

• 论 著 •

CD64 指数与 C 反应蛋白在新生儿细菌感染性疾病中的临床诊断价值

吴金斌, 邹德学, 周 逵, 晏耀明

(北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036)

摘 要:目的 探讨联合检测中性粒细胞 CD64 指数和 C 反应蛋白(CRP)水平在新生儿细菌感染性疾病中的诊断价值。方法 选取北京大学深圳医院新生儿科 2015 年 1~12 月收治的 139 例新生儿进行回顾性分析,分为细菌感染组 72 例和病毒感染组 67 例,并选取健康新生儿 50 例作为健康对照组,对 3 组间 CD64 指数、CRP 水平及其阳性率进行比较分析,并对 CD64 指数和 CRP 诊断细菌感染的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值进行分析。结果 细菌感染组 CD64 指数和 CRP 水平与病毒感染组和健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),细菌感染组治疗后 CD64 指数和 CRP 水平均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD64 指数诊断细菌感染的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 91.7%、92.5%、93.0%、91.2%,明显高于 CRP,差异有统计学意义($P<0.05$)。CD64 指数与 CRP 呈正相关($r=0.781, P<0.01$)。结论 联合检测 CD64 指数和 CRP 水平,有助于新生儿细菌感染的早期诊断、鉴别诊断及对抗感染疗效的考核,且 CD64 指数的诊断效率明显优于 CRP。

关键词: CD64; C 反应蛋白; 新生儿; 细菌感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)14-1920-03

Clinical diagnostic value of CD64 index and CRP in newborn bacterial infectious diseases

WU Jinbin, ZOU Dexue, ZHOU Kui, YAN Yaoming

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of neutrophil CD64 index and C reactive protein (CRP) levels in newborn bacterial infectious diseases. **Methods** The retrospective analysis was performed on 139 neonates admitted to the neonatal department of our hospital from January to December 2015, including 72 cases in the bacterial infection group and 67 cases in the viral infection group, and 50 healthy neonates were selected as the control group. The levels of CD64 and CRP and the positive rates were compared among 3 groups and analyzed. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of CD64 and CRP in the diagnosis of bacterial infection were analyzed. **Results** The CD64 index and CRP levels had statistical difference between the bacterial infection with the viral infection group and normal control group ($P<0.05$), the CD64 index and CRP levels after treatment in the bacterial infection group were significantly decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of CD64 index in the diagnosis of bacterial infection were 91.7%, 92.5%, 93.0% and 91.2% respectively, which were significantly higher than those of CRP, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CD64 index was positively correlated with CRP ($r=0.781, P<0.01$). **Conclusion** The combined detection of CD64 index and CRP level helps to early diagnosis, differential diagnosis and the therapeutic effect evaluation of bacterial infection in neonates, moreover the diagnostic efficiency of CD64 is obviously better than that of CRP.

Key words: CD64; C reactive protein; newborn; Bacterial infection

新生儿感染性疾病是新生儿期常见的一种疾病,细菌感染是引起婴儿死亡的主要原因,且新生儿缺乏特异体征和症状,易与其他疾病混淆,早期诊断和及时治疗是决定预后的关键^[1]。但由于免疫功能尚未成熟等原因,对新生儿感染的早期临床诊断仍缺乏一种有效、准确的检测手段。为进一步提高新生儿感染的早期诊断率,探讨一种快速、可靠的方法,本研究对北京大学深圳医院新生儿科 2015 年 1~12 月收治的疑似感染患儿进行了中性粒细胞 CD64 指数和 C 反应蛋白(CRP)联合检测,来探讨 CD64 指数和 CRP 在新生儿细菌感染诊断中的实用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2015 年 1~12 月北京大学深圳医院新生儿科收治的新生儿共 139 例,细菌感染组 72 例(经细菌培养、病原学检测证实),其中男 47 例,女 35 例,平均日龄 8.3 d(1~29 d),平均胎龄 38.5 周(37~42 周),败血症 27 例,非败血症感染 45 例,为局部感染患儿,包括感染性肺炎、脐炎、

尿路感染、肠炎、脓疱疮;病毒感染组 67 例(经相关血清学抗体检测证实),其中男 39 例,女 28 例,平均日龄 8.1 d(1~28 d),平均胎龄 38.2 周(37~42 周),婴幼儿急疹 29 例,疱疹性咽峡炎 21 例,轮状病毒肠炎 11 例,病毒性脑炎 4 例,荨麻疹 2 例。选取同期来本院体检无感染症状健康新生儿 50 例作为健康对照组,其中男 30 例,女 20 例,平均日龄 8.4 d(1~28 d),平均胎龄 38.7 周(38~42 周)。3 组新生儿在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 入院当天应用抗菌药物、抗病毒药物治疗之前,采集外周血用于 CD64、CRP 检测。检测 CD64 的流式细胞仪为美国 BD FACS Calibur,配套分析软件由美国 VERITY SOFTWARE HOUSE 提供,取 50 μ L 全血+20 μ L CD64 PE/CD45 Percp 抗体(美国 BD 公司配套产品)混匀放置,以 IgG1-FITC 为同型对照。暗处放置 30 min 后加 FACS 溶血剂 2 mL,再暗处放置 15 min 后上机检测。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。每份标本计数 10 000

