

• 论 著 •

肝素结合蛋白对维持性血液透析患者导管相关感染的诊断价值

凌 聪, 扈晓晴, 王军喜

(广东省南雄市人民医院检验科, 广东南雄 512400)

摘 要:目的 探讨肝素结合蛋白(HBP)在维持性血液透析患者导管相关感染诊断中的价值。方法 选取该院收治的维持性血液透析患者 75 例为研究对象,根据是否发生导管相关性感染分为观察组($n=45$)和对照组($n=30$);检测两组患者血清 HBP、降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)水平,采用 ROC 曲线分析各指标对导管相关性感染及革兰阴性菌感染的鉴别诊断价值。结果 观察组病原菌培养检出革兰阳性菌感染 34 例,占 75.6%,革兰阴性菌感染 11 例,占 24.4%。观察组患者血清 HBP、PCT 和 CRP 水平显著高于对照组,且革兰阴性菌感染患者血清 HBP、PCT 水平也明显高于革兰阳性菌感染患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HBP、PCT、CRP 对细菌感染的曲线下面积分别为 0.955、0.890、0.871,灵敏度为 86.7%、88.9%、62.2%,特异度为 93.3%、73.3%、93.3%。HBP 对革兰阴性菌感染的鉴别诊断价值优于 PCT 和 CRP,其 ROC 曲线下面积为 0.818,最佳临界值为 $\text{HBP}>27.52 \mu\text{g/L}$,灵敏度为 100.0%,特异度为 61.8%。结论 血清 HBP、PCT 和 CRP 可作为诊断维持性血液透析导管相关细菌感染的重要检测指标,其中 HBP 对鉴别革兰阴性菌感染具有一定参考价值。

关键词:导管相关性感染; 血液透析; 肝素结合蛋白; 降钙素原; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)13-1776-03

Value of HBP in diagnosis of catheter-related infections in maintenance hemodialysis patients

LIN Cong, HU Xiaoqing, WANG Junxi

(Department of Clinical Laboratory, Nanxiong People's Hospital of Guangdong Province, Nanxiong, Guangdong 512400, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of Heparin-binding protein (HBP) in maintenance hemodialysis patients in catheter-related infections. **Methods** 75 patients with maintenance hemodialysis were enrolled in the study and divided into observation group($n=45$, with catheter-related infections) and control group($n=45$, without catheter-related infections). The serum HBP, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels were detected. The values in diagnostic of catheter-related infections and Gram-negative bacterial infections were analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** There were 34 cases of patients infected by Gram-positive bacterial with the rate of 75.6% and 11 cases of patients infected by Gram-negative bacterial with rate of 24.4%. The serum HBP, PCT and CRP levels in observation group were significantly higher than those in control group and the serum HBP, PCT levels of patients infected by Gram-negative bacterial were higher than those of patients infected by Gram-positive bacterial ($P<0.05$). The area under curves of HBP, PCT, CRP in diagnosis of catheter-related infections were 0.955, 0.890, 0.871 with sensitivity of 86.7%, 88.9%, 62.2% and specificity of 93.3%, 73.3%, 93.3%. The value of HBP in diagnosis of Gram-negative bacteria infections was better than PCT and CRP. The area under ROC was 0.818 and the cut off value was $\text{HBP}>27.52 \mu\text{g/L}$ with sensitivity of 100.0% and specificity of 61.8%. **Conclusion** Serum HBP, PCT and CRP may be the effective indicators for diagnosis of catheter-related infections, and the HBP has important reference value for diagnosis of Gram-negative bacterial infections.

Key words: catheter-related infection; hemodialysis; heparin-binding protein; procalcitonin; C-reactive protein

持续性血液透析是治疗终末期慢性肾衰竭的有效方法,能够有效保护残余肾功能,减缓疾病的发展以及延长患者生存时间。患者行持续性血液透析前需建立血管通道,保证透析时有充足的血流交换,使血液中废物达到最佳排泄效果^[1-2]。由于血液透析是长期、持续性的治疗过程,患者血管通道长期处于内外相通状态,容易发生导管相关性感染;另外,持续性血液透析患者的免疫功能受到严重损害,出现感染时会大大影响患者生存率^[3]。因此,早期预测导管相关性感染的发生,有助于疾病的治疗和提高血液透析患者的生活质量。目前,临床上对血液透析相关性感染的诊断主要依靠病原学检测,但其所需时间较长且缺乏特异度,寻找有效的诊断透析相关感染的检测指标成为临床研究的重点课题^[4-5]。本研究对 75 例持续性血液透

