

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.007

外周血中性粒细胞 CD64 指数与尿肝素结合蛋白在儿童尿路感染早期诊断中的价值^{*}

胡森安,艾红红,叶雪莲,梁惠霞,李 丹

广东医科大学附属高明医院检验科,广东佛山 528500

摘 要:目的 探讨外周血中性粒细胞 CD64 指数(CD64I)与尿肝素结合蛋白(U-HBP)在儿童尿路感染(UTI)早期诊断中的价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月于该院儿科门诊以疑似 UTI 就诊的患儿 200 例作为研究对象,依据回顾性分析结果分为 UTI 组、疑似 UTI 组和非 UTI 组;同期选取该院儿童保健中心的体检健康儿童 50 例作为对照组,所有研究对象在当日采集无菌中段尿液行尿干化学和尿沉渣检查尿亚硝酸盐(U-NIT)、尿沉渣白细胞计数、尿白细胞脂酶、菌落计数和 U-HBP 检测,采集外周静脉血检测 CD64I,并对 CD64I 和 U-HBP 与 UTI 传统检测指标之间的相关性进行分析。结果 UTI 组与疑似 UTI 组、UTI 组与非 UTI 组、UTI 组与对照组 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD64I 与 U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0.902、0.679、0.562、0.796、0.803, $P<0.05$);U-HBP 与 U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0.701、0.603、0.878、0.825, $P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析发现 CD64I 和 U-HBP 判断儿童 UTI 诊断效率高于 UTI 传统检测指标(U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数)。结论 CD64I 和 U-HBP 可作为儿童 UTI 早期诊断指标。

关键词:中性粒细胞 CD64 指数; 尿肝素结合蛋白; 尿路感染

中图法分类号:R691.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1688-04

Value of peripheral blood neutrophil CD64 index and urine heparin-binding protein in early diagnosis of urinary tract infections in children^{*}

HU Sen'an, AI Honghong, YE Xuelian, LIANG Huixia, LI Dan

Department of Clinical Laboratory, Gaoming Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Foshan, Guangdong 528500, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of peripheral blood neutrophil CD64 index (CD64I) and urine heparin-binding protein (U-HBP) in the early diagnosis of urinary tract infections (UTI) in children. **Methods** A total of 200 children treated with suspected UTI in the pediatric outpatient department of a hospital from January 2019 to June 2020 were selected as the research subjects. According to the retrospective analysis results, they were divided into UTI group, suspected UTI group and non-UTI group. During the same period, 50 healthy children in the children's health care center of a hospital were selected as the control group. All subjects were collected on the same day for urinary dry chemistry and urinary sediment examination of urinary nitrite (U-NIT), urine sediment white blood cell count, urine leucocyte lipase, colony count and U-HBP. Peripheral venous blood was collected for CD64I, and the correlation between CD64I and U-HBP and UTI was analyzed. **Results** There were significant differences in CD64I, U-HBP, U-NIT, urine leucocyte lipase, urine sediment white blood cell count and colony count between UTI group and suspected UTI group, UTI group and non-UTI group, and UTI group and control group ($P<0.05$). CD64I was positively correlated with U-HBP, U-NIT, urine leucocyte lipase, urine sediment leucocyte count and colony count (r were 0.902, 0.679, 0.562, 0.796, 0.803, $P<0.05$, respectively). U-HBP, U-NIT, urine leucocyte lipase, urine leucocyte count and colony count were all positively correlated (r were 0.701, 0.603, 0.878, 0.825, $P<0.05$, respectively). Re-

* 基金项目:广东省佛山市科技局科研立项课题(2018AB000324)。

作者简介:胡森安,男,副主任技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:胡森安,艾红红,叶雪莲,等.外周血中性粒细胞 CD64 指数与尿肝素结合蛋白在儿童尿路感染早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1688-1691.

ceiver operating characteristic curve analysis showed that CD64I and U-HBP were more efficient than traditional UTI indicators (U-NIT, urine leukocyte lipase, urine sediment white blood cell count) in diagnosing UTI in children. **Conclusion** CD64I and U-HBP can be used as early diagnostic indexes of UTI in children.

