

血清 CRP、AAG、CER 和 Hp 在胆管术后感染监测中的价值

张晓帮 鲍舟君 姚燕珍 安明和 方国安

摘要 目的 探讨 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acidglycoprotein, AAG)、血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER)、触珠蛋白(haptoglobin, Hp)等急性时相蛋白在胆管术后感染监测中的价值。方法 选取 35 例胆汁细菌培养阳性的胆管感染患者作为实验组、选取 40 例细菌性肺炎作为细菌性感染对照组、21 例病毒性肝炎患者作为病毒性感染对照组,以及 19 例健康个体作为正常对照组,分别抽取空腹静脉血 3ml,采用免疫速率比浊法定量检测血清 CRP、AAG、CER、Hp 的水平,对 4 项指标在各组间的差异、以及在鉴别细菌性感染与非细菌性感染中的价值进行统计学分析。结果 CRP、AAG 和 Hp 在胆管感染和细菌性肺炎组均明显高于病毒性肝炎和正常对照组($P < 0.05$),其中 CRP 和 Hp 在胆管感染和细菌性肺炎组间均无统计学意义上的差异($P > 0.05$)、AAG 在细菌性肺炎组较高($t = 2.018, P = 0.047$),CRP 在病毒性肝炎和正常对照组间无统计学意义上的差异($P > 0.05$)、AAG 和 Hp 则在正常对照组较高($P < 0.05$)。CER 在胆管感染组中明显高于细菌性肺炎组($t = 3.757, P = 0.000$),而细菌性肺炎组又高于病毒性肝炎组($t = 2.157, P = 0.035$),但正常对照组和细菌性肺炎组之间无统计学意义上的差异($t = 0.142, P = 0.888$);当 CRP 测定值 $> 7.20\text{mg/L}$ 时,在鉴别细菌性和非细菌性感染上的特异性和敏感度分别为 90.0% 和 90.7%;Hp 测定值 $> 1.20\text{g/L}$ 时,分别为 92.5% 和 74.7%;AAG 测定值 $> 0.82\text{g/L}$ 时,分别为 82.5% 和 84.0%;CER 测定值 $> 0.37\text{g/L}$ 时,分别为 65.0% 和 73.3%。结论 在胆管术后感染监测中,急性时相蛋白中以 CRP 在增高幅度、诊断细菌性感染的特异性和敏感度方面价值最高,而 AAG、CER 和 Hp 的诊断价值不大。

关键词 胆管 术后感染 C 反应蛋白 α_1 -酸性糖蛋白 血浆铜蓝蛋白 触珠蛋白

Diagnostic Value of Serum CRP, AAG, CER and Hp in Monitoring Postoperative Infection of Biliary Tract. Zhang Xiaobang, Bao Zhoujun, Yao Yanzhen, An Minghe, Fang Guoan. Department of Clinical Laboratory, Zhoushan Hospital, Zhejiang 316004, China

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of serum CRP(C reactive protein), AAG(α_1 -acidglycoprotein), CER(ceruloplasmin) and Hp(haptoglobin) in monitoring postoperative infection of biliary tract. **Methods** The serum levels of CRP, AAG, CER and Hp were measured using immunonephelometry assay in 4 groups of patients, 35 cases with biliary tract postoperative infection whose bile bacterial culture were positive, 40 cases with bacterial pneumonia, 21 cases with virus hepatitis and 30 healthy individuals. The difference of the serum levels of the four proteins between 4 groups, and their diagnostic values in distinguishing bacterial from non-bacterial infection were analyzed statistically. **Results** The serum level of CRP, AAG and Hp were significantly increased in groups of biliary tract postoperative infection and bacterial pneumonia, as compared to groups of virus hepatitis and healthy individuals($P < 0.05$). Between groups of biliary tract infection and bacterial pneumonia, no difference could be seen in the level of CRP or Hp($P > 0.05$), but AAG was significantly increased in the group of bacterial pneumonia($t = 2.018, P = 0.047$). Between groups of virus hepatitis and healthy individuals, no difference could be seen in the level of CRP($P > 0.05$), but AAG and Hp were significantly increased in the group of healthy individuals($P < 0.05$). As compared to the group of virus hepatitis, CER increased significantly in groups of bacterial pneumonia and biliary tract infection($P < 0.05$). When Youden index got the maximal value, the specificity and sensitivity of CRP, Hp, AAG and CER in distinguishing bacterial from non-bacterial infection were 90.0% and 90.7%, 92.5% and 74.7%, 82.5% and 84.0%, 65.0% and 73.3%, respectively. **Conclusion** Of the four acute phase proteins, the diagnostic value of CRP is greatest, and should be detected prior to Hp, AAG and CER in monitoring bacterial infection in afteroperation of biliary tract.

