

· 论 著 ·

OLFM4、CTSC、LL-37 及 PCT 联合检测在外伤或手术患者细菌感染早期诊断的价值研究*

胡恒贵, 杜晓雷, 许元元

皖北煤电集团总医院检验科, 安徽宿州 234000

摘要:目的 探讨嗅素结构域家族蛋白 4(OLFM4)、组织蛋白酶 C(CTSC)、LL-37 及降钙素原(PCT)联合检测在外伤或手术患者细菌感染早期诊断的价值。方法 选取 2023 年 1—7 月该院收治住院的外伤或手术 160 例患者进行血培养或分泌物培养, 根据细菌培养结果分为细菌培养阳性患者(阳性组)120 例, 细菌培养阴性患者(阴性组)40 例。阳性组根据病原菌类型分为 53 例革兰阴性菌感染组(G^- 菌组)和 67 例革兰阳性菌感染组(G^+ 菌组)。另选取同期该院体检健康者 30 例作为对照组。比较各组及阳性组敏感菌和耐药菌患者血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平, 以及中性粒细胞 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平。结果 阴性组和阳性组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。阴性组和阳性组 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 G^- 菌组血清 PCT 水平显著高于 G^+ 菌组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。敏感菌患者血清 CTSC 和 LL-37 水平显著高于耐药菌患者, 耐药菌患者血清 OLFM4 水平显著高于敏感菌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。敏感菌患者中性粒细胞 CTSC mRNA 和 LL-37 mRNA 相对表达水平显著高于耐药菌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PCT 可作为外伤或手术患者细菌感染的早期诊断评估指标, OLFM4 和 LL-37 指标能较好地地区分敏感菌与耐药菌感染及疗效预后判断。

关键词:降钙素原; 嗅素结构域家族蛋白 4; 组织蛋白酶 C; LL-37

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.009 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2025)04-0430-05

文献标志码:A

Study on the value of OLFM4, CTSC, LL-37 and PCT combined detection in the early diagnosis of bacterial infection in patients with trauma or surgery*

HU Henggui, DU Xiaolei, XU Yuanyuan

Department of Clinical Laboratory, Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To investigate the value of olfactomedin domain family 4 (OLFM4), cathepsin C (CTSC), LL-37 and procalcitonin (PCT) combined detection in the early diagnosis of bacterial infection in patients with trauma or surgery. **Methods** A total of 160 patients with trauma or surgery admitted to a hospital from January to July 2023 were selected for blood culture or secretion culture. According to the results of bacterial culture, 120 patients with positive bacterial culture were selected as positive group and 40 patients with negative bacterial culture were selected as negative group. The positive group was divided into 53 Gram-negative bacteria infection group (G^- bacteria group) and 67 Gram-positive bacteria infection group (G^+ bacteria group) according to the types of pathogens. Another 30 healthy subjects in a hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of OLFM4, CTSC, LL-37 and PCT, and the relative mRNA expression levels of OLFM4, CTSC and LL-37 in neutrophils were compared among all groups and positive groups. **Results** Serum levels of OLFM4, CTSC, LL-37 and PCT in negative and positive groups were significantly higher than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The relative expression levels of OLFM4, CTSC and LL-37 mRNA in negative and positive groups were significantly higher than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The serum PCT level of G^- bacteria group was significantly higher than that of G^+ bacteria group, and the differences was statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of CTSC and LL-37 in patients with sensitive bacteria were significantly higher than those in patients with drug-resistant bacteria, and the serum levels of OLFM4 in patients with drug-resistant

* 基金项目:宿州市科技局科研课题计划项目(SZSKJJZC042)。

作者简介:胡恒贵,男,主任技师,主要从事感染与肿瘤诊断研究。

bacteria were significantly higher than those in patients with sensitive bacteria, with statistical significance ($P < 0.05$). The relative expression levels of CTSC mRNA and LL-37 mRNA in neutrophils in patients with sensitive bacteria were significantly higher than those in patients with drug-resistant bacteria, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** PCT can be used as an early diagnosis and evaluation index of bacterial infection in patients with trauma or surgery. OLFM4 and LL-37 can better distinguish the infection of sensitive bacteria from drug-resistant bacteria and judge the curative effect and prognosis.

