

• 论 著 •

血清 sST2 在早期筛查细菌性脑膜炎中的应用价值*

钱程黎¹, 李文锋², 李一荣¹, 罗 艺¹, 曾智坤^{1△}

1. 武汉大学中南医院医学检验科, 湖北武汉 430071; 2. 武汉大学第二临床学院临床医学系, 湖北武汉 430071

摘 要:目的 为感染性脑膜炎寻找有价值的血液炎症标志物联合脑脊液生化指标检测, 用于细菌性脑膜炎(BM)的早期筛查及鉴别诊断。方法 选取 2020 年 8 月至 2021 年 7 月在武汉大学中南医院神经外科住院治疗的感染性脑膜炎患者 163 例, 包括病毒性脑膜炎(VM 组)、BM(BM 组)和真菌性脑膜炎(FM 组), 另选取 32 例体检健康人群和 66 例疑似脑膜炎患者作为对照组和 SM 组。检测患者的血清 C 反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、全血白细胞计数(WBC)和红细胞沉降率, 以及脑脊液中蛋白、氯化物、葡萄糖和乳酸等指标情况。结果 VM、BM、FM 组和 SM 组入院时血清 IL-6、SAA、sST2 水平均明显高于对照组($P < 0.05$); BM 组 sST2 水平高于 SM 组($P < 0.05$); BM 组 PCT 阳性率($PCT > 0.05 \text{ ng/mL}$)明显高于 VM 和 FM 组($P < 0.05$); SM 组 WBC 高于对照组($P < 0.05$); BM、SM 组红细胞沉降率高于对照组($P < 0.05$)。血清 sST2 联合脑脊液葡萄糖两项指标联合检测用于鉴别 BM 与疑似脑膜炎的曲线下面积为 0.862, 特异度和灵敏度分别为 94% 和 70%。此外, BM 患者血清 sST2 水平与脑脊液葡萄糖水平呈负相关($P < 0.05$)。结论 血清 sST2 联合脑脊液葡萄糖可作为从疑似脑膜炎患者中早期筛查 BM 的候选指标。IL-33/ST2 信号通路可能参与了 BM 的炎症反应机制, 靶向 sST2 可能为 BM 治疗提供新思路。

关键词: 感染性脑膜炎; 神经炎症; 血液炎症标志物; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.004

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2023)17-2065-05

文献标志码: A

Application value of serum soluble ST2 in early screening of bacterial meningitis*

QIAN Chengli¹, LI Wenfeng², LI Yirong¹, LUO Yi¹, ZENG Zhikun^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Department of Clinical Medicine, the Second Clinical College, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Abstract: Objective To search the valuable blood inflammatory markers combined with cerebrospinal fluid biochemical markers for the early screening and differential diagnosis of bacterial meningitis(BM) patients. **Methods** A total of 163 patients with infectious meningitis hospitalized in the Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University from August 2020 to July 2021 were selected, including viral meningitis(VM group), BM group and fungal meningitis(FM group) were enrolled in this study. Another 32 healthy subjects and 66 suspected meningitis patients were taken as control and SM group, respectively. Serum C-reactive protein(CRP), serum amyloid A(SAA), Interleukin-6(IL-6), procalcitonin(PCT) and soluble suppression of tumorigenicity-2(sST2), white blood cell counts(WBC) and erythrocyte sedimentation rate were tested, combined with cerebrospinal fluid indicators, including protein, chlorine, glucose and lactate. **Results** The serum levels of IL-6, SAA and sST2 in VM, BM, FM and SM groups on admission were significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). Serum sST2 level in BM group was obviously higher than that in the SM group($P < 0.05$). The positive rate of PCT ($PCT > 0.05 \text{ ng/mL}$) in BM group was significantly higher than that in VM and FM group($P < 0.05$). WBC in SM group was higher than that in the control group($P < 0.05$).