Key words Biliary tract; Postoperative infection; C reactive protein; α_1 -Acidglycoprotein; Ceruloplasmin; Haptoglobin

基金项目:舟山市医药卫生科技计划基金资助项目(2009B06)

作者单位:316004 浙江省舟山医院检验科

通讯作者:方国安,电子邮箱:fga9721@sina.com

胆管感染是外科比较常见的感染性疾病,术后若认识不足或措施不当可进展为重症胆管感染,病死率高达 30%^[1,2]。因此,术后及时监测感染的严重程度、准确评估病情是预防恶化的关键。目前,判断感染最常用的指标当属 WBC 计数和 GR% (中性粒细胞百分比),但二者在个体间差异较大、且受生理和病理因素的影响较多,在准确性和及时性方面已难以满足要求^[3]。近年来,新的炎症标志物不断涌现,其中急性时相蛋白和某些细胞因子最引人注目。C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、 α_1 -酸性糖蛋白 (α_1 -acidglycoprotein, AAG)、血浆铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CER) 和触珠蛋白 (haptoglobin, Hp) 等急性时相反应蛋白因与感染严重程度的线性关系较好,且检测快速、简便、精密度高而在临床实验室得到广泛应用和认可^[4-6]。然而,国内将急性时相蛋白检测用于胆管感染术后病情评估的报道较少。本文通过对 35 例胆汁细菌培养阳性的胆管感染术后患者的血清 CRP、AAG、CER 和 Hp 进行联合检测,并分别以细菌性肺炎、病毒性肝炎患者以及健康个体为对照组,探讨其在胆管术后感染监测中的价值,现报道如下。

资料与方法

1. 病例与分组:35 例胆汁细菌培养阳性的胆管感染术后患者均来源于笔者医院 2010 年肝胆外科的住院患者,其中胆囊切除 21 例,胆总管切开 14 例,男性 13 例,女性 22 例,中位年龄 65 岁 (31~80 岁);对照组肺部细菌性感染患者 40 例,其中男性 32 例,女性 8 例,中位年龄 75 岁 (44~88 岁);对照组病毒性肝炎患者 21 例,其中男性 16 例,女性 5 例,中位年龄 44 岁 (20~66 岁);正常对照组是 19 例来自笔者医院体检

中心的健康个体,其中男性 10 例,女性 9 例,中位年龄 60 岁 (32~76 岁)。

2. 血液学检测:所有病例于清晨抽取静脉血 3ml,不抗凝,血液凝集后收集血清,并暂存于 -20℃ 冰箱,待标本收齐后用于 CRP、AAG、CER、Hp 检测。采用免疫速率比浊法,仪器为 BECKMAN-COULTER 公司生产的 IMMAGE 特定蛋白分析仪,全部为原厂试剂。

3. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,均数比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义;诊断价值通过计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 来评价,以约登指数 (敏感度 + 特异性 - 1) 最大值对应的切点值来确定阳性临界值。

结 果

1. 各组 4 个急性时相蛋白的测定值及组间比较:见表 1,CRP:胆管感染组与细菌性肺炎组比较无差异 (*t* = 0.367, *P* = 0.715),但明显高于病毒性肝炎组 (*t* = 4.052, *P* = 0.000),而病毒性肝炎组与健康组之间无差异 (*t* = 1.102, *P* = 0.277);CER:胆管感染组明显高于细菌性肺炎组 (*t* = 3.757, *P* = 0.000),而细菌性肺炎组和正常对照组之间无差异 (*t* = 0.142, *P* = 0.888),但均高于病毒性肝炎组 (*t* = 2.157, *P* = 0.035; *t* = 2.377, *P* = 0.023);AAG:胆管感染组低于细菌性肺炎组 (*t* = -2.018, *P* = 0.047)、但高于正常对照组 (*t* = 3.507, *P* = 0.001),正常对照组又高于病毒性肝炎组 (*t* = 3.770, *P* = 0.001);Hp:胆管感染组与细菌性肺炎组比较无差异 (*t* = -0.524, *P* = 0.602),但明显高于正常对照组 (*t* = 3.245, *P* = 0.002),正常对照组又高于病毒性肝炎组 (*t* = 4.815, *P* = 0.000)。