析合并感染和未发生感染者血清 HBP、PCT 和 CRP 水平进行检测,分析各指标在导管相关性感染诊断中的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2016 年 1 月南雄市人民医院肾内科收治的 75 例持续性血液透析患者为研究对象,原发疾病:高血压肾损伤 25 例,慢性肾小球肾炎 17 例,糖尿病肾病 29 例,梗阻性肾病 4 例。根据临床症状及实验室检查,将确诊为导管相关性感染的 45 例患者纳入观察组,其中男 26 例、女 19 例;年龄 30~72 岁,平均 (49.8 ± 10.7) 岁;透析时间 (18.5 ± 9.6) 个月。导管相关性感染诊断标准:(1)出现寒战、发热等全身中毒症状,血或分泌物病原菌培养阳性;(2)血或分泌物

病原菌培养阴性,但毒血症状明显。排除标准:排除拔管后症状缓解者;排除肿瘤及其他原因感染者。另外 30 例未发生感染患者为对照组,其中男 19 例、女 11 例;年龄 30~70 岁,平均(48.7±9.8)岁;透析时间(18.7±9.7)个月。两组患者在性别、年龄、透析时间、原发疾病等一般资料方面差异不显著($P>0.05$),具有可比性。所有患者均对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 病原菌检测 所有观察组患者均在无菌操作下采集血液和/或导管口分泌物,接种于血平板或麦康凯平板上进行病原菌培养,应用 Biomerieux VITEK 全自动微生物鉴定仪(法国梅里埃公司)进行病原菌鉴定。

1.2.2 血液指标检测 所有受试人员均抽取静脉空腹晨血 5 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清于-80℃冰箱保存待测。血 HBP 采用双抗夹心酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测,检测试剂盒购自杭州中翰盛泰生物技术有限公司,检测范围 0~10 ng/L;血 PCT 采用化学发光法检测,检测试剂盒购自德国 Barhms 公司,检测范围 0.05~100 ng/mL;血 CRP 水平采用免疫荧光法检测,试剂盒购自韩国 Boditec. inc 公司,检测范围 0~200 mg/L。本研究所有操作均有专人按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线分析血清 HBP、PCT、CRP 对维持性血液透析患者导管相关性感染的诊断价值,并探讨各指标在鉴别革兰阴性菌感染方面的价值。

2 结 果

2.1 观察组患者病原菌分布 观察组 45 例病例的血培养或导管处分泌物细菌培养均为阳性,共检出革兰阳性菌感染 34 例占 75.6%,其中表皮葡萄球菌 7 例(15.6%),溶血葡萄球菌 5 例(11.1%),金黄色葡萄球菌 21 例(46.7%),粪肠球菌 1 例(2.2%);革兰阴性菌 11 例占 24.4%,其中大肠杆菌 2 例(4.4%),肺炎克雷伯菌 3 例(6.7%),铜绿假单胞菌 5 例(11.1%),其他革兰阴性菌 1 例(2.2%)。见表 1。

2.2 不同组患者血清 HBP、PCT 和 CRP 水平比较 观察组患者血清 HBP、PCT 和 CRP 均明显高于对照组,差异有统计学意义($t=7.845, P=0.000; t=4.098, P=0.000; t=5.334, P=0.000$);观察组中革兰阳性菌感染患者血清 HBP、PCT 均明显低于革兰阴性菌患者($t=2.311, P=0.026; t=3.910, P=0.000$),而不同感染者血清 CRP 水平差异无显著性($t=$

0.361, $P=0.720$)。见表 2。
2.3 HBP、PCT 和 CRP 对导管相关性细菌感染的诊断价值 ROC 曲线分析显示, HBP、PCT、CRP 诊断细菌感染性疾病的曲线下面积为 0.955(95%CI:0.913~0.997)、0.890(95%CI:0.817~0.964)、0.871(95%CI:0.794~0.949);取 Youden 指数最大时为临界点, HBP、PCT、CRP 诊断灵敏度为 86.7%、88.9%、62.2%,特异度为 93.3%、73.3%、93.3%。见表 3。

