

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01148

• 短篇论著 •

多指标联合检测在肝硬化合并感染诊断中的价值

王大刚,朱剑功*,华菲,王晗,申艳,郭桐生,崔恩博,李永利
解放军第三〇二医院临床检验医学中心,北京 100039

[摘要] **目的** 分析降钙素原(PCT)、白介素 6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、中性粒细胞 CD64、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例等多种指标联合检测诊断肝硬化患者合并感染的临床价值。**方法** 将肝硬化住院患者按照细菌培养结果和临床症状分为感染组和非感染组,血清 PCT、IL-6 采用化学发光分析仪进行检测,血清 CRP 采用生化分析仪进行检测,中性粒细胞 CD64 采用流式细胞分析仪进行检测,WBC 和中性粒细胞比例采用全血细胞分析仪进行检测。数据采用 logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。**结果** 感染组各项指标均高于非感染组($P<0.01$)。Logistic 回归分析结果表明 PCT、IL-6 和中性粒细胞 CD64 具有预测肝硬化合并感染的能力,其 OR 值分别为 7.199(95%CI:2.180~23.771)、1.010(95%CI:1.002~1.017)和 2.312(95%CI:1.485~3.600);而 CRP、WBC 和中性粒细胞比例不具有预测价值。ROC 曲线分析结果显示,PCT、IL-6 和中性粒细胞 CD64 的曲线下面积(AUC)分别为 0.791(95%CI:0.727~0.856)、0.762(95%CI:0.693~0.832)和 0.884(95%CI:0.835~0.933);三者联合检测的 AUC 为 0.932(95%CI:0.897~0.967),诊断准确率为 86.9%。**结论** PCT、IL-6 和中性粒细胞 CD64 可以作为诊断肝硬化合并感染的指标,三者联合检测能够提高临床诊断效率。

[关键词] 降钙素原;白介素 6;中性粒细胞 CD64;肝硬化;感染

[中图分类号] R 575.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2015)10-1148-04

Clinical values of multi-marker combined detection for early diagnosis of infection in patients with liver cirrhosis

WANG Da-gang, ZHU Jian-gong*, HUA Fei, WANG Han, SHEN Yan, GUO Tong-sheng, CUI En-bo, LI Yong-li
Clinical Laboratory Center, No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical values of combined detection of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reaction protein (CRP), neutrophil CD64, white blood cell (WBC) count and neutrophil ratio for diagnosis of infection in patients with liver cirrhosis. **Methods** The hospitalized patients with liver cirrhosis were divided into the infection group and the non-infection group according to the bacterial culture and clinical symptoms. The serum levels of PCT and IL-6 were detected by Chemiluminescence immunoassay. The serum CRP was detected by biochemistry analyzer. The neutrophil CD64 was detected by flow cytometer, and WBC count and neutrophil ratio were detected by blood cell analyzer. The collected data were analyzed by logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** All the markers in the infection group were higher than those in the non-infection group ($P<0.01$). The results of logistic regression analysis showed that PCT, IL-6 and neutrophil CD64 could predict the infection in patients with liver cirrhosis, with the odd ratio being 7.199 (95%CI, 2.180-23.771), 1.010 (95%CI, 1.002-1.017) and 2.312 (95%CI, 1.485-3.600), respectively. However, CRP, WBC count and neutrophil ratio showed no predictive values. The ROC curves showed that the area under curves (AUC) of PCT, IL-6 and neutrophil CD64 were 0.791 (95%CI, 0.727-0.856), 0.762 (95%CI, 0.693-0.832) and 0.884 (95%CI, 0.835-0.933), respectively. The AUC of combined detection of the three markers was 0.932 (95%CI, 0.897-0.967), with a diagnostic accuracy of 86.9%. **Conclusion** PCT, IL-6 and neutrophil CD64 can predict infection in patients with liver cirrhosis, and combined detection of the three markers can improve the diagnostic efficiency.

