

# 外周血 HBP, IL-6, CD64 指数, PCT, CRP 和 SAA 水平检测在血流感染诊断中的应用价值研究

任继欣<sup>1</sup>, 郭彦言<sup>2</sup>

(1. 唐山市丰润区中医医院检验科, 河北唐山 064000; 2. 唐山市工人医院检验科, 河北唐山 063000)

**摘要:** 目的 分析比较外周血中肝素结合蛋白(HBP)、白介素-6(IL-6)、中性粒细胞 CD64 指数、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白 A(SAA)在血流感染(bloodstream infection, BSI)诊断中尤其在感染早期的诊断价值。方法 收集 2018 年度血培养阳性并确诊为血流感染的患者 95 例, 将其分为两组: 细菌感染组 75 例, 真菌感染组 20 例, 并选取健康体检者 100 例作为对照组, 分别测定三组的 HBP, IL-6, CD64 指数, PCT, CRP 和 SAA 水平。结果 与健康对照组比较, 血流感染组 HBP, IL-6, CD64 指数, PCT, CRP 和 SAA 浓度水平显著性升高, 差异均有统计学意义( $t=6.14\sim 14.61$ , 均  $P < 0.01$ )。与真菌感染组比较, 细菌感染组各指标浓度水平升高, 差异均有统计学意义( $t=8.39\sim 15.72$ , 均  $P < 0.01$ ); HBP, IL-6, CD64 指数, PCT, CRP, SAA 诊断血流感染的 AUC 分别为 0.903, 0.813, 0.798, 0.856, 0.751 和 0.822, 相比较诊断价值最佳的依次是: HBP, PCT, SAA, IL-6, CD64 指数和 CRP。结论 外周血多种因子在血流感染中均具有一定的诊断价值, 在血流感染的早期以 HBP, PCT, SAA 的敏感度和特异度较好, 诊断价值较高。

**关键词:** 肝素结合蛋白; 白介素-6; 降钙素原; C 反应蛋白; 血流感染

中图分类号: R631; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2020)02-056-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.017

## Application Value of Peripheral Blood HBP, Interleukin-6, CD64 Index, PCT, CRP, SAA Level Detection in Blood Stream Infection Diagnosis

REN Ji-xin<sup>1</sup>, GUO Yan-yan<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fengrun District in Tangshan City, Hebei Tangshan 064000, China, 2. Department of Clinical Laboratory, Tangshan Works Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** The analysis compared the diagnostic value of heparin binding protein (HBP), interleukin-6 (IL-6), neutrophil CD64 index, procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), and serum amyloid amyloid aloid (SAA) in the diagnosis of blood stream infection, especially in the early stage seismoids. **Methods** Collected 95 cases of blood culture positive in 2018 and diagnosed as blood stream infection, divided into two groups: 75 cases of bacterial infection group, 20 cases of fungal infection group, and selected 100 cases of health checkers as a control group, respectively, to determine three groups of HBP, IL-6, CD64 index, PCT, CRP and SAA level. **Results** Compared with the healthy control group, the blood stream infection group (bacteria and fungi) HBP, IL-6, CD64, PCT, CRP and SAA concentration levels increased, the difference was statistically significant ( $t=6.14\sim 14.61$ , all  $P < 0.01$ ). Compared with the fungal blood stream infection group, the concentration level of bacterial blood stream infection group increased, and the difference was statistically significant ( $t=8.39\sim 15.72$ , all  $P < 0.01$ ). HBP, IL-6, CD 64 index, PCT, CRP, and SAA diagnosis of blood stream infection AUC was 0.903, 0.813, 0.798, 0.856, 0.751 and 0.822. The best comparison of diagnostic value is in turn HBP, PCT, SAA, IL-6, CD64 index and CRP. **Conclusion** A variety of inflammatory factors in blood stream infection have a certain diagnostic value, in the early stage of blood stream infection, with HBP, PCT, SAA sensitivity and specificity of the best, diagnostic value is the highest.

**Keywords:** heparin binding protein; interleukin-6; procalcitonin; C-reactive protein; bloodstream infection

血流感染是指外界的细菌或真菌经由体表的入口或是感染的伤口进入血液系统后在人体血液内繁殖并随血流在全身播散, 出现血流感染的患者如在早期得不到快速准确的诊断和治疗往往会发生导致器官功能严重衰竭的脓毒症, 可引起休克、弥散

性血管内凝血(DIC), 甚至死亡。血液细菌培养虽然是血流感染诊断的金标准, 但其培养分离病原菌的过程复杂且耗时长, 阳性率不高且存在皮肤污染等情况, 无法及时准确的为临床提供血流感染早期的诊断依据, 选择合适的检测指标对血流感染早期诊

