

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.009

降钙素原、CD64%、中性粒细胞/淋巴细胞比值、C 反应蛋白在监测早期细菌血流感染中的临床意义^{*}

蒋 迪,江文杰,马铁梁,陆俊杰[△]

江苏大学附属宜兴医院检验科,江苏宜兴 214200

摘 要:目的 探讨降钙素原(PCT)、CD64 阳性细胞百分比(CD64%)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白(CRP)水平对早期血流感染(BSI)的预测价值。**方法** 回顾性分析 BSI 125 例,其中血培养阳性的 BSI 患者 100 例,血培养阴性患者 25 例,在血培养的同时抽取外周血检测血常规和 PCT、CD64%、CRP 水平。比较 BSI 患者血培养阳性及阴性组间上述炎症血清标志物的差异,并分析其对 BSI 的预测作用。**结果** BSI 患者 PCT、CD64%、CRP、NLR 及 WBC 水平均超过正常临界值,除 NLR 及 WBC 外,PCT、CD64%、CRP 在血培养阳性组及血培养阴性组患者间水平相当,差异无统计学意义($P>0.05$)。PCT 诊断效能最高,曲线下面积(AUC)达到 0.92,灵敏度 90.00%,特异度 100.00%。同时 PCT 对革兰阳性(G^+)菌株及革兰阴性(G^-)菌株均有较好的诊断灵敏度。 G^- 菌中 PCT 水平高于 G^+ 菌,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PCT、CD64%、CRP、NLR 均有助于诊断早期 BSI,其中 PCT 诊断效能最高,适用于早期 BSI 筛查。

关键词:C 反应蛋白; CD64; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 降钙素原; 血流感染

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)18-2623-04

Clinical significance of procalcitonin, CD64%, neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein in monitoring early bacterial bloodstream infection^{*}

JIANG Di, JIANG Wenjie, MA Tieliang, LU Junjie[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Yixing, Jiangsu 214200, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of procalcitonin (PCT), CD64 positive cells percentage (CD64%), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and CRP in early blood stream infection (BSI). **Methods** One hundred and twenty-five cases of bloodstream infection were retrospectively analyzed, including 100 cases of blood culture positive and 25 cases of blood culture negative. The blood culture was conducted, meanwhile peripheral blood was collected to detect blood routine and PCT, CD64%, CRP levels. The differences in above inflammatory serum markers were compared between the blood culture negative group and positive group, and their predictive effect on BSI was analyzed. **Results** The PCT, CD64%, CRP, NLR and WBC levels in the patients with BSI exceeded the normal threshold values. Except NLR and WBC, the levels of PCT, CD64% and CRP were equal in the blood culture positive group and the blood culture negative group, and the difference was not statistically significant ($P<0.05$). PCT had the highest diagnostic efficiency, the area under the ROC curve (AUC) reached 0.92, the sensitivity was 90.00%, and specificity was 100.00%. At the same time, PCT had good diagnostic sensitivity in Gram-positive (G^+) strains and Gram-negative (G^-) strains. The PCT level in the G^- group was higher than that in the G^+ group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** PCT, CD64%, CRP and NLR are helpful in diagnosing early BSI, in which PCT is the highest in diagnostic efficiency and suitable for early BSI screening.

Key words: C-reactive protein; CD64; neutrophil/lymphocyte ratio; procalcitonin; bloodstream infection

血流感染(BSI)是一种全身性感染,伴有起病急、病死率高的特点,因此 BSI 的早期诊断显得尤为重要^[1]。目前认为,血培养是诊断 BSI 的“金标准”,但血培养的培养周期长,阳性结果菌种鉴定及药敏试验

往往最少需要 16 h 才能获得,并存在灵敏度及阳性率低的缺点,容易造成临床上误诊,无法满足对早期 BSI 快速诊断、及时用药治疗的需求。因此,寻找灵敏度及特异度均高的血清学指标在早期 BSI 诊断中具有

