

DOI: 10.13376/j.cblls/2023101

文章编号: 1004-0374(2023)07-0910-06

中性粒细胞CD64在脓毒症中的应用价值

黄君瑶, 樊 恒*

(宁波大学附属第一医院, 宁波 315010)

摘要: 脓毒症是机体感染反应失调所导致的一系列器官功能障碍综合征, 自脓毒症被提出 30 多年以来, 它的诊断及治疗一直是临床医生关注的重点。中性粒细胞 CD64 在近年来被广泛地认为是脓毒症早期诊断的良好生物指标, 且对于预后也具有重要的参考价值。但中性粒细胞 CD64 用于临床治疗的指导价值及其表达水平的相关影响因素尚不明确, 仍需要结合其他生物指标及临床实际情况综合判断。本文就中性粒细胞 CD64 在脓毒症诊断、预后、指导临床实践等方面的研究现状进行总结, 以明确中性粒细胞 CD64 在脓毒症中的应用价值。

关键词: 中性粒细胞 CD64; 脓毒症; 诊断; 预后

中图分类号: R631 **文献标志码:** A

The value of neutrophil CD64 in sepsis

HUANG Jun-Yao, FAN Heng*

(The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China)

Abstract: Sepsis is a series of organ dysfunction syndrome caused by the dysregulation of the organism's response to infection. Since the proposal of sepsis more than 30 years ago, its diagnosis and treatment have been the focus of clinicians' attention. Neutrophil CD64 has been widely recognized in recent years as a good biological indicator for early diagnosis of sepsis and also has important reference value for prognosis. However, the guiding value of neutrophil CD64 for clinical treatment and the factors influencing its expression are not clear. So it still needs to be combined with other biological indicators and the actual clinical situation to make a comprehensive judgment. In this paper, we summarize the current status of research on neutrophil CD64 in sepsis diagnosis, prognosis, and guiding clinical practice to clarify the application value of neutrophil CD64 in sepsis management.

Key words: neutrophil CD64; sepsis; diagnosis; prognosis

脓毒症是威胁全世界人类健康的危重症疾病, 常由严重感染及创伤所致, 是临床危重患者的重要死亡原因之一。脓毒症早期诊断困难、病情进展快、死亡率高, 因此临床上对其诊疗效果仍不容乐观。中性粒细胞分化簇 64 (neutrophil cluster of differentiation 64, nCD64) 是具有高度亲和力的 IgG Fc 受体之一, 在机体受到感染时其水平短时间内会迅速上升, 因其对于诊断细菌感染具有较高的特异性和敏感性, 近年来有许多研究探索了它在脓毒症中的应用。本文就中性粒细胞 CD64 在脓毒症诊断、预后、临床应用等方面的研究现状进行探讨。

1 脓毒症

1.1 脓毒症介绍

脓毒症是指由感染引起宿主免疫反应失调, 而引起急性器官功能障碍并最终危及生命的一系列综合征^[1], 它在 2017 年被世界卫生组织列为全球重点卫生问题。据报道, 2017 年全球共有脓毒症病

收稿日期: 2023-02-11; 修回日期: 2023-04-09

基金项目: 浙江省自然科学基金华东医药企业创新发展联合基金项目(LHDMZ23H050001); 宁波市自然科学基金项目(2022J202)

*通信作者: E-mail: peterbenny@163.com

例约 4 890 万例, 其中死亡病例有 1 100 万例, 约占当年全球总死亡人数的 19.7%。与 20 世纪 90 年代相比, 脓毒症的发病率和死亡率均有所下降。但尽管如此, 在人口老龄化、慢性病发病率增加等因素的影响下, 脓毒症仍是全球健康的主要威胁之一^[2]。