断、病情评估、治疗选择及预后均具有十分重要的临床意义。随着医疗水平、检验仪器自动化程度的提高,分子生物学、免疫学的不断发展,新的诊断方法层出不穷。目前临床上常用的检测感染的炎性指标有很多种,如:白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU%)、降钙素原(PCT)<sup>[1]</sup>、C-反应蛋白(CRP)、肝素结合蛋白(HBP)、白介素-6(IL-6)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、中性粒细胞(CD64)指数、红细胞沉降率、肿瘤坏死因子等,各种检测指标各具特色,本实验比较外周血中的多种指标,以寻找敏感度好特异度高的项目来提高血流感染早期的诊断,为临床的诊疗提供及时准确的依据,现具体报道如下:

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集2018年度血培养阳性并确诊为血流感染的患者95例,将其分为两组:细菌感染组和真菌感染组。其中细菌感染组75例,男性41例,女性34例,平均年龄56岁;真菌感染组20例,男性11例,女性9例,平均年龄60岁;并选取同年度健康体检者100例作为健康对照组(近3个月内无感染性疾病、过往无重大疾病史),其中男性58例,女性42例,平均年龄51岁。三组研究对象基本资料经统计学分析,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 仪器和试剂** TECAN sunrise 酶标仪(瑞士帝肯公司);血浆HBP使用杭州中翰盛泰生物HBP定量检测试剂盒(ELISA法);IL-6试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供(ELISA法);中性粒细胞CD64指数检测由美国BD公司提供VIDAS荧光分析仪和FACSAria II流式细胞仪及荧光染料标记的单克隆抗体;PCT由深圳新产业生物工程有限公司提供(化学发光法);SAA由北京普迈德科技公司提供(胶体金免疫层析法);CRP由深圳普门科技(散射比浊法)提供;细菌培养鉴定采用法国梅里埃VITEK2 Compact和3D 240全自动血液培养仪。

**1.3 检测方法** 患者均在入院初期(6h内)空腹且使用抗生素之前采集静脉血,严格参照各仪器标准化操作规程和试剂盒说明书分别进行HBP, IL-6, 中性粒细胞CD64指数, PCT, CRP, SAA和血培养的检测。所有仪器运转正常,试剂在有效期内且各项室内质控合格;各项检测指标阳性判定标准: HBP>120 ng/ml; IL-6>160 ng/ml; PCT $\geq$ 0.5ng/ml; CRP>10mg/L; SAA>5mg/L; 血培养阳性(不同部位、不同时间点、多次采集外周血);中性粒细胞CD64指数按下列公式计算:中性粒细胞CD64感染指数=中性粒细胞CD64/淋巴细胞

CD64。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS软件20.0进行统计学分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组比较采用 $t$ 检验,以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义,并采用ROC曲线评价各炎性指标的诊断效能。

## 2 结果

**2.1 血流感染组与健康对照组外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP, SAA浓度水平比较** 见表1。以血培养阳性为金标准,与健康对照组比较,血流感染组HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP和SAA浓度水平显著性升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表1 血流感染组与健康对照组外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP, SAA浓度水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	血流感染组 (n=95)	健康对照组 (n=100)	t	p
HBP (ng/ml)	51.06 $\pm$ 10.43	6.34 $\pm$ 2.01	11.62	<0.001
IL-6(ng/ml)	39.262 $\pm$ 26.71	10.19 $\pm$ 4.21	9.07	<0.001
CD64指数(%)	52.1 $\pm$ 18.2	20.1 $\pm$ 4.0	11.64	<0.001
PCT(ng/ml)	8.41 $\pm$ 0.33	0.04 $\pm$ 0.02	6.14	<0.001
CRP(mg/L)	57.39 $\pm$ 4.69	2.78 $\pm$ 0.45	13.21	<0.001
SAA(mg/L)	81.83 $\pm$ 30.67	3.26 $\pm$ 0.51	14.61	<0.001

**2.2 细菌感染组与真菌感染组外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP, SAA浓度水平比较** 见表2。以血培养阳性为金标准,细菌感染组与真菌感染组相比HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP和SAA浓度水平升高明显,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表2 细菌感染组、真菌感染组外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP, SAA浓度水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	细菌组(n=75)	真菌组(n=20)	t	p
HBP (ng/ml)	65.98 $\pm$ 15.56	35.61 $\pm$ 13.66	9.11	<0.001
IL-6(ng/ml)	54.22 $\pm$ 46.79	20.18 $\pm$ 13.27	11.26	<0.001
CD64指数(%)	69.1 $\pm$ 20.1	29.9 $\pm$ 2.1	12.87	<0.001
PCT(ng/ml)	10.49 $\pm$ 0.28	0.82 $\pm$ 0.12	8.39	<0.001
CRP(mg/L)	65.69 $\pm$ 6.17	22.85 $\pm$ 4.21	12.19	<0.001
SAA(mg/L)	101.25 $\pm$ 35.63	12.17 $\pm$ 3.62	15.72	<0.001