^{*} 基金项目:江苏省科教强卫工程项目(QNRC2016209)。

作者简介:蒋迪,男,主管技师,主要从事临床微生物鉴定、药敏与感染方向的研究。[△] 通信作者,E-mail:staff806@yxph.com。

重要的临床意义^[2]。传统的血清炎症指标包括白细胞(WBC)、中性粒细胞(Neu)、红细胞沉降率(ESR),有文献报道他们对 BSI 的诊断灵敏度及特异度均不理想^[3]。本项研究采用回顾性分析方法,评价了降钙素原(PCT)、CD64 阳性细胞百分比(CD64%)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白(CRP)在早期 BSI 中的诊断效能并与传统炎症指标 WBC 进行对比分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 6 月本院收治的早期 BSI 患者 125 例,排除对炎症因子有影响的慢性疾病,包括糖尿病、恶性肿瘤、慢性肝肾疾病等,同时排除病毒性及寄生虫性 BSI 患者。根据患者血培养结果分为血培养阳性组和血培养阴性组。同时选取健康体检组 100 例设为对照组,平均年龄(48.25±8.56)岁。

1.2 诊断标准 参照 2014 年美国 CDC/NHSN 特殊类型感染监测^[4]及我国医院感染诊断标准^[5],定义为:发热(>38℃)、寒战或低血压;血培养获得 1 次以上为公认的路原菌。

1.3 仪器与方法 患者入院后采血用于 PCT 等指标检测及细菌血培养。血培养采用双侧双瓶收集法,每侧一瓶施需氧培养,一瓶施厌氧培养,采用 BACTE9050 全自动血培养仪(美国 BD 公司)进行血培养。PCT、CRP 采用全自动电化学发光分析仪进行检测(罗氏公司)。临界值:PCT≥0.5 ng/mL 为阳性^[6];CRP≥10 mg/L 为阳性^[7]。WBC、Neu 及淋巴

细胞(Lyn)采用全自动五分类血液分析仪(日本 Sys-mex 公司)检测,NLR=Neu/Lyn,以 NLR 超过 7.5 定义为阳性^[8]。CD64%应用流式细胞仪术(Canton II plus)检测,CD64%超过 3.15%定义为阳性^[9]。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,所有连续变量均通过正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析 PCT 和 NLR 的相关性。对各指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)与标准误,对不同测定指标进行诊断效能比较分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对比血清学炎症标志物水平与血培养结果 125 例早期 BSI 患者经血培养结果显示,血培养阳性组 100 例,平均年龄(45.23±10.24)岁;血培养阴性组 25 例,平均年龄(48.96±11.24)岁。血清炎症标志物检测结果显示:在血培养阳性组及血培养阴性组中,所有炎症标志物水平均超过正常临界值。血培养阴性组中 NLR 及 WBC 水平低于血培养阳性组,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。见表 1。

2.2 PCT、CD64%、NLR、CRP、WBC 在早期 BSI 中的诊断效能评估 5 种血清学标志物中,PCT 诊断效能最高,AUC 达到 0.92,特异度达到 100.00%,临界诊断值为 1.00 ng/mL。NLR 诊断效能次之;WBC 诊断效能最差,其 AUC 为 0.73,且灵敏度、特异度均弱于其他标志物。见表 2。

表 1 血培养阳性患者组、血培养阴性患者组中 PCT、CD64%、CRP、NLR 及 WBC 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CD64%	CRP(mg/L)	NLR	WBC(×10 ⁹ /L)
血培养阳性组	100	4.86±1.22	9.52±1.12	52.23±9.26	14.23±3.85	12.58±3.23
血培养阴性组	25	4.79±1.35	8.97±1.05	51.34±9.83	6.25±2.02*	9.12±1.78*

