

论著·临床研究

## 中性粒细胞 CD64 和降钙素原联合检测在新生儿细菌感染早期诊断中的价值

秦道建<sup>1</sup> 唐宗生<sup>2</sup> 陈淑丽<sup>1</sup> 许雪梅<sup>1</sup> 茅双根<sup>1</sup> 张士发<sup>1</sup>

(皖南医学院第一附属医院 1. 儿科; 2. 中心实验室, 安徽 芜湖 241001)

**[摘要]** **目的** 探讨血清中性粒细胞 CD64 和降钙素原 (PCT) 联合检测在新生儿细菌感染早期诊断中的价值。**方法** 将 37 例细菌感染新生儿依据出院诊断分为败血症组 ( $n=15$ ) 和一般感染组 (非败血症患儿;  $n=22$ ); 并选取同期住院非感染新生儿作为对照组 ( $n=21$ )。各组新生儿均于入院后即刻抽取静脉血, 采用流式细胞术检测血清中性粒细胞 CD64 表达, 化学发光法和免疫透射比浊法分别检测血清 PCT 及 CRP 水平。**结果** 败血症组血清中性粒细胞 CD64、PCT、CRP 水平高于对照组 ( $P<0.01$ ); 一般感染组中性粒细胞 CD64 水平高于对照组 ( $P<0.01$ ); 败血症组血清 PCT、CRP 水平高于一般感染组 ( $P<0.01$ )。中性粒细胞 CD64、PCT、CRP 诊断细菌感染的曲线下面积分别为 0.818、0.818、0.704, 均低于中性粒细胞 CD64 与 PCT 联合诊断细菌感染的曲线下面积 (0.926)。中性粒细胞 CD64 与 PCT 联合检测在早期诊断新生儿感染的灵敏度和准确度分别为 97.29% 和 89.65%, 较 CRP 联合中性粒细胞 CD64 或 PCT 检测的灵敏度和准确度均高, 较中性粒细胞 CD64、PCT 及 CRP 单项检测的灵敏度和准确度更高。**结论** 中性粒细胞 CD64、PCT 联合检测能显著提高新生儿细菌感染诊断的灵敏度及准确度, 有助于早期识别细菌感染。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 872-876]

**[关键词]** CD64; 降钙素原; 细菌感染; 败血症; 诊断; 新生儿

### Value of combined determination of neutrophil CD64 and procalcitonin in early diagnosis of neonatal bacterial infection

QIN Dao-Jian, TANG Zong-Sheng, CHEN Shu-Li, XU Xue-Mei, MAO Shuang-Gen, ZHANG Shi-Fa. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China (Zhang S-F, Email: wuhuzhangsf@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the value of combined determination of neutrophil CD64 and procalcitonin (PCT) in the early diagnosis of neonatal bacterial infection. **Methods** According to discharge diagnosis, 37 neonates with bacterial infection were divided into sepsis ( $n=15$ ) and ordinary infection (non-sepsis) groups ( $n=22$ ). Twenty-one neonates without infection who were hospitalized during the same period of time were enrolled as the control group. Venous blood samples were collected immediately after admission. Flow cytometry was used to measure the serum level of neutrophil CD64. Chemiluminescence and immune transmission turbidimetry were used to measure the serum levels of PCT and CRP respectively. **Results** The sepsis group had higher serum levels of neutrophil CD64, PCT, and CRP than the control group ( $P<0.01$ ), the ordinary infection group had a higher serum level of neutrophil CD64 than the control group ( $P<0.01$ ), and the sepsis group had higher serum levels of PCT and CRP than the ordinary infection group ( $P<0.01$ ). The areas under the ROC curve (AUC) of neutrophil CD64, PCT, and CRP in diagnosing bacterial infection were 0.818, 0.818, and 0.704 respectively, and the AUC of combined neutrophil CD64 and PCT was 0.926. A combination of neutrophil CD64 and PCT had a sensitivity of 97.29% and an accuracy of 89.65% in the early diagnosis of neonatal bacterial infection. The sensitivity and accuracy were higher than those of a combination of CRP and neutrophil CD64 or PCT as well as neutrophil CD64, PCT, or CRP alone for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. **Conclusions** The combined determination of neutrophil CD64 and PCT can improve the sensitivity and accuracy in the diagnosis of neonatal bacterial infection, which helps with early identification of bacterial infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(8): 872-876]