**2.3 诊断效能评价** 采用ROC曲线评价各炎性指标的诊断效能,并分别计算它们的曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度。见表3。

## 3 讨论

近年临床上血流感染的发病率、死亡率有逐年增高趋势,众所周知对血流感染患者的早期识别评估和予以针对性的干预是提高救治成功率的关键,但目前国内尚无统一规范的筛查诊断方法,随着检

验技术和设备的发展不断改进,在原有的传统炎症指标基础上又出现许多新的检测指标。众多的检测项目各有其特点,在实际工作中如何选择,既可以及时准确诊断又可以合理利用医疗资源也是至关重要。HBP称为天青杀素或者CAP37,由SHARER等<sup>[2]</sup>在1984年被首次分离出,HBP是由激活的中

性粒细胞释放的一种多功能可分泌蛋白<sup>[3]</sup>,健康人血中HBP水平很低(<10 ng/ml),可作为严重脓毒症/脓毒性休克的一种早期诊断标志物,有研究已证实HBP与脓毒性休克的发生和疾病的分层高度相关,未来可能作为指导脓毒症/脓毒性休克诊断和治疗的特异标志物<sup>[4]</sup>

表3 外周血HBP, IL-6, CD64指数, PCT, CRP和SAA浓度水平诊断效能比较

项目	AUC (95% CI)	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	漏诊率 (%)	误诊率 (%)
HBP(ng/ml)	0.903 (0.852~0.959)	120	86.8	85.2	13.2	14.8
IL-6(ng/ml)	0.813 (0.785~0.835)	160	77.2	65.3	22.8	34.7
CD64指数 (%)	0.798 (0.773~0.867)	58	79.3	76.6	20.7	23.4
PCT(ng/ml)	0.856 (0.725~0.875)	0.5	82.1	81.9	17.9	19.1
CRP(mg/L)	0.751 (0.685~0.856)	10	76.2	53.9	23.8	46.1
SAA(mg/L)	0.822 (0.708~0.862)	5	81.1	77.5	18.9	22.5

IL-6是由212个氨基酸组成的多功能糖蛋白,具有广泛的生物学效应,当机体出现炎症反应时水平明显升高;且较其它感染因子出现的更早,但也有研究发现其它非感染因素也会引起IL-6的非特异升高,因此它的适用存在一定的局限性<sup>[5]</sup>。

CD64在外周血中性粒细胞表面仅低水平表达,对IgG抗体具有良好的亲和力,其对感染性疾病有着较高的早期诊断价值<sup>[6]</sup>。目前已有报道通过流式细胞仪研究外周血中性粒细胞CD64在早期诊断感染中的价值<sup>[7]</sup>。

PCT主要是甲状腺C细胞产生的116个氨基酸,是人类降钙素前体蛋白,1993年Assicot等首次将其作为脓毒症的诊断指标,此后PCT作为血流感染和脓毒症的标志物被广泛研究<sup>[8-9]</sup>,目前已被普遍接受作为血流感染患者脓毒症的诊断指标<sup>[10]</sup>。CRP是传统的被认识较早的急性时相反应蛋白,健康人血清CRP水平很低(<5mg/L),在病毒感染时不升高或升高不明显,在细菌感染炎症早期即可明显升高,且升高幅度与感染程度呈正相关,但是一些非感染性因素也可以引起检测结果的升高。SAA是淀粉样变组织沉淀的淀粉样蛋白A的前体,是一个非常敏感的急性时相反应蛋白,在细菌、病毒、真菌感染时会有不同程度的升高,在细菌感染发生后4~6h血清SAA浓度会骤升,8~12h达峰值,基于此近年开始有研究者大量关注SAA在血流感染脓毒症中的作用<sup>[11]</sup>。

通过本实验显示:HBP相对于其他感染因子在血流感染早期升高更快,特异度更强,其反应机制为:中性粒细胞通常由炎症因子激活,进而促进HBP的释放<sup>[12]</sup>,而HBP能通过影响血管通透性功能对单核细胞、巨噬细胞等产生趋化效应,进而导致中性粒细胞聚集产生级联放大效应,从而形成“炎