[Key words] procalcitonin; interleukin-6; neutrophil CD64; liver cirrhosis; infection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(10):1148-1151]

[收稿日期] 2015-07-03 **[接受日期]** 2015-09-27

[作者简介] 王大刚, 硕士. E-mail: wdgky@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 010-66933249, E-mail: zjg_5206@163.com

肝硬化患者由于免疫功能紊乱、肝功能不全、上消化道出血、肠道菌群移位等因素容易合并细菌感染,其发生率约为 25%~30%,不及时治疗甚至会导致多器官功能衰竭,病死率约为 30%~50%^[1]。然而肝硬化合并感染的患者早期症状不典型,微生物培养检查时间长,阳性率低,经验性使用抗生素会造成抗生素滥用,因此临床诊断和及时治疗面临巨大挑战。虽然能够预测感染的检验指标对于临床诊疗十分重要,但是众多感染指标敏感度和特异度的差异也会给临床造成困扰,因此筛选出具有临床实际应用价值的感染指标尤为重要。本研究旨在分析多项感染指标联合检测在肝硬化合并感染诊断中的价值,从而为临床提供更有效的诊断依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集解放军 302 医院 2013 年 7 月至 2014 年 12 月临床怀疑合并感染的肝硬化患者 175 例,包括代偿期患者 44 例,失代偿期患者 131 例。男 125 例,女 50 例,平均年龄(50.3±12.0)岁。所有患者在出现疑似感染症状时进行感染常规筛查,包括体温、血常规、微生物培养和影像学检查等。同时留取患者血清标本检测降钙素原(PCT)、白介素 6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP),留取全血检测中性粒细胞 CD64。另选取 50 例无感染症状的肝硬化患者作为对照组。其中男 30 例,女 20 例,平均年龄(49.5±13.0)岁。

1.2 诊断标准 (1)肝硬化诊断标准参照中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会 2000 年制定的《全国病毒性肝炎防治方案》^[2]。(2)疑似感染的诊断标准^[3-4]包括下列 2 项或 2 项以上体征:①体温>38℃或<36℃;②心率>90 次/min;③呼吸频率>20 次/min 或 PaCO₂<32 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④外周血白细胞计数(WBC)>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L,或未成熟粒细胞比例>0.1;⑤腹水 WBC>250×10⁶/L;⑥伴有临床疑似感染症状者。(3)确诊感染的诊断标准:①血培养、腹水培养或其他无菌生理部位微生物培养结果阳性;②对于微生物培养结果阴性患者的判断则结合影像学等临床资料以及经验性用药有无效果等综合判断。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:患者满足肝硬化诊断标准的同时,需满足疑似感染诊断标准的 2 项或 2 项以上特征。纳入的患者均为首次出现疑似感染症状的肝硬化患者,在抗生素治疗前采集患者标

本进行检测,并随后跟踪了患者的临床资料,最终将患者分为感染组和非感染组。排除标准:①合并糖尿病患者;②大剂量激素或免疫抑制剂治疗患者;③合并肿瘤的患者;④合并血液病患者;⑤急性病毒性感染患者。受试者如果满足以上标准中的任何一项将被排除。

1.4 检测方法 WBC 和中性粒细胞比例采用 Sysmex XE-2100 血液分析仪进行检测,CRP 采用全自动生化分析仪 AU480 检测,PCT 和 IL-6 采用化学发光自动免疫分析仪 E601 进行检测,中性粒细胞 CD64 采用 BD 公司 Calibur 流式细胞仪进行检测。所有操作均按说明书进行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,非正态分布的计量资料数据结果以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;各指标的评价采用非条件 logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 肝硬化患者的基本临床资料 175 例患者疑似感染部位均进行了微生物培养,培养结果阳性率仅有 26.9%(47/175)。微生物培养阴性患者根据临床常规筛查指标和最终临床表现综合分析,最终确诊感染患者 105 例,非感染患者 70 例。患者感染部位以腹水感染为主占 62.9%(66/105),以血液为主占 11.4%(12/105),以呼吸道为主占 14.3%(15/105),其他占 11.4%(12/105)。

2.2 各项感染指标在不同组肝硬化患者中的比较 各感染指标单独分析结果见表 1。可见感染组患者各指标均高于非感染组患者和对照组患者($P<0.01$),而非感染组各指标与对照组比较差异无统计学意义($P>0.01$)。

2.3 各指标预测肝硬化患者合并感染的价值 多因素 logistic 回归分析结果显示:PCT 和中性粒细胞 CD64 两个指标的预测能力较高,其 OR 值分别为 7.199(95%CI:2.180~23.771)和 2.312(95%CI:1.485~3.600);IL-6 的预测能力一般,其 OR 值为 1.010(95%CI:1.002~1.017);而 CRP、WBC 和中性粒细胞比例诊断肝硬化合并感染不具有临床预测价值,其 OR 值分别为 1.011(95%CI:0.994~1.028)、1.095(95%CI:0.953~1.257)和 0.392(95%CI:0.006~24.002)。

表 1 各项感染指标在不同组肝硬化患者中的比较

中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)