**Key words:** CD64; Procalcitonin; Bacterial infection; Sepsis; Diagnosis; Neonate

[收稿日期] 2017-03-02; [接受日期] 2017-05-21

[作者简介] 秦道建, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 张士发, 男, 主任医师, 副教授。

新生儿细菌感染每年约造成 680 000 例新生儿死亡, 约占新生儿总死亡人数的 1/4<sup>[1]</sup>。新生儿细菌感染由于缺乏特异性临床表现, 在临床工作中常常很难早期发现。目前国内常用的感染检测指标包括血常规、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血培养等, 但这些传统检测指标普遍存在敏感度和特异度低、检测周期时间长等问题。CRP 在细菌感染发生后 24~48 h 后开始升高<sup>[2-3]</sup>, 属于晚发型感染指标。且大量研究表明, CRP 在生后 3 d 会出现生理性升高<sup>[4]</sup>, 临床中容易误诊为合并感染, 导致抗生素误用。PCT 在感染早期 3~4 h 内开始升高<sup>[5]</sup>, 6~8 h 达到高峰, 并且至少持续 24 h<sup>[4]</sup>, 在感染控制后开始下降<sup>[6]</sup>, 临床上可用于新生儿细菌感染严重程度及抗生素治疗效果的评估, 属于早发型感染指标。但 PCT 不足之处在于, 在健康新生儿生后 48 h 内, PCT 也会生理性升高, 增加了诊断的难度<sup>[4,7]</sup>。同样, PCT 和 CRP 相似, 在一些非感染性围产期并发症如新生儿呼吸窘迫综合征、围产期窒息、颅内出血、循环衰竭、心肺复苏后, 都会升高<sup>[3,8]</sup>, 使得 PCT、CRP 在早期诊断新生儿感染时受到限制。传统的败血症诊断金标准为血培养, 但检测至少需要 2 d 才能得到结果<sup>[9-10]</sup>, 对于生长缓慢的细菌, 培养时间还将进一步延长, 且阳性率仅略高于 50%<sup>[11]</sup>, 甚至约有 20% 的败血症患儿血培养出现假阴性结果<sup>[12]</sup>, 这往往造成诊断延迟及漏诊。PCR 联合 16SrDNA 二代测序技术作为新兴的细菌鉴定方法, 可以弥补传统血培养关于培养时限长和假阴性高等问题<sup>[13]</sup>, 但仍然存在检测价格昂贵、16SrDNA 样本污染以及同种细菌 16SrDNA 相似难以鉴别细菌种属等问题<sup>[14]</sup>。因此, 寻找一种灵敏度高、特异性强的检测方法对早期识别新生儿细菌感染尤为重要。

CD64 作为近年来新型的细胞因子, 在诊断细菌感染及败血症方面有显著的价值<sup>[15-16]</sup>。CD64 是抗体 IgG 表面 Fc 段高亲和力受体<sup>[17-18]</sup>, 即 FcγRI, 可特异性识别并与 IgG 结合, 为免疫球蛋白超家族成员。正常情况下, CD64 主要分布在巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞, 中性粒细胞表面几乎不表达<sup>[3,17]</sup>。当机体受到细菌入侵或有炎症损伤刺激时<sup>[19]</sup>, 血液中的促炎因子(IFN-γ、TNF-α、G-CSF)被释放<sup>[20-21]</sup>, 导致中性粒细胞表面 CD64 分子在 1~6 h 内升高至正常水平的 5~10