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82071324); 武汉大学国家大学生创新创业计划(202210486120); 武汉大学中南医院科技创新培育基金项目(ZNPY2019053)。

作者简介: 钱程黎, 女, 硕士研究生在读, 主要从事脑血管疾病的发病机制及实验室诊断方向的研究。△ 通信作者, E-mail: zzk930325@126.com。

0.05)。Erythrocyte sedimentation rates in BM and SM group were higher than that in the control group($P < 0.05$)。The area under the curve of the combined detection of serum sST2 and cerebrospinal fluid glucose for distinguishing BM and suspected meningitis was 0.862, with specificity and sensitivity of 94% and 70%, respectively. Additionally, the serum sST2 level in BM patients was negatively correlated with the cerebrospinal fluid glucose level($P < 0.05$)。 **Conclusion** Serum sST2 combined with cerebrospinal fluid glucose may be used as the candidate markers for early screening of BM from the suspected meningitis patients. IL-33/ST2 signaling pathway might be involved in the inflammatory response mechanism of BM, and targeting sST2 may provide a novel idea for the treatment of BM.

Key words: infectious meningitis; neuroinflammation; blood inflammatory biomarker; soluble ST2

感染是疑似脑膜炎或脑炎的主要病因之一,虽然临床上可通过病原体培养、多致病基因检测和脱落细胞学等方法进行诊断,但仍需要客观的工具来评估病情严重程度、辅助诊断和监测疗效^[1-3]。神经炎症是感染性脑膜炎的重要病理生理机制,由于病原体诱发炎症机制的不同,血液炎症标志物可能在一定程度上反映不同感染性脑膜炎的炎症状态,且其检测较脑脊液(CSF)标本更具有非侵入性和获取简单等优点^[4-8]。本研究拟对病毒性脑膜炎(VM)、细菌性脑膜炎(BM)和真菌性脑膜炎(FM)患者血清中常用炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白 A(SAA)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、全血白细胞计数(WBC)和红细胞沉降率(ESR)及新型标志物可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)进行分析,旨在从中筛选出对感染性脑膜炎的早期筛查和鉴别诊断具有临床应用价值的血液炎症标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性收集武汉大学中南医院 2020 年 8 月至 2021 年 7 月神经外科住院患者的临床数据,选取 245 例疑似脑膜炎和脑膜炎患者的血液炎症生物标志物和 CSF 生化指标,本研究获得武汉大学中南医院伦理委员会批准(编号 2021128K)。根据实验室检查结果筛选患者,具体检测项目如下:细菌培养和敏感性鉴定、病毒学检测、多致病基因检测、脱落细胞学、高通量测序。其中 163 例诊断为感染性脑膜炎,并将其分为 VM 组(57 例)、BM 组(70 例)、FM 组(36 例),由于结核性脑膜炎和自身免疫性脑膜炎等其他类型病例数不足和数据不完整,因此被排除^[9-12]。其余 66 例入院时疑似脑膜炎患者最终排除脑膜炎而确诊为其他神经系统疾病如脑脓肿、颅内肿瘤、蛛网膜下腔出血、中枢神经系统感染等纳入 SM 组。另选取无神经系统疾病和感染性疾病的 32 例体检健康人群作为对照组。SM 组中,男 35 例,女 31 例;平均年龄 54(24,65)岁。VM 组中,男 33 例,女 24 例;平均年龄 48(25,59)岁。BM 组中,男 38 例,女 32 例;平均年龄 50(34,58)岁。FM 组中,男 20 例,女 16 例;

平均年龄 49(31,57)岁。各组的性别和年龄分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 本研究所涉及检测仪器包括:Olympus 5800 全自动生化分析仪(贝克曼库尔特,美国),自动电化学发光免疫分析系统(罗氏 Cobas e601,瑞士),自动荧光酶联免疫分析仪(生物梅里埃,法国),DxH800 血液分析仪(贝克曼库尔特,美国),MONITOR-100 红细胞沉降率仪(Vital,意大利)和 Multiskan FC 酶标仪(赛默飞,美国)。

本研究所涉及试剂包括:CRP 检测试剂盒(积水医疗科技有限公司,日本),SAA 检测试剂盒(普瑞柏生物技术股份有限公司,中国宁波),sST2 检测试剂盒(西唐生物科技有限公司,中国上海),CSF 蛋白质检测试剂盒(利德曼生化股份有限公司,中国北京),乳酸检测试剂盒(莱帮生物技术有限公司,中国北京),电解质氯离子、葡萄糖(CSF-GLU)检测均为贝克曼库尔特(美国)原装试剂,PCT 检测为生物梅里埃(法国)原装配套试剂,白细胞介素-6(IL-6)检测为罗氏(瑞士)原装试剂。