早在 1991 年, 美国胸科医师学会和美国危重病学会就联合制定了脓毒症 1.0 的定义。在当时, 脓毒症被认为是感染引起的机体无限制的细胞因子炎症反应^[3], 即感染加上全身性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 同时还提出了重度脓毒症、脓毒性休克、脓毒症诱发的低血压和多器官功能障碍综合征等概念^[4]。10 年后, 危重病医学会、欧洲危重病医学会、美国胸科医师学会等组织重新制定了脓毒症 2.0 的定义, 在脓毒症 1.0 的基础上补充 21 条诊断标准, 但由于脓毒症 2.0 的内容过于繁杂, 临床上大多数仍以脓毒症 1.0 的标准来施行^[5]。然而, 无论是脓毒症 1.0 或是脓毒症 2.0, 在临床实践过程中依旧有许多病人被误诊为脓毒症。随着对脓毒症认知的加深, 在 2014 年危重病医学会和欧洲危重病医学会成立了新的专家组, 又一次更改了脓毒症的定义, 同时删除了严重脓毒症这一术语, 将 SIRS 从脓毒症的定义中剔除出去。在 2016 年第三次国际共识会议上脓毒症 3.0 的概念正式被提出^[6]。脓毒症 3.0 改变了以往对于炎症的过分关注, 重新引入了序贯性器官衰竭评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), 将 SOFA 评分大于等于 2 的患者诊断为脓毒症, 即脓毒症 = 感染 + SOFA ≥ 2 , 同时还引入了快速 SOFA 评分 (Quick SOFA, qSOFA) 来评估脓毒症患者的预后^[7]。

1.2 脓毒症的诊断及抗生素治疗

最初 SOFA 评分并不被作为预测模型, 但器官功能障碍与死亡之间的关联使得 SOFA 评分在诊断及预测脓毒症死亡率中有良好的性能^[8]。但由于 SOFA 评分中数据的获得方式有限, 且 SOFA 评分中各项数据的来源是在器官功能受损之后, 这就已经决定了 SOFA 评分在脓毒症诊断方面仍不够及时。为了进一步加强脓毒症的早期诊断, 许多研究探索了 qSOFA 作为筛查工具的潜在效用, 它虽然在早期筛查方面具有一定的价值, 但是敏感性较低, 从而限制了临床方面的应用^[9]。

就目前而言, 脓毒症诊断的“金标准”仍是血培养, 但因为其耗时长, 无法成为早期识别脓毒症

的良好工具。根据最新的脓毒症国际管理指南, 对于高度疑似脓毒症及脓毒症休克的患者, 在 1 h 之内需要尽早给予抗菌药物治疗; 对于疑似脓毒症但无休克的患者, 也需要在 3 h 之内给予抗菌药物治疗^[10]。无论脓毒症的严重程度如何, 抗生素治疗的延迟都会导致患者死亡率的显著提升^[11]。但是, 脓毒症治疗对于抗生素的强调也使临床医生更多倾向于感染性诊断, 从而不能及时地识别非感染性疾病。研究发现有三分之一及以上的非感染性疾病患者在最初被误诊为脓毒症^[12]; 并且在抗生素广泛应用所致的抗生素耐药性风险的大背景下, 使患者过分暴露于抗生素对于脓症患者本身没有任何益处^[13]。更何况不恰当的使用抗生素会导致患者出现艰难梭菌感染、急性肾损伤、药物过敏和肠道微生物群破坏等不良事件的风险增加。先前的一项研究发现, 在接受抗生素治疗的患者当中, 有高达 24% 的患者出现了抗生素相关性不良事件, 且 20% 的不良事件可以归因为非感染性疾病使用抗生素^[14]。因此临床上迫切需要能够快速、准确诊断早期脓毒症并指导抗生素使用的生物指标。

2 中性粒细胞CD64

2.1 中性粒细胞CD64的生理特性

中性粒细胞 CD64 (nCD64) 是相对分子质量为 72 kD 的穿膜糖蛋白, 由 1 号染色体 q21.2-q21.3 基因编码, 是免疫球蛋白超家族的成员之一。CD64 是具有高度亲和力的 IgG Fc 受体之一, 又称 Fc γ RI^[15-16]。目前已知 CD64 有多个同源基因, 可形成多种不同的 mRNA 转录体。CD64 主要由 1 个信号肽及 3 个胞外 Ig 样区域组成。在正常外周血中, CD64 大部分表达于 CD14⁺CD16⁻ 单核细胞和巨噬细胞, 而不表达于淋巴细胞^[17]。正常状态下 CD64 在中性粒细胞胞膜上低水平表达, 一旦机体受到感染, 中性粒细胞被激活, 干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 (interleukin, IL) 等炎症因子会刺激 CD64 大量表达, 使其表达水平达到原来的 5~10 倍, 从而在细胞吞噬、抗原呈递等免疫过程中起到关键作用, 是人体细胞免疫和体液免疫链接的桥梁^[18]。

nCD64 的上调发生在感染或炎性细胞因子浸润后 4~6 h 内, 22 h 达到高峰, 在去除感染刺激后 2 d 内急剧下降, 在 7 d 内恢复正常^[19]。nCD64 的表达不随年龄而变化, 在室温下保持稳定超过 36 h^[20]。此外, nCD64 的实验室测试不到 1 h 就能完成, 且只需要最小的血容量 (<100 μ L)。所以, nCD64 的