Key words: neutrophil CD64 index; urine heparin-binding protein; urinary tract infections

尿路感染(UTI)是指病原体在尿路及尿液中繁殖并侵犯泌尿系统黏膜或组织而引起的炎症^[1-2]。目前医院检验科提供的快速诊断 UTI 检测指标主要有尿亚硝酸盐(U-NIT)、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数等。但这些 UTI 传统检测指标对 UTI 诊断的特异度和灵敏度均不够理想^[3]。肝素结合蛋白(HBP)主要储存在中性粒细胞的嗜苯胺蓝颗粒中,当中性粒细胞被激活时,HBP 迅速释放入血^[4],进而经过肾脏过滤系统入尿形成尿肝素结合蛋白(U-HBP)。外周血中性粒细胞 CD64 指数(简称 CD64I)主要表达在淋巴细胞和单核细胞表面,近年来有研究发现,CD64I 可作为诊断细菌感染性疾病的可靠指标^[5-6]。本研究旨在探讨 CD64I 和 U-HBP 在儿童 UTI 中的早期诊断价值,并与 UTI 传统检测指标进行比较,评估其对儿童 UTI 的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月于本院儿科门诊以疑似 UTI 就诊的患儿 200 例作为研究对象,年龄 1~14 岁,其中男 120 例、女 80 例,所有纳入研究患儿参照文献[7]的标准,并根据后续诊断包括临床症状、尿液定量细菌培养、影像学检查及治疗后的随访等回顾性分析结果分为 UTI 组、疑似 UTI 组和非 UTI 组。其中 UTI 组 118 例,男 79 例、女 39 例,平均年龄为 (6.5 ± 3.3) 岁;疑似 UTI 组 57 例,男 37 例、女 20 例,平均年龄为 (6.8 ± 3.5) 岁;非 UTI 组 25 例,男 16 例、女 9 例,平均年龄为 (6.2 ± 3.1) 岁。同期选取本院儿童保健中心的体检健康儿童 50 例作为对照组,对照组中男 33 例、女 17 例,平均年龄为 (6.6 ± 3.2) 岁。各组在年龄、性别方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究得到所有参与该研究的儿童监护人知情同意,并经医院伦理委员会审批同意实施。

1.2 纳入标准 UTI 组纳入标准:(1)就诊时有 UTI 临床症状;(2)后续的尿液细菌培养找出了致病菌,该致病菌是泌尿系统主要致病菌且菌落计数 $\geq 10^4$ CFU/mL,如果该致病菌为非泌尿系统主要致病菌则菌落计数必须 $\geq 10^5$ CFU/mL。疑似 UTI 组纳入标准:(1)就诊时有 UTI 临床症状,临床医生怀疑为 UTI;(2)患儿尿液定量细菌培养结果未发现细菌生长,但是尿干化学检查时 U-NIT 阳性或尿沉渣白细胞计数 > 39 个/微升。非 UTI 组纳入标准:就诊时仅有临床症状,而尿液定量细菌培养结果为发现细菌生

长,U-NIT 及尿沉渣白细胞计数 < 5 个/微升。

1.3 排除标准 (1)患儿监护人不同意参加本研究;(2)尿液电导率 < 3 mS/cm 的尿液样本;(3)在入选前 14 d 内曾接受过抗菌药物治疗;(4)合并有其他基础疾病。

1.4 方法

1.4.1 尿液样本采集及检测 所有研究对象自行或在父母的帮助下当日采集 3 份无菌中段尿液样本,第 1 份装在 10 mL 尿液沉渣专用塑料管(浙江拱东医疗科技有限公司提供),行尿液干化学与尿沉渣检查;第 2 份装在本院检验科微生物室专用无菌杯中,行尿液细菌定量培养检查;第 3 份装在干燥管中,立即 $800 \times g$ 离心 10 min,取上清液冻存于 -80 °C 冰箱,集中一起做 U-HBP 检查,避免反复冻融影响结果准确性。尿液干化学与尿沉渣检查:采用爱科来 AX-4030 与 SYSMEX 的 UF-1000i 尿液流失分析组合检测 U-NIT、尿沉渣白细胞计数和尿白细胞脂酶;尿液定量培养菌落计数与鉴定:用定量接种环取尿液样本 $1 \mu\text{L}$,接种于血平板、麦康凯平板上,经过 37 °C, $18 \sim 24$ h 需氧培养,定量培养菌落计数及用 Vetek2 Compact 全自动细菌鉴定仪进行鉴定,无细菌生长的样本需继续培养 24 h 后观察。将冷冻在 -80 °C 冰箱中的尿液上清液解冻平衡至室温,再 $800 \times g$ 离心 10 min,取上清液待测,采用双位点夹心酶联免疫吸附试验检测 U-HBP,试剂采购自杭州中翰盛泰生物技术股份有限公司。