表 1 各组 4 个急性时相蛋白的均值及组间比较结果

分组	<i>n</i>	CRP (mg/L)	CER (g/L)	AAG (g/L)	Hp (g/L)
胆管感染	35	57.38 $\pm$ 57.65 ^a	0.54 $\pm$ 0.14 ^a	1.17 $\pm$ 0.51 ^b	1.86 $\pm$ 1.17 ^a
细菌性肺炎	40	52.35 $\pm$ 60.63 ^a	0.41 $\pm$ 0.17 ^b	1.47 $\pm$ 0.73 ^a	1.99 $\pm$ 0.89 ^a
病毒性肝炎	21	5.98 $\pm$ 7.19 ^b	0.32 $\pm$ 0.09 ^c	0.54 $\pm$ 0.13 ^d	0.39 $\pm$ 0.38 ^c
健康个体	19	4.13 $\pm$ 1.50 ^b	0.40 $\pm$ 0.12 ^{bc}	0.76 $\pm$ 0.23 ^c	0.90 $\pm$ 0.27 ^b

右上角小写字母 a、b、c、d 表示均值依次降低,字母相同表示 *P* > 0.05,不同则表示 *P* < 0.05

2. 4 个急性时相蛋白在诊断细菌性感染中的价值比较:将胆管感染组和细菌性肺炎组分为细菌性感染组,病毒性肝炎组和正常对照组分为非细菌性感染组,然后绘制 ROC 曲线 (图 1)。其中 CRP 的曲线下面积最大,为 0.929 (95% CI: 0.880~0.979),其次是 Hp 和 AAG,分别为 0.903 (95% CI: 0.851~0.954) 和 0.902 (95% CI: 0.845~0.959),CER 最低,仅为 0.719 (95% CI: 0.622~0.815)。CRP 的约登指数为

0.807 时值最大,即测定值 > 7.20mg/L 时诊断细菌性感染的敏感度为 90.7%,特异性为 90.0%;Hp 的约登指数为 0.672 时值最大,即测定值 > 1.20g/L 时诊断细菌性感染的敏感度为 74.7%,特异性为 92.5%;AAG 的约登指数为 0.665 时值最大,即测定值 > 0.82g /L 时诊断细菌性感染的敏感度为 84.0%,特异性为 82.5%;CER 的约登指数为 0.383 时值最大,即测定值 > 0.37g /L 时诊断细菌性感染的

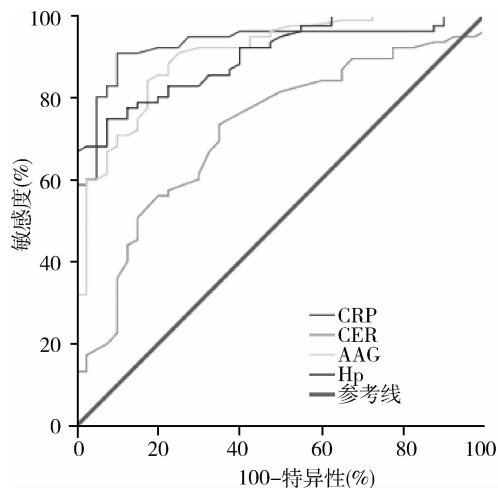


图1 4个急性时相蛋白诊断细菌性感染的ROC曲线

敏感度为73.3%,特异性为65.0%(表2)。

表2 ROC分析中4个急性时相蛋白的敏感度、特异性及诊断临界值

指标	阳性临界值	敏感度 (%)	特异性 (%)	约登指数 最大值
CRP (mg/L)	7.20	90.7	90.0	0.807
CER (g/L)	0.37	73.3	65.0	0.383
AAG (g/L)	0.82	84.0	82.5	0.665
Hp (g/L)	1.20	74.7	92.5	0.672