水平可以体现机体感染的严重程度,且在一般的医疗环境下即可轻易取得相关资料。

2.2 nCD64对于早期诊断脓毒症的价值

近年来的诸多研究已经开始转向各类生物指标在脓毒症中的应用,如白细胞数(white blood cell, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、nCD64等。一项囊括2471名感染患者的Meta分析发现,nCD64对细菌感染早期诊断具有高敏感性(87%)和特异性(89%)^[21]。在另一项以所有重症监护病房(intensive care unit, ICU)入住患者为对象的前瞻性研究中,nCD64用于识别入院脓毒症的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic, AUROC)为0.94,该研究入院时鉴别脓毒症的最佳cutoff值为230平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI),其敏感性为89%,特异性为87%^[22]。由此可见,nCD64对于脓毒症早期诊断具有较高的参考价值,相比其他各类生物指标,nCD64在各项脓毒症诊断研究中表现出了优越性。且在Cong等^[23]的研究中,通过比较nCD64与PCT和IL-6在脓毒症识别方面的诊断准确性发现,nCD64的合并敏感性和特异性分别为0.88和0.88,汇总的AUROC为0.94,显示nCD64要优于PCT和IL-6。但是亦有研究表明,nCD64用于诊断细菌感染的灵敏度和特异度仅为76%和85%^[24]。各个研究结果的差异性可能来源于近年来脓毒症定义的频繁更改及反映nCD64表达水平的方式及相关的cutoff值不同。各类研究报告中nCD64水平的表达方式大多为nCD64阳性细胞百分比、nCD64平均荧光强度、nCD64指数,且每个实验需要规定自身的cutoff值。但仍存在相同定义、相同表达方式的情况下,最佳cutoff值依旧差距较大的现象。nCD64水平需要通过流式细胞术来测定,流式细胞术本身就存在检测者主观因素的影响;此外,流式细胞术使用的标记分子不同也会影响其结果,且对于不同类型的患者标记物的最佳选择也是不同的,这就导致了每个研究的cutoff值差异较大。根据此前已有的相关数据,近期的一项Meta分析显示nCD64指数用于诊断脓毒症的最佳cutoff值的范围是1.58~2.2^[21]。

此外,nCD64用于DNA、RNA病毒及真菌感染时其诊断效用有待验证。有研究表明nCD64可用于鉴别RNA病毒感染和细菌感染,却无法鉴别DNA病毒感染和细菌感染;但一项关于儿科ICU

受试者的研究发现,细菌感染患者的nCD64指数高于病毒感染患者,并且其诊断敏感性及特异性分别可达74%和90%^[25]。此外,联合检测CD64与CD169可用于鉴别病毒和细菌感染^[26]。nCD64用于诊断细菌以外的病原体感染,其单独诊断的价值并不高,但是可以结合其他生物学指标来协助鉴别,其原因可能和不同病原体激发免疫反应的机制不同有关。目前关于细菌以外的其他病原体感染的研究仍缺乏大样本多中心的试验研究来证实。同时,有研究表明nCD64不能很好地鉴别血培养阴性的疑似脓症患者和脓毒症确诊患者^[27]。但总的来说,nCD64对于脓毒症的早期诊断具有非常重要的参考价值。

