

3 项指标检测在细菌感染诊断中的价值探讨^{*}

陈金花¹, 林晓仁², 罗湘湘², 柯龙燕², 张澍澍² (1. 福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院检验科, 福州 350001; 2. 福建医科大学医学技术与工程学院检验系, 福州 350004)

【摘要】 目的 探讨炎性指标中性粒细胞表面 CD64、单核细胞 HLA-DR、降钙素原(PCT)检测在细菌感染的疾病诊断中的价值。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 3 月福建省立医院临床初步诊断为感染性疾病的住院患者 90 例, 按出院时回顾性分析, 将患者分为细菌感染组、非细菌感染组(包括真菌或支原体感染); 另选取同期健康体检者 30 例作为对照组。比较各组之间 CD64、HLA-DR、PCT、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)积分、白细胞计数(WBC)的检测结果。**结果** 细菌感染组 CD64、PCT、CRP 明显高于非细菌感染组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), NAP、WBC 明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), HLA-DR 明显低于非细菌感染组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 非细菌感染组 CD64、CRP、NAP 积分($P < 0.01$)与 WBC 计数($P < 0.05$)明显高于对照组, 而 PCT 及单核细胞 HLA-DR 与对照组相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。细菌感染组各炎性指标相关性分析表明: CD64 与 HLA-DR 呈负相关($r = -0.36, P < 0.01$); PCT 与 CRP 呈正相关($r = 0.43, P < 0.01$); HLA-DR 除与 CD64 呈负相关外, 还与 CRP、WBC 呈负相关($P < 0.01$)。按 PCT 水平对感染程度分级, 结果显示 PCT 各水平组的 HLA-DR 水平均明显低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$), 并呈现明显递减趋势; 除 0.05~0.5 ng/mL 组外, 其他 PCT 水平组的 CD64 水平均明显高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$), 并呈现明显的递增趋势。**结论** PCT、CD64、HLA-DR 是较好的细菌感染指标, 3 者联合检测对细菌感染的诊断、评估与监测有着重要的意义。

【关键词】 CD64; HLA-DR; 降钙素原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2325-03

Value of 3 indexes in diagnosis of bacterial infections^{*} CHEN Jin-hua¹, LIN Xiao-ren², LUO Xiang-xiang², KE Long-yang², ZHANG Shu-shu² (1. Fujian Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University/Department of Clinical Laboratory, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. Department of Inspection, College of Technique and Engineering, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350004, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of inflammatory indexes of neutrophil surface CD64, monocyte HLA-DR and procalcitonin(PCT) in the diagnosis of bacterial infectious diseases. **Methods** 90 inpatients with primarily diagnosed infectious diseases in the Fujian Provincial Hospital from October 2013 to March 2014 were randomly selected and detected CD64, HLA-DR, PCT, CRP, NAP integral and WBC count. According to the retrospective analysis at hospital discharge, the patients were divided into the bacterial infection group and non-bacterial infection (including fungal or mycoplasma infection) group; at the same period 30 individuals of healthy physical examination were selected as the control group. The detection results of inflammatory indexes were analyzed and compared among various groups. **Results** The CD64, PCT and CRP levels in the bacterial infection group were significantly higher than those in the non-bacterial infection group and the control group with statistical differences($P < 0.01$), the NAP integral and WBC counts were significantly higher than those in the control group with statistical differences($P < 0.01$), the HLA-DR expression was significantly lower than that in the control group and the non-bacterial infection group with statistical difference($P < 0.01$); the CD64 and CRP levels, NAP integral and WBC counts in the non-bacterial infection group were significantly higher than those in the control group($P < 0.01, P < 0.05$), while PCT and the monocyte HLA-DR had no statistical differences between the non-bacterial infection group and the control group($P > 0.05$). The correlation analysis indicated that CD64 was negatively correlated with HLA-DR ($r = -0.36, P < 0.01$); PCT and CRP was positively correlated ($r = 0.43, P < 0.01$), HLA-DR also was negatively correlated with CRP and WBC($P < 0.01$). The infection degree was graded according to the PCT level, the results showed that the HLA-DR level in various PCT levels groups was significantly lower than that in the control group($P < 0.05, P < 0.01$), moreover which showing the decline trend; except for the 0.05—0.5 ng/mL group, the CD64 level in the other PCT levels groups was significantly higher than that in the control group($P < 0.05, P < 0.01$), moreover which showing the ascending trend. **Conclusion** PCT, neutrophil CD64 and monocyte HLA-DR are better indicators of bac-