Key words: procalcitonin; olfactomedin domain family 4; cathepsin C; LL-37

外伤或手术后发生的感染极易导致住院时间的延长和医疗费用的增加,而且还影响疾病的治疗效果^[1]。常见的感染主要由细菌、病毒等病原体引起,由于在感染早期没有明确的诊断,往往通过经验选择抗菌药物治疗,导致抗菌药物滥用和细菌耐药性增加,延误了最佳治疗时机^[2]。机体中性粒细胞对炎症级联反应和损伤后的组织修复都至关重要。有研究表明,中性粒细胞相关通路可能与感染、败血症甚至脓毒症相关器官衰竭和死亡的发展直接相关^[3]。白细胞计数、白细胞介素-6 等指标缺乏较好的灵敏度和特异度,而血培养时间较长而且有菌生长的阳性率较低,不利于早期诊断细菌感染^[4-5]。LL-37 是含有 37 个氨基酸人源抗菌肽,主要由中性粒细胞和巨噬细胞产生,当机体出现感染、炎症、创伤刺激时,LL-37 呈诱导性表达上调,参与宿主的防御反应^[6-8]。人类嗅素结构域家族蛋白 4(OLFM4)是一个人类嗅素蛋白结构域保守的糖蛋白家族的成员。它内源性表达于中性粒细胞、肠隐窝和前列腺中,在许多病毒和细菌感染及疟疾中 OLFM4 表达上调^[9]。ALDER 等^[10]研究发现,与健康对照组相比,脓毒性休克儿童患者 OLFM4 mRNA 水平高度上调,而且其血清蛋白浓度增加了近 100 倍。组织蛋白酶 C(CTSC)是一种溶酶体半胱氨酸类蛋白酶,主要激活中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和蛋白酶 3 等各种颗粒性丝氨酸蛋白酶而对中性粒细胞发挥正常的免疫功能起重要作用^[11]。OLFM4 在中性粒细胞中的功能作用尚不清楚。本研究旨在探讨中性粒细胞 OLFM4、CTSC、LL-37 及降钙素原(PCT)对外伤或手术患者在细菌感染性诊断及耐药判断的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1—7 月本院收治住院的外伤或手术 160 例患者进行血培养或分泌物培养,根据细菌培养结果分为细菌培养阳性患者(阳性组)120 例,细菌培养阴性患者(阴性组)40 例。阳性组根据病原菌类型分为 53 例革兰阴性菌感染组(G^- 菌组)和 67 例革兰阳性菌感染组(G^+ 菌组)。纳入标准:(1)临床诊断为细菌性感染;(2)年龄 ≥ 14 岁;(3)就诊期间至少 1 次血培养分泌物阳性且在血培养当天同时检测外周血中性粒细胞和血清 OLFM4、CTSC、LL-37 及 PCT 水平;(4)同一患者如果多次送检则只统计第 1 次检测结果。排除标准:甲状腺癌、

血液病、慢性肾病和自身免疫性疾病、同一次培养出多种病原微生物、临床资料缺失出现标本污染等因素。另选取同期本院体检健康者 30 例作为对照组。本研究通过皖北煤电集团总医院医学伦理委员会审查和批准,研究对象同意并签署相关知情同意书。

1.2 中性粒细胞分离 采用 Percoll 非连续密度梯度法提取中性粒细胞,配制浓度为 5×10^6 /mL 中性粒细胞悬液,选用日本 TAKARA RNA 纯化试剂提取从中性粒细胞中提取总 RNA 并评估 RNA 浓度和纯度,采用反转录试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)将 RNA 反转录成 cDNA,作为聚合酶链反应(PCR)扩增模板,按照参考文献^[12-14]设计引物,由生工生物工程上海股份有限公司设计合成,引物序列见表 1。使用 TB Green Premix Ex Taq II (Takara)在罗氏 LC480 实时荧光定量 PCR 仪系统上进行实时荧光定量 PCR。反应条件:95 °C 10 min,94 °C 20 s,60 °C 35 s,共 38 个循环,甘油醛-3-磷酸脱氢酶被用作内源性 mRNA 参考。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 OLFM4、CTSC 和 LL-37 基因的相对表达水平。