2.3 nCD64对于预测脓症患者预后的价值

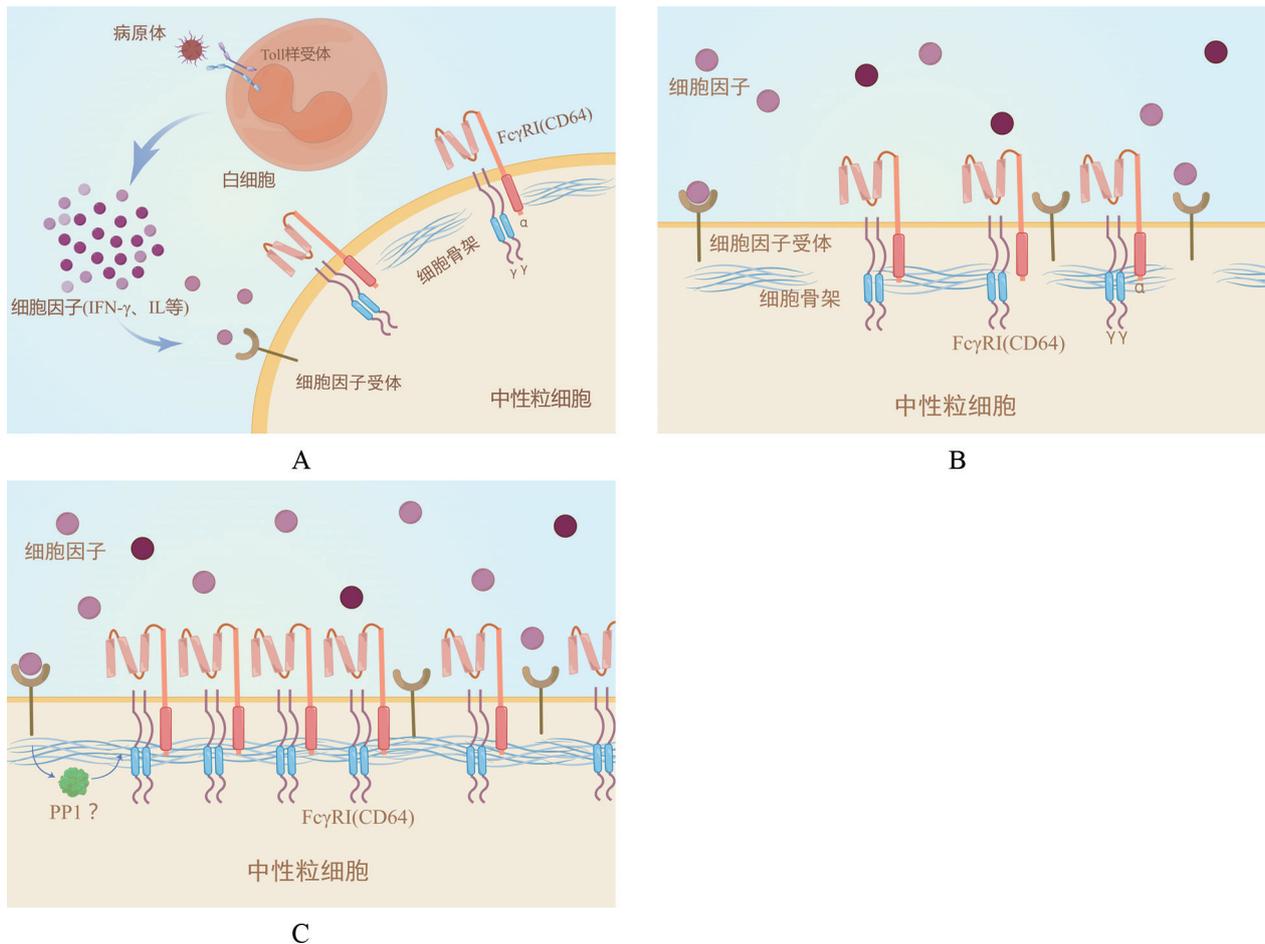
nCD64也是脓症患者预后评估的重要参数,研究发现ICU中重症脓症患者nCD64的表达对推测患者感染相关病死率有一定价值^[28]。国内的研究也表明nCD64是脓症患者死亡的独立危险因素,且与患者的预后呈负相关^[29-30]。当然这也存在一定争议,如Yin等^[31]发现nCD64用于预测死亡的敏感性和特异性相对较低。同期的研究也发现将nCD64纳入到预后评估中,在原有的基础上并不能有效提高结局预测的准确性^[32]。甚至有人怀疑nCD64水平与患者的预后呈正相关。这或许是对nCD64和脓毒症的关系认知不足导致的,其实nCD64对于脓症患者预后的价值,归根到底还是在于nCD64是单纯反映机体感染程度的轻重,还是nCD64本身就是脓毒症发展必须经历的一环。nCD64作为免疫调控的一个重要节点,同时被发掘出可以反映机体感染的严重程度;而脓毒症作为感染和机体免疫功能紊乱相互交织的一个疾病,想要从中挖掘出nCD64真正的作用仍是一个重大的挑战。在此之前已有许多研究者提出了不同的观点。Daix等^[33]认为nCD64的水平不影响脓毒症患者的存活率,nCD64是通过感染来反映脓毒症的病情,而其本身和脓毒症并无关系。Serec-Aphinan等^[34]的研究也发现nCD64水平的变化与脓毒症并无关联,该研究认为在实验早期脓毒症休克组和感染组之间的nCD64水平的显著差异是因为感染组患者的nCD64水平在第1天后急剧下降所导致。换句话说,nCD64水平不会因为脓毒症本身改变,而是与炎症的严重程度有关。但也有研究认为nCD64水平用于预测预后的争议可能是来源于脓毒症的免疫抑制所导致的nCD64水平变化^[35]。还有人把这