指标	非感染组 n=70	感染组 n=105	对照组 n=50
PCT ρ_B /(ng · mL ⁻¹)	0.23(0.10, 0.44)	0.81(0.31, 2.44) ** $\Delta\Delta$	0.18(0.09, 0.41)
IL-6 ρ_B /(pg · mL ⁻¹)	23.89(12.02, 69.93)	88.36(35.21, 216.00) ** $\Delta\Delta$	20.82(7.56, 68.29)
CRP ρ_B /(mg · L ⁻¹)	7.70(3.45, 17.38)	22.80(10.15, 61.77) ** $\Delta\Delta$	6.82(1.26, 19.53)
WBC($\times 10^9$, L ⁻¹)	4.97(3.49, 6.71)	7.26(5.02, 11.60) ** $\Delta\Delta$	4.05(3.22, 6.48)
中性粒细胞比例	0.69(0.61, 0.77)	0.77(0.67, 0.85) ** $\Delta\Delta$	0.62(0.57, 0.70)
CD64	0.41(0.21, 0.72)	2.86(1.03, 8.16) ** $\Delta\Delta$	0.33(0.17, 0.68)

PCT:降钙素原; IL-6:白介素 6; CRP: C-反应蛋白; WBC:白细胞计数;CD64:中性粒细胞 CD64. ** $P < 0.01$ 与对照组比较; $\Delta\Delta P < 0.01$ 与非感染组比较

将多因素 logistic 回归筛选出的 PCT、IL-6 和中性粒细胞 CD64 进一步采用 ROC 曲线进行分析,结果(图 1)显示,中性粒细胞 CD64 对于肝硬化患者合并感染的诊断价值最高,其曲线下面积(AUC)为 0.884(95%CI:0.835~0.933),而 PCT 与 IL-6 的 AUC 分别为 0.791(95%CI:0.727~0.856)、0.762(95%CI:0.693~0.832)。三者联合检测 AUC 可以达到 0.932(95%CI:0.897~0.967),说明联合检测的诊断价值更高。根据 ROC 曲线,采用最大 Youden 指数法确定临界值,并计算各指标的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断准确率,结果见表 2,可见三者联合检测诊断感染的准确率达到 86.9%。

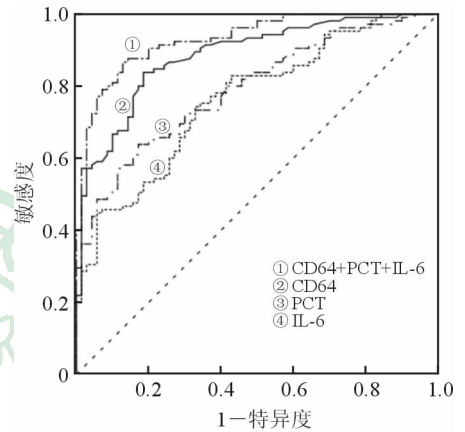


图 1 CD64、PCT 和 IL-6 预测肝硬化患者合并感染的受试者工作特征(ROC)曲线分析

CD64: 中性粒细胞 CD64; PCT: 降钙素原; IL-6: 白介素 6

表 2 PCT、IL-6 和 CD64 对肝硬化患者合并感染的诊断价值

指标	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	诊断准确率(%)
PCT	0.51 ng · mL ⁻¹	63.8	82.9	84.8	60.4	71.4
IL-6	36.74 pg · mL ⁻¹	74.3	67.1	77.2	63.5	71.4
CD64	0.84	83.8	81.4	87.1	77.0	82.8
PCT+IL-6+CD64		86.7	87.1	91.0	81.4	86.9

PCT:降钙素原; IL-6:白介素 6; CD64:中性粒细胞 CD64

3 讨论

肝硬化尤其是晚期失代偿患者容易发生自发性腹膜炎、败血症以及肺炎等比较严重的感染,然而肝硬化患者由于全身状况差,常伴有 WBC 降低等情况,传统 WBC 升高等判断标准面临挑战。目前临床上监测炎症反应的常用指标如体温、WBC、中性粒细胞比例以及 CRP 等诊断感染的准确率并不高,容易受各种非感染性因素的影响;而微生物培养耗时、阳性率低,据报道阳性率仅为 5%~20%^[5],而且即使细菌培养结果阳性也可能是由于污染造成,而阴性也不能排除感染的存在。因此临床上还需要