讨 论

CRP、AAG、CER和Hp的血浆浓度虽然在急性时相反应中均会明显增高、且都主要在肝脏中合成,但由于各自的功能不同,及对不同刺激的反应不一样,它们增高的幅度和时相也会有明显的差异,从而导致各自的临床意义也就不一样。如CRP对细菌性感染的反应非常灵敏,是公认的细菌感染的早期诊断指标。AAG除肝脏外,白细胞也可合成,其血浆水平被用来估测炎症介质的多少和判定感染的严重程度^[7]。CER除了参与铜代谢外,其在抗氧化应激方面的作用也日益受到重视。Hp又称结合珠蛋白,约占血浆总蛋白的1%,能与血浆中的血红蛋白结合,是一个敏感的血管内容血指标^[8]。

本研究结果显示,相对于正常对照组,CRP、CER、Hp和AAG在胆管感染组和细菌性肺炎组均明显升高($P < 0.05$),支持上述观点。其中,CRP和Hp在胆管感染组和细菌性肺炎组间差异不明显($P > 0.05$),表明二者均无法鉴别不同部位的细菌性感染,尽管二者在细菌性感染中均较病毒性肝炎组和正常对照组明显增高($P < 0.05$),不过,在升高幅度方面CRP明显比Hp高(表1)。CER和AAG在胆管感染

组和细菌性肺炎组间有差异($P < 0.05$),其中CER在胆管感染组较高,而AAG在细菌性肺炎组较高,但幅度均不大,表明二者在鉴别不同部位的细菌性感染上价值不大。病毒性肝炎组中,AAG和Hp相对于正常对照组明显降低($P < 0.05$),其中Hp的幅度较大,而CRP和CER的差异不明显($P > 0.05$),表明病毒性肝炎时AAG和Hp的合成受到的影响比CRP和CER大,同时也提示Hp降低有助于诊断病毒性肝炎。

另外,本研究将胆管感染组和细菌性肺炎归为细菌性感染组、病毒性肝炎组和正常对照组归为非细菌性感染组,比较了CRP、Hp、CER和AAG在鉴别诊断细菌性感染中的价值。ROC曲线分析表明,CRP位于左上角、其次是AAG和Hp,CER处于最右下,但4者均位于50%参考线的左上区间;线下面积大小依次为CRP、AAG、Hp和CER。当约登指数取最大值时,CRP的特异性和敏感度均 $> 90.0\%$,Hp的特异性虽然最高,达到92.5%,但敏感度仅74.7%,AAG的特异性和敏感度均在83.0%左右,而CER特异性和敏感度最低,均 $< 74.0\%$,表明在鉴别细菌性感染和非细菌性感染方面CRP的价值最高,而AAG、Hp和CER不能满足要求。

研究表明,胆管感染绝大多数为细菌性感染,但仅30%~60%的患者胆汁培养呈阳性。因此,有必要借助其他炎症标志物来辅助监测感染。本文研究结果表明,急性时相蛋白中CRP在升高幅度、以及诊断细菌性感染的特异性和敏感度方面,均比AAG、Hp和CER更适合用来监测胆管感染术后炎症的变化。

参考文献

- 陈规划,易述红.重症胆道感染[J].腹部外科,2009,22(1):8-9
- 张汝玲,陆伦根.胆道疾病的研究现状[J].临床肝胆病杂志,2011,27(9):903-905
- 温先勇,郑燕,向成玉,等.医院感染诊治中急性时相蛋白的变化研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(12):1343-1346
- 蒋萍,陶家驹.C反应蛋白与呼吸系统疾病[J].中华医学杂志,2007,87(9):646-648
- 郑刚,孙君军,刘伟峰,等. $\alpha 1$ -酸性糖蛋白和超敏C-反应蛋白动态监测在急性胰腺炎早期严重度评估中的意义[J].中华实验外科杂志,2010,27(1):23-25
- Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do[J]. J Neural Transm, 2007, 114(6):777-781
- Kasvosve I, Speeckaert MM, Speeckaert R, et al. Haptoglobin polymorphism and infection[J]. Adv Clin Chem, 2010, 50:23-46
- Levy AP, Asleh R, Blum S, et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(2):293-304

(收稿日期:2011-10-16)

(修回日期:2011-11-17)