

辅助早期诊断新生儿早发型败血症的生物标志物研究新进展

熊 妤, 李禄全*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘 要

新生儿早发型败血症依然是导致新生儿死亡和发病的主要因素。血培养被视为诊断的金标准, 但其结果耗时长且阳性率不高, 非特异性炎症标志物如C反应蛋白、降钙素原、白介素6等被应用于临床, 随着检测技术的进步, 越来越多的新生物标志物如PGRN、sTREM-1、sCD14-ST、miRNA以及白细胞介素-27等逐渐被发现。本综述总结了近年来研究中发现的可能用于早期诊断新生儿早发型败血症的新生物标志物。

关键词

新生儿早发型败血症, 生物标志物, 颗粒素蛋白前体, 白细胞介素-27

Advances in Biomarkers for Early Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis

Yu Xiong, Luquan Li*

Department of Neonatology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Neonatal early-onset sepsis remains a major cause of neonatal mortality and morbidity. Blood culture is considered the gold standard for diagnosis, but it is time-consuming and has a low positivity rate.

*通讯作者。

文章引用: 熊妤, 李禄全. 辅助早期诊断新生儿早发型败血症的生物标志物研究新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1289-1294. DOI: 10.12677/acm.2025.153740

Non-specific inflammatory markers such as C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 have been applied in clinical practice. With advancements in detection technology, an increasing number of new biomarkers, including PGRN, sTREM-1, sCD14-ST, miRNA, and interleukin-27, have been gradually identified. This review summarizes the novel biomarkers discovered in recent research that may be used for the early diagnosis of neonatal early-onset sepsis.

Keywords

Early Onset Neonatal Sepsis, Biomarker, PGRN, Interleukin-27

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿败血症是病原体侵入新生儿血液中并且生长、繁殖、产生毒素而造成的全身性炎症反应,是新生儿时期一种严重的感染性疾病,其发病率及死亡率均较高[1][2]。新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,人群中发病率为 2202/10 万存活新生儿,病死率 11%~19% [3]。新生儿败血症可分为早发性败血症(Early-Onset Sepsis, EOS),其临床表现发生在出生后 72 h 内,以及晚发性败血症(Late-Onset Sepsis, LOS),其症状表现在出生后 72 h 至 28 天内[4]。总体而言, EOS 的发病率和死亡率均高于 LOS。因此,早期诊断 EOS 并采取积极治疗措施有助于降低死亡率,改善预后。败血症诊断金标准为血培养阳性,但存在结果等待时间长、敏感性低以及多种菌种不能生长出来等问题,且在新生儿人群尤其是极低或超低出生体重儿中,由于血容量少,允许采集血量有限(约 1 毫升),导致新生儿人群血培养敏感性更低[5][6],因此探索采用非特异性炎症标志物辅助早期诊断 EOS 一直是国内外相关研究的焦点,如 C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6 等已经广泛应用于临床,并具有一定的参考价值。本文综述了近年来新发现的非特异性炎症标志物在 EOS 早期诊断中的相关研究成果。

2. 颗粒素蛋白前体(Progranulin, PGRN)

PGRN 是从条件性组织培养物中分离、纯化的一种分泌性生长因子[7],具有抗炎性,也是调节伤口修复病理过程的重要因子,能够促进淋巴细胞浸润以及粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞在损伤部位的积累[8],其发挥生物学功能可能与刺激产生抗炎性的辅助型 T 细胞 2 (T Helper 2 Cell, Th2)性细胞因子有关[9],例如白介素 10。因此, PGRN 在细胞因子介导的炎症反应中具有重要地位[10]。

有研究[11][12]将 EOS 患儿体内 PGRN 与其他常用的生物标志物如降钙素原(Procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白、白细胞介素家族(如白介素-33、白介素-17a、白介素-23、白介素-6)、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等进行了比较,结果提示 EOS 感染组血清 PGRN 水平明显高于未感染组,且提示 PGRN 是 EOS 的独立预测因子。PGRN 的显著优势在于其在炎症反应中的多重调节作用,尤其是在促进抗炎性细胞因子(如白介素-10)的产生方面,这使其在早期诊断 EOS 中具有较高的特异性,可作为 EOS 早期诊断的有效生物标志物。此外,相较于单独使用, PGRN 在联合应用白介素-33 和 PCT 时,可提高 EOS 的预测能力[12],这表明 PGRN 在联合诊断中具有潜在的协同效应,未来研究可以进一步探索其与其他标志物的联合应用策略,以提高诊断的敏感性和特异性。

3. 可溶性髓样细胞触发受体 1 (Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, sTREM-1)

髓系细胞表达的触发受体-1 是一个与炎症级联放大密切相关的免疫球蛋白超家族成员, 主要表达于中性粒细胞、成熟的单核细胞、巨噬细胞表面。sTREM-1 是髓系细胞表达的触发受体-1 的可溶形式。目前成人脓毒症研究[13][14]表明, sTREM-1 在细菌、真菌感染时表达明显增高, 其 ROC 曲线下面积(Area Under Curve, AUC)分为 0.89 和 0.88, 可作为一种诊断成人脓毒症的可靠指标[15]。sTREM-1 不仅对成人脓毒症有一定的诊断价值, 而且对新生儿脓毒症也有一定的诊断价值[16]。一项 Meta 分析[17]表明, sTREM-1 可能是预测新生儿败血症的可用生物标志物, 其对新生儿败血症预测敏感性为 0.95 (95% CI: 0.81~0.99), 特异性为 0.87 (95% CI: 0.56~0.97), 诊断比值比为 132.49 (95% CI: 6.85~2560.70)。然而, Cayir Koc 等[18]对 52 名疑似 EOS 患者和 30 名健康新生儿进行了 sTREM-1 和其他生物标志物的分析发现, 两组之间的 sTREM-1 水平没有统计学意义差异, 对其在新生儿败血症的独立诊断效用提出了质疑。由于 sTREM-1 在新生儿领域的研究数量较少, 且多为单中心或小样本研究, 缺乏大规模、多中心的前瞻性研究, 这种局限性可能导致研究结果的偏差, 此外, 新生儿的免疫系统尚未完全发育, 且早产儿和足月儿的免疫反应可能存在差异, 这种异质性可能导致 sTREM-1 在不同新生儿群体中的表达水平不一致, 进而影响其诊断效能, 使其在新生儿败血症早期诊断及其可靠性方面还存在争议, 限制了其在新生儿临床实践中的应用。未来还需要对 sTREM-1 进行更大规模的多中心研究, 并探索其与其他标志物(如 C 反应蛋白、降钙素原、白介素 6 等)的联合应用, 提高其诊断敏感性和特异性, 以全面评估其在新生儿脓毒症诊断中的临床效用。

4. 可溶性 CD14 分子亚型(Soluble CD14 Molecular Subtype, sCD14-ST)

sCD14-ST 是一个大小为 13 kDa 的糖蛋白片段, 是一种新型的生物标志物, 在脓毒症的早期, 该标志物升高早于降钙素原。在感染后 2 小时内血液中 sCD14-ST 的浓度开始增加, 在 3 小时达到峰值, 并在长达 4~5 小时内保持升高[19][20], 对脓毒症早期诊断更有意义。Ioannis Bellos 等[21]的研究结果显示, sCD14-ST 对新生儿脓毒症的敏感性为 0.91 (95% CI: 0.87~0.93), 特异性为 0.91 (95% CI: 0.88~0.94), OR 值 170.28 (95% CI: 51.13~567.11), 其 AUC 是 0.9751, 比 C 反应蛋白、降钙素原的 AUC 更大、更敏感, 且该值的参考范围, 足月儿的 75%、95%百分位数分别是 791 和 1178 pg/ml [20], 对新生儿脓毒症具有临床价值。但 Pietrasanta 等[22]的研究结果显示, sCD14-ST 是新生儿脓毒症的早期生物标志物, 但不能支持血培养阳性新生儿的早期识别。

5. 微小 RNA(microRNA, miRNA)

miRNA 是一类由内源基因编码长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 它们可结合靶向特异性信使 RNA 并诱导其降解或抑制翻译, 这对发育和生存至关重要。miRNA 参与调节加剧的炎症反应、内皮功能损害和凝血级联反应的激活[23]。研究发现有几种 miRNA 的失调, 如 miRNA-15b、miRNA-378a、miRNA-211-5p、miRNA-142-3p 在败血症的新生儿中存在差异表达。Fouda 等[24]测量了 25 名脓毒症新生儿和 25 名健康对照者静脉血中 miRNA-15b 和 miRNA-378a 表达的相对定量, 结果表明脓毒症患者的 miRNA-15b 水平显著高于健康志愿者, 而 miRNA-378a 水平显著低于健康志愿者。ROC 曲线显示血清 miRNA-15b 作为脓毒症的诊断指标, 敏感性和特异性分别为 0.76 和 0.88, 截断值为 3.24, 而 miRNA-378a 敏感性和特异性分别为 0.60 和 0.88, 截断值为 0.361。而 Ernst 等[25]通过回顾性病例对照研究, 从 41 名新生儿(其中 8 例 EOS 患儿, 12 例疑似败血症, 21 例无感染者作为对照)的脐带血浆样本中提取 RNA 进

行分析发现,与健康对照组相比,EOS 血浆中上调最多的 miRNA 是 miRNA-211-5p (差异倍数为 5.42, $P = 0.000788$),下调最多的 miRNA 是 miRNA-142-3p (差异倍数为-2.7, $P = 0.008193$)。这些差异使得 miRNA 成为诊断新生儿脓毒症的可能生物标志物。

在一项系统的 Meta 分析[26]中,比较了 miRNA 与 PCT 在新生儿脓毒症的诊断能力,结果发现 miRNA 的特异性和诊断比值比高于 PCT,但敏感性较低。miRNA 的敏感性为 0.87 (95% CI: 0.81~0.91),特异性为 0.79 (95%CI: 0.71~0.85),诊断比值比为 24 (95% CI: 12~50),AUC 为 0.9 (95% CI: 0.87~0.92);而 PCT 的敏感性为 0.92 (95% CI: 0.83~0.96),特异性为 0.64 (95% CI: 0.56~0.70),诊断比值比为 20 (95% CI: 7~56),AUC 为 0.74 (95% CI: 0.70~0.78)。虽然 miRNA 的 AUC 值 0.9 比 PCT 的 0.74 高,然而它们之间的 OA 值(miRNA 的 OA 值为 77.36%,PCT 的 OA 值为 80.38%, $P = 0.13$)没有统计学上的显著差异。

6. 血浆白细胞介素-27 (Interleukin-27, IL-27)

IL-27 是一种异二聚体细胞因子,属于细胞因子白介素-12 家族,由 IL-27-p28 和 EBI3 (Epstein-Barr-virus-Induced Gene 3, EBI3)亚基组成,它们由抗原呈递细胞在暴露于微生物产物和炎症刺激时产生[27]。IL-27 可促进初始 $CD4^+$ T 细胞的增殖和分化,且能与白介素-12 协同作用于初始的 $CD4^+$ T 细胞,诱导其产生干扰素 γ [28]。在 $CD4^+$ T 细胞分化的初始阶段,IL-27 不仅能抑制其分化为 Th2 和 Th17 细胞,并且能抑制 Th17 细胞和诱导型调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Treg)的发育[29]-[31]。此外 IL-27 还能调节 $CD8^+$ T、Treg、B 细胞、DC、巨噬细胞、NK 细胞等多种免疫细胞的免疫功能[32]。

El-Behi 等[33]对比了 47 例 EOS 以及 37 例健康新生儿,测量其血清 IL-27 浓度和受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(Regulated upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted, RANTES)浓度。与对照组相比,EOS 组 IL-27 浓度显著升高,而 RANTES 浓度显著降低。且 EOS 组或对照组的 IL-27 和 RANTES 水平之间均无显著相关性。IL-27 的敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为 93.6%、81.1%、86.3%和 90.9%,而 RANTES 的这些值分别为 68.1%、78.4%、80%和 65.9%。两种标志物的组合预测脓毒症的特异性为 97.3%。

而 He 等[34]将 IL-27 单独使用及与其他生物标志物(PCT、C 反应蛋白等)联合使用的预测价值进行了对比,在单个生物标志物预测 EOS 时,IL-27 在区分感染新生儿和未感染新生儿方面表现良好,AUC 为 0.747,截断点为 $>1 \text{ ng/mL}$,敏感性为 70.59%,特异性为 71.08%;而 PCT 的 AUC 为 0.723,敏感性为 86.76%,特异性为 57.83%;C 反应蛋白的 AUC 为 0.720,截断点为 $>3 \text{ ng/mL}$,敏感性为 67.65%,特异性为 66.27%。但在将 IL-27、PCT 和 C 反应蛋白进行 2 个和 3 个的组合时结果表明,向 PCT 中添加 IL-27 导致 AUC 值增加(从 0.723 到 0.792, $P = 0.02$),C 反应蛋白和 PCT 组合的 AUC 为 0.784 ($P = 0.02$),C 反应蛋白、PCT 和 IL-27 的 AUC 值增加到 0.834。这表明 IL-27 作为 EOS 独立预测因子的显著潜力,而且在与 PCT、C 反应蛋白等其他标志物联合使用时能够显著提升对 EOS 的预测效能,为临床诊断和治疗提供更加可靠的依据。

7. 结语

尽管 PGRN、sTREM-1、sCD14-ST、miRNA 以及 IL-27 等生物标志物在 EOS 的诊断中展现出了巨大的潜力,但目前关于这些标志物在新生儿早期败血症中的具体应用和诊断可靠性仍存在一些争议和不确定性。因此,在未来的研究中,应重点关注以下几个方面:首先,如何通过多中心、大样本的临床研究进一步验证这些标志物的诊断效能;其次,如何通过生物信息学和多组学技术(如转录组学、蛋白质组学)深入挖掘这些标志物的作用机制,以提高其诊断特异性和敏感性;最后,如何将多个标志物联合应用,构建多标志物诊断模型,以提高 EOS 的早期诊断准确性。这些研究方向将为新生儿败血症的早期诊断和

治疗提供更加精准和有效的手段。

参考文献

- [1] Celik, I.H., Hanna, M., Canpolat, F.E. and Pammi, M. (2021) Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. *Pediatric Research*, **91**, 337-350. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
- [2] Kim, F., Polin, R.A. and Hooven, T.A. (2020) Neonatal Sepsis. *BMJ*, **371**, m3672. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3672>
- [3] Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D.M., Schlattmann, P., Schlapbach, L.J., Reinhart, K. and Kissoon, N. (2018) The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 223-230. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30063-8)
- [4] De Rose, D.U., Ronchetti, M.P., Martini, L., Rechichi, J., Iannetta, M., Dotta, A., *et al.* (2024) Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, **9**, Article 199. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9090199>
- [5] Puopolo, K.M., Benitz, W.E., Zaoutis, T.E., Cummings, J., Juul, S., Hand, I., *et al.* (2018) Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, **142**, e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
- [6] Puopolo, K.M., Benitz, W.E., Zaoutis, T.E., Cummings, J., Juul, S., Hand, I., *et al.* (2018) Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, **142**, e20182896. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>
- [7] Chen, Q., Wu, Z. and Xie, L. (2022) Progranulin Is Essential for Bone Homeostasis and Immunology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1518**, 58-68. <https://doi.org/10.1111/nyas.14905>
- [8] He, Z., Ong, C.H.P., Halper, J. and Bateman, A. (2003) Progranulin Is a Mediator of the Wound Response. *Nature Medicine*, **9**, 225-229. <https://doi.org/10.1038/nm816>
- [9] De Muynck, L. and Van Damme, P. (2011) Cellular Effects of Progranulin in Health and Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, **45**, 549-560. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9553-z>
- [10] 魏凡华, 张玉颖, 于修平. 生长因子 Progranulin 的结合受体和生物学功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 30(7): 655-659.
- [11] Rao, L., Song, Z., Yu, X., Tu, Q., He, Y., Luo, Y., *et al.* (2020) Progranulin as a Novel Biomarker in Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Cytokine*, **128**, Article ID: 155000. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155000>
- [12] Yang, K., He, Y., Xiao, S., Ai, Q. and Yu, J. (2020) Identification of Progranulin as a Novel Diagnostic Biomarker for Early-Onset Sepsis in Neonates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **39**, 2405-2414. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03981-x>
- [13] Chang, W., Peng, F., Meng, S., Xu, J. and Yang, Y. (2020) Diagnostic Value of Serum Soluble Triggering Expressed Receptor on Myeloid Cells 1 (sTREM-1) in Suspected Sepsis: A Meta-Analysis. *BMC Immunology*, **21**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12865-020-0332-x>
- [14] Qin, Q., Liang, L. and Xia, Y. (2021) Diagnostic and Prognostic Predictive Values of Circulating sTREM-1 in Sepsis: A Meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, **96**, Article ID: 105074. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105074>
- [15] Siskind, S., Brenner, M. and Wang, P. (2022) TREM-1 Modulation Strategies for Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 907387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907387>
- [16] Patoulis, D., Kalogirou, M.S. and Patoulis, I. (2018) Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) and Its Soluble in the Plasma Form (sTREM-1) as a Diagnostic Biomarker in Neonatal Sepsis. *Folia Medica Cracoviensia*, **58**, 15-19.
- [17] Bellos, I., Fitrou, G., Daskalakis, G., Thomakos, N., Papantoniou, N. and Pergialiotis, V. (2018) Soluble TREM-1 as a Predictive Factor of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. *Inflammation Research*, **67**, 571-578. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1149-4>
- [18] Cayir Koc, T.N., Kahvecioglu, D., Cetinkaya, A.K., Oktem, A., Tas, M., Dogan, H., *et al.* (2024) Soluble TREM-1 Is Not a Useful Biomarker in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Future Microbiology*, **19**, 1489-1496. <https://doi.org/10.1080/17460913.2024.2406654>
- [19] Zou, Q., Wen, W. and Zhang, X. (2014) Presepsin as a Novel Sepsis Biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*, **5**, 16-19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002>
- [20] 宁永忠, 王雪茹, 程田, 等. 血清 Presepsin 临床检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 700-704.
- [21] Poggi, C., Lucenteforte, E., Petri, D., De Masi, S. and Dani, C. (2022) Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-

- Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **176**, 750-758.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1647>
- [22] Pietrasanta, C., Ronchi, A., Vener, C., Poggi, C., Ballerini, C., Testa, L., *et al.* (2021) Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an Early Marker of Neonatal Sepsis and Septic Shock: A Prospective Diagnostic Trial. *Antibiotics*, **10**, Article 580.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10050580>
- [23] Kingsley, S.M.K. and Bhat, B.V. (2017) Role of Micrnas in Sepsis. *Inflammation Research*, **66**, 553-569.
<https://doi.org/10.1007/s00011-017-1031-9>
- [24] Fouda, E., Elrazek Midan, D.A., Ellaban, R., El-kousy, S. and Arafat, E. (2021) The Diagnostic and Prognostic Role of miRNA 15b and miRNA 378a in Neonatal Sepsis. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **26**, Article ID: 100988.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.100988>
- [25] Ernst, L.M., Mithal, L.B., Mestan, K., Wang, V., Mangold, K.A., Freedman, A., *et al.* (2021) Umbilical Cord miRNAs to Predict Neonatal Early Onset Sepsis. *PLOS ONE*, **16**, e0249548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249548>
- [26] Zhao, Y., Zhu, R. and Hu, X. (2024) Diagnostic Capacity of miRNAs in Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **37**, Article ID: 2345850.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2345850>
- [27] Wojno, E.D.T. and Hunter, C.A. (2012) New Directions in the Basic and Translational Biology of Interleukin-27. *Trends in Immunology*, **33**, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.11.003>
- [28] Mirlekar, B. and Pylayeva-Gupta, Y. (2021) IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. *Cancers*, **13**, Article 167. <https://doi.org/10.3390/cancers13020167>
- [29] Chen, Z., Wang, S., Erekosima, N., Li, Y., Hong, J., Qi, X., *et al.* (2013) IL-4 Confers Resistance to IL-27-Mediated Suppression on CD4⁺ T Cells by Impairing Signal Transducer and Activator of Transcription 1 Signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **132**, 912-921.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.035>
- [30] El-behi, M., Ciric, B., Yu, S., Zhang, G., Fitzgerald, D.C. and Rostami, A. (2009) Differential Effect of IL-27 on Developing versus Committed Th17 Cells. *The Journal of Immunology*, **183**, 4957-4967.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900735>
- [31] Neufert, C., Becker, C., Wirtz, S., Fantini, M.C., Weigmann, B., Galle, P.R., *et al.* (2007) IL-27 Controls the Development of Inducible Regulatory T Cells and Th17 Cells via Differential Effects on Stat1. *European Journal of Immunology*, **37**, 1809-1816. <https://doi.org/10.1002/eji.200636896>
- [32] Wang, Q. and Liu, J. (2016) Regulation and Immune Function of IL-27. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **941**, 191-211. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_9
- [33] Fahmy, E.M., Kamel, N.M., Abdelsadik, A., *et al.* (2020) Assessment of Interleukin-27 and Chemokine RANTES as Biomarkers for Early Onset Neonatal Sepsis. *Egyptian Journal of Immunology*, **27**, 9-18.
- [34] He, Y., Du, W.x., Jiang, H.y., Ai, Q., Feng, J., Liu, Z., *et al.* (2017) Multiplex Cytokine Profiling Identifies Interleukin-27 as a Novel Biomarker for Neonatal Early Onset Sepsis. *Shock*, **47**, 140-147.
<https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000753>