1.4.2 CD64I 检测 当日经专业护士用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集各组研究对象的静脉外周血 3 mL, $2\,000$ r/min 离心 15 min 后分离血浆,采用美国 Beckman-Coulter 公司生产的 FC500 流式细胞仪多参数分析淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞表达 CD64 的平均荧光强度(MFI), $\text{CD64I} = (\text{中性粒细胞 CD64MFI} / \text{淋巴细胞 CD64MFI}) / (\text{中性粒细胞 CD64MFI} / \text{单核细胞 CD64MFI})$ 。所有检测项目的检测过程均运用高、低水平双质控品监控,确保检验结果准确性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,经过正态性检验,呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较行 t 检验;呈非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以构成比表示,组间两两比较采用 χ^2 检验。用 Spearman 相关分析 CD64I 和 U-

HBP 和 UTI 传统检测指标之间的相关性;各指标的灵敏度和特异度采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)来计算。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数比较

UTI 组与疑似 UTI

组、UTI 组与非 UTI 组、UTI 组与对照组 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);疑似 UTI 组与非 UTI 组 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数比较

组别	<i>n</i>	CD64I ($\bar{x}\pm s$)	U-HBP [$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	U-NIT [$n(\%)$]	尿白细胞 脂酶	尿沉渣白细胞计数 [$M(P_{25},P_{75})$,个/微升]	菌落计数 [$M(P_{25},P_{75})$,CFU/mL]
UTI 组	118	3.32±1.03	413.75(51.24,643.41)	97(82.20)	3+(2+~4+)	978(298.2 765)	10 ⁶ (10 ⁵ ,10 ⁷)
疑似 UTI 组	57	1.94±0.84	121.35(35.64,204.65)	6(10.53)	2+(1+~3+)	236(45,368)	0(0,0)
非 UTI 组	25	0.83±0.08	13.65(7.13,18.69)	0(0.00)	0.5+(0~2+)	13(3,132)	0(0,0)
对照组	50	0.82±0.08	6.85(3.14,11.62)	0(0~0)	0(0~0)	0(0,0)	0(0,0)
P_1		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P_2		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P_3		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05
P_4		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: P_1 为 UTI 组与疑似 UTI 组比较; P_2 为 UTI 组与非 UTI 组比较; P_3 为疑似 UTI 组与非 UTI 组比较; P_4 为 UTI 组与对照组比较。尿白细胞酯酶检测为半定量分析,区间为 0~4+,0 代表阴性结果。

2.2 CD64I 与 U-HBP 和各参数之间的相关性分析 CD64I 与 U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0.902、0.679、0.562、0.796、0.803, $P<0.05$);U-HBP 与 U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0.701、0.603、0.878、0.825, $P<0.05$)。

2.3 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数对儿童 UTI 的诊断效率分析

ROC 曲线

分析发现,CD64I 与 U-HBP 判断儿童 UTI 的诊断效率高于 UTI 传统检测指标(U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数)。当 CD64I 联合 U-HBP 检查诊断儿童 UTI 时,诊断效率最高,AUC 高达 0.987。当 CD64I>1.58 时,阳性预测值和阴性预测值分别为 87.8%和 90.5%,当 U-HBP>108.65 ng/mL 时,阳性预测值和阴性预测值分别为 88.5%和 91.4%。见表 2。

表 2 CD64I、U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数对儿童 UTI 的诊断效率分析

项目	AUC	cut-off 值	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	特异度(%)	灵敏度(%)
CD64I	0.913	1.58	87.8	90.5	91.4	88.7
U-HBP	0.948	108.65 ng/mL	88.5	91.4	89.2	89.8
U-NIT	0.672	+	93.4	62.1	96.8	36.2
尿白细胞脂酶	0.835	1+	79.2	78.7	81.2	76.4
尿沉渣白细胞计数	0.869	187.50 个/微升	81.8	83.4	82.9	82.5
CD64I+U-HBP	0.987	—	89.4	92.1	87.6	91.5

注:—表示无数据。

3 讨 论

UTI 是儿童最常见的细菌感染疾病之一,临床症状多为尿频、尿急和排尿困难等^[8-9]。而临床治疗 UTI 的关键在于早期诊断,延误诊断不仅面临治疗失败的风险,甚至会导致诸多肾脏损害如肾脏瘢痕形成

等出现。儿童不仅自我感知能力不足,无法准确地告知病情,且对影像学如 B 超、肾脏 CT 造影等检查依从性差,菌落计数作为 UTI 诊断的“金标准”又存在报告滞后和容易受外界污染等不利因素的影响。所以目前临床急需找到敏感且可靠的能够早期诊断及

