

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.011

白细胞介素-39联合降钙素原评估脓毒症严重程度的临床价值*

杨劲木 解迪代会 王晓婉 费爱华[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院急诊科 上海 200092)

摘要 目的:探讨白细胞介素-39(IL-39)联合降钙素原(Procalcitonin, PCT)对脓毒症严重程度的评估价值。方法:随机选取2019年12月至2020年12月上海交通大学医学院附属新华医院及瑞金医院因感染入院患者100例,分为非脓毒症组、脓毒症组和脓毒症休克组,根据28天内脓毒症患者是否死亡,分为死亡组和存活组,另纳入40例健康人为对照组。测量患者入院24小时内的IL-39及PCT水平,绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析IL-39、PCT及二者联合对脓毒症患者病情严重程度的评估价值。结果:所有感染组IL-39、PCT水平均高于健康对照组,且随着病情严重程度的增加而升高,从低到高的顺序为健康对照组<非脓毒症组<脓毒症组<脓毒症休克组,死亡组患者IL-39、PCT水平高于存活组;ROC曲线分析IL-39和PCT以及二者联合对预测脓毒症休克的曲线下面积(Area under curve, AUC)为0.776, 0.794, 0.866, 灵敏度为81.0%, 61.9%, 90.5%, 特异度为74.4%, 84.6%, 66.7%, 约登(Youden)指数分别为0.5531, 0.4652, 0.5714, 截断值分别为115.05 pg/mL, 33.18 ng/mL; ROC曲线分析IL-39和PCT以及二者联合预测患者死亡的价值, AUC为0.798, 0.774, 0.868, 灵敏度为90.9%, 54.6%, 90.9%, 特异度为65.3%, 87.8%, 79.6%, Youden指数分别为0.5622, 0.4230, 0.7050, 截断值分别为115.05 pg/mL, 46.59 ng/mL。结论:IL-39联合PCT评估脓毒症严重程度的临床价值, 优于PCT单项预测, 检测IL-39水平有助于脓毒症病情的早期评判。

关键词: 脓毒症; 白细胞介素-39; 降钙素原

中图分类号: R631.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)24-4654-06

Clinical Value of Interleukin-39 Combined with Procalcitonin in Assessing the Severity of Sepsis*

YANG Jin-mu, XIE Di, DAI Hui, WANG Xiao-wan, FEI Ai-hua[△]

(Department of Emergency, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China)

ABSTRACT Objective: To explore the value of IL-39 combined with PCT in the assessment of severity of sepsis. **Methods:** A total of 100 patients with infection were randomly selected from Xinhua Hospital and Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from December 2019 to December 2020. They were divided into non-sepsis group, sepsis group and septic shock group. According to whether sepsis patients died within 28 days, they were divided into death group and survival group, and forty healthy subjects were included as control group. IL-39 and PCT levels were measured within 24 hours of admission. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the evaluation value of IL-39, PCT and their combination on the severity of sepsis patients. **Results:** The levels of IL-39 and PCT in all infection groups were higher than those in the healthy control group, and elevated with the severity of the disease. The levels of IL-39 and PCT in each group from low to high were healthy control group, non-sepsis group, sepsis group, and the septic shock group. For the analysis of IL-39, PCT and their combination to predict septic shock, the area under curve (AUC) were 0.776, 0.794, and 0.866, the sensitivity were 81.0%, 61.9%, and 90.5%, the specificity were 74.4%, 84.6%, and 66.7%, Youden index were 0.5531, 0.4652, and 0.5714, respectively, and the cut-off value were 115.05 pg/mL and 33.18 ng/mL. As for the prediction of patient death, the AUC were 0.798, 0.774, and 0.868, the sensitivity were 90.9%, 54.6%, and 90.9%, the specificity were 65.3%, 87.8%, and 79.6%, and the Youden index were 0.5622, 0.4230, and 0.7050, and the cut-off value were 115.05 pg/mL and 46.59 ng/mL. **Conclusion:** The clinical value of IL-39 combined with PCT in assessing the severity of sepsis was superior to PCT alone. The level of IL-39 was helpful for early assessment of sepsis.