2.4 HBP、PCT 和 CRP 对革兰阴性菌感染的诊断价值 以观察组患者为研究对象,绘制 ROC 曲线分析 HBP、PCT、CRP 对革兰阴性菌感染的鉴别价值, HBP、PCT、CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.818(95%CI:0.696~0.940)、0.759(95%CI:0.596~0.922)、0.570(95%CI:0.397~0.742);最佳临界值为 HBP>27.52 μg/L、PCT>1.92 μg/L、CRP>17.59 mg/L,诊断灵敏度为 100.0%、90.9%、81.8%,特异度为 61.8%、50.0%、47.1%。见表 4。

表 1 观察组患者病原菌分布情况		
病原菌	菌株数(<i>n</i>)	构成比(%)
革兰阳性菌	34	75.6
表皮葡萄球菌	7	15.6
溶血葡萄球菌	5	11.1
金黄色葡萄球菌	21	46.7
粪肠球菌	1	2.2
革兰阴性菌	11	24.4
大肠杆菌	2	4.4
肺炎克雷伯菌	3	6.7
铜绿假单胞菌	5	11.1
其他革兰阴性菌	1	2.2
合计	45	100.0

表 2 各组患者血清 HBP、PCT 和 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	HBP(μg/L)	PCT(μg/L)	CRP(mg/L)
观察组	45	26.91±14.89	4.22±5.03	22.60±18.35
革兰阳性组	34	24.13±14.73	2.77±2.19	22.04±20.45
革兰阴性组	11	35.51±12.26	8.70±7.53	24.36±9.86
对照组	30	4.94±4.43	0.41±0.56	4.17±5.46

表 3 HBP、PCT 和 CRP 对导管相关性细菌感染的诊断价值						
项目	最佳阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	AUC	95%可信区间
HBP	13.15 μg/L	86.7	93.3	0.800	0.955	0.913~0.997
PCT	0.61 μg/L	88.9	73.3	0.622	0.890	0.817~0.964
CRP	12.68 mg/L	62.2	93.3	0.556	0.871	0.794~0.949

表 4 HBP、PCT 和 CRP 对革兰阴性菌感染的诊断价值						
项目	最佳阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	AUC	95%可信区间
HBP	27.52 μg/L	100.0	61.8	0.618	0.818	0.696~0.940
PCT	1.92 μg/L	90.9	50.0	0.409	0.759	0.596~0.922
CRP	17.59 mg/L	81.8	47.1	0.289	0.570	0.397~0.742

3 讨 论

中心静脉置管是血液透析时最常用的血管通路建立方法,具有操作方便、血流量充足等优点,被视为血液透析患者的“生命线”^[6]。血液透析患者在治疗过程中,导管接头反复暴露,导致其受污染的机会增多,容易出现导管相关性感染;另外,导管处皮肤屏障受到破坏,也给细菌的侵入提供了有利条件^[7-8]。本研究对观察组患者血液及导管处分泌物进行细菌培养,共检出革兰阳性菌感染患者 34 例,占 75.6%;革兰阴性菌感染者 11 例,占 24.4%;构成比较高的病原菌有金黄色葡萄球菌(21 例,占 46.7%)、表皮葡萄球菌(7 例,占 15.6%)、溶血葡萄球菌(5 例,占 11.1%)和铜绿假单胞菌(5 例,占 11.1%);提示革兰阳性菌为导管相关性感染的主要致病菌,所检出的四种构成比较高的病原菌均属于条件致病菌,在自然界中广泛存在,血液透析患者机体抵抗力受到严重损伤,导致病原菌经导管侵入而引发感染。