1.3 方法 收集患者一般病史,包括年龄、性别、入院时症状、治疗过程和标准实验室检测数据。脑膜炎患者和疑似脑膜炎患者于症状发作 24 h 内采集血液标本,健康者于体检中心空腹采血。

采集的非抗凝血静置 30 min 后,以 3 800 r/min 离心 10 min,分离上层血清后保存至 -80°C 。CRP(正常值范围:0~10 mg/L)和 SAA(正常值范围:0~10 mg/L)采用胶乳增强免疫比浊法进行检测;IL-6(正常值范围:0~7 pg/mL)在自动电化学发光免疫分析系统上检测,PCT(正常值范围: <0.05 ng/mL)于自动荧光酶联免疫分析仪上检测;人血清 sST2 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,方法参照文献[13]。此外,收集脑膜炎患者、疑似脑膜炎患者和对照者的 EDTA 和枸橼酸钠抗凝血,分别用于 WBC 和 ESR 分析。

脑膜炎患者于症状发作 24 h 内行腰椎穿刺,将新鲜的 CSF 标本收集于肝素瓶中,并及时检测。混浊或

血性 CSF 标本需离心并分离上清液。CSF 生化指标均于 Olympus 5800 生化分析仪上进行检测,包括蛋白质(CSF-PROT,正常值范围:0.10~0.43 g/L)、乳酸(CSF-LAC,正常值范围:1.00~2.80 mmol/L)、氯离子(CSF-Cl,正常值范围:120.0~132.0 mmol/L)和葡萄糖(CSF-GLU,正常值范围:2.50~4.48 mmol/L),测试方法学分别为连苯三酚红法、乳酸氧化酶法、电极法和己糖激酶法。所有标本均在武汉大学中南医院医学检验科进行检测。

1.4 统计学处理 所有统计分析均用 GraphPad Prism 8.0 软件进行。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。非正态分布变量采用 Spearman 相关性分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线测定不同最佳截断值下血液炎症生物标志物的灵敏度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征 患者最明显的症状是发热、头痛、意识障碍和抽搐。经有效治疗,48 例(84.2%) VM,56 例(80.0%) BM 和 28 例(77.8%) FM 出院时

痊愈。SM 组中,发热 20 例,头痛 22 例,意识障碍 15 例,惊厥 6 例,其他神经精神症状 9 例。VM 组中,发热 27 例,头痛 19 例,意识障碍 11 例,惊厥 4 例,其他神经精神症状 6 例。BM 组中,发热 21 例,头痛 22 例,意识障碍 21 例,惊厥 5 例,其他神经精神症状 10 例。FM 组中,发热 11 例,头痛 20 例,意识障碍 8 例,其他神经精神症状 3 例。与 BM 患者比较,FM 患者的头痛发生率更高($P < 0.05$)。

2.2 血液炎症标志物水平情况 5 组 CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。VM、BM、FM 组及 SM 组血清 SAA、IL-6 和 sST2 水平均高于对照组($P < 0.05$),BM 组 sST2 水平高于 SM 组($P < 0.05$),但 VM、BM 和 FM 组之间 SAA、IL-6 和 sST2 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。BM 组 PCT 阳性率为 74.3%,明显高于 VM 和 FM 组($P < 0.05$)。VM、BM、FM 组 WBC 两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$),SM 组 WBC 高于对照组($P < 0.05$)。BM、SM 组 ESR 高于对照组($P < 0.05$)。与 VM 和 FM 组比较,SM 组 SAA、IL-6 和 ESR 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 血液炎症标志物水平情况 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