个细胞,计算中性粒细胞上 CD64 的平均荧光强度与淋巴细胞上 CD64 的平均荧光强度之比,即 CD64 指数。同时满足以下 2 个条件:(1)以检测标本的淋巴细胞作为内部阴性对照;(2)以检测标本的单核细胞作为内部阳性对照,单核细胞 CD64 指数须 ≥ 3.5 MFI。CRP 检测采用免疫比浊法,仪器为 Beckman Coulter 公司生产的 IMMAGE 免疫分析仪和配套试剂,操作按仪器说明书进行, ≥ 8 mg/L 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对所得数据进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验或方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CD64 指数、CRP 水平比较 组间两两比较显示,细菌感染组治疗前外周血中性粒细胞 CD64 指数、CRP 水平明显高于病毒感染组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);病毒感染组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。细菌感染组经抗感染治疗 7 d 后,CD64 指数、CRP 水平较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

组别	<i>n</i>	CD64 指数(MFI)	CRP(mg/L)
细菌感染组			
治疗前	72	13.24 $\pm$ 5.43 $\triangle\bigcirc\Diamond$	61.76 $\pm$ 28.94 $\triangle\bigcirc\Diamond$
治疗 7 d 后	72	3.48 $\pm$ 1.27	5.91 $\pm$ 2.17
病毒感染组			
治疗前	67	2.98 $\pm$ 1.02	4.71 $\pm$ 1.87
健康对照组	50	2.76 $\pm$ 0.98	4.36 $\pm$ 1.94

注:与健康对照组比较, $\triangle P < 0.05$;与病毒感染组比较, $\bigcirc P < 0.05$;与治疗 7 d 后比较, $\Diamond P < 0.05$ 。

2.2 各组 CD64 指数、CRP 阳性率比较 以 CD64 指数 ≥ 3.5 MFI、CRP ≥ 8 mg/L 为阳性标准,细菌感染组 CD64 指数、CRP 阳性率明显高于病毒感染组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 CD64 指数阳性率高于 CRP 阳性率;病毒感染组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 CD64 指数和 CRP 阳性率比较

组别	<i>n</i>	CD64 指数			CRP		
		阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)	阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)
细菌感染组	72	66	6	91.7 $\triangle\bigcirc$	53	19	73.6 $\triangle\bigcirc$
病毒感染组	67	5	62	7.5	17	50	25.4
健康对照组	50	3	47	6.0	11	39	22.0

注:与健康对照组比较, $\triangle P < 0.05$;与病毒感染组比较, $\bigcirc P < 0.05$ 。

表 3 CD64 指数和 CRP 水平对新生儿细菌感染诊断效能比较[%(*n*/*n*)]

项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CD64 指数	91.7(66/72)	92.5(62/67)	93.0(66/71)	91.2(62/68)
CRP	73.6(53/72)	74.6(50/67)	75.7(53/70)	72.5(50/69)
χ^2	8.18	7.83	7.96	8.04
<i>P</i>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 CD64 指数、CRP 水平对新生儿细菌感染诊断效能比较 以 CD64 指数 ≥ 3.5 MFI、CRP ≥ 8 mg/L 为阳性标准, χ^2 检验结果显示,CD64 指数诊断新生儿细菌感染的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均明显高于 CRP,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。Pearson 相关分析显示,72 例细菌感染新生儿 CD64 指数与 CRP 水平呈直线正相关($r = 0.781, P < 0.01$)。见表 3。

3 讨 论

细菌感染性疾病在临床中发病率高,且各种疾病均易继发细菌性感染,由于抗菌药物的滥用,耐药菌株的不断出现,使细菌感染的发病率有持续增长的趋势。目前实验室传统的细菌感染检测指标主要是白细胞计数(WBC)、CRP、血培养,WBC 检测方法简便、快捷,被认为是鉴别细菌感染的常规项目,但用于诊断小儿细菌感染的准确性很低,特别是新生儿,由于新生儿应激反应及免疫系统尚未发育完善,外周血 WBC 不能准确反映其严重程度。CRP 特异性低,很多非感染性疾病均会升高。血培养虽然是细菌感染的金标准,但阳性率不高,且培养所需时间长(需要 3~7 d),不能达到早期诊断的目的^[2]。近年来,应用流式细胞仪检测外周血中性粒细胞表面 CD64 分子的表达,在诊断细菌感染中的研究日益增多,并证实其是一个准确、客观的新指标,且升高程度与感染的严重程度成正比^[3]。

CD64 是相对分子质量为 72 000 的跨膜糖蛋白,能识别免疫球蛋白的 Fc 段,表达受细胞因子的调控,起到连接体液免疫和细胞免疫的桥梁作用。可通过抗体依赖性细胞毒作用、细胞吞噬作用、免疫复合物清除作用实现对病原微生物的清除。当机体受到细菌感染时中性粒细胞 CD64 表达在 4~6 h 内就会增高,在新生儿感染时显著升高,在全身细菌感染时升高尤为明显^[4]。大量表达的 CD64 与其配体结合后,启动并放大免疫反应,将细胞外信号传递到细胞内,导致细胞活化,产生吞噬作用、抗体依赖细胞介导细胞毒作用、细胞因子的释放,从而清除病原菌^[5]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,是非特异性炎症指标。正常情况下仅少量存在于人体体液中。健康人的血清 CRP 参考区间为 0.057~8.200 mg/L^[6],但在组织损伤、炎症、手术后 CRP 浓度显著升高,甚至可达到上千倍,对于感染、各种炎症过程、组织损伤与坏死的判断、监测及病情评估与疗效考核,都具有重要的临床价值。本研究结果显示,CD64 指数和 CRP 水平在细菌感染组呈现高表达,在病毒感染组和健康对照组不增高,细菌感染组与健康对照组、病毒感染组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),可以作为新生儿细菌感染诊断和鉴别诊断的重要指标。细菌感染组经抗菌药物治疗 7 d 后,CD64 指数和 CRP 水平有明显下降,与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明 CD64 指数和 CRP 水平可以作为抗菌药物治疗有效性的指标,用于衡量和指导临床判断抗生素治疗和停药时机,为选择有效药物和撤除治疗提供重要的依据^[7]。有文献报道,CD64 作为一种敏感的监测感染状态的指标,可用于监测抗菌药物的疗效,抗菌药物治疗有效时下降至正常水平,无效时没有明显变化^[8]。

本研究结果表明,细菌感染组外周血中性粒细胞 CD64 指数和 CRP 的阳性率分别为 91.7%和 73.6%,明显高于病毒感染组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 CD64 指数的阳性率高于 CRP;病毒感染组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。有文献报道,CD64 诊断感染性疾病时敏感度和特异度都比较高(90%~100%),是诊断感染的早期敏感指标^[9]。但由于新生儿免疫系统、肝脏发育不完善,在受到感染或严重感染后产生的 CRP 量较少,且升高较缓慢,所

以当受细菌性感染时阳性率较低,敏感度较差。本研究结果显示,CD64 指数诊断新生儿细菌感染的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 91.7%、92.5%、93.0% 和 91.2%,均明显高于 CRP,差异有统计学意义($P<0.01$)。说明 CD64 指数对诊断新生儿细菌感染,判断病情、评价预后具有很高的临床价值。CRP 是临床常用的诊断细菌感染的指标,但其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均较低,本研究中分别为 73.6%、74.6%、75.7% 和 72.5%,其诊断价值均低于 CD64^[10]。另外,CD64 的表达与性别和年龄无关,仅在细胞激活时表达,并且检测快速($<1\text{ h}$),样本需要量少。Pearson 相关分析显示,72 例细菌感染患新生儿 CD64 指数与 CRP 水平呈直线正相关($r=0.781, P<0.01$),提示在急性炎症反应早期两者可能由相似的机制触发^[11],其具体机制尚有待进一步的确定,作为炎症指标用于感染性疾病的诊断有临床价值。

综上所述,CD64 指数和 CRP 的测定对诊断新生儿细菌感染性疾病均有一定的帮助,联合检测 CD64 指数和 CRP 对新生儿细菌感染的早期诊断、疗效评估和避免滥用抗菌药物等有较好的指导意义,在鉴别细菌性感染和病毒性感染时可作参考。通过比较认为,CD64 指数具有较高的阳性率、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,是一项高敏感、高特异的诊断感染性疾病的早期标志物,在新生儿感染性疾病中具有较高价值,动态监测其水平,对治疗效果的评价具有较高的临床实用价值,值得推广。

参考文献

[1] 徐家新,李娟,王磊.降钙素原在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的意义[J].中华全科医学,2013,11(11):1690-1691.

