疾病活动组的 ROC 曲线

2.4 多因素方差分析 ANCA、Scr、感染对于 PCT 的影响 多因素方差分析对 PCT 的影响因素结果显示,Scr、ANCA 活动性和感染 3 个因素整体对 PCT 具有显著性影响,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步将 PCT 作为因变量,不同影响因素做自变量,通过 T 检验结果显示只有 Scr 的 $P<0.05$,因此认为 Scr 对于 PCT 具有显著的影响,见表 3。

表 3 ANCA 疾病活动性、Scr、感染对于 PCT 的影响					
自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	t	P
ANCA	0.575	2.042	0.020	0.281	0.779
感染	0.756	1.783	0.029	0.424	0.672
Scr	0.018	0.004	0.359	4.941	0.000

通过对 Scr 进行不同分组的单因素方差分析显示,在慢性肾衰不同时期 PCT 的组间差异具有统计学意义($P<0.001$),见表 4。采用多重比较分析发现,PCT 的浓度随着肾功能损害的加重而升高,特别是当肾功能损害到达尿毒症期和尿毒症终末期时,PCT 的浓度会明显高于肾损害的代偿期和失代偿期,

差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 4 不同 Scr 分期对 PCT 影响的单因素方差分析				
慢性肾功能不全分期*	n	$P_{50}(P_{25} \sim P_{75})$	F (组间)	P
代偿期	10	154.00(131.25~164.50)		
失代偿期	34	281.00(180.00~326.67)		
肾衰竭期	27	541.00(456.00~564.00)	5.645	0.001
尿毒症期	18	815.00(785.00~913.00)		

注:* 肾功能不全分期标准^[11],代偿期 Scr:133~177 $\mu\text{mol/L}$,失代偿期 Scr:178~442 $\mu\text{mol/L}$,肾衰竭期 Scr:443~707 $\mu\text{mol/L}$,尿毒症期 Scr:>707 $\mu\text{mol/L}$

表 5 不同 Scr 分组对 PCT 影响的多重比较					
(I)分组	(J)分组	平均差(I-J)	标准误	P	95%CI
1	2	-1.014 35	6.278 33	0.872	(-13.497~11.468)
	3	0.379 85	6.460 66	0.953	(-12.465~13.225)
	4	-19.238 67	6.883 36	0.006*	(-32.925~5.553)
2	1	1.014 35	6.278 33	0.872	(-11.468~13.497)
	3	1.394 2	4.498 85	0.757	(-7.551~10.339)
	4	-18.224 31	5.087 26	0.001*	(-28.339~8.109)
3	1	-0.379 85	6.460 66	0.953	(-13.225~12.466)
	2	-1.394 2	4.498 85	0.757	(-10.339~7.551)
	4	-19.618 52	5.310 63	0.000*	(-30.178~9.059)
4	1	19.238 67	6.883 36	0.006	(5.553~32.925)
	2	18.224 31	5.087 26	0.001*	(8.110~28.339)
	3	19.618 52	5.310 63	0.000*	(9.059~30.178)

注:Scr 分组 1-代偿期,2-失代偿期,3-衰竭期,4-尿毒症期,* 均值差的显著性水平为 0.05

3 讨 论

ANCA 相关疾病的临床症状可与细菌感染重叠,如发热,咳嗽或呼吸困难等既可出现在 ANCA 疾病活动期,也可出现在患有肺炎或其他上呼吸道感染的患者。在 ANCA 患者中还可观察到与尿道受累的相关临床表现,与细菌感染难以区分。而正确的诊断是治疗决定疗效的关键^[6]。目前关于 ANCA 相关疾病患者细菌感染诊断主要依靠病原微生物培养,但细菌培养时间和药敏鉴定结果在很大程度上受到多因素制约,如标本取材、培养条件、操作人员辨识能力等,因此需要寻找一种可以鉴别 ANCA 疾病活动性和细菌感染的指标。

PCT 作为评价严重细菌感染和脓毒血症的特异

性标志物^[12],在 ANCA 相关疾病中关于 PCT 能否鉴别细菌感染,目前的研究报道^[4-5,13]在研究方法和结果分析上存在异质性。JENNETTE 等报道显示,在鉴别 AAV 活动组细菌感染方面,PCT 的 AUC 值高于 CRP,提示 PCT 在细菌感染诊断方面优于 CRP。同时发现在所有 AAV 活动组(无感染)患者中,PCT 水平低于参考限值,提示 PCT 升高与细菌感染相关^[1]。CHUNG 等^[14]报道在炎症性肠病(IBD)和肠道白塞病(BD)中,PCT 不受疾病本身活动性的影响,在反映 IBD 和 BD 患者感染严重程度时优于 CRP。本研究发现 PCT 在 ANCA 相关疾病活动组患者显著高于缓解组的,与上述研究结果中 PCT 感染严重评估上优于 CRP 相一致。本研究关于 PCT 在 ANCA 活动组诊断细菌感染的最佳截值为 0.215 ng/mL,介于国外研究学者报道的 0.1~0.5 ng/mL 范围^[4,6],分析诊断截值差异的原因,至少有 3 个方面的因素:首先是感染程度的划分。本次研究感染组纳入对象为所有细菌感染培养阳性患者,包括全身感染和局部感染,而不同研究报道^[15]对研究对象选择具有差异。因此,本研究关于 PCT 在 ANCA 活动组中诊断细菌感染的效能分析是从整体上评估了 PCT 的诊断价值,对于局部感染和全身感染情况下 PCT 是否具有显著性差异还需要进一步分析。其次,ANCA 患者细菌感染的诊断不能只基于病原学培养,还应结合影像学等相关检查手段。研究显示 PCT 在非感染组也有一定程度升高,特别是非感染组中出现了 4 例 PCT 大于 10 ng/mL 但病原学培养阴性患者。因此,本研究结果可能为临床医生在 ANCA 疾病活动性和细菌感染的鉴别诊断中提供辅助诊断信息。但不应改变临床医生在细菌感染诊断和评估方面对待这类患者的方式。最后本研究采用电化学发光 PCT 检测,与之前报道关于 PCT 的检测灵敏度上存在差异^[16-17]。本文建议在参考 PCT 对细菌感染诊断的结果时尽量参考同类仪器对比结果,消除研究方法异质性带来的差异。

关于 ANCA 缓解组中 PCT 与感染出现不相关,通过回顾患者基本信息显示,有 5 例患者正静脉使用糖皮质激素治疗。一方面感染本身非脓毒血症;另一方面糖皮质激素在免疫性疾病治疗中发挥广泛抗炎功能。虽然在关于皮质类固醇的研究中并没有发现会降低 PCT 的浓度,但其他免疫抑制药物的影响尚未被广泛研究^[18-19]。此外,本研究还必须考虑在接受免疫抑制剂治疗患者中,急性期反应可能被下调,轻度感染可能出现 PCT 假阴性^[20],这也可以解释为什么 3 例痰细菌培养阳性患者血清 PCT 未见升高。

关于 ANCA、Scr、感染对于 PCT 的影响,多因素方差分析显示 3 个因素整体对 PCT 具有显著性影响,进一步 *T* 检验显示 Scr 对 PCT 具有显著性影响。这与国内外学者报道一致^[21-22]。对不同肾损害情况下 Scr 分组和对 PCT 影响的多重比较显示,当肾功能

恶化到肾衰竭期和尿毒症期时,PCT 的浓度随肾功能损害程度而升高。而在肾脏损害早期 PCT 受肾功能损害影响不显著。因此对于有肾脏损害的 ANCA 相关疾病患者,在评估细菌感染时应考虑肾功能情况并结合细菌培养和影像学等综合分析,并做好临床患者的随访,进一步完善 PCT 在 ANCA 相关疾病患者中的临床意义。

4 结 论

PCT 在 ANCA 相关疾病活动组中对于区分疾病活动性和细菌感染有一定的参考价值。对于 ANCA 相关疾病中 PCT 结果的解释需要结合患者肾功能损害情况、病原学培养、影像学诊断以及免疫抑制剂药物治疗情况综合分析,以明确引起 PCT 升高的真正原因,便于对疾病进行准确诊断。

参考文献

- [1] JENNETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (1):1-11.
- [2] CHOI C B, PARK Y B, LEE S W. Antineutrophil cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis in Korea: a narrative review[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(1):10-21.
- [3] KHOROLSKY C, CASTELLANO A, COMSTOCK D A, et al. Systemic lupus erythematosus and antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome complicated by subarachnoid hemorrhage: case-based review [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38 (12): 2329-2335.
- [4] KOMATSUDA A, OMOKAWA A, FUJIWARA T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with Myeloperoxidase-Antineutrophil cytoplasmic Antibodies-Associated glomerulonephritis[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(2): 136-140.
- [5] ZYCINSKA K, WARDYN K A, ZIELONKA T M, et al. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary wegener's granulomatosis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(6):839-844.
- [6] HERRMANN K, SCHINKE S, CSERNOK E, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in ANCA-Associated Vasculitis (AAV) to Differentiate Between Disease Activity, Infection and Drug Hypersensitivity[J]. *Open Rheumatol J*, 2015, 9:71-76.
- [7] BRUNKHORST R, EBERHARDT O K, HAUBITZ M, et al. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(2):199-201.
- [8] SUN Y, JIANG L, SHAO X. Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers scrctive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (12):

- 2205-2216.
- [9] SZNAJD J, MUKHTYAR C. How to treat ANCA associated vasculitis: practical messages from 2016 EULAR/ERA-EDTA recommendations[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(10): 781-788.
- [10] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床应用专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(9): 644-650.
- [11] 陈楠, 王伟铭, 主编. 肾脏疾病诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 281-290.
- [12] KOTULA J J, MOORE W S, CHOPRA A, et al. Association of procalcitonin value and bacterial coinfections in pediatric patients with viral lower respiratory tract infections admitted to the pediatric intensive care unit[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(6): 466-472.
- [13] PAPP M, SIPEKI N, VITALIS Z, et al. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 457-466.
- [14] CHUNG S H, LEE H W, KIM S W, et al. Usefulness of measuring serum procalcitonin levels in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(4): 574-580.
- [15] RODERBURG C, KOCH A, TACKE F A, et al. Serum concentrations of A Proliferation-Inducing Ligand (April) are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): e1-11.
- [16] WU J Y, LEE S H, SHEN C J, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9): 3034-3042.
- [17] BUHAESCU I, YOOD R A, IZZEDINE H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune Diseases-Where are we now? [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 40(2): 176-183.
- [18] ARORA R, Sahni N. Can serum procalcitonin aid in the diagnosis of blood stream infection in patients on immunosuppressive medications[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 204-208.
- [19] LIN C H, HSIEH S C, KENG L T, et al. Prospective evaluation of procalcitonin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and C-Reactive protein in febrile patients with autoimmune diseases[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153938.
- [20] LANOIX J P, BOURGEOIS A M, SCHMIDT J, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2011, 20(2): 125-130.
- [21] ZHENG W Y, LIANG X E, SHUI L Y, et al. Serum procalcitonin correlates with renal function in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1794-1803.
- [22] CLEMENTI A, BROCCA A, VIRZI G M, et al. Procalcitonin and interleukin-6 levels: are they useful biomarkers in cardiac surgery patients? [J]. *Blood Purif*, 2017, 43(4): 290-297.

(收稿日期: 2019-01-14 修回日期: 2019-04-06)

(上接第 2458 页)

- inflammasome activation in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1186-95.
- [9] RUAN Y, REZELJ S, BEDINA ZAVEC A, et al. Listeriolysin O Membrane Damaging Activity Involves Arc Formation and Lineation—Implication for *Listeria monocytogenes* Escape from Phagocytic Vacuole [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(4): e1005597.
- [10] HARA H, TSUCHIYA K, KAWAMURA I, et al. Phosphorylation of the adaptor ASC acts as a molecular switch that controls the formation of speck-like aggregates and inflammasome activity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1247-1255.
- [11] PROELL M, GERLIC M, MACE P D, et al. The CARD plays a critical role in ASC foci formation and inflammasome signaling[J]. *Biochem*, 2013, 449(3): 613-621.
- [12] 刘倩倩, 刘运德, 张琼, 等. Syk 调控单增李斯特菌感染中炎症复合体的活化[J]. *天津医药*, 2014, 42(5): 432-435.
- [13] MÓCSAI A, RULAND J, TYBULEWICZ V L. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(6): 387-402.
- [14] SAKHON O S, VICTOR K A, CHOY A, et al. NSD1 mitigates caspase-1 activation by listeriolysin O in macrophages[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75911.
- [15] KARASAWA T, TAKAHASHI M. Role of NLRP3 Inflammasomes in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5): 443-451.
- [16] PINKERTON J W, KIM R Y, ROBERTSON A A B, et al. Inflammasomes in the lung[J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 44-55.
- [17] PETRILLI V. The multifaceted roles of inflammasome proteins in cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(1): 35-40.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)