Key words: Sepsis; Interleukin-39; Procalcitonin

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4654-06

* 基金项目: 上海市科学技术委员会基金项目(17dz2307600)

作者简介: 杨劲木(1982-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向: 急诊医学, 电话: 13955080271, E-mail: 13955080271@163.com

[△] 通讯作者: 费爱华(1967-), 女, 博士, 硕士生导师, 主任医师, 主要研究方向: 急诊医学, E-mail: feiaihua@xinhua.com.cn

(收稿日期: 2021-03-28 接受日期: 2021-04-24)

前言

脓毒症(sepsis)是一种常见的临床综合征,发病率和死亡率高,是重症监护病房患者多器官衰竭和死亡的主要原因^[1]。脓毒症的特征在于由感染引起威胁生命的免疫反应,导致器官功能障碍,但复杂的病理生理学的许多部分尚未完全了解^[2]。早期诊断,抗生素的使用以及积极的液体复苏是治疗的重要环节,可以降低脓症患者死亡率^[3]。脓毒症休克是脓毒症的一个分支^[2]。虽然血培养为诊断脓毒症金标准,但耗时长,且阳性率仅为30%-40%^[4]。其它常用的炎性指标有白细胞计数、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和PCT等,其中PCT是一种含116个氨基酸的肽,为降钙素的前体,在机体发生感染时会出现改变,有助于在脓毒症的诊疗,现已应用于临床^[5-7]。但PCT会受到其它因素干扰,如胆红素、甘油三酯(>1000 mg/dL)浓度升高及肾功能异常等^[8,9],从而影响其准确性,这为脓毒症的及时诊疗带来困难。因此,为了减少脓毒症患者的死亡率,尽快明确诊断,及时对患者病情进行综合评估,改善预后,迫切需要寻找脓毒症新的评价指标。

在脓毒症发病过程中,免疫反应是重要的一环。2016年发现的IL-39是IL-12家族新成员,是一种重要的免疫炎症因子^[10]。目前IL-39在脓毒症中的价值尚未被充分挖掘。本研究是通过分析不同程度感染患者体内IL-39和PCT的表达水平,探究IL-39联合PCT对脓毒症严重程度评估的临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

随机选取2019年12月至2020年12月上海交通大学医学院附属新华医院及瑞金医院急诊重症监护病房和普通病房感染患者100例,入院24小时内进行筛查,根据2016年脓毒症-3.0(sepsis-3.0)诊断标准,分非脓毒症组40例,脓毒症组39例,脓毒症休克组21例;排除标准:既往有自身免疫性疾病、血液系统疾病及肿瘤等;设立40例健康人对照组。各组性别和年龄之间均无明显差异($P>0.05$,见表1)。该方案经上海交通大学医学院附属新华医院及瑞金医院临床研究伦理委员会批准,并根据赫尔辛基宣言获得所有参与者的知情同意书。

表1 各组中一般资料

Table 1 General data in each group

Groups	Healthy control	Non-sepsis	Sepsis	Septic shock
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	60.8 $\pm$ 16.5	67.5 $\pm$ 19.7	69.3 $\pm$ 14.0	65.8 $\pm$ 15.3
Gender (number (%))				
Male	24 (60)	26 (65)	26 (67)	12 (57)
Famle	16 (40)	14 (35)	13 (33)	9 (43)
Length of stay (day, $\bar{x} \pm s$)		11.2 $\pm$ 9.6	10.5 $\pm$ 5.4	12.7 $\pm$ 12.4
Infection site (number (%))				
Respiratory		14 (35)	15 (38.4)	6 (28.6)
Urinary		10 (25)	12 (30.8)	2 (9.5)
Intestinal		6 (15)	6 (15.4)	4 (19.0)
Hepatobiliary and pancreas		6 (15)	3 (7.7)	3 (14.3)
Other		4 (10)	3 (7.7)	6 (28.6)

1.2 方法

获取患者入院24小时(h)内血液样本,德国罗氏cobas e 411化学发光全自动免疫分析仪电化学发光法检测PCT;并留取用于IL-39测试的血液样品2 mL,静置1 h后,以4000 r/min离心5 min,取上清液后放置在-80℃冰箱中待测(集中检测);采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA)检测患者血清中IL-39水平,IL-39 ELISA试剂盒购买于美国Rapidbio公司,按厂家说明书进行操作。

1.3 统计分析

采用Medcalc软件进行数据录入分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比采用两独立样本t检验。一元线性回归分析二者相关性。ROC曲线分析IL-39、PCT以及二者联合诊断脓毒症、脓毒症休克的灵敏度、特异度,计算截断值。Logistic回归分析脓症患者预后的危险因素。ROC曲线分析