指标	对照组	SM 组	VM 组	BM 组	FM 组
血液炎症指标					
CRP(mg/L)	5.0(0.5,9.0)	12.0(3.7,43.3)	7.1(1.7,23.9)	17.6(2.4,78.4)	16.9(2.5,45.3)
SAA(mg/L)	6.5(2.0,10.0)	97.5(11.1,248.4)	36.5(9.3,124.8) ^a	68.7(10.1,238.8) ^a	43.2(11.5,91.9) ^a
IL-6(pg/mL)	3.5(1.0,6.5)	31.1(10.5,60.0)	13.8(6.0,26.6) ^a	19.7(6.2,138.8) ^a	17.5(11.9,27.2) ^a
PCT 阳性率	0(0.0)	34(51.5)	14(24.6)	52(74.3)	15(41.7)
sST2(pg/mL)	121.4(99.3,178.5)	1 525.0(230.7,1 983.0)	2 030.0(1 191.0,3 694.0) ^a	3 419.0(1 208.0,8 316.0) ^{ab}	1 652.0(941.1,4 013.0) ^a
WBC($\times 10^9/L$)	5.6(3.5,10.3)	6.8(4.9,8.4) ^a	6.3(5.0,8.6)	8.1(6.0,11.6) ^{ac}	4.8(3.2,6.0) ^{cd}
ESR(mm/h)	5.0(2.0,16.0)	27.5(13.0,51.8)	14.0(7.0,29.0)	27.0(7.0,74.0)	17.0(6.0,45.0)
脑脊液生化指标					
CSF-PROT(g/L)	—	0.80(0.35,1.88)	0.67(0.48,0.99)	1.26(0.63,2.06) ^e	0.63(0.44,1.05) ^d
CSF-Cl(mmol/L)	—	120.4(117.5,130.0)	123.9(120.0,126.4)	118.7(114.5,123.2) ^e	124.5(121.3,126.3) ^d
CSF-GLU(mmol/L)	—	2.59(1.57,5.50)	2.40(1.43,3.67)	2.37(1.22,3.59)	2.83(1.64,3.39) ^{cd}
CSF-LAC(mmol/L)	—	2.32(1.09,2.99)	1.95(1.47,2.88)	3.49(2.04,5.92) ^e	2.59(1.70,4.65)

注:PCT 阳性率指 PCT>0.05 ng/mL 者占比;与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 SM 组比较,^b $P < 0.05$;与 VM 组比较,^c $P < 0.05$;与 BM 组比较,^a $P < 0.05$;—表示无数据。

2.3 血清 sST2 与相关指标的相关性 结果表明,BM 患者血清 sST2 与 CSF-Cl、CSF-GLU 呈负相关($r = -0.474, -0.321, P < 0.05$),与 CSF-LAC 呈正相关($r = 0.407, P = 0.002$);然而,在 VM 和 FM 患者,血清 sST2 水平与 CSF-LAC 呈正相关(VM: $r = 0.274, P = 0.045$;FM: $r = 0.596, P < 0.001$),但与

CSF 糖水平无明显相关性($P > 0.05$),其中 VM 患者血清 sST2 与 CSF-Cl 呈负相关($r = -0.278, P = 0.042$)。SM 组患者 sST2 与 CSF-Cl、CSF-GLU、CSF-LAC、CSF-PROT 均无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 sST2 及 CSF-GLU 用于鉴别 BM 和疑似

脑膜炎的 ROC 曲线 结果显示,血清 sST2 鉴别 BM 的曲线下面积(AUC)为 0.859,将最佳截断值设定为 2 500 pg/mL 时,可获得较为优化的特异度(92%)和灵敏度(71%)。CSF-GLU 鉴别 BM 的 AUC 为

0.595,将最佳截断值设定为 3.0 mmol/L 时,可获得较为优化的特异度(61%)和灵敏度(57%)。而两项指标联合检测的 AUC 为 0.862,特异度和灵敏度分别为 94%和 70%。见图 1。

表 2 血清 sST2 与 CSF 生化指标的相关性分析

指标	BM			VM			FM		
	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>P</i>
CSF-PROT	0.248	0.062	0.070	0.179	0.032	0.213	0.352	0.124	0.078
CSF-Cl	−0.474	0.224	<0.001	−0.278	0.078	0.042	−0.343	0.117	0.074
CSF-GLU	−0.321	0.103	0.016	0.113	0.013	0.415	−0.366	0.134	0.056
CSF-LAC	0.407	0.166	0.002	0.274	0.075	0.045	0.596	0.355	0.001