倍<sup>[10,22]</sup>, 并至少能在 24 h 保持稳定<sup>[3]</sup>。研究显示, 中性粒细胞 CD64 可作为早期诊断细菌感染的指标, 它没有生理性变化, 且不受围产期并发症的影响<sup>[23]</sup>。Shi 等<sup>[24]</sup>的 Meta 分析显示, 单独检测中性粒细胞 CD64 存在灵敏度、特异度偏低等问题, 在新生儿感染中的诊断价值有待进一步考证。因此本研究通过检测细菌感染新生儿血清中性粒细胞 CD64、PCT 水平的变化, 以探讨两者联合检测对早期识别新生儿细菌感染的价值, 为临床诊断新生儿感染提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

58 个病例来自 2015 年 1~12 月我院新生儿病房住院患儿, 其中男 42 例, 女 16 例。患儿从起病到入院, 病程均少于 3 d。排除患有先天性畸形、入院前接受过抗生素治疗的患儿。本研究通过我院伦理委员会批准及患儿家长知情同意。

58 例新生儿中, 37 例为细菌感染, 按出院诊断分为 2 组: 败血症组(男 11 例, 女 4 例)和一般感染组(非败血症患儿; 男 17 例, 女 5 例); 21 例为非感染新生儿, 作为对照组(男 14 例, 女 7 例)。一般感染组 22 例患儿中, 包括新生儿肺炎 14 例, 新生儿脐炎 4 例, 新生儿脓疱病 2 例, 上呼吸道感染 2 例。该组患儿血培养均为阴性。败血症组 15 例患儿中, 临床诊断败血症 13 例(坏死性小肠结肠炎 10 例, 严重误吸致感染性肺炎 2 例, 化脓性脑膜炎 1 例); 实验室血培养阳性败血症 2 例(尿肠球菌感染 1 例, 大肠埃希菌 1 例)。对照组包括新生儿高胆红素血症 9 例, 新生儿缺氧缺血性脑病 8 例, 新生儿湿肺 2 例, 过敏性腹泻 2 例。3 组间胎龄( $P=0.883$ )、出生体重( $P=0.687$ )及性别构成( $P=0.736$ )比较差异无统计学意义。

### 1.2 诊断标准及入选标准

新生儿败血症包括确诊败血症和临床诊断败血症, 其诊断标准参照《实用新生儿学》<sup>[25]</sup>。其中临床诊断败血症标准为至少满足下列非特异性检查中的两项: (1) WBC $<5 \times 10^9/L$ , 或增多(日龄 $\leq 3$  d 者, WBC $\geq 25 \times 10^9/L$ ;  $>3$  d 者, WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ ); (2) 杆状核细胞/中性粒细胞 $\geq 0.16$ ; (3) 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ;

(4) CRP>8 μg/mL; (5) PCT>2 μg/L。

一般感染组入选标准为：患有脐炎、肺炎、脓疱病、上呼吸道感染等局部感染症状或体征，且同时至少伴有1项以上非特异性检查结果异常，但尚未达到临床败血症诊断标准的新生儿。对照组入选标准为：根据临床表现及辅助检查，排除感染的新生儿。

### 1.3 标本采集与检测

各组新生儿入院后即刻抽取外周静脉血 2 mL 于 EDTA 抗凝管中，每 100 μL 静脉血中加入花青藻红素 -5 (PE-CY5) 标记的鼠抗人 CD45 单克隆抗体、藻红朊 (PE) 标记的鼠抗人 CD64 单克隆抗体各 1.5 μL (美国 Becton-Dickinson 公司)，充分混匀后室温避光孵育，然后加入人红细胞裂解液 (中国 Biotopped 公司)，再次混匀后室温避光裂解红细胞，离心、洗涤后，再加入 PBS 重悬，应用 Beckman Coulter FC500 流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 检测中性粒细胞表面 CD64 表达，每份样本计数 10000 个细胞。PCT 采用化学发光法 (MAGLUMI 1000 全自动化学发光测定仪及配套试剂，深圳市新产品生物医学工程股份有限公司生产) 检测，CRP 采用免疫透射比浊法 [CRP 诊断试剂盒，德赛诊断系统 (上海) 有限公司生产；日立 7600 系列全自动生化分析仪，日本株式会社日立高新技术公司生产] 检测。所有操作均按照试剂盒说明书严格执行。