更为准确的指标来诊断感染并进行针对性的治疗,从而提高患者生存率。

近年来越来越多的敏感度和特异度都较好的感染新指标逐渐被临床广泛使用。PCT 作为判断细菌严重感染的指标已经得到临床认可。健康人血清中 PCT 水平极低,当机体处于严重感染以及脏器功能衰竭时,PCT 水平可异常升高。尤其对脓毒血症等重症细菌感染的敏感度可达 89%,特异度可达 94%。细菌感染后 4 h PCT 在血浆中开始升高,6~8 h 达高峰,并在以后的 24 h 内持续保持较高水平。因此 PCT 可以较好地评价患者感染严重程度以及抗感染的疗效^[6]。IL-6 是由活化的 T 细胞、B 细胞

和巨噬细胞等分泌的炎性细胞因子,在感染、创伤和应激等急性炎症反应中能够迅速产生,具有强烈的致炎作用。研究表明,血清 IL-6 水平与全身炎症程度相关,脓毒症患者血清 IL-6 浓度降低提示治疗有效,预后较好^[7]。与 PCT 相比,IL-6 更适合作为预后监测指标^[8]。CD64 是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 片段受体(Fc γ R I),介导体液免疫和细胞免疫,对感染性疾病具有一定的诊断价值。正常情况下 CD64 主要表达于巨噬细胞、单核细胞及树突状细胞表面,中性粒细胞表面几乎不表达。当机体患感染性疾病时,中性粒细胞表面 CD64 在 4~6 h 内表达迅速升高。有报道 CD64 诊断细菌感染的敏感度和特异度均达到 90%左右^[9]。

虽然大量的研究证实 PCT、IL-6 和 CD64 诊断感染的准确率明显高于传统指标,但是由于各个指标单一使用时易受各种因素的影响,例如影响 PCT 水平的因素包括被感染器官的大小和类型、细菌的种类、炎症的程度和免疫反应的状况等^[10];应用重组 γ 干扰素和中性粒细胞集落刺激因子治疗时,可引起 CD64 升高^[11];IL-6 作为急性时相反应蛋白,面对某些非感染因素如急性胰腺炎时也会急性升高^[12]。因此临床诊断感染不能只依赖单一指标,需要多指标联合检测以提高诊断准确率。

我们采用多因素 logistic 回归和 ROC 曲线对各感染指标进行分析,结果显示,与传统感染指标相比,PCT 和 CD64 的诊断价值较高。而 IL-6 虽然具有统计学意义,但是其诊断感染的价值一般。Jekarl 等^[8]研究认为 IL-6 更适合预后监测。将筛选出的 PCT、IL-6 和 CD64 做 ROC 曲线分析,表明 CD64 对肝硬化患者合并感染的诊断价值最高,而三者联合检测的 AUC 可以达到 0.932,其诊断准确率达到 86.9%,说明 PCT、IL-6 和 CD64 联合检测能够提高临床诊断感染的效率。

虽然多指标联合检测在肝硬化合并感染诊断中的优势明显,但是不足之处仍在于不能特异性地区分感染的类型、部位和病种,因此临床诊断还应结合影像学等手段进行明确,以便有针对性地开展治疗。

[参考文献]

[1] Pleguezuelo M, Benitez J M, Jurado J, Montero J L, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis [J]. World J

Hepatol,2013,5:16-25.

- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- [3] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM /ESICM /ACCP /ATS /SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med,2003,31:1250-1256.
- [4] 张继明,翁心华. 自发性细菌性腹膜炎的诊断及防治 [J]. 中华肝脏病杂志,2005,13:459-460.
- [5] Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A, Peuravuori H, Vahlberg T, Rintala E M. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 [J]. Scand J Infect Dis, 2011,43(11-12):883-890.
- [6] Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015,10: e0129450.
- [7] Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, et al. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis [J]. J Crit Care,2015,30:732-738.
- [8] Jekarl D W, Lee S Y, Lee J, Park Y J, Kim Y, Park J H, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,75:342-347.
- [9] Stubljär D, Skvarc M. Expression of CD64 on neutrophils can be used to predict the severity of bloodstream infection before broad range 16S rRNA PCR [J]. Folia Microbiol(Praha),2015,60:111-118.
- [10] Jabłoński S, Brocki M, Krzysztof K, Wawrzycki M, Santorek-Strumiłło E, Łobos M, et al. Evaluation of prognostic value of selected biochemical markers in surgically treated patients with acute mediastinitis [J]. Med Sci Monit, 2012,18:CR308-CR315.
- [11] 李德红,居 军. 诊断感染性疾病的新指标:中性粒细胞 CD64 [J]. 检验医学,2012,27:67-69.
- [12] 丁凯宏,班副植,黄承乐,黎荣能,黄红华. 急性胰腺炎患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 水平变化及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志,2013,34:2241-2242.