表 1 OLFM4、CTSC 和 LL-37 基因引物序列

基因	引物序列	产物大小 (bp)
OLFM4	正向:5'-AGATCAAAACACCCCTGTC-3'	140
	反向:5'-CACACCACCATGACCACA-3'	
CTSC	正向:5'-CCAACTGCACCTAICTTGACC-3'	145
	反向:5'-AAGGCAAACCACTTGTAGTCATT-3'	
LL-37	正向:5'-GAAGACCCAAAGGAATGGCC-3'	195
	反向:5'-TCAGAGCCCAGAAGCCTGAG-3'	

1.3 各组外周血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平检测 PCT 检测由北京万泰化学发光分析仪及配套试剂检测;OLFM4、CTSC 和 LL-37 检测由武汉华美生物提供的试剂采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行检测。

1.4 各组血培养及药敏试验 采用 BD 全自动血培养仪对采集外周血进行培养或分泌物进行培养,采用梅里埃细菌鉴定和药敏分析系统对培养阳性的菌液进行细菌鉴定和药敏检测。血培养或分泌物标本采集、培养、阳性菌的药敏鉴定等严格按照相对应的操作规程进行操作。

1.5 药敏试验结果判定 药敏试验参照 M100 抗微

生物药物敏感性试验执行标准进行判定。甲氧西林对金黄色葡萄球菌药敏:最小抑菌浓度(MIC) $<2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为敏感, MIC $>4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为耐药;碳青霉烯类对肠杆菌科细菌药敏: MIC $<1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为敏感, MIC $>4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为耐药;碳青霉烯类对鲍曼不动杆菌药敏: MIC $<2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为敏感, MIC $>8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为耐药。

1.6 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用方差分析, 组间比较采用 SNK- q 检验; 两组比较采用配对 t 检验; 非正态分布的计量资料以 M

(P_{25}, P_{75}) 表示, 多组比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两组比较采用曼-惠特尼秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平比较 阴性组和阳性组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阳性组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平显著高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

组别	<i>n</i>	OLFM4	CTSC	LL-37	PCT
阳性组	120	40.65 ± 7.33* [△]	4.60 ± 1.09* [△]	0.99 ± 0.23* [△]	8.67(0.75, 55.83)* [△]
阴性组	40	24.35 ± 9.90*	2.36 ± 1.11*	0.51 ± 0.25*	2.92(0.24, 3.29)*
对照组	30	13.21 ± 7.56	1.14 ± 0.36	0.26 ± 0.15	0.31(0.13, 4.01)
<i>F/H</i>		28.359	11.785	10.587	12.364
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与阴性组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.2 各组中性粒细胞 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平比较 阴性组和阳性组 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阳性组 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平显著高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 G^- 菌组与 G^+ 菌组血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平比较 G^- 菌组血清 PCT 水平显著高于 G^+ 菌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); G^- 菌组血清 OLFM4、CTSC 和 LL-37 水平与 G^+ 菌组比较, 差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 各组中性粒细胞 OLFM4、CTSC、LL-37 mRNA 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	OLFM4 mRNA	CTSC mRNA	LL-37 mRNA
阳性组	120	12.55 ± 2.60	11.44 ± 1.66	9.71 ± 1.53
阴性组	40	9.29 ± 0.83	8.23 ± 0.65	6.43 ± 0.99
对照组	30	6.80 ± 0.84	6.26 ± 0.72	4.81 ± 1.00
<i>F</i>		15.160	30.030	29.350
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

表 4 G^+ 菌组与 G^- 菌组血清 OLFM4、CTSC 和 LL-37 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

组别	<i>n</i>	OLFM4	CTSC	LL-37	PCT
G^- 菌组	53	42.09 ± 9.26	4.65 ± 1.33	0.98 ± 0.20	11.18(1.40, 74.84)*
G^+ 菌组	67	39.20 ± 4.37	4.55 ± 0.80	0.92 ± 0.26	2.15(0.37, 20.93)
<i>t/U</i>		0.654	0.364	0.195	23.923
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:与 G^+ 菌组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 G^- 菌组与 G^+ 菌组中性粒细胞 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平比较 G^- 菌组中性粒细胞 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平与 G^+ 菌组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 敏感菌和耐药菌患者血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平比较 敏感菌患者血清 CTSC 和 LL-37 水平显著高于耐药菌患者, 耐药菌患者血清 OLFM4 水平显著高于敏感菌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而敏感菌患者血清 PCT 水平与耐药菌

患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 G^- 菌组与 G^+ 菌组中性粒细胞 OLFM4、CTSC、LL-37 mRNA 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	OLFM4 mRNA	CTSC mRNA	LL-37 mRNA
G^+ 菌组	67	12.97 ± 3.21	11.07 ± 1.72	9.38 ± 1.35
G^- 菌组	53	12.08 ± 1.79	11.84 ± 1.62	10.10 ± 1.74
<i>t</i>		0.575	0.599	0.785
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

表 6 敏感菌和耐药菌患者血清 OLFM4、CTSC、LL-37 和 PCT 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

项目	n	OLFM4	CTSC	LL-37	PCT
敏感菌	60	33.73±5.97	5.13±1.34	1.10±0.39	8.78(1.40, 74.84)
耐药菌	60	44.56±8.58	4.08±0.62	0.88±0.25	8.45(0.37, 70.93)
t/U		15.489	7.983	7.983	0.618
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.6 敏感菌和耐药菌患者中性粒细胞 OLFM4、CTSC 和 LL-37 mRNA 相对表达水平比较 敏感菌患者中性粒细胞 CTSC mRNA 和 LL-37 mRNA 相对表达水平显著高于耐药菌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);耐药菌患者中性粒细胞 OLFM4 mRNA 相对表达水平显著高于敏感菌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 敏感菌和耐药菌患者中性粒细胞 OLFM4、CTSC、LL-37 mRNA 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	OLFM4 mRNA	CTSC mRNA	LL-37 mRNA
敏感菌	60	11.26±1.64	12.08±1.63	10.28±1.47
耐药菌	60	14.91±2.43	10.25±0.96	8.69±1.13
t		3.260	2.850	4.880
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

外伤或外科手术引起细菌感染引起的疾病严重威胁患者的生命,是临床最常见的疾病之一,极易出现抗菌耐药性^[15-17]。选择何种指标可以有效精确地诊断并预防感染最为重要^[18-19]。中性粒细胞是机体先天免疫的主要组成部分,为抵御细菌感染提供了至关重要的第一道屏障。了解潜在的中性粒细胞活性更好地对抗细菌感染的分子机制是非常重要的。

LL-37 是先天免疫的重要组成部分,广泛存在于人中性粒细胞、巨噬细胞、上皮细胞、肺泡灌洗液及鼻黏膜分泌物中^[20]。由人抗菌肽 18 经丝氨酸蛋白酶 3 水解后生成活性成分 LL-37,LL-37 对细菌、病毒、真菌及生物被膜均表现出广泛抑菌作用^[21-22]。李俊等^[23] 研究报道,LL-37 极易与细菌细胞壁上带负电的脂磷壁酸或脂多糖相结合通过破坏细胞壁导致细菌死亡,而哺乳动物中性细胞膜不易受到损伤。CTSC 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶,可激活中性粒细胞中的颗粒相关丝氨酸蛋白酶。本研究结果发现,在机体受到病原微生物感染时立即启动机体非特异性免疫反应,包括中性粒细胞动员和激活,外周血清 CTSC、LL-37 及 PCT 水平显著增高。说明机体免疫细胞中 CTSC 通过激活蛋白酶 3 产生 LL-37,起到抗菌活性和清除作用。肖倩等^[24] 研究报道,当铜绿假单胞菌痰培养阳性时,LL-37 和 PCT 水平升高,这对评估患者感染的早期诊断有一定临床应用价值,与本研究结果一致。耐药菌患者血清 LL-37 和 CTSC 水平显著低