### 1.4 统计学分析

运用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理与分析。定量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多组间比较采用方差分析，多组间两两比较用 SNK-*q* 检验；定性资料用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用卡方检验；采用 ROC 曲线对中性粒细胞 CD64、PCT、CRP 单项指标及中性粒细胞 CD64 联合 PCT 检测对新生儿感染的诊断价值进行分析。*P*<0.05 表明差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组间血清 CD64、PCT 及 CRP 水平的比较

血清中性粒细胞 CD64、PCT 及 CRP 水平在 3 组间的比较差异均有统计学意义 (*P*<0.01)，其中败血症组中性粒细胞 CD64、PCT 及 CRP 水平

明显高于对照组 (*P*<0.01)；一般感染组中性粒细胞 CD64 水平高于对照组 (*P*<0.01)，但血清 PCT、CRP 水平与对照组比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)；败血症组血清 PCT、CRP 水平显著高于一般感染组，而两组中性粒细胞 CD64 水平差异无统计学意义，见表 1。

表 1 3 组组间各项指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD64	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)
对照组	21	2.3 ± 0.5	0.39 ± 0.11	1.7 ± 1.4
一般感染组	22	2.9 ± 0.5 <sup>a</sup>	2.3 ± 0.80	5.7 ± 1.6
败血症组	15	3.0 ± 0.6 <sup>a</sup>	22.54 ± 7.56 <sup>ab</sup>	15.8 ± 5.1 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		9.505	11.212	11.117
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：a 示与对照组比较，*P*<0.05；b 示与一般感染组比较，*P*<0.05。

### 2.2 各感染指标的 ROC 曲线分析

根据中性粒细胞 CD64、PCT、CRP 单项指标及中性粒细胞 CD64 联合 PCT 在感染组 (包括一般感染组和败血症组) 中的浓度值绘制 ROC 曲线。中性粒细胞 CD64、PCT、CRP 单项指标诊断感染的最佳截断值分别为 2.58、0.61 ng/mL、4.09 mg/L，其曲线下面积分别为 0.818、0.818、0.704；而中性粒细胞 CD64 联合 PCT 检测诊断感染的曲线下面积为 0.926 (图 1)。

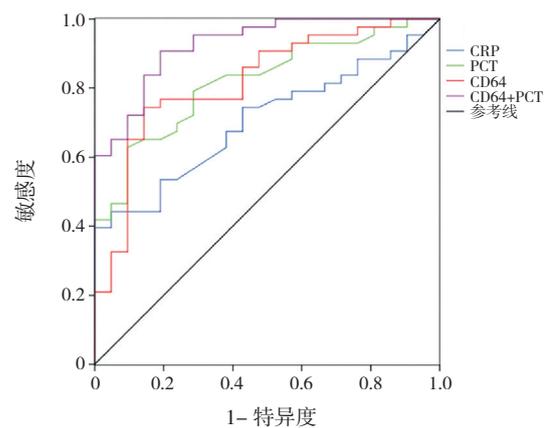


图 1 CD64、PCT、CRP 单独及 CD64 联合 PCT 检测诊断感染的 ROC 曲线

### 2.3 各感染指标的实验室诊断价值分析

各感染指标实验室诊断阳性表示相关感染指标检查结果高于最佳截断值，即中性粒细胞

CD64  $\geq 2.58$ 、PCT  $\geq 0.61$  ng/mL、CRP  $\geq 4.09$  mg/L。联合检测阳性表示两感染指标至少有一种感染指标高于最佳截断值。中性粒细胞 CD64 与 PCT 联合检测对早期诊断新生儿感染的灵敏度及准确度较中性粒细胞 CD64、CRP 联合检测及 CRP、PCT 联合检测均高，且较各指标单项检测更高（表 2）。