导管相关性感染是血液透析过程中最严重的并发症,直接影响患者的治疗效果和生活质量,也是导致危重症患者死亡的重要原因,早期诊断感染对提高透析质量和降低病死率具有重要临床价值^[9]。病原菌培养是诊断导管相关性感染的金标准,但其耗时较长,且易出现漏诊和误诊。PCT、CRP 等是临床判断感染的常用指标,但其影响因素较多,其中 PCT 仅在全身感染或严重感染是才会升高,而 CRP 也需要再炎症发生后 12 h 才能检测出,缺乏时效性^[10-12]。HBP 是由中性粒细胞释放的颗粒蛋白,具有杀菌和肝素结合功能,能够激活单核巨噬细胞活性和增强炎症反应。正常情况下机体 HBP 以储存形式存在,血液中 HBP 水平低于 10 ng/mL,当发生感染时,病原体刺激中性粒细胞使其释放 HBP,导致血液中 HBP 水平迅速升高^[13-14]。研究发现^[15],HBP 对脓毒血症和菌血症的早期诊断均具有较好的灵敏度和特异度。本研究结果显示,观察组患者血中 HBP、PCT、CRP 水平均显著高于对照组,提示导管相关性感染对患者血清各指标均会产生较大影响;采用 ROC 分析各指标对导管相关性细菌感染的诊断价值,结果显示 HBP 的曲线下面积最大,为 0.955(95%CI:0.913~0.997),以 HBP>13.15 $\mu\text{g/L}$ 为临界值,其诊断灵敏度为 86.7%,特异度为 93.3%;提示血清 HBP 对血液透析患者导管相关性感染的诊断价值最高,具有较高的灵敏度和特异度。进一步对不同病原菌感染者血 HBP、PCT、CRP 水平研究发现,革兰阴性菌患者血 HBP、PCT 水平显著高于革兰阳性菌感染者,提示革兰阴性菌产生的毒素是诱导 HBP、PCT 产生的主要刺激因子,而对 CRP 的产生影响不大;通过 ROC 分析显示,以 HBP>27.52 $\mu\text{g/L}$ 为临界值时,HBP 对革兰阴性菌的诊断灵敏度和特异度均高于 PCT 和 CRP;说明 HBP 对鉴别革兰阴性菌感染具有较高的准确性,有助于患者得到及时有效救治。另有研究发现^[16],不同部位感染患者血 PCT、CRP 等因子水平改变程度也不同,血液透析患者由于身体机能下降,不仅容易出现导管相关感染,其他部位感染的发病率也会有所提高;然而本研究期间发生其他部位感染病例较少,故其他部位感染患者未被纳入研究范围,对于导管相关性感染和其他部位感染患者血清 HBP、PCT 及 CRP 因子表达的研究将会在以后工作中进行。

综上所述,HBP、PCT、CRP 是早期诊断血液透析患者导管相关性细菌感染的重要生物标志物,可配合病原菌检测指导疾病的治疗,其中 HBP 对鉴别革兰阴性菌感染具有一定临床

价值。

参考文献

- [1] 陈洁,孔国美,蒋超群.持续性血液透析中心静脉导管感染因素分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(12):2960-2961.
- [2] 白福香,周冰宣,袁波.维持性血液透析患者医院感染临床分析及防控[J].西部医学,2013,25(1):72-73.
- [3] 姚洁,诸伟红,葛玉英,等.慢性肾功能衰竭血液透析患者医院感染病原菌分布与临床特征分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2210-2212.
- [4] 马立彬,邓刚,王本勇,等.血清降钙素原对血液透析患者导管相关性感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2014,24(4):1033-1035.
- [5] 史丹,刘岩,丁致民.中心静脉长期留置导管相关性感染的临床特征及炎症指标在其诊断中的价值[J].中国医刊,2014,49(12):39-42.
- [6] 王芳,潘森,李大勇,等.降钙素原在血液透析患者导管相关性血行感染中的应用价值[J].中国血液净化,2013,12(2):74-77.
- [7] 刘珊,刘伦志,张明霞,等.深静脉留置导管血液透析相关性感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(5):1094-1096.
- [8] 薛痕,常晓东,杨有京,等.血液透析病人导管相关血行感染 46 例临床分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(5):427-428.
- [9] 高云洁,周宓,项捷.血液透析发生感染患者炎性指标与应激指标检测的临床意义[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2171-2173.
- [10] Pierce R, Bigham MT, Giuliano J. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children[J]. Curr Opin Pediatr, 2014, 26(3):292-298.
- [11] Matwiyoff GN, Prah J, Miller RJ, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection[J]. Inflamm Res, 2012, 61(5):401-409.
- [12] 丁士新.降钙素原诊断临时性血液透析中心静脉留置导管相关性血流感染价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(10):1014-1015.
- [13] 陈琼娜,李翊卫,王晔恺,等.肝素结合蛋白等炎性因子在脓毒症患者早期诊断中的价值对比研究[J].中国卫生检验杂志,2016,26(11):1610-1613.
- [14] 薛亮.肝素结合蛋白在败血症诊断中的价值[J].检验医学与临床,2016,13(13):1858-1860.
- [15] 夏勇,郭旭光,廖康.血清肝素结合蛋白对菌血症的诊断价值[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2014,35(5):484-489.
- [16] 陈杰华,郑跃杰,王姝,等.降钙素原和 C-反应蛋白对儿童全身和局部细菌感染的诊断价值[J].中国循证儿科杂志,2013,8(2):87-91.