注:与血培养阳性组比较,**P*<0.01。

表 2 PCT、CD64%、CRP、NLR 及 WBC 在 BSI 中的诊断效能分析

项目	最佳截断值	标准误	AUC(95%CI)	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
PCT	1.00 ng/mL	0.03	0.92(0.90~1.00)	<0.01	90.00	100.00
CD64%	4.40%	0.05	0.84(0.74~0.95)	<0.01	86.70	76.70
CRP	6.68 mg/L	0.05	0.82(0.75~0.95)	<0.01	93.30	70.00
NLR	12.15	0.04	0.90(0.82~0.99)	<0.01	80.00	96.00
WBC	8.82×10 ⁹ /L	0.06	0.73(0.62~0.85)	<0.01	73.30	76.70

2.3 血培养阳性患者病原菌分布及 PCT 检测值 对 100 例血培养阳性标本革兰染色及菌株鉴定的结果进行分析,革兰阴性(G⁻)菌 70 例,占总数的 70%,其中大肠埃希细菌 32 例,所占比例最大,铜绿假单胞菌 18 例次之,还有肺炎克雷伯菌 9 例、阴沟肠杆菌 4 例、产气肠杆菌 4 例及其他菌种 3 例。革兰阳性(G⁺)

菌 30 例,其中金黄色葡萄球菌 19 例,所占比例最高。G⁻菌中 PCT 水平高于 G⁺菌,差异有统计学意义(*P*<0.05)。除去表皮葡萄球菌(由于标本过少),PCT 阳性率为 50.00%,对其余不同菌种所致的 BSI,均表现为较高的阳性率。此外,所有菌种 PCT 与 NLR 的 *r* 值均高于 0.6,且 G⁻菌的 PCT 与 NLR 的

r 值均高于 0.7。见表 3。

表 3 细菌 BSI 致病菌分布及 PCT 水平

病原菌	株数	比例(%)	PCT 水平($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	PCT 阳性率(%)	NLR	r
G ⁻ 菌	70		5.12±0.59	88.60	14.63±2.17	
大肠埃希细菌	32	45.8	5.02±0.68	90.70	14.44±2.04	0.92
铜绿假单胞菌	18	25.7	4.99±0.59	88.90	13.31±1.98	0.88
肺炎克雷伯菌	9	12.9	5.21±0.82	88.90	11.35±2.45	0.87
阴沟肠杆菌	4	5.7	4.89±0.94	100.00	15.68±1.87	0.95
产气肠杆菌	4	5.7	5.36±1.14	75.00	13.34±2.32	0.80
其他	3	4.3	4.81±0.82	66.67	12.15±2.15	0.71
G ⁺ 菌	30		4.52±0.57 [*]	83.40	13.32±1.93	
金黄色葡萄球菌	19	63.3	4.82±0.66	84.30	13.48±1.23	0.83
轻型链球菌	5	16.7	4.47±0.51	80.00	11.36±2.12	0.75
表皮葡萄球菌	2	6.7	3.89±0.78	50.00	12.33±1.77	0.61
肺炎链球菌	2	6.7	4.29±0.82	100.00	15.68±2.23	0.91
尿肠球菌	2	6.7	4.48±0.71	100.00	14.17±2.08	0.89
其他	0	0.0	—	—	—	—

注:r 为 PCT 与 NLR 的相关系数;与 G⁻ 菌比较, ^{*} P<0.05;—表示无数据。

3 讨 论

临床上由于抗菌药物的升级、免疫抑制剂及激素的使用,一方面延长了感染患者、放化疗肿瘤患者、器官移植患者的生存周期,同时也大大增加了 BSI 的发生风险。近年来,全球流行病学研究报道显示,BSI 的发病率呈上升趋势达到 0.8%^[10-11]。临床中以血培养阳性结果为 BSI 诊断的金标准,然而血培养细菌生长需要的时间长,且存在阳性率低、污染比例高及易受外界因素影响的局限性。当患者血培养呈阳性时,往往已处于严重的感染阶段,大大增加了后期抗感染治疗的难度。若能在感染早期明确诊断并采取有效的治疗措施,可极大程度地避免败血症或脓毒症的发生,大大提高患者的生存率。因此,积极寻找 BSI 的血清学特异、敏感的标志物,对疾病的早期确诊具有重要的临床意义。

传统的血清感染指标包括 WBC、Neu、ESR。在患者处于全身及中毒感染时,上述指标上升明显,而早期 BSI 时,仅有轻微升高或无升高^[7]。近年来,PCT、CD64%、NLR 及 CRP 等指标相继被报道运用于早期 BSI 诊断,而上述指标由于自身的生物学功能及特点,在早期 BSI 中的诊断效率各不相同,特异度及灵敏度当属 PCT 最高。PCT 为无激素活性的降钙素前肽物质,主要由甲状腺旁滤泡合成,在健康人群的外周血中水平极低,<0.1 ng/mL。当机体出现寄生虫、细菌、真菌感染时 PCT 水平明显升高,且半衰期短,约为 20~24 h,稳定性高,易于检测^[3]。当机体处于局部感染时,即可检测到外周血中 PCT 的持续表达,为早期诊断 BSI 的理想指标。本研究中,PCT 早期诊断 BSI 的灵敏度达 90.00%,特异度高达 100.00%,明显优于其余标志物。此外 PCT 受细胞因子及内毒素等因素的调控,对于 G⁻ 菌及 G⁺ 菌感染所致的 BSI,PCT 表达存在差异,在 G⁻ 菌中升高更明

显。除去对感染菌种的提示作用外,PCT 也是感染转归的独立影响因素,PCT 水平与机体内感染程度呈正性相关^[12]。

CRP 是重要的急性时相反应蛋白,在机体发生感染时由细胞因子刺激肝细胞合成产生,6 h 开始分泌,50 h 后达到峰值,在感染早期即可检测到 CRP 表达升高。虽然 CRP 在预测感染时具有高度灵敏度及早期时效性,但其表达易受其他细胞因子调控,轻微的炎症即可导致 CRP 水平上升,在早期 BSI 诊断中的特异性并不理想^[13]。CD64 分子存在于单核细胞及少量中性粒细胞表面,是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 段受体之一,主要结合抗原抗体形成免疫复合物,在机体发生感染时中性粒细胞表面 CD64 被激活,表达水平上升,表达水平与感染转归相关,对于粒细胞相对较少的患者,诊断灵敏度欠佳^[9]。

近年来研究发现,NLR 对早期 BSI 的诊断也具有一定的参考价值,细菌感染后 Lyn 下降的同时伴有 Neu 的增多,体内释放趋化因子和细胞因子,刺激趋化作用及骨髓产生和释放大量 Neu,导致局部和全身 Neu 升高^[6]。相较于单纯的 WBC 及 Neu,NLR 的结果更加敏感,与 CD64 相似的是其结果易受 Neu 数量的影响,与 CD64 不同的是,由于有淋巴细胞的矫正,对 BSI 的诊断效能更高,AUC 达到 0.90,灵敏度及特异度都仅次于 PCT。Pearson 相关分析表明 NLR 与 PCT 两者存在高度的相关性,且针对 G⁻ 菌的相关性更高。

综上所述,PCT 对于早期 BSI 的诊断灵敏度及特异性最高,并对鉴别感染菌种有一定的参考价值。CD64%、NLR 及 CRP 的诊断灵敏度也优于血培养法,血清学标志物检测方法简便、快速、易于操作,对早期 BSI 的诊断有重要的提示作用。

(下转第 2629 页)

出生后早期 PCT 有生理性升高。本研究中 ROC 曲线显示 PCT 的曲线下面积仅为 0.610,说明其单独诊断时的价值有限,且在截断值为 2.18 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度为 74.0%,特异度为 48.0%,均较差。而本研究表明,各指标联合检测时其曲线下面积、灵敏度、特异度及正确率均高于单项指标,三者联合时曲线下面积最大,为 0.928,提示诊断价值最高,其次是 SAA+IL-6 的曲线下面积为 0.925,说明三者联合检测对新生儿宫内感染早期的诊断价值最大。

综上所述,在新生儿宫内感染性肺炎早期,血清 SAA、IL-6、PCT 均明显增高,随着感染逐渐被控制,三者的水平逐渐下降至正常。单独诊断时以 SAA 的诊断价值最大、PCT 诊断价值最小;联合检测的诊断价值优于单项指标,三者联合的诊断价值最大,三者联合检测对早期发现新生儿宫内感染性肺炎及判断患儿预后有着重要意义。

参考文献

[1] GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1725-1774.

[2] 李俊乔,周启立,刘利蕊,等. C-反应蛋白、白细胞介素-6 及降钙素原在新生儿早发型败血症中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2746-2748.

[3] 王俊平,刘颖,余东玲,等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白联合血清淀粉样蛋白 A 诊断重症新生儿坏死性小肠结肠炎

用价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(11): 838-841.

[4] 石祖亮,胡洪波,杨林,等. 超敏 C-反应蛋白与降钙素原和血清淀粉酶样蛋白 A 检测对新生儿早期感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1896-1899.

[5] 肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 40.

[6] 李福刚,雷蕾,石晓强,等. 血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平检测在临床实验诊断及健康监测中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 1-5.

[7] 沈伟虹,岳朝艳,孙振东,等. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测在新生儿细菌感染诊断中的应用[J]. 检验医学杂志, 2016, 31(3): 173-175.

[8] 王莹,王晓琴,陈正岗,等. 降钙素原、白细胞介素-6 及 D-二聚体动态检测对儿童脓毒症早期诊断的临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(11): 100-102.

[9] DANDONA P, NIX D, WILSON M F, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 79(6): 1605-1608.

[10] 孟云霞,王小智,康福新,等. 重症感染患者的降钙素原与 D-二聚体及病原体分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16): 2414-2417.

[11] 方晓红,白云辉,张世德,等. 降钙素原及超敏 C 反应蛋白检测对新生儿感染的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(8): 1346-1348.

[12] 严海忠,王伟佳,慕月晶,等. 血液及尿液中降钙素原(PCT)检测在泌尿系统感染定位中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4): 116-118.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-07-15)

(上接第 2625 页)

参考文献

[1] 李雪迎. 诊断能力评价的统计学方法: 准确度与约登指数[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2011, 19(4): 213.

[2] 查翔远,胡叶红,胡大霞,等. 社区获得性血流感染流行病学特征和耐药分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 535-541.

[3] 杜利国,杨志清,许喜喜. 外周血不同感染性指标在血流细菌感染早期诊断价值的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(3): 194-198.

[4] HEBDEN J N, ANTILA A, ALLEN-BRIDSON K, et al. Healthcare-associated infections studies project: an American Journal of Infection Control and National Healthcare Safety Network data quality collaboration-LabID Clostridium Difficile event 2013[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(10): 916-917.

[5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(7): 460-465.

[6] 吴琼,李丽娟,刘国梁,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合降钙素原检测在血流感染诊断中的价值[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 898-901.

[7] 柳颖,林慧铭. 血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白、白细胞计

数在细菌性感染疾病中的诊断价值比较[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 2016-2017.

[8] 霍美雯,何平杰. 中性粒细胞百分比联合降钙素原对血流感染的早期预测价值[J]. 现代实用医学, 2017, 29(12): 1656-1657.

[9] 林志鹏,苏密龙,苏智军,等. 中性粒细胞表面 CD64 联合降钙素原检测在细菌性血流感染中的应用[J]. 中国临床实用医学, 2017, 8(5): 52-54.

[10] 张丽丽,刘梅,陈明. 血流感染研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(4): 589-592.

[11] LWUAFOR A A, OGUNSOLA F T, OLADELE R O, et al. Incidence, clinical outcome and risk factors of intensive care unit infections in the lagos university teaching hospital (LUTH), lagos, nigeria[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165242.

[12] 蒋全,李杨亮,程华明. 血清降钙素原与血流感染的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(8): 1120-1121.

[13] 罗雪平,袁南贵. 降钙素原、C 反应蛋白、白细胞计数和中性粒细胞百分比在血流感染中的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2017, 15(29): 135-136.

(收稿日期:2020-01-13 修回日期:2020-07-09)