表 2 各感染指标的诊断价值分析 (%)

参数	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CRP	51.35	95.25	95.00	52.63	67.24
PCT	72.97	90.48	93.10	65.51	79.31
CD64	78.37	80.95	87.87	68.00	79.31
CD64+CRP	83.78	80.95	88.57	73.91	82.75
CRP+PCT	91.89	90.47	94.44	86.36	86.20
CD64+PCT	97.29	76.19	87.80	94.11	89.65

### 3 讨论

新生儿全身免疫系统发育不成熟，特别是早产儿及低出生体重儿，出生后容易受到细菌侵袭，导致新生儿感染。临床上对细菌感染早期，症状和体征不明显的新生儿进行实验室检查时，不能做到精准检查，使得新生儿细菌感染不能早期诊断，易进一步发展为新生儿败血症，严重者甚至危及生命。传统检查指标由于存在灵敏度和特异度较低，早期升高不明显，且容易受围产期并发症影响等缺点，临床中易造成漏诊或误诊。国外有学者认为感染早期（2~12 h）检测生物标记选 IL-6、IL-8、中性粒细胞 CD64 和 TNF- $\alpha$  较好，感染中期（12~24 h）选择 PCT 更佳，感染后期（>24 h）选择 CRP<sup>[4]</sup>，说明中性粒细胞 CD64 在细菌感染早期诊断中有重要作用。本研究通过两两比较也发现，中性粒细胞 CD64 可以显著区别一般感染组与正常对照组，提示中性粒细胞 CD64 在早期识别细菌感染中的价值优于 PCT 和 CRP。另外，本研究与 El Shimi 等<sup>[26]</sup> 得出了相似的结果，即中性粒细胞 CD64 不能区别一般感染与败血症。中性粒细胞 CD64 在细菌感染早期升高到最高水平，并且维持在相对高浓度水平<sup>[4]</sup>，因此在感染后期不能有效区别一般感染与败血症。van Veen 等<sup>[27]</sup> 通过研究发现，在急诊科，中性粒细胞 CD64 不能有效识别严重细菌感染导致的儿童发热，并指出中性粒细胞

CD64 检测在严重感染后期的诊断价值较早期感染低。

多中心随机对照研究表明，在急诊科对疑似细菌感染患者选择 PCT 进行检查，可以使抗生素处方从 88% 减少到 75%<sup>[11]</sup>。在本研究中，在一般感染组与败血症组之间比较血清 CRP、PCT 水平发现，差异均有统计学意义，提示在感染中后期，这两项指标的检测可以区别一般细菌感和败血症。通过比较各种检测指标，我们发现，PCT 在新生儿细菌感染诊断方面的灵敏度及诊断准确度（72.97%、79.31%）分别高于 CRP（51.35%、67.24%），这与以往的研究结果相似<sup>[27]</sup>，表明 PCT 对诊断新生儿细菌感染较 CRP 更精确，结果可信度更高。新型感染指标中性粒细胞 CD64 的灵敏度及诊断准确度达 78.37% 和 79.31%，均显著高于 PCT 及 CRP，但仍然低于两项感染指标联合检测的诊断价值。本研究显示，联合检测可以弥补单项检测灵敏度和诊断准确度偏低的不足。中性粒细胞 CD64 与 PCT 二者联合检测在新生儿细菌感染早期诊断的作用最大，相关灵敏度及准确度分别增至 97.29%、89.65%，且阴性预测值达 94.11%，可见联合检测比单一检测的诊断价值更可靠，可以显著提高对新生儿细菌感染的鉴别能力。ROC 曲线分析显示，中性粒细胞 CD64、PCT 联合检测的曲线下面积达 0.926，高于中性粒细胞 CD64、PCT 及 CRP 单项检测，具有高度诊断价值，因此中性粒细胞 CD64、PCT 二者联合检测在早期诊断新生儿感染方面能优势互补，提高诊断灵敏度，增强诊断效能。