IL-39、PCT以及二者联合对脓症患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组中IL-39、PCT水平比较

非脓毒症组中IL-39、PCT水平均高于健康对照组,而脓毒症组则高于非脓毒症组,脓毒症休克患者血清中IL-39、PCT水平与脓毒症组相比,明显升高,各组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。IL-39和PCT水平从低到高的顺序分别为健康对照组<非脓毒症组<脓毒症组<脓毒症休克组。见图1。

2.2 IL-39诊断脓毒症的价值分析

在所有感染患者中,采用ROC曲线对IL-39在脓毒症诊断中的价值进行分析,结果显示AUC为0.845,敏感度95.0%,特异度72.5%,Youden指数0.6750,截断值为85.24 pg/mL。见表2,图2。

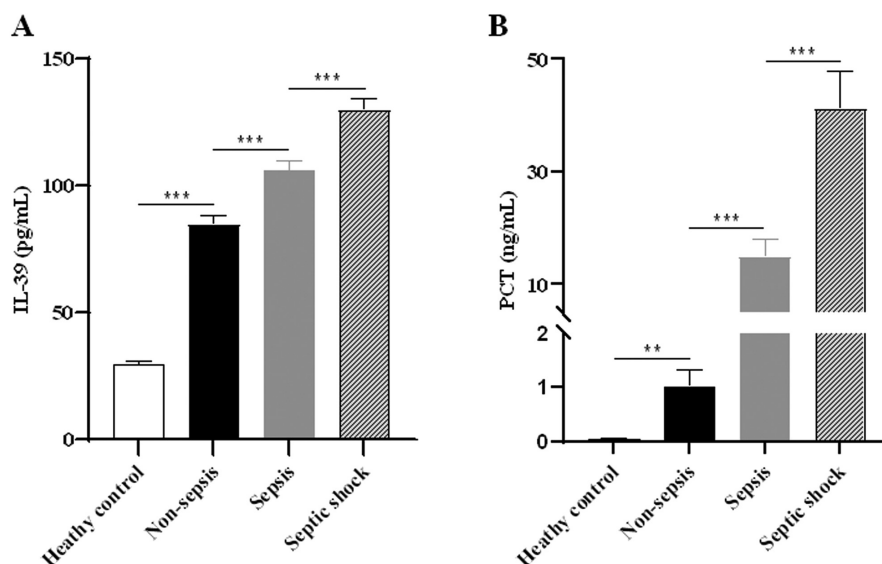


图1 IL-39 和 PCT 在不同感染组和健康对照组中的水平

Fig.1 Levels of IL-39 and PCT in different infected groups and healthy control group

A. IL-39 levels were measured in healthy control group, non-sepsis group, sepsis group, and septic shock group. Comparison of non-sepsis group and healthy control group, *** $P < 0.001$. Comparison of sepsis group and non-sepsis group, *** $P < 0.001$; Comparison of septic shock group and sepsis group, *** $P < 0.001$. B. The levels of PCT in healthy control group, non-sepsis group, sepsis group and septic shock group. Non-sepsis group compared with healthy control group, ** $P < 0.01$; Sepsis group compared with non-sepsis group, *** $P < 0.001$; Septic shock group compared with sepsis group, *** $P < 0.001$.

表2 IL-39 对脓毒症的诊断价值分析

Table 2 Analysis of the value of IL-39 in the diagnosis of sepsis

Variables	AUC	95 %CI	Sensitivity %	Specificity %	Youden index	<i>P</i>	Cut-off value
IL-39 (pg/mL)	0.845	0.758-0.909	95.0	72.5	0.6750	<0.01	85.24

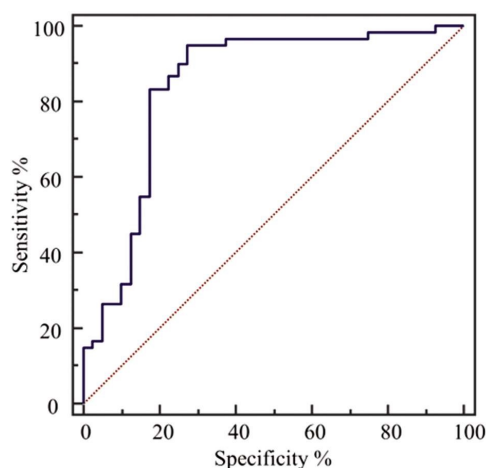


图2 IL-39 诊断脓毒症的 ROC 曲线

Fig.2 ROC chart of IL-39 in the diagnosis of sepsis

2.3 IL-39 相关性分析

对所有感染患者中 IL-39 和 PCT 水平进行相关性分析得出,二者呈正性相关, $r=0.3428$, $P=0.0005$ 。见图 3。另外,在脓毒症患者中,IL-39 和 CRP 水平呈正性相关, $r=0.6484$, $P<0.0001$ 。见图 4。