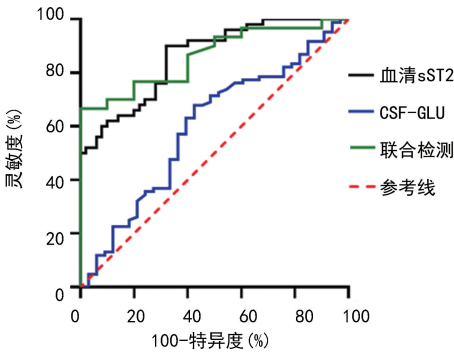


图 1 血清 sST2 及 CSF-GLU 鉴别 BM 与疑似脑膜炎的 ROC 曲线

3 讨 论

尽管目前关于感染性脑膜炎早期筛查的生物标志物研究还不是很深入,但是一些试验数据可能会帮助研究者进一步理解感染性脑膜炎的病理生理和发病机制。本研究分析了 VM、BM、FM 患者,疑似脑膜炎患者及健康者一些常见的血液炎症标志物水平,包括 CRP、SAA、IL-6、sST2、PCT、WBC 和 ESR。与对照组比较,VM、BM 和 FM 组血清 SAA、IL-6、和 sST2 水平升高,CRP 水平无明显差异;BM 组 ESR 和 WBC 高于对照组,虽然 VM、BM 和 FM 患者 WBC 比较差异有统计学意义($P<0.05$),但中位数均在正常范围内,无法及时筛查出是否存在脑膜炎感染。由此可见,不同类型的病原菌感染可能促发不同的炎症反应机制,进而导致脑膜炎患者血液炎症标志物水平存在一定差异。然而,对于鉴别不同类型的脑膜炎,这些常用炎症标志物的特异性和作用是有限的。其他神经系统疾病患者可能出现脑膜炎样类似症状,那么血液炎症标志物是否会有助于从疑似脑膜炎患者中早期筛查出感染性脑膜炎呢?笔者进一步分析了 VM、BM 和 FM 组与 SM 组 7 种血液炎症标志物水平的差异性。结果显示,BM 组血清 sST2 水平高于 SM 组,血清 sST2 以 2 500 pg/mL 作为最佳截断值,用于

鉴别 BM 和疑似脑膜炎具有较好的特异度(92%)和灵敏度(71%)。提示血清 sST2 水平可用于鉴别 BM 和疑似脑膜炎。

CSF 和外周血中生物标志物联合检测的重要性已经在几种中枢神经系统疾病中得到证实^[8,14-17]。本研究进一步分析了 VM、BM 和 FM 患者血清 sST2 与 CSF 生化指标的关系。结果表明,CSF-PROT 特异性较差,与 3 种脑膜炎患者血清 sST2 水平均无相关性。BM 患者血清 sST2 与 CSF-Cl、CSF-GLU 和 CSF-LAC 均存在相关性,且 VM 患者血清 sST2 与 CSF-Cl 和 CSF-LAC,以及 FM 患者血清 sST2 与 CSF-LAC 均存在相关性。因此,血清 sST2 水平联合 CSF-GLU 检测可能对于 BM 的早期筛查具有一定价值。在 BM 患者体内,脑组织糖酵解的加速会导致 CSF-GLU 水平下降。IL-33/ST2 信号通路已被发现参与了多种疾病的炎症反应机制,其中 IL-33 的诱饵受体 sST2 可特异性阻断 IL-33 与其膜受体 ST2 的结合,从而抑制 Th2 型免疫反应^[18-20]。sST2 在血液或其他体液中可被检测到,临床应用较多的是将其作为急性心力衰竭的辅助诊断标志物,研究也发现,sST2 可作为有潜力的新型标志物用于反映炎症状态^[21]。新近研究表明,抑制糖酵解有助于 IL-33 介导的 Th2 型免疫反应,结合本研究发现的 BM 患者相较于疑似脑膜炎和健康者 sST2 水平升高,这提示了 BM 患者体内糖酵解过程可能与 IL-33/ST2 信号通路相关,具体机制有待进一步阐明^[13,22]。本研究仍存在一些局限性。首先,这是一项单中心回顾性研究,因此可以收集到的感染性脑膜炎的类型和数量有限;其次,由于确诊的结核性脑膜炎患者会立即转往传染病专科医院,因此未能获得该类患者的详细病史;最后,没有纳入足够数量的自身免疫性脑膜炎患者和预后较差的感染性脑膜炎患者,无法对血液炎症标志物与疾病严重程度做更深入地研究。因此,后续还需要通过大样本多

中心研究来做进一步验证。

综上所述,临床常用血液炎症标志物 CRP、SAA、IL-6、PCT、WBC 和 ESR 在感染性脑膜炎的早期筛查和鉴别诊断中的应用价值较为局限,无明显特异性。血清 sST2 联合 CSF-GLU 可作为从疑似脑膜炎患者中早期筛查 BM 的候选指标。IL-33/ST2 信号通路参与了 BM 的炎症反应机制,靶向 sST2 可能为了解 BM 的发生发展提供新的思路。

参考文献

[1] VENKATESAN A, TUNKEL A R, BLOCH K C, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(8): 1114-1128.