症因子风暴效应”<sup>[13]</sup>,IL-6的敏感度尚可,特异度略差,可以联合应用。中性粒细胞CD64指数在实验检测上属流式细胞术,对实验室的硬件设备、人员的操作技术要求非常高,实验过程也复杂繁琐,这在一定程度上影响限制了该项目的应用和普及。PCT优点是不会被降解且不受内激素水平及免疫抑制剂的影 响,稳定性好,体内半衰期长,缺点是在一些非感染情况也会引起PCT的急剧升高。有报道PCT的释放与革兰阴性菌的感染密切相关<sup>[14]</sup>,所以在临床应用中存在一定的局限性,必须综合其它指标系统分析。SAA仅次于HBP,PCT是近年相关的研究报道已非常多的项目,但半衰期很短并在疾病的恢复期迅速下降,对其局限性已有充分的认识,作为传统经典的急性时相反应蛋白,临床和实验室对CRP的认识和使用已经相当普及,虽特异度欠佳但敏感度、检测结果稳定性尚可,且操作简便、收费低易于基层医院常规开展。

通过本实验表明,对于临床高度怀疑血流感染的患者,不仅要及时进行血液细菌培养的检查,还应该根据实验室的实际情况,及时检测一些敏感度特异度都较高的炎症因子,比如HBP,PCT,IL-6和SAA等,可以提高血流感染的早期诊断,如果有条件可以联合检测,以提高实验结果的特异度和敏感度,综合分析及时诊断。目前已有研究表明联合SAA,PCT和CRP有助于对脓毒性休克的早期诊断和及时调整治疗方案,在SOFA的基础上提高预后的敏感度<sup>[15]</sup>,刘振国等<sup>[16]</sup>也曾报道过联合降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、内毒素水平的检测,有利于对脓毒症患者的病情严重程度及预后进行评估。

由于实验室消耗、研究条件及患者病情所限,本次实验未对临床已经确诊血流感染患者的上述指

标进行序贯的动态监测(疾病治疗过程中),未对上述指标对疾病的分级和转归的预测作用进行更深入的探讨,这是本实验当中尚存的不足之处,未来仍需继续补充和完善。

#### 参考文献:

- [1] RIEDEL S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012, 73(3): 221-227.
- [2] SHAFER W M, MARTIN L E, SPITZNAGEL J K. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate[J]. *Infection and Immunity*, 1984, 45(1): 29-35.
- [3] 许程, 徐元宏. 肝素结合蛋白分泌机制及其早期诊断脓毒症研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36 ( 1 ) : 100-101.  
XU Cheng, XU Yuanhong. Progress in the study of heparin binding protein secretion mechanism and its early diagnosis of sepsis[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36 ( 1 ) : 100-101.
- [4] 刘杨, 马少林, 王学斌. 血清肝素结合蛋白在脓毒症休克中的预测作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 ( 1 ) : 79-83.  
LIU Yang, MA Shaolin, WANG Xuebin. The predictive value of serum heparin-binding protein level during the early stage of septic shock [J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2014, 23 ( 1 ) : 79-83.
- [5] 王亮, 马晓春. 肝素结合蛋白的结构和功能特点及其在脓毒症中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 ( 3 ) : 200-203.  
WANG Liang, MA Xiaochun. The structural and functional characteristics of heparin binding protein and its role in sepsis[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2014, 26 ( 3 ) : 200-203.
- [6] SCHIFFER S, ROSINKE R, JOST E, et al. Targeted ex vivo reduction of CD64-positive monocytes in chronic myelomonocytic leukemia and acute myelomonocytic leukemia using human granzyme B-based cytolytic fusion proteins[J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 135(6): 1497-1508.
- [7] 孔曼, 张红梅, 罗振钊, 等. CD64 对白血病合并细菌感染的早期诊断价值 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2014, 43 ( 6 ) : 701-704.  
KONG Man, ZHANG Hongmei, LUO Zhenzhao, et al. Value of CD64 in early diagnosis of leukemia complicated with bacterial infection [J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong (Medical Edition)*, 2014, 43 ( 6 ) : 701-704.
- [8] 许程, 徐元宏. 脓毒症早期预警生物标志物的研究进展 [J]. *检验医学*, 2015, 30 ( 5 ) : 533-536.  
XU Cheng, XU Yuanhong. The research progress of early warning biomarker for sepsis [J]. *Laboratory Medicine*, 2015, 30 ( 5 ) : 533-536.
- [9] 胡尧. 降钙素原在感染性疾病诊断和监测中的应用 [J]. *检验医学*, 2017, 32 ( 3 ) : 234-239.
- HU Yao . Procalcitonin for the diagnosis and monitoring of infectious diseases [J]. *Laboratory Medicine*, 2017, 32 ( 3 ) : 234-239 .
- [10] 郭益群, 曹彬. 降钙素原能否有效区分脓毒症与非感染性全身炎症反应综合征 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38 ( 6 ) : 364-366.  
GUO Yiqun, CAO Bin. Can procