

外周血 CD64 指数对脓毒症急性肺损伤的早期诊断价值

罗 成 余皓月 封明霞 代 伟 胡佳勇

摘 要 **目的** 探讨外周血 CD64 指数在脓毒症急性肺损伤患者中的表达及早期诊断价值。**方法** 以 250 例脓毒症患者为研究对象,按临床表现分为脓毒症普通组($n=180$)和脓毒症急性肺损伤组($n=70$),同时选取 50 例体检者为健康对照组。采用流式细胞术检测外周血 CD64,同时检测 C 反应蛋白(CRP)及白细胞计数(WBC)。分别比较各组患者外周血 CD64 指数及 CRP、WBC 水平的差异以及 CD64 指数水平与 CRP、WBC 水平的相关性,评价外周血 CD64 指数水平对脓毒症急性肺损伤患者的早期诊断价值。**结果** 脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数、CRP 水平显著高于脓毒症普通组和健康对照组($P<0.05$),而脓毒症急性肺损伤组患者 WBC 水平与脓毒症普通组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经过相应治疗后,脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);相关性分析显示,外周血 CD64 指数与 CRP 水平呈正相关($r=0.85, P<0.01$),而与 WBC 水平无显著相关性($r=0.034, P>0.05$)。ROC 曲线分析显示,以外周血 CD64 指数 >6.36 作为早期诊断脓毒症急性肺损伤界限时,诊断脓毒症急性肺损伤的敏感度和特异性分别为 84.8% 和 88.5%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.879(95% CI:0.792~0.913)。**结论** CD64 在脓毒症急性肺损伤患者中高表达,其可作为早期诊断脓毒症急性肺损伤患者的有效指标,具有一定的临床运用价值。

关键词 CD64 指数 脓毒症 急性肺损伤 诊断

中图分类号 R56

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.026

Early Diagnostic Value of CD64 Index in Peripheral Blood of Sepsis with Acute Lung Injury. Luo Cheng, Yu Haoyue, Feng Mingxia, et al. Department of Respiratory, Daping Hospital & Institute of Surgery Research, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract **Objective** To investigate the expression levels and early diagnosis value of CD64 index of peripheral blood cells in sepsis patients with acute lung injury. **Methods** A total of 250 cases of patients with sepsis were enrolled in the study. The patients with sepsis were divided into a mild sepsis group ($n=180$) and a sepsis with acute lung injury ($n=70$) according to the clinical manifestations, and 50 cases volunteers were served as healthy control group. CD64 was measured by flow cytometry. C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) were detected. The CD64 index, CRP and WBC levels in every group were compared. The correlation between CD64 index and CRP, and WBC were analyzed. The early diagnosis value of CD64 index in sepsis with acute lung injury patients was assessed. **Results** The CD64 index and CRP levels of sepsis with acute lung injury group were higher than those of the mild group and control group ($P<0.05$). Compared with the mild group, there was no difference in the WBC levels in sepsis patients with acute lung injury ($P>0.05$). After appropriate treatment, the CD64 index, CRP, and WBC levels in sepsis patients with acute lung injury were significant lower than before treatment ($P<0.05$). The correlation analysis showed that CD64 index in peripheral blood and CRP levels were positively correlated ($r=0.85, P<0.01$), but WBC was not ($r=0.034, P>0.05$). The ROC curve analysis showed that when CD64 index >6.36 was considered as the boundary for diagnosis in sepsis patients with acute lung injury, the sensitivity and specificity of diagnosis were 84.8% and 88.5%, the area under the ROC curve (AUC) was 0.879 (95% CI:0.792-0.913). **Conclusion** The expression of CD64 is higher in sepsis patients with acute lung injury, which can be used as an effective indicator for early diagnosis of sepsis patients with acute lung injury. It has an important clinical application value.

Key words CD64 index; Sepsis; Acute lung injury; Diagnosis

脓毒症是由各种致病微生物感染引起的全身炎

性反应,其所致的感染性休克和多器官功能障碍是导致患者死亡的重要原因^[1]。有研究报道,脓毒症患者的病死率高达 20%~48%,特别是对于并发急性肺损伤的患者,病死率更是高达 60%^[2]。因此,如何早期诊断脓毒症急性肺损伤,对于提高临床治疗效

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所
呼吸内科(罗成、余皓月、封明霞、代伟),心血管内科(胡佳勇)

通讯作者:胡佳勇,电子信箱:hujiaoyongq01@163.com

果,改善患者预后,降低其病死率,具有重要的临床意义。目前,临床针对脓毒症急性肺损伤的早期诊断仍缺乏有效的检测指标,而微生物学检查时间长并且阳性率低。近年来,CD64 指数在感染性疾病中的相关研究日渐增多,有研究显示,外周血 CD64 指数可作为感染性疾病早期诊断标志物^[3]。CD64 指数是否能早期诊断脓毒症急性肺损伤,目前相关研究尚未阐明。本研究通过检测脓毒症普通组及脓毒症急性肺损伤患者外周血 CD64 指数,评估其在早期诊断脓毒症急性肺损伤中的临床意义,并指导临床治疗。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2012 年 5 月~2015 年 5 月笔者医院收治的脓毒症患者 250 例作为研究对象,其中男性 145 例,女性 105 例,患者年龄 22~79 岁,中位年龄 54.6 岁,所有患者均满足脓毒症诊断标准^[4]。排除免疫系统疾病、肝、肾衰竭、近期使用免疫抑制剂治疗的患者。根据患者是否并发急性肺损伤,将患者分为脓毒症普通组和脓毒症急性肺损伤组。脓毒症普通组患者 180 例,其中男性 102 例,女性 78 例,患者年龄 24~79 岁,平均年龄 56.7 岁;脓毒症急性肺损伤患者 70 例,其中男性 43 例,女性 27 例,患者年龄 22~78 岁,平均年龄 54.1 岁,均满足脓毒症急性肺损伤诊断标准,包括有相应的原发病或诱因及危险因素;起病急,有呼吸困难或窘迫症状;低氧血症,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 ;X 线胸片显示双肺浸润,肺动脉压 $<18\text{mmHg}$,无左心房高压表现。同时选择同期健康体检的 50 例为对照组。各组间在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究方案获得了本院伦理委员会的批准并征得了患者及家属书面知情同意。

2. 治疗方法:所有患者均给予常规及原发病治疗,包括抗生素的应用,补液、纠正酸中毒、必要时血管活性药物的使用、营养及必要的呼吸支持等常规治疗。对病情严重的患者同时给予连续性血液净化治疗。

3. 外周血采集与处理:采集脓毒症普通组、脓毒症急性肺损伤组患者及健康对照组清晨空腹静脉外周血 3ml 送检。同时对脓毒症急性肺损伤组患者在相应治疗 3 天和 7 天后再次收集空腹外周血 3ml 送检。分别检测血常规、超敏 C 反应蛋白及 CD64 指数。

4. CD64 指数检测:取 EDTA 抗凝血 2ml 加入

CD64 抗体 20 μl (BD Biosciences,美国)混匀,以 IgG-FITC 为同型对照。调节每管细胞数约为 1×10^5 个,暗处放置 30min 后加溶血素 2ml,10min 后 $2500\times g$ 离心 15min,磷酸缓冲盐溶液洗两遍后用流式细胞仪(BD Biosciences,美国)检测。上机前先以标准荧光微球校准仪器,每次上机检测都使用同一电压条件。根据前向散射、侧向散射光(FSC/SSC)点图显示的形态学特征,以粒细胞和淋巴细胞分别设门,画出 CD64 直方图,取各自平均荧光强度,CD64 指数为中性粒细胞 CD64 平均荧光强度与淋巴细胞 CD64 平均荧光强度的比值。

5. 其他检测:脓毒症普通组、脓毒症急性肺损伤组及对照组同时进行血常规、CRP 等检查,进一步检测脓毒症急性肺损伤组相应治疗后血常规、CRP 等变化情况。

6. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析运用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。运用 Graphpad 软件做 ROC 曲线分析,计算 ROC 曲线下面积(AUC)、最佳工作点(OOP)、敏感度及特异性。

结 果

1. 各组外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平比较:各组间外周血 CD64 指数、CRP 水平,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中,脓毒症急性肺损伤组显著高于脓毒症普通组和健康对照组($P<0.05$)。脓毒症急性肺损伤组和脓毒症普通组外周血 WBC 水平显著高于健康对照组($P<0.05$),而脓毒症急性肺损伤组和脓毒症普通组外周血 WBC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD64 指数	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	CRP(mg/L)
健康对照组	50	1.85 $\pm$ 0.42	5.12 $\pm$ 0.54	5.13 $\pm$ 1.13
脓毒症普通组	180	3.53 $\pm$ 0.57*	7.41 $\pm$ 0.65*	10.74 $\pm$ 1.52*
脓毒症急性肺损伤组	70	7.42 $\pm$ 0.64**	7.98 $\pm$ 0.86*	17.83 $\pm$ 1.37**

与健康对照组比较,* $P<0.05$;与脓毒症普通组比较,** $P<0.05$

2. 脓毒症急性肺损伤组患者治疗前后各临床指标比较:经过有效的治疗后,脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 脓毒症急性肺损伤组患者治疗前后外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD64 指数	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)
治疗前	70	7.42 $\pm$ 0.64	17.83 $\pm$ 1.37	7.98 $\pm$ 0.86
治疗后 3 天	70	3.82 $\pm$ 0.58 *	11.53 $\pm$ 1.02 *	6.86 $\pm$ 0.47 *
治疗后 7 天	70	2.11 $\pm$ 0.41 *	6.13 $\pm$ 1.15 *	5.68 $\pm$ 0.52 *

与治疗前比较, * $P < 0.05$

3. 外周血 CD64 指数与 CRP、WBC 相关性分析: 脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数与 CRP 水平呈显著正相关($r = 0.85, P < 0.01$, 图 1), 即脓毒症急性肺损伤患者外周血 CD64 指数越高, CRP 水平也相应升高。而脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数与 WBC 水平无显著相关性($r = 0.034, P > 0.05$)。

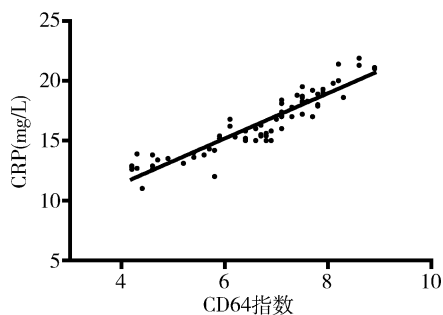


图 1 脓毒症急性肺损伤组患者外周血 CD64 指数水平与 CRP 水平的相关性

4. 外周血 CD64 指数对脓毒症急性肺损伤患者早期诊断的 ROC 曲线分析: 通过 ROC 曲线分析发现外周血 CD64 指数的曲线下面积 (AUC) 为 0.879 (95% CI: 0.792 ~ 0.913), 其最佳工作点 (OOP) 为 6.36, 提示外周血 CD64 指数 > 6.36 时早期诊断脓毒症急性肺损伤的精确率较高 (敏感度为 84.8%, 特异性为 88.5%, 图 2)。

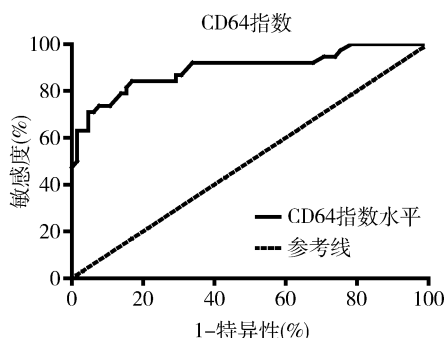


图 2 外周血 CD64 指数的 ROC 曲线

讨 论

脓毒症是创伤、烧伤、感染等临床危重症患者的严重并发症之一, 同时也是诱发脓毒症急性肺损伤、脓毒症休克的重要原因^[5]。尽管早期积极抗感染、液体复苏及保护脏器功能等治疗, 使脓毒症病死率有所降低, 但目前仍然较高。特别是对于脓毒症急性肺损伤患者, 病情危重, 同时进展迅速, 有效的早期诊断是提高脓毒症急性肺损伤患者救治成功率的关键。传统实验室指标如 WBC、CRP、红细胞沉降率等的敏感度和特异性均较低, 而微生物培养耗时长, 同时有些患者可能在细菌学检查前已使用过抗生素, 导致体内微生物生长受到抑制, 影响其血培养结果^[6]。因此, 寻找一项早期诊断脓毒症急性肺损伤的可靠和敏感指标, 具有重要的临床意义。

近年来, 研究表明 CD64 指数对细菌感染性疾病具有较好的诊断价值, 其敏感度和特异性显著优于传统的 CRP、WBC 等炎性标志物^[7]。CD64 是跨膜糖蛋白, 作为免疫球蛋白的高亲和力受体, 广泛表达于单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞表面。在正常情况下, CD64 在中性粒细胞表达水平较低, 而一旦受到细菌侵袭时, 其表达水平可明显上调^[8]。CD64 是中性粒细胞活化的标志物, 在急性感染的 1h 内即可明显升高。一般情况下, 采用 CD64 指数来诊断感染性疾病或评估病情严重程度。CD64 指数为中性粒细胞 CD64 与淋巴细胞 CD64 的平均荧光强度之比, 该指数在诊断和评估感染的敏感度和特异性均较单一中性粒细胞或淋巴细胞 CD64 高^[9]。

本研究中通过检测各组外周血 CD64 指数, 结果显示脓毒症急性肺损伤组显著高于脓毒症普通组和健康对照组, 表明外周血 CD64 表达水平的升高可能与脓毒症急性肺损伤的发生有关。有研究显示, CD64 指数升高程度与患者细菌感染的严重程度呈正相关, 而炎症清除或经过抗生素有效治疗后, CD64 指数可明显降低, 其可作为判断临床治疗效果, 指导抗生素使用的依据^[10]。随着脓毒症急性肺损伤组患者经相应治疗后, 其外周血 CD64 指数水平呈现明显降低趋势, 因此监测其动态改变情况可一定程度上反映脓毒症急性肺损伤患者临床治疗效果。

本研究通过相关性分析显示, 外周血 CD64 指数水平与 CRP 水平呈显著的正相关, 即外周血 CD64 指数水平越高, CRP 水平也越高, 而与 WBC 无相关性, 故 CD64 指数有助于 WBC 无明显升高的脓毒症急性肺损伤患者的诊断。有研究显示, CD64 指数诊断感

染性疾病的敏感度和特异性均显著高于 CRP 指标,其可作为早期诊断感染性疾病的可靠实验室指标^[11]。通过 ROC 曲线分析 CD64 指数对脓毒症急性肺损伤的早期诊断价值,其结果显示以外周血 CD64 指数 >6.36 作为早期诊断脓毒症急性肺损伤的界限时,诊断的敏感度为 84.8%,特异性为 88.5%,其敏感度和特异性均较高。另外,CD64 指数还具有自身独特优势,如表达水平与患者年龄无关,仅在机体受到感染时出现表达水平的升高,并且检测速度快,样本需求量少等特点。

综上所述,外周血 CD64 指数能有效的对脓毒症急性肺损伤患者进行早期诊断,对于提高患者临床治疗效果及预后,具有重要的意义。但由于本研究脓毒症急性肺损伤患者样本量偏少,需要进一步扩大样本量,采取多中心联合的方式对外周血 CD64 指数在早期诊断脓毒症急性肺损伤的临床价值方面开展进一步研究。

参考文献

- 1 Clifford KM, Dy – Boarman EA, Haase KK, *et al.* Challenges with diagnosing and managing sepsis in older adults [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(2):231 – 241
- 2 Zhang Z, Chen K, Chen. APACHE III Outcome prediction in patients admitted to the intensive care unit with sepsis associated acute lung injury [J]. *PLoS One*,2015, 10(9):e0139374
- 3 毛卫未,江永青,欧阳良良,等. 外周血白细胞 CD64 和 CD11b 指数在老年慢性阻塞性肺疾病急性期的早期诊断价值[J]. *细胞与*

- 分子免疫学杂志*,2014, 11: 1201 – 1204
- 4 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*,2013, 41(2):580 – 637
- 5 陈昊,乔丽雯,张丽藏,等. 金属基质蛋白酶 9 与脓毒症性肺损伤关系的研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(10): 85 – 88
- 6 Egea – Guerrero JJ, Martínez – Fernández C, Rodríguez – Rodríguez A, *et al.* The utility of C – reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients: a preliminary study [J]. *Plast Surg: Oakv*, 2015, 23(4):239 – 243
- 7 Jukic T, Ihan A, Stubljar D. Dynamics of inflammation biomarkers C – reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(6): 500 – 507
- 8 王伟,李振光,方代华. CD64 指数在足月新生儿高胆红素血症的早期感染病因分析中的价值[J]. *徐州医学院学报*, 2014, 34(10): 701 – 703
- 9 Chen Q, Shi J, Fei A, *et al.* Neutrophil CD64 expression is a predictor of mortality for patients in the intensive care unit [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):7806 – 7813
- 10 Wan S, Han X, Zhao H, *et al.* Neutrophil CD64 serves as a sensitive and reliable biomarker for the diagnosis of bacterial infection in hematological disorders [J]. *J Infect*, 2015,70(5):543 – 545
- 11 李自华,胡振,方玉蓉,等. CD64、CRP、IL – 6 在儿科感染性疾病中的诊断价值分析[J]. *中华肺部疾病杂志:电子版*, 2012, 5(1): 40 – 42

(收稿日期:2016 – 02 – 05)

(修回日期:2016 – 02 – 23)

(上接第 97 页)

- 8 杨红军. 超声乳化联合小梁切除术与单纯小梁切除术治疗青光眼合并白内障的临床对比分析[J]. *现代诊断与治疗*,2015,3(23): 581 – 582
- 9 Schargus M, Suckert N, Schultz T, *et al.* Femtosecond laser – assisted cataract surgery without OVD: a prospective intraindividual comparison[J]. *J Refract Surg*,2015,31(3):146 – 152
- 10 曹丹,张良,黄中宁,等. 增生型糖尿病视网膜病变玻璃体切割手术后新生血管性青光眼的危险因素分析[J]. *中华眼底病杂志*, 2015,31(2):147 – 149
- 11 闫锡秋. 超声乳化吸除联合房角分离术治疗急性原发闭角型青光眼合并白内障的临床效果观察[J]. *社区医学杂志*,2015,13(8): 85 – 86
- 12 Reuschel A, Bogatsch H, Oertel N, *et al.* Influence of anterior chamber depth, anterior chamber volume, axial length, and lens density on postoperative endothelial cell loss[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2015, 253(5):745 – 752
- 13 冯延琴. 超声乳化晶体吸除联合人工晶体植入术治疗原发性闭角型青光眼临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2015,7(8):873 – 874
- 14 郑度,赵镇南,廉恒丽,等. 轴性高度近视眼超声乳化白内障吸除

联合人工晶状体植入术后屈光度数误差分析[J]. *中华眼科杂志*, 2015,51(4):276 – 281

- 15 Chen G, Wang D, Du Y, *et al.* Effect of continuous ultrasonic phacoemulsification with anterior chamber maintainer on corneal endothelial damage in hard nuclear cataract [J]. *Eur J Ophthalmol*,2015,25(3): 198 – 201
- 16 徐锋. 双切口超声乳化及人工晶状体植入与小梁切除联合手术治疗闭角型青光眼伴白内障的临床观察[J]. *浙江创伤外科*,2015,1(9):122 – 123
- 17 白景山. 小梁切除联合超声乳化白内障吸除及人工晶状体植入术治疗青光眼合并白内障的临床疗效观察[J]. *中华眼科医学杂志:电子版*,2015,5(5):245 – 249
- 18 Kawano H, Sakamoto T, Ito T, *et al.* Hyaluronan protection of corneal endothelial cells against extracellular histones after phacoemulsification[J]. *J Cataract Refract Surg*,2014,40(11):1885 – 1893
- 19 祝远方,姚玉峰. 超声乳化晶体摘除术对不同阶段原发性闭角型青光眼的疗效分析[J]. *浙江医学*,2015, 13(10):1143 – 1144

(收稿日期:2016 – 01 – 15)

(修回日期:2016 – 01 – 23)