[2] KHATIB U, VAN DE BEEK D, LEES J A, et al. Adults with suspected central nervous system infection: A prospective study of diagnostic accuracy[J]. J Infect, 2017, 74(1): 1-9.

[3] GU J, CHEN L, ZENG C, et al. A retrospective analysis of next generation sequencing (mNGS) of cerebrospinal fluid from patients with suspected encephalitis or meningitis infections[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 5641609.

[4] DAHM T, RUDOLPH H, SCHWERK C, et al. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 8562805.

[5] SHIVES K D, TYLER K L, BECKHAM J D. Molecular mechanisms of neuroinflammation and injury during acute viral encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2017, 308: 102-111.

[6] YAN J, HAN V X, HENG B, et al. Development of a translational inflammation panel for the quantification of cerebrospinal fluid Pterin, Tryptophan-Kynurenine and Nitric oxide pathway metabolites[J]. Ebio Med, 2022, 77: 103917.

[7] TEUNISSEN C E, ROHLWINK U, PAJKRT D, et al. Biomarkers of tuberculous meningitis and pediatric human immunodeficiency virus on the african continent[J]. Front Neurol, 2022, 13: 793080.

[8] TEUNISSEN C E, VERBERK I, THIJSEN E H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(1): 66-77.

[9] SOLOMON T, HART I J, BEECHING N J. Viral encephalitis: a clinician's guide[J]. Pract Neurol, 2007, 7(5): 288-305.

[10] 胡家胜, 邓小龙, 孙丹, 等. 2016 版《欧洲临床微生物和感染病学会急性细菌性脑膜炎诊治指南》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 726-732.

[11] 温海. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志, 2010, 5(2): 65-68.

[12] 朱利平, 管向东, 黄晓军, 等. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 35-50.

[13] CASLIN H L, TARUSELLI M T, HAQUE T, et al. Inhibiting glycolysis and ATP production attenuates IL-33-mediated mast cell function and peritonitis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 3026.

[14] BRIEM H. Comparison between cerebrospinal fluid concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, and total amino acids for the differential diagnosis of patients with meningitis[J]. Scand J Infect Dis, 1983, 15(3): 277-284.

[15] DE ALMEIDA S M, FURLAN S M P, CRETELLA A M M, et al. Comparison of cerebrospinal fluid biomarkers for differential diagnosis of acute bacterial and viral meningitis with atypical cerebrospinal fluid characteristics[J]. Med Princ Pract, 2020, 29(3): 244-254.

[16] HUANG J, KHADEMI M, FUGGER L, et al. Inflammation-related plasma and CSF biomarkers for multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(23): 12952-12960.

[17] HIRSCH J, VACAS S, TERRANDO N, et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 211.

[18] ROSTAN O, ARSHAD M I, PIQUET-PELLORCE C, et al. Crucial and diverse role of the interleukin-33/ST2 axis in infectious diseases[J]. Infect Immun, 2015, 83(5): 1738-1748.

[19] MIYAGAKI T, SUGAYA M, YOKOBAYASHI H, et al. High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(3): 794-796.

[20] MEHRAJ V, PONTE R, ROUTY J P. The dynamic role of the IL-33/ST2 axis in chronic viral-infections: alarming and adjuvanting the immune response[J]. Ebio Med, 2016, 9: 37-44.

[21] CHEN W, LIN A, YU Y, et al. Serum soluble ST2 as a novel inflammatory marker in acute ischemic stroke[J]. Clin Lab, 2018, 64(9): 1349-1356.

[22] GUERRA-ROMERO L, TAUBER M G, FOURNIER M A, Tureen JH. Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis[J]. J Infect Dis, 1992, 166(3): 546-550.