[2] 许文芳.CD64、CRP 在重症细菌感染中的诊断价值[J].

检验医学,2011,26(2):127-129.

[3] 武超.CD64 在感染性疾病中诊断价值的研究[J].安徽预防医学杂志,2013,19(2):117-119.

[4] 汪盈,杨祖钦,孙忠敏,等.血清淀粉酶 A 蛋白、中性粒细胞表面抗原 CD64 在新生儿败血症中的诊断价值[J].临床儿科杂志,2013,31(6):526-529.

[5] 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(1):67-70.

[6] 曹艳林,刘德贝,夏先考.新生儿肺炎合并脓毒症患儿检测血清降钙素原和高敏 C 反应蛋白的临床价值[J].检验医学,2014,29(10):1000-1003.

[7] 夏敏,戎群芳,张泓,等.重症监护室感染患儿 CD64 表达的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):473-476.

[8] 郝丽红,麻庆荣,张文双,等.中性粒细胞黏附因子 CD11b 与 CD64 表达对新生儿感染的早期诊断价值[J].天津医药,2011,39(4):325-328.

[9] 阮莉莉,杜俊君,林艳,等.CD64 指数在新生儿脓毒症早期诊断中的意义[J].上海交通大学学报(医学版),2014,34(10):1503-1510.

[10] 郝玲,任常军,王炳辉,等.CD64、降钙素原在新生儿败血症诊断中的价值[J].临床儿科杂志,2011,29(3):216-218.

[11] 杨晓春,袁玉芳,张荣荣,等.新生儿感染性疾病中性粒细胞表面 CD64 表达及其临床意义[J].南京医科大学学报:自然科学版,2009,29(10):1469-1470.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-03-18)

(上接第 1919 页)

的一个有效联合指标。若筛查对象 $MCV<80\text{ fL}$ 且 $\%Micro/\%Hypo\geq 0.9$,则考虑轻型地贫的可能性大,需做进一步地贫基因确诊;若 $MCV<80\text{ fL}$ 且 $\%Micro/\%Hypo<0.9$,则考虑 IDA 的可能性大,若其配偶方 MCV 正常,则无需进一步做地贫基因确诊。这种筛查策略可在有效防控地贫风险的同时,减少不必要的基因检测费用,有效降低防控成本。

综上所述, $\%Micro/\%Hypo$ 对于婚前、孕前、产前筛查地贫携带者和 IDA 有着较高的敏感度、特异度和准确度, $\%Micro/\%Hypo$ 能起到辅助鉴别诊断轻型地贫和 IDA 的作用,具有较大的临床诊断价值。但由于研究条件有限,本次研究中没有涉及少见和罕见基因型地贫、慢性失血性贫血、IDA 合并地贫等其他类型小细胞低色素贫血,这些将会在以后进一步研究。

志谢:非常感谢佛山市南海区人民医院检验科罗丽贞老师在收集标本的过程中给予的支持和帮助。

参考文献

[1] 全国血红蛋白病研究协作组.20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查[J].中华医学杂志,1983,63(6):382-385.

[2] 陆国辉.产前遗传病诊断[M].广州:广东科技出版社,2002:368-376.

[3] 代宏剑,温柏平.地中海贫血的实验室诊断进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(2):251-252.

[4] Urrechaga E. Discriminant value of $\% microcytic/\% hy-$

pochromic ratio in the differential diagnosis of microcytic anemia. [J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46 (12): 1752-1758.

[5] 张之南,李蓉生.红细胞疾病基础与临床[M].北京:科学出版社,2000.

[6] 李先平,王敏,郑茂. $\%Micro/\%Hypo$ 对 β -地中海贫血与缺铁性贫血的鉴别诊断价值[J].广东医学,2009,30(6):923-924.

[7] 汪伟山,周玉球,张永良,等.静止型 α -地中海贫血红细胞指标临界值的确定及其应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(2):147-149.

[8] 陈先荣.小红细胞百分比与低色素红细胞百分比的比值对小细胞性贫血的诊断价值[J].实用预防医学,2014,21(7):877-879.

[9] 陆小婵,卢冬,罗斌,等.联合检测对地中海贫血实验诊断的应用价值[J].检验医学,2007,22(1):60-63.

[10] 何雅军,杨小华,马福广,等.红细胞平均体积和脆性及血红蛋白电泳联合检测在地中海贫血诊断中的价值[J].中华检验医学杂志,2005,28(3):244-246.

[11] 崔颖鹏,陈冬梅,钟武平,等. RDW 对两种小细胞低色素性贫血鉴别诊断的意义[J].广东医学,2001,22(11):1021-1022.

(收稿日期:2016-01-15 修回日期:2016-03-28)