定位诊断 UTI 的检验指标。

CD64 是一种相对分子质量为 72 000 的跨膜糖蛋白,能识别并高度亲和 IgG 单体,使得体液免疫和细胞免疫能相互协调,发挥作用。正常情况下 CD64 在外周血中性粒细胞表面表达水平较低^[10-11]。中性粒细胞 CD64I 检测也逐渐在细菌感染的诊断和治疗中应用。且 CD64 不受肝脏影响,与降钙素原和 C 反应蛋白相比干扰因素较少^[12]。本研究结果显示,CD64I 与 U-HBP、U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0. 902、0. 679、0. 562、0. 796、0. 803, $P < 0. 05$)。当 $CD64I > 1. 58$ 时,阳性预测值和阴性预测值分别为 87. 8% 和 90. 5%,明显强于 UTI 传统检测指标,提示 CD64I 针对 UTI 诊断具有重要参考价值。

当机体泌尿系统被感染后,泌尿道黏膜被尿液中的细菌侵袭后,发生充血、水肿、中性粒细胞激活并向损伤的黏膜趋向性移动,U-HBP 在尿液中升高较快^[13-14]。本研究也同样发现,U-HBP 与 U-NIT、尿白细胞脂酶、尿沉渣白细胞计数、菌落计数均呈正相关(r 分别为 0. 701、0. 603、0. 878、0. 825, $P < 0. 05$);当 CD64I 联合 U-HBP 检查诊断儿童 UTI 时,诊断效率最高,AUC 高达 0. 987。

综上所述,CD64I 和 U-HBP 对儿童 UTI 早期诊断具有参考价值,当二者联合检测时,诊断价值尤为显著。但本研究也具有一定缺陷,如没有将真菌及衣原体和病毒感染者纳入研究,而且本研究样本量较少,期待后续研究中进一步扩大样本量验证。

参考文献

[1] 王迪,金磊,陈锐,等. 尿液肝素结合蛋白浓度在尿路感染中的临床诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(12):953-958.

[2] SUTTON A G,CHANDLER N,ROBERTS K B. Recent studies on the care of first febrile urinary tract infection in infants and children for the pediatric hospitalist[J]. Rev Recent Clin Trials,2017,12(4):269-276.

[3] NAJEEB S,MUNIR T,REHMAN S,et al. Comparison

of urine dipstick test with conventional urine culture in diagnosis of urinary tract infection[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2015,25(2):108-110.

[4] 任玮,吴森,魏捷,等. 血浆肝素结合蛋白在脓毒性休克中的研究及应用进展[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(7):548-551.

[5] 张庭艳,关瑞莲,梁红,等. 中性粒细胞 CD64 对新生儿感染早期判断的研究[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2205-2208.

[6] LI S,HUANG X,CHEN Z,et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection:a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis,2013,17(1):12-23.

[7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)(七):泌尿系感染诊疗指南[J]. 中华儿科杂志,2010,48(11):814-816.

[8] FLORES-MIRELES A L,WALKER J N,CAPARON M,et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options[J]. Nat Rev Microbiol,2015,13(5):269-284.

[9] SCHNEEBERGER C,HOLLEMAN F,GEERLINGS S E. Febrile urinary tract infections: pyelonephritis and urosepsis[J]. Curr Opin Infect Dis,2016,29(1):80-85.

[10] 熊克官,柯坤宇,孔金峰,等. 中性粒细胞 CD64 对自发性细菌性腹膜炎抗生素应用的指导价值[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(19):70-73.

[11] PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M,LEKKA K,ZISI-MOPOULOS K,et al. Role of CD64 expression on neutrophils in the diagnosis of sepsis and the prediction of mortality in adult critically ill patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2015,82(3):234-239.

[12] 陈荣华. 急性白血病化疗前后体内细胞凋亡及血清标志物水平的变化[J]. 社区医学杂志,2016,14(12):22-25.

[13] 赖开生,杨继勇. 泌尿系致病大肠埃希菌毒力特征研究进展[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(1):67-71.

[14] 梅方超,戴海英,尚小玲,等. 尿液 HBP、LE、U-NIT 和 WBC 联合检测与尿液细菌定量培养对急性尿道感染的诊断意义[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(5):126-128.

(收稿日期:2020-09-14 修回日期:2021-05-08)

(上接第 1687 页)

[16] CHEN D S,MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature,2017,541(7637):321-330.

[17] MUÑOZ-FONTELA C,MANDINOVA A,AARONSON S A,et al. Emerging roles of p53 and other tumour-suppressor genes in immune regulation[J]. Nat Rev Immu-

nol,2016,16(12):741-750.

[18] KLAUS P,ALIX-PANABIÈRES C. Liquid biopsy and minimal residual disease-latest advances and implications for cure[J]. Nat Rev Clin Oncol,2019,16(7):409-424.

(收稿日期:2020-07-17 修回日期:2021-04-22)