归因于脓毒症时机体迅速产生大量中性粒细胞并释放入血, 但中性粒细胞尚未完全激活; 而未完全激活的中性粒细胞只表达少量甚至不表达 CD64, 从而导致这些细胞的 CD64 的总 MFI 降低^[36]。但此前大多数的研究依旧支持 nCD64 在各个方面对脓毒症危重症患者的预后具有重要的价值, 且已经发现其预测价值要优于 PCT 和 CRP^[37]。

2.4 连续测定nCD64对于脓毒症患者的价值

早在 2014 年就已经有人关注到连续测定 nCD64 水平对于预测 ICU 患者的获得性感染及治疗价值的价值^[22]。近期一项关于儿童脓毒症 nCD64 水平连续测定的前瞻性研究也观察到, 随着治疗的进展患儿 nCD64 指数逐渐下降, 这表明 nCD64 指数可作为评估治疗效果和病情进展的潜在指标^[38]。

Stubljär 等^[39]的研究发现, nCD64 指数可比广谱的 16S rRNA PCR 测序技术更早地预测血流感染的严重程度。所以 nCD64 水平的连续测定不仅有利于预测患者的病情, 还可用于指导临床上抗生素的使用。在慢性阻塞性肺病急性加重期患者的抗生素应用方面, nCD64 指导用药要比根据相关的疾病诊疗指南及临床实际判断更加优越, nCD64 指导治疗组的抗生素使用时间、平均花费及住院时间明显减少, 而两组的预后无明显差异^[40-41]。这也进一步证明了 nCD64 对于临床上脓毒症患者抗生素应用的指导具有很好的潜能。且已经有科学家研发出了用于床旁持续监测患者全血 nCD64 表达的生物芯片, 并且在初步的临床试验中得到了较好的结果^[42]。这使临床上可以更容易、更及时地获取 nCD64 的表达水平。



A: 机体内的病原体被白细胞上的Toll样受体识别后, 通过病原体相关分子模式激活各种白细胞, 分泌多种不同的细胞因子, 如IFN- γ 、IL等。B: 细胞因子和中性粒细胞上的细胞因子受体结合。C: 细胞因子对中性粒细胞的刺激首先会诱发“由外而内”的信号转导。随后“由内向外”的信号转导被启动, 导致CD64在细胞膜上的表达增多、聚集度提高。CD64聚集度增高可能和细胞肌动蛋白聚合的增加以及细胞骨架的改变有关, 并且蛋白磷酸酶1 (protein phosphatase 1, PP1)可能对这一过程至关重要。

图1 nCD64信号通路假说(由Figdraw绘制)

但目前还缺少根据 nCD64 来指导脓毒症患者抗生素治疗的相关研究, 并且此前关于 nCD64 和脓毒症的研究多是基于脓毒症 1.0 或脓毒症 2.0 定义进行的, 而根据脓毒症 3.0 定义对 nCD64 的研究需要更进一步以发现是否有新的进展。