于敏感菌患者,同时中性粒细胞 LL-37 和 CTSC mRNA 都下调,提示随着感染的加重及耐药菌的产生,机体免疫功能进一步恶化,这可能是由于耐药菌释放某种调节因子抑制机体免疫细胞中 CTSC 活性、减弱 LL-37 的杀菌作用。

OLFM4 主要表达于造血髓细胞和胃肠道中,参与调节凋亡、分化和生长等多种细胞功能。OLFM4 在一些 G^+ 菌和 G^- 菌感染中表达上调,并在宿主对细菌感染的先天免疫中发挥重要作用^[25]。有研究报道,与健康对照组相比,0~16 岁被诊断为细菌感染(包括大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌)的儿童中 OLFM4 表达上调^[26-27],与本研究结果一致。有研究报道,OLFM4 抑制了几种在先天免疫反应中重要的颗粒蛋白酶的激活,包括 CTSC 和组织蛋白酶 G、中性粒细胞弹性蛋白酶和蛋白酶 3^[28-29]。LIU 等^[30] 通过体外和体内研究发现,中性粒细胞中 OLFM4 代表了一种新的 CTSC 蛋白抑制剂,OLFM4 缺陷中性粒细胞中细菌杀灭增加的机制归因于 OLFM4 与 CTSC 物理性结合而抑制 CTSC 作为一种丝氨酸蛋白酶的活性。本研究结果也显示,随着耐药菌的出现,患者血清 OLFM4 水平显著高于敏感菌患者,中性粒细胞 OLFM4 mRNA 上调,同时血清 CTSC 水平降低及其 mRNA 下调,提示机体免疫细胞中 OLFM4 活性的增加导致外周血清 CTSC 活性因抑制而降低,减弱了机体免疫系统清除病原微生物的能力,如果不及时采取干预措施,最终将导致免疫功能失衡和感染的加重。

综上所述,OLFM4 是一种中性粒细胞颗粒蛋白,是通过抑制 CTSC 活性来调控 LL-37 杀伤细菌的重要负调节因子,过多的 OLFM4 可抑制机体对细菌的清除能力,而且极易诱导耐药菌的产生。因此,通过 OLFM4 调节 LL-37 的表达来增强宿主先天免疫是治疗病原微生物和耐药菌感染的重要潜在途径。

参考文献

- [1] 胡珊博,杨婧,于超平,等. IL-6、IL-1 β 和 IL-10 在外周血的水平可作为早期鉴别革兰阳性与革兰阴性脓毒症的指标[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2021,37(6):532-537.
- [2] 刘同波,王茂全,关伟,等. 降钙素原、C 反应蛋白和白细胞介素-6 在血液病患者血流细菌感染中的诊断意义[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(5):1548-1552.
- [3] GUERIN E,ORABONA M,RAQUIL M A,et al. Circu-