^{*} 基金项目: 福建省大学生创新性课题(2011257)。

作者简介: 陈金花, 女, 副主任技师, 本科, 主要从事血液检验方面的研究。

terial infection and their combined detection has an important significance for the diagnosis,evaluation and monitoring of bacterial infection.

【Key words】 CD64; HLA-DR; procalcitonin

传统的炎性指标有很多,主要包括 C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)、白细胞计数(WBC)。随着医学水平的发展,近 2 年出现了新的炎性指标如中性粒细胞 CD64、降钙素原(PCT)、单核细胞 HLA-DR 等。本文通过检测 CD64、HLA-DR、PCT、CRP、NAP 及 WBC 炎性因子水平,并进行联合分析,探讨 CD64、PCT、HLA-DR 在感染性疾病诊断与评估中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据感染性疾病的临床初步诊断,选取 2013 年 10 月至 2014 年 3 月福建省立医院收治的住院患者 90 例,其中男 57 例,女 33 例,年龄 12~68 岁。根据患者的临床症状、体征,并结合细菌培养、抗炎治疗的效果等指标,将患者分为细菌感染组 70 例,非细菌感染组(包括真菌或支原体感染)20 例。另选取同期健康体检者 30 例作为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 18~52 岁。2 组人群一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采用美国 BD 公司生产的 FACS Calibur 流式细胞仪进行定量检测 CD64、HLA-DR,抗体均为美国 BD 公司提供;采用意大利梅里埃公司生产的 MINIVIDAS 全自动荧光酶联免疫分析仪及配套试剂,通过酶联免疫荧光法检测 PCT;采

用德国西门子公司生产的 BN II 全自动蛋白分析仪及配套试剂,通过免疫散射比浊法检测 CRP;采用重氮盐偶氮偶联法手工染色,分类 100 个中性粒细胞,计算 NAP 积分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;相关性分析采用 Pearson 分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌感染组(A 组)、非细菌感染组(B 组)及对照组之间各炎性指标水平的比较 细菌感染组 CD64、PCT、CRP 明显高于非细菌感染组与对照组($P<0.01$),NAP、WBC 明显高于对照组($P<0.01$),HLA-DR 明显低于非细菌感染组与对照组($P<0.01$);非细菌感染组 CD64、CRP、NAP 积分($P<0.01$)与 WBC 计数($P<0.05$)明显高于对照组,差异均有统计学意义。而 PCT 及 HLA-DR 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 70 例细菌感染患者炎性指标相关性分析 CD64 与 HLA-DR 呈负相关($P<0.01$);PCT 与 CRP 呈正相关($P<0.01$);HLA-DR 除与 CD64 呈负相关外,还与 CRP、WBC 呈负相关($P<0.01$)。见表 2。

表 1 3 组各炎性指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD64(MESF)	HLA-DR(%)	PCT (ng/mL)	CRP(mg/L)	NAP(分)	WBC($\times 10^9/L$)
A	70	3 073.0 $\pm$ 3 332.0* Δ	79.0 $\pm$ 21.7** Δ	15.60 $\pm$ 37.30* Δ	113.2 $\pm$ 85.3** Δ	184.0 $\pm$ 66.0**	13.6 $\pm$ 8.1**
B	20	1 127.0 $\pm$ 591.0**	92.6 $\pm$ 4.9	0.07 $\pm$ 0.04	38.7 $\pm$ 24.3**	112.0 $\pm$ 71.7**	10.6 $\pm$ 15.9*
对照组	30	984.0 $\pm$ 230.0	94.4 $\pm$ 3.8	0.06 $\pm$ 0.02	6.2 $\pm$ 5.6	55.4 $\pm$ 15.9	6.2 $\pm$ 1.5

注:与对照组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$;与非细菌感染组比较, $\Delta P<0.01$ 。

表 2 细菌感染组各炎性指标之间的相关性分析(r)

指标	CD64	HLA-DR	PCT	CRP	NAP	WBC
CD64	—	-0.36**	0.12	0.092	-0.13	0.12
HLA-DR	-0.36**	—	-0.16	-0.36**	-0.06	-0.35**
PCT	0.12	-0.16	—	0.43**	0.11	0.005
CRP	0.092	-0.36**	0.43**	—	0.40**	0.14
NAP	-0.13	-0.06	0.11	0.40**	—	0.13
WBC	0.12	-0.35**	0.005	0.14	0.13	—

注:** $P<0.01$;—表示无数据。

2.3 PCT 各水平组之间 CD64、HLA-DR 水平比较 70 例感染性疾病患者 PCT 均大于 0.05 ng/mL,根据 PCT 水平将这些患者分组: $<0.05\sim 0.5$ ng/mL 组(轻度感染)、 $0.5\sim 2.0$ ng/mL 组(可能全身细菌感染)、 $2.0\sim 10.0$ ng/mL 组(脓毒血症)、 >10.0 ng/mL 组(严重脓毒血症)。对照组 PCT 均小于 0.05 ng/mL(无细菌感染)。各组之间 CD64、HLA-DR 水平比较,PCT 各水平组的 HLA-DR 水平均明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),并呈现明显递减趋势;除可能全身细菌感染组外,其他 PCT 水平组的 CD64 水平均明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),并呈现明显递增趋势。见表 3。

表 3 PCT 各水平组之间 CD64、HLA-DR 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD64(MESF)	HLA-DR(%)
>10.0 ng/mL 组	18	4 080.0 $\pm$ 2 967.0**	66.6 $\pm$ 28.9**
$<2.0\sim 10.0$ ng/mL 组	21	3 690.0 $\pm$ 4 486.0*	80.9 $\pm$ 16.1**
$<0.5\sim 2.0$ ng/mL 组	17	1 652.0 $\pm$ 861.0*	87.0 $\pm$ 14.0**
$<0.05\sim 0.5$ ng/mL 组	14	2 015.0 $\pm$ 2 635.0	85.7 $\pm$ 17.2*
对照组	30	1 114.0 $\pm$ 580.0	94.0 $\pm$ 3.0

注:与对照组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$ 。

3 讨论

细菌分离培养是诊断细菌感染的金标准,但因培养阳性率低且耗时长,不能达到早期诊断的目的,因此临床常以传统炎性指标 CRP、NAP 积分、WBC 计数等的变化并结合临床症状,对感染作出初步判断,进行经验性的抗生素治疗,但常导致过度治疗与一些不良反应的发生。鉴于这几项传统炎性指标在反映细菌感染上存在的敏感性和(或)特异性方面的不足,本研究检测近年来新出现的 CD64、PCT、HLA-DR,旨在为感染性疾病的诊断与评估寻找更有价值的炎性指标。

CD64 是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段受体 1,主要分布在巨噬细胞、单核细胞及树突状细胞表面,具有连接体液与细胞免疫

的桥梁作用,当机体发生感染时中性粒细胞表面的 CD64 表达可迅速增高,尤其在细菌感染者升高,具有较高的灵敏度和特异性^[1-4]。本研究结果显示,CD64 在细菌感染与非细菌感染时均升高,但细菌感染组的水平明显高于非细菌感染组($P<0.01$),且随着感染程度的加重,CD64 水平呈现明显递增趋势,严重脓毒血症组 CD64 水平达 $(4\ 080\pm2\ 967)$ ng/mL,与对照组相比较差异有统计学意义($P<0.01$)。以上结果提示 CD64 的表达缺乏特异性,但与细菌感染的严重程度密切相关,可作为对细菌感染程度评估与监测的 1 项良好指标,这与苏密龙等^[5]和 Icardi 等^[6]的报道一致。

PCT 是降钙素的前肽物,健康人体中主要由甲状旁腺细胞合成。本研究结果显示 PCT 在细菌感染时增高明显,在非细菌感染时则不增高,这与文献报道一致,说明 PCT 在反映细菌感染方面具有较高的敏感性和特异性^[7]。

HLA-DR 是单核细胞表面的重要抗原,是一种主要的Ⅱ级组织相容性抗原复合物,与感染时抗原在 T 细胞的表达和启动炎症瀑布反应有关。单核细胞下调或不表达 HLA-DR 都会抑制其抗原提呈的功能,且还会抑制其响应刺激分泌炎症因子功能。在成人创伤和手术患者明显减少,脓毒症时降低更为明显^[8]。HLA-DR 严重下调的患者可被认为是免疫麻痹,它可能会面临发生感染合并症的危险^[9]。本研究显示在细菌感染时 HLA-DR 明显下调,而非细菌感染则无明显改变,且二者间差异有统计学意义($P<0.01$),提示 HLA-DR 在反映细菌感染上具有良好的敏感性与特异性。进一步研究发现,HLA-DR 随着细菌感染程度的加重而下调明显,表明 HLA-DR 表达的下调还与临床细菌感染患者病情的发展相关联。相关性分析显示 HLA-DR 与 CD64 呈负相关($r=-0.36$, $P<0.01$),提示联合 HLA-DR 与 CD64 可能更有助于对细菌感染的评估与监测。

传统的炎症指标 CRP 作为一种急性时相反应蛋白,在炎症反应或者急性组织损伤时合成增加;本研究显示 CRP 与 PCT 呈正相关($r=0.43$, $P<0.01$),与陆青等^[10]的报道一致。另 2 项炎症指标 NAP 积分与 WBC 计数在细菌感染时缺乏特异性,且与 PCT 及 CD64 无相关性。

综上所述,PCT、CD64、HLA-DR 是较好的细菌感染指标,三者联合检测,对细菌感染的诊断、评估与监测有着重要的意义。

参考文献

[1] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for

(上接第 2324 页)

- 疗进展[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(9):711-713.
- [8] 才智勇,王素霞,章友康,等. 14 例 Fabry 病肾损害的临床、病理及基因突变特点的分析[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(12):909-915.
- [9] 鲁明,樊东升. Fabry 病与卒中[J]. 中国卒中杂志,2012,7(2):115-119.
- [10] Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, et al. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers[J]. Clin Chim Acta, 2005, 353(1/2): 201-203.

- infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(8):903-916.
- [2] Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, et al. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12):3914-3919.
- [3] Bhandari V, Wang C, Rinder C, et al. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker[J]. Pediatrics, 2008, 121(1):129-134.
- [4] Groselj-Grenc M, Ihan A, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 and CD163 expression in critically ill neonates and children with sepsis: comparison of fluorescence intensities and calculated indexes[J]. Mediators Inflamm, 2008, 2008(1):2026-2046.
- [5] 苏密龙,苏智军. 流式细胞术监测单核细胞、中性粒细胞 CD64 临床价值研究[J]. 中国免疫学杂志,2013,29(2):1072-1076.
- [6] Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, et al. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12):3914-3919.
- [7] Marchini G, Berggren V, Djilaik M, et al. The birth process initiates all acute phase reaction in the fetus 2 newborn infant[J]. Acta Paediatr, 2000, 89(9):1082-1086.
- [8] Menestrian N, Martini A, Milan A, et al. HLA-DR expression on monocytes and the T-cell subset in septic patients[J]. Critical Care, 2005, 9(S1):150.
- [9] Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection[J]. Crit Care, 2010, 14(3):R96.
- [10] 陆青,杨海敏. 全血 CRP 及其试剂的评估[J]. 上海医学检验杂志,1999,14(5):2-5.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-04-16)

- [11] Paschke E, Fauler G, Winkler H, et al. Urinary total globotriaosylceramide and isoforms to identify women with Fabry disease: a diagnostic test study[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(5):673-681.
- [12] Kistler AD, Siwy J, Breunig F, et al. A distinct urinary biomarker pattern characteristic of female Fabry patients that mirrors response to enzyme replacement therapy[J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20534.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-04-20)