2.4 IL-39、PCT 对脓毒症休克的评估价值

根据 sepsis-3.0 诊断标准,将脓毒症患者分为脓毒症休克组与非休克组,应用 ROC 曲线分析 IL-39、PCT 以及联合对脓

毒症休克预测价值,结果显示 AUC 分别为 0.776、0.794、0.886,灵敏度 81.0 %、61.9 %、90.5 %,特异度 74.4 %、84.6 %、66.7 %,Youden 指数 0.5531、0.4652、0.5714,截断值分别为 115.05 pg/mL,33.18 ng/mL。二者联合评估的灵敏度、准确性增加。见表 3,图 5。

2.5 脓毒症患者预后的单因素分析

根据 28 天内脓毒症患者是否死亡,分为死亡组 11 例,存活组 49 例,死亡组中 IL-39、PCT 水平和存活组相比,均高于存活组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,见图 6),提示两个指标水平越高,脓毒症病情越严重,预后不佳。

2.6 脓毒症患者预后的多因素分析

应用 Logistic 回归模型分析脓毒症患者预后的影响因素,分析得出 IL-39、PCT 的 OR 值分别为 1.0641、1.0425, P 值为 0.0044、0.0089,均具有统计学意义,提示 IL-39 和 PCT 是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。见表 4。

2.7 IL-39、PCT 对评估脓毒症预后价值分析

通过绘制 IL-39、PCT 及 IL-39+PCT 三者的 ROC 曲线对脓毒症患者预后作出评估,分析结果显示 AUC 分别为 0.798、0.774、0.868,灵敏度 90.9 %、54.6 %、90.9 %,特异度 65.3 %、87.8 %、79.6 %,Youden 指数 0.5622、0.4230、0.7050,截断值分别为 115.05 pg/mL,46.59 ng/mL。表明二者联合的预测价值更高。见表 5,图 7。

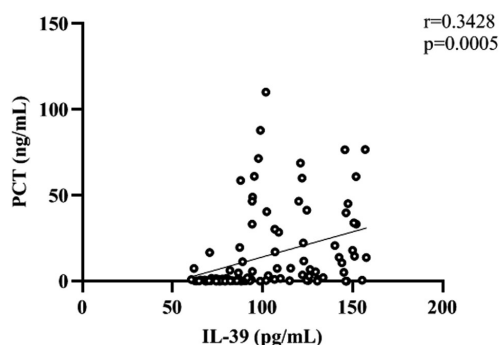


图3 IL-39、PCT 相关性分析

Fig.3 Correlation analysis of IL-39 and PCT

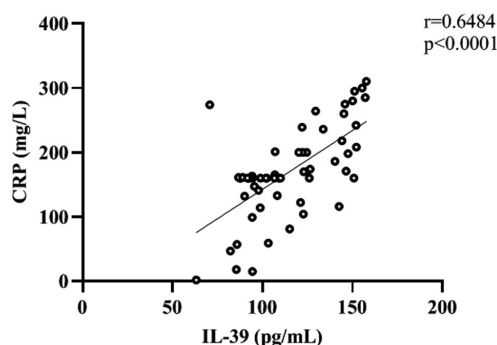


图4 IL-39 与 CRP 相关性分析

Fig.4 Correlation analysis of IL-39 and CRP

表 3 IL-39、PCT 对脓毒症休克的诊断价值分析

Table 3 Analysis of the diagnostic value of IL-39 and PCT in septic shock

Variables	AUC	95 %CI	Sensitivity %	Specificity %	Youden index	P	Cut-off value
IL-39(pg/mL)	0.776	0.650-0.873	81.0	74.4	0.5531	<0.01	115.05
PCT (ng/mL)	0.794	0.670-0.887	61.9	84.6	0.4652	<0.01	33.18
IL-39+PCT	0.866	0.753-0.940	90.5	66.7	0.5714	<0.01	