本研究的不足之处：为了早期识别感染患儿，本研究选择的住院患儿病程均少于 3 d，导致败血症组患儿样本量相对较少。另外，由于对出生后的健康新生儿血标本采集困难，标本收集受限，所以选择入院治疗的非感染新生儿为对照组，其临床代表价值仍需要进一步验证。

综上所述，中性粒细胞 CD64 可以早期识别新生儿细菌感染，在临床中联合检测中性粒细胞 CD64、PCT 可能为更加精准诊断新生儿早期细菌感染提供帮助，为及早抗菌治疗提供有利的临床实验室依据，对降低新生儿细菌感染严重并发症的发生及改善预后具有良好的应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Fitchett EJ, Seale AC, Vergnano S, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Newborn Infection (STROBE-NI): an extension of the STROBE statement for neonatal infection research[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10): e202-e213.
- [2] Kipfmueller F, Schneider J, Prusseit J, et al. Role of neutrophil CD64 index as a screening marker for late-onset sepsis in very low birth weight infants[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124634.
- [3] Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt A): 46-64.
- [4] Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2014, 3(3): 234-245.
- [5] Yang AP, Liu J, Yue LH, et al. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(2): 345-351.
- [6] 王政力, 余加林. 新生儿败血症诊断新进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(3): 236-241.
- [7] 赵军育, 姜毅, 侯新琳. 降钙素原在诊断早期新生儿感染中的意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(2): 122-124.
- [8] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(1): 21-47.
- [9] Lynema S, Marmer D, Hall ES, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(4): 331-336.
- [10] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21(3): 282-290.
- [11] Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, et al. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania[J]. *BMC Pediatr*, 2010, 10: 39.
- [12] Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis?[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82700.
- [13] Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R. Genus- and species-specific PCR primers for the detection and identification of bifidobacteria[J]. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2003, 4(2): 61-69.
- [14] 刘朝军, 沈定霞. 16SrDNA 序列测定在细菌鉴定中的应用 [J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(7): 774-776.
- [15] de Jong E, de Lange DW, Beishuizen A, et al. Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38(5): 576-584.
- [16] Pradhan R, Jain P, Paria A, et al. Ratio of neutrophilic CD64 and monocytic HLA-DR: A novel parameter in diagnosis and prognostication of neonatal sepsis[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2016, 90(3): 295-302.
- [17] Ten OJ, Netea MG, Kullberg BJ. Utility of immune response-derived biomarkers in the differential diagnosis of inflammatory disorders[J]. *J Infect*, 2016, 72(1): 1-18.
- [18] Naess A, Nilssen SS, Mo R, et al. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever[J]. *Infection*, 2017, 45(3): 299-307.
- [19] 蔡群, 徐美玉. 中性粒细胞 CD64 在儿童社区获得性肺炎诊断中的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(11): 819-822.
- [20] Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, et al. Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients admitted to the emergency department with acute respiratory failure[J]. *Open Access Emerg Med*, 2014, 6: 37-44.
- [21] 徐茜茜, 陈灵芝, 徐海滨, 等. CD64 在新生儿感染诊断中的价值 [J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(3): 185-187.
- [22] Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(10): 1349-1356.
- [23] Miyake F, Ishii M, Hoshina T, et al. Analysis of the physiological variation in neutrophil CD64 expression during the early neonatal period[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(14): 1377-1381.
- [24] Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1): 57.
- [25] 余加林, 吴仕孝. 败血症 [M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347.
- [26] El Shimi MS, Abou Shady NM, Hamed GM, et al. Significance of neutrophilic CD64 as an early marker for detection of neonatal sepsis and prediction of disease outcome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(14): 1709-1714.
- [27] van Veen M, Nijman RG, Zijlstra M, et al. Neutrophil CD64 expression is not a useful biomarker for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(5): 331-337.

( 本文编辑: 邓芳明 )