2.5 nCD64表达的相关机制及影响因素

目前对调节 nCD64 表达的生物学分子机制知之甚少。Brandsma 等^[43]提出了一种信号转导模型: 在未受刺激的免疫细胞中, CD64 以单体或多聚体的形式被单体 IgG 结合, 在细胞因子刺激后质膜中 Fc γ RI 聚簇增强, 这可能导致 Fc γ RI-IC 结合能力的增加, 并最终增强 Fc γ RI 效应器功能。目前被广泛接受的说法是, nCD64 可能是通过病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 经 Toll 样受体刺激或者炎症介质, 例如 IFN- γ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等诱导的^[44](图 1)。因此有理由怀疑, 凡涉及到 IFN- γ 及 GM-CSF 调控相关的药物、疾病亦或是涉及免疫相关因素时, 均有可能影响 nCD64 的表达水平, 从而干扰对患者病情的判断。已发现一部分癌症晚期患者在机体非感染情况下 nCD64 水平也会升高, 尤其是在糖类抗原 CA724、甲胎蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平升高的患者当中^[20]。由此可见, 对于机体免疫系统状态改变所导致的 nCD64 表达水平变化的原因仍需要更深层次的研究来发掘。

3 总结

脓毒症作为临床上备受关注的危急重症, 目前仍需要可靠的生物指标来协助诊断及指导治疗。nCD64 是一项具有较高敏感性和特异性的生物指标, 可用于细菌性感染脓毒症的早期诊断且具有较高的价值, 同时也可作为脓毒症患者预后的重要参考指标; 动态监测 nCD64 不仅可用于评估患者病情变化, 并且在指导临床抗生素使用的决策上具有很高的潜力。但目前 nCD64 水平的表示还缺乏统一的标准, 这可能和每个实验室检测 nCD64 的方法不同及细节差异有关, nCD64 在非细菌性感染中的使用价值仍缺乏确切的结论; nCD64 用于预测脓毒症预后的价值仍有待证实, 且 nCD64 的表达和免疫系统息息相关, 而 nCD64 的相关分子机制及其表达的影响因素已有各种不同的假说但仍未完全阐明, 需要进一步深入的研究来探索。

[参 考 文 献]

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions For Sepsis And Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315: 801-10
- [2] 刘漪珊. 1990—2017年全球、区域和国家脓毒症发生率和死亡率:《全球疾病负担研究》分析. *中华医学杂志*, 2021, 101: 1997
- [3] Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30: 200-4
- [4] Ho VP, Kaafarani H, Rattan R, et al. Sepsis 2019: what surgeons need to know. *Surg Infect (Larchmt)*, 2020, 21: 195-204
- [5] 于中锴, 张宗旺, 菅向东. 脓毒症的研究进展. *中华卫生应急电子杂志*, 2019, 5: 118-21
- [6] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Sepsis And Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*, 2017, 45: 486-552
- [7] Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, et al. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17: 661-70
- [8] Meidert AS, Buschmann D, Brandes F, et al. Molecular RNA correlates of the SOFA score in patients with sepsis. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11: 1649
- [9] Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, et al. The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care*, 2020, 57: 108-17
- [10] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, 47: 1181-247
- [11] Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, et al. Infectious Diseases Society of America position paper: recommended revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) sepsis quality measure. *Clin Infect Dis*, 2021, 72: 541-52
- [12] Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al. Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect*, 2020, 81: e31-2
- [13] Rashidzade Z, Cairns KA, Peel TN, et al. Early antimicrobial stewardship team intervention on appropriateness of antimicrobial therapy in suspected sepsis: a randomized controlled trial. *JAC Antimicrob Resist*, 2021, 3: dlab097
- [14] Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*, 2017, 177: 1308-15
- [15] Repp R, Valerius T, Sendler A, et al. Neutrophils express the high affinity receptor for IgG (Fc γ RI, CD64) after *in vivo* application of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, 1991, 78: 885-9
- [16] Wang Y, Jönsson F. Expression, role, and regulation of neutrophil Fc γ receptors. *Front Immunol*, 2019, 10: 1958
- [17] Sack U. CD64 expression by neutrophil granulocytes. *Cytometry B Clin Cytom*, 2017, 92: 189-91
- [18] Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic

- review and meta-analysis. *J Infect*, 2010, 60: 313-9
- [19] Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care*, 2015, 19: 245
- [20] 李蕊, 常亮, 李金洁, 等. CD64在危重疾病合并感染诊断中的应用进展. *临床检验杂志*, 2019, 37: 531-4
- [21] Yeh CF, Wu CC, Liu SH, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*, 2019, 9: 5
- [22] Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients. *Clin Infect Dis*, 2014, 58: 820-9
- [23] Cong S, Ma T, Di X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2021, 21: 384
- [24] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*, 2018, 27: 1123-9
- [25] García-Salido A, de Azagra-Garde AM, García-Teresa MA, et al. Accuracy of CD64 expression on neutrophils and monocytes in bacterial infection diagnosis at pediatric intensive care admission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38: 1079-85
- [26] Comins-Boo A, Gutiérrez-Larrañaga M, Roa-Bautista A, et al. Validation of a quick flow cytometry-based assay for acute infection based on CD64 and CD169 expression. new tools for early diagnosis in COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 655785
- [27] Dal Ponte ST, Alegretti AP, Pilger DA, et al. Diagnostic accuracy of CD64 for sepsis in emergency department. *J Glob Infect Dis*, 2018, 10: 42-6
- [28] Mahmoodpoor A, Movassaghpour A, Talebi M, et al. Value of flow cytometry (HLA-DR, CD14, CD25, CD13, CD64) in prediction of prognosis in critically ill septic patients admitted to ICU: a pilot study. *J Clin Anesth*, 2020, 61: 109646
- [29] 黄晓文, 陆建红, 姚均, 等. 脓毒症患者中性粒细胞CD64、IL-6表达与病情及预后的相关性分析. *浙江医学教育*, 2021, 20: 46-8+52
- [30] 王勇, 孙琳. 血清sTREM-1、CD64、sCD163与脓毒症患者病情严重程度及预后的相关性. *中外医学研究*, 2020, 18: 133-5
- [31] Yin WP, Li JB, Zheng XF, et al. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World J Emerg Med*, 2020, 11: 79-86
- [32] Burgos J, Los-Arcos I, Álvarez de la Sierra D, et al. Determination of neutrophil CD64 expression as a prognostic biomarker in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35: 1411-6
- [33] Daix T, Guerin E, Tavernier E, et al. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening. *Chest*, 2018, 154: 617-27
- [34] Serec-Aphinan C, Vichitkunakorn P, Navakanitworakul R, et al. Distinguishing sepsis from infection by neutrophil dysfunction: a promising role of CXCR2 surface level. *Front Immunol*, 2020, 11: 608696
- [35] Xini A, Pistiki A, Lada M, et al. Association of the early absolute CD64-expressing neutrophil count and sepsis outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38: 1123-8
- [36] Tang Z, Qin D, Tao M, et al. Examining the utility of the CD64 index compared with other conventional indices for early diagnosis of neonatal infection. *Sci Rep*, 2018, 8: 9994
- [37] Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a diagnostic and prognostic marker of sepsis in adult critically ill patients: a brief review. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24: 1242-50
- [38] Cui W, Xu Y, Fang H, et al. Assessment of continuous neutrophil CD64 index measurement for diagnosing sepsis and predicting outcome in a Chinese pediatric intensive care unit: a prospective study. *Transl Pediatr*, 2021, 10: 1668-76
- [39] Stubljár D, Skvarc M. Expression of CD64 on neutrophils can be used to predict the severity of bloodstream infection before broad range 16S rRNA PCR. *Folia Microbiol (Praha)*, 2015, 60: 111-8
- [40] 张佳佳, 李庆, 王同. 中性粒细胞CD64指数指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗生素应用的探讨. *医学信息*, 2019, 32: 78-81
- [41] Qian W, Huang GZ. Neutrophil CD64 as a marker of bacterial infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Invest*, 2016, 45: 490-503
- [42] Hassan U, Ghonge T, Reddy B, Jr., et al. A point-of-care microfluidic biochip for quantification of CD64 expression from whole blood for sepsis stratification. *Nat Commun*, 2017, 8: 15949
- [43] Brandsma AM, Schwartz SL, Wester MJ, et al. Mechanisms of inside-out signaling of the high-affinity IgG receptor FcγRI. *Sci Signal*, 2018, 11: eaaq0891
- [44] Mangalam AK, Yadav R. Utility of CD64 Expression on neutrophils as a marker to differentiate infectious versus noninfectious disease flares in autoimmune disorders. *Indian J Rheumatol*, 2019, 14: 9-11