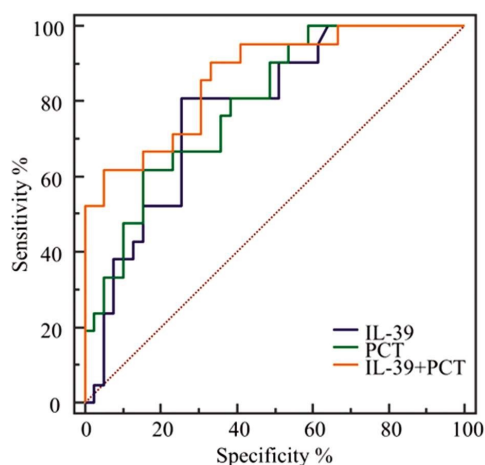


图5 IL-39、PCT 及二者联合诊断脓毒症休克的 ROC 曲线

Fig.5 ROC chart of IL-39, PCT and their combination in the diagnosis of septic shock

3 讨论

脓毒症是临床常见的急危重症之一,具有较高的发病率和死亡率^[11]。脓毒症发病机制主要是机体免疫功能紊乱,早期有大量炎症因子释放,形成“炎症风暴”,引起机体损伤^[12]。由于脓毒症的临床症状缺乏特异性,病情较为复杂,多呈动态变化,这为临床诊疗带来困难^[13]。早期准确评估脓毒症患者的病情,及时对病情严重程度和预后做出预判,可有效指导临床进行针对性治疗,最终减少脓毒症患者的死亡率。但目前依靠某一种生物标记物难以协助临床医生做出准确的病情评估^[14-16],迫切需要寻找新的炎症指标,单独或联合应用来提高评估脓毒症病情准确性,为治疗提供帮助。

PCT是由位于11号染色体上的calc-1基因在甲状腺C细胞中产生^[17]。PCT在健康人血清中非常低,但是当机体感染或损伤时,PCT则分泌明显增加,感染程度加重时,PCT多持续升

高,对脓毒症有着一定的诊断准确性,且和疾病严重程度和死亡率有着相关性,已经广泛应用于临床^[18,19]。在本次研究中我们同样发现脓症患者血清中PCT水平明显高于非脓症患者,而脓毒症休克患者中含量则更高,也同样伴随着病情加重而增加;Logistic回归分析结果也证明PCT有着预测脓毒症预后的作用,并且死亡组PCT水平高于存活组。ROC曲线对其进行脓毒症休克诊断价值及评估预后分析时,结果显示均具有一定的准确性。但PCT也存在一定的不足,如对脓毒症诊断灵敏度不高,缺乏有效的截断数值,在一些感染性疾病中,如由病毒感染、肺部感染引起的脓毒症中PCT水平可不升高,这都会给脓毒症临床诊疗带来影响^[9,20,21]。

IL-39是新发现的细胞因子,隶属于IL-12家族,是一个和免疫相关的重要炎症因子,目前表现着促进炎症反应的作用^[10,22]。它是通过体外结合不同的 α 和 β 亚基蛋白,免疫沉淀法检测到一种新的稳定的p19/Ebi3异二聚体复合物,由脂多糖刺激的B细胞和狼疮样小鼠的GL7+活化的B细胞分泌。IL-39与IL-23R/gp130受体结合,通过STAT1、STAT3途径发出信号,从而发挥生物作用^[23]。本研究是首次在脓症患者中发现IL-39水平升高,且随着患者病情严重程度不同而变化,病情越重,IL-39水平越高。脓症患者中IL-39浓度高于非脓症患者,而在脓毒症休克患者中则继续增加,其中脓毒症中死亡患者IL-39水平也较生存患者升高。据Logistic回归分析结果提示IL-39可作为预测脓毒症预后独立预测因子。ROC曲线分析提示IL-39在判定患者是否为脓毒症具有一定价值,有助于脓毒症早期诊断。CRP是脓毒症诊疗中常用的炎症指标之一^[24],本研究示IL-39和CRP水平具有正相关性。在脓毒症休克的诊断价值分析中,AUC为0.776,灵敏度81.0%,特异度74.4%,Youden指数为0.5531,表明其和患者病情严重程度有着相关性,对脓毒症病情严重程度分型起到一定的作用。IL-39在死亡组水平高于存活组,并存在统计学差异,ROC曲线分析其预测死亡作用,结果示:AUC为0.798,灵敏度90.9%,特异度65.3%,