- lating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(9):2007-2018.
- [4] 王静, 宋义琴, 李文慧, 等. 血清 TNF- α 、IL-6、CRP、sI-CAM-1、PCT 水平变化在评估儿童重症肺炎中的应用价值[J]. *河北医药*, 2021, 43(6):876-878.
- [5] 李玉华, 马兵, 胡莹莹, 等. 重症肺炎患儿血清颗粒蛋白前体, 血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与病情和预后的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(16):16-19.
- [6] FAHY R J, WEWERS M D. Pulmonary defense and the human cathelicidin hCAP-18/LL-37[J]. *Immunol Res*, 2005, 31(2):75-89.
- [7] NIYONSABA E, USHIO H, NAKANO N, et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines[J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(3):594-604.
- [8] D'ALDEBERT E, MJBB M, MERGEY M, et al. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium[J]. *Gastroen*, 2009, 136(4):1435-1443.
- [9] LIU W, RODGERS G P. Olfactomedin 4 expression and functions in innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(1):201-212.
- [10] ALDER M N, OPOKA A M, LAHNI P, et al. Olfactomedin-4 is a candidate marker for a pathogenic neutrophil subset in septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1):426-432.
- [11] KORKMAZ B, CAUGHEY G H, CHAPPLE I, et al. Therapeutic targeting of cathepsin C: from pathophysiology to treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190(1):202-236.
- [12] LIU W, LEE H W, LIU Y, et al. Olfactomedin 4 is a novel target gene of retinoic acids and 5-aza-2'-deoxycytidine involved in human myeloid leukemia cell growth, differentiation, and apoptosis[J]. *Blood*, 2010, 116(23):4938-4947.
- [13] 黄佳妮, 梅彩英, 张建伟. 口腔黏膜癌前病变合并白假丝酵母感染患者 HBD-2 及 LL-37 水平及基因表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1):95-98.
- [14] LU F, GONG H, LEI H, et al. Down regulation of cathepsin C alleviates endothelial cell dysfunction by suppressing p38 MAPK/NF- κ B pathway in preeclampsia[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):3019-3028.
- [15] 郗颖, 曾佳, 翟连臣. 炎症指标联合检测在诊断不同病原菌血流感染中的临床价值[J]. *实用医技杂志*, 2019, 26(9):1136.
- [16] 顾国忠, 王春媛, 朱英娟, 等. IL-6, IL-10 与 PCT, CRP 在呼吸科血流感染早期诊断中的对比研究[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(7):976-980.
- [17] 李欢, 陈娟娟, 胡元慧, 等. 生长分化因子 15 和降钙素原在脓毒症中的诊断与预后价值分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(9):827-834.
- [18] 郑军, 西任古丽·孜能, 刘斌, 等. 中性粒细胞载脂蛋白、降钙素原和白细胞介素-6 水平在老年肺源性脓毒症患者中的表达及临床意义[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(4):801-804.
- [19] 董智旻, 童朝阳, 姚晨玲, 等. 脓毒症患者细胞因子动态变化和免疫状态分型[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(2):149-154.
- [20] BERGSSON G, REEVES E P, MCNALLY P, et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline[J]. *J Immunol*, 2009, 183(1):543-551.
- [21] WANG G, NARAYANA J L, MISHRA B, et al. Design of antimicrobial peptides: progress made with human cathelicidin LL-37[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1117(1):215-240.
- [22] 张艳, 赵淑珍, 何静, 等. 绿原酸、c-di-GMP、人杀菌肽 LL-37 对铜绿假单胞菌生物被膜耐药性的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(6):721-726.
- [23] 李俊, 董荣静, 李家生, 等. 抗菌肽 LL-37 的抗菌和免疫调节机制[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(1):104-110.
- [24] 肖倩, 黄柳霞, 曾建明, 等. 铜绿假单胞菌痰培养阳性患者抗菌肽 LL-37、CRP 水平变化及临床意义[J]. *国际教育医学杂志*, 2018, 39(2):146-148.
- [25] LIU W, RODGERS G P. Olfactomedin 4 is a biomarker for the severity of infectious diseases[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(4):ofac061.
- [26] LIU W, RODGERS G P. Olfactomedin 4 expression and functions in innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(1):201-212.
- [27] RAMILO O, ALLMAN W, CHUNG W, et al. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections[J]. *Blood*, 2007, 109(1):2066-2077.
- [28] WELIN A, AMIRBEAGI F, CHRISTENSON K, et al. The human neutrophil subsets defined by the presence or absence of OLFM4 both transmigrate into tissue in vivo and give rise to distinct NETs in vitro[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e69575.
- [29] KANGELARIS K N, CLEMENS R, FANG X, et al. A neutrophil subset defined by intracellular olfactomedin 4 is associated with mortality in sepsis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(1):892-902.
- [30] LIU W, YAN M, LIU Y, et al. Olfactomedin 4 inhibits cathepsin C-mediated protease activities, thereby modulating neutrophil killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in mice[J]. *J Immunol*, 2012, 189(1):2460-2467.