Youden 指数为 0.5622,证明其在脓毒症患者血清中浓度越高, 提示预后越差。

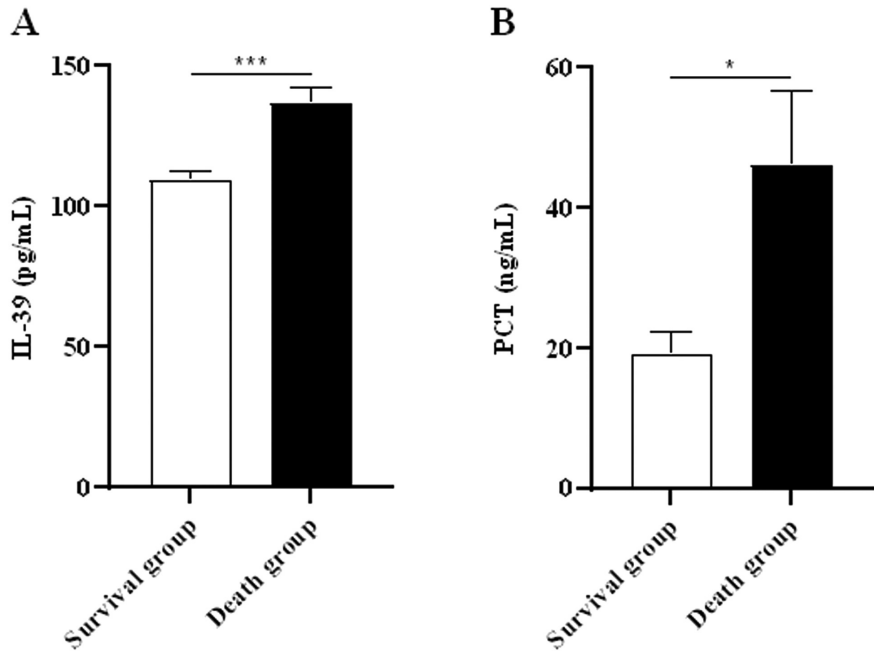


图 6 存活组和死亡组中 IL-39、PCT 水平比较

Fig.6 Comparison of IL-39 and PCT levels in the survival group and the death group

Note: A. IL-39 levels in the survival group and the death group, *** $P<0.001$. B. The levels of PCT in the survival and death groups, * $P<0.05$.

表 4 脓毒症患者预后相关因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of prognostic factors in sepsis patients

Variables	OR	95CI %	P
IL-39 (pg/mL)	1.0641	1.0196-1.1105	0.0044
PCT (ng/mL)	1.0425	1.0105-1.0755	0.0089
WBC ($\times 10^9$)	1.5008	0.6604-3.4107	0.3323
ANC ($\times 10^9$)	0.6509	0.2773-1.5281	0.3241
NT-proBNP (pg/mL)	1.0001	1.0000-1.0002	0.1146
Age (year)	1.0075	0.9563-1.0614	0.7790

Note: IL-39: interleukin-39; PCT: procalcitonin; WBC: leucocyte count; ANC: absolute neutrophil count; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

表 5 IL-39、PCT 评估脓毒症预后的分析

Table 5 Analysis of IL-39 and PCT in the evaluation of sepsis prognosis

Variables	AUC	95 % CI	Sensitivity %	Specificity %	Youden index	P	Cut-off value
IL-39 (pg/mL)	0.798	0.674-0.890	90.9	65.3	0.5622	<0.01	115.05
PCT (ng/mL)	0.774	0.647-0.872	54.6	87.8	0.4230	<0.01	46.59
IL-39+PCT	0.868	0.756-0.942	90.9	79.6	0.7050	<0.01	

当应用 ROC 曲线对 IL-39 联合 PCT 进行脓毒症休克诊断价值分析时,AUC 为 0.866, 灵敏度 90.5 %, 特异度 66.7 %, Youden 指数 0.5714,联合诊断的灵敏度明显增加,进一步提高了诊断准确性。同样,当 IL-39 和 PCT 联合预测死亡时,应用 ROC 曲线分析提示,AUC 是 0.868, 灵敏度 90.9 %, 特异度 79.6 %,Youden 指数 0.7050,预测的灵敏度、准确性都明显提高,证明和单用 PCT 相比,二者联合预测效能更佳。当脓毒症

患者 IL-39>115.05 pg/mL,PCT>46.59 ng/mL 时,多提示预后不良。这表明 IL-39 有望成为脓毒症诊疗过程中新的炎症指标,和 PCT 联用进一步提高了评估脓毒症病情的准确性。

IL-39 作为一种最新发现的炎症因子,对脓毒症严重程度分型有着评估价值,对脓毒症患者预后起到预测作用,有望联合 PCT 作为一种新的炎症因子应用于临床工作,提高对脓毒症病情评估、判断的准确性,为治疗提供帮助。

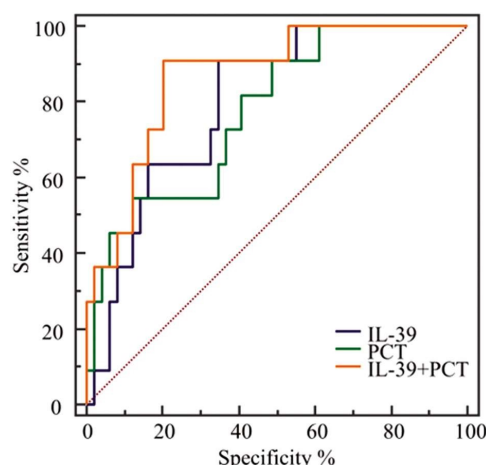


图7 IL-39、PCT 及二者联合评估脓毒症预后的 ROC 曲线

Fig.7 ROC analysis of IL-39, PCT and their combination in the evaluation of sepsis prognosis

参考文献(References)

- [1] Koozi H, Lengquist M, Frigyesi A. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study[J]. *Journal of Critical Care*, 2019, 56: 73-79
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- [3] Gotts JE, Matthay M A. Sepsis: Pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ (online)*, 2016, 353: i1585
- [4] Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, et al. Incidence and trends of sepsis in us hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1241-1249
- [5] Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*, 1993, 341 (8844): 515-518
- [6] 张晓冬, 龚平, 王文娟, 等. 血 Presepsin, 降钙素原和 C 反应蛋白对脓症患者不同病原菌感染鉴别价值的比较[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(7): 875-879
- [7] 张少雨, 吕良, 刘秀兰, 等. 血清白三烯 B4 和降钙素原在儿童肺炎病原诊断和危重度判定中的意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (001): 96-100
- [8] Qu J, Feng P, Luo Y, et al. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases [J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4270
- [9] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates A A, et al. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test?[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(3): 332-337
- [10] Wang X, Wei Y, Xiao H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice[J]. *European Journal of Immunology*, 2016, 46(6): 1343-1350
- [11] 陈俊杰, 全瀚文, 陆俊杰, 等. 脓毒症患者血清 TNF- α 与 T 淋巴细胞亚群、凝血功能及预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(21): 4126-4129
- [12] 吴田田, 姚咏明. 脓毒症免疫紊乱及其临床意义[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(002): 95-102
- [13] Czura C J. "Merinoff Symposium 2010: Sepsis"-Speaking with One Voice[J]. *Molecular Medicine*, 2011, 17(1-2): 2-3
- [14] 赵永祯, 李春盛, 贾育梅. 降钙素原联合白细胞介素 6 对急诊脓毒症患者的预后评估[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(002): 160-162
- [15] 刘红栓, 张茜, 何新华. 降钙素原和血乳酸评估严重脓毒症患者预后的临床意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6): 664-666
- [16] 郭亚威, 王征, 朱丹丹, 等. 降钙素原联合 SOFA 评分对老年脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(03): 458-460
- [17] Soreng K, Levy H R. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis [J]. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2011, 33 (22): 171-178
- [18] Vijayan A L, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy [J]. *Journal of Intensive Care*, 2017, 5(1): 51
- [19] Pedro Póvoa, Salluh J I F. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2(1): 32
- [20] Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(8): 2004
- [21] 陈森, 林晓军, 张红璇, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白在肺炎合并脓毒症血症中的意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(7): 807-810
- [22] Yang M G, Tian S, Zhang Q, et al. Elevated serum interleukin-39 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders correlated with disease severity [J]. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2020, 46: 102430
- [23] Wang X, Liu X, Zhang Y, et al. Interleukin (IL)-39 [IL-23p19/Epstein-Barr virus-induced 3 (Ebi3)] induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice [J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2016, 186(2): 144-156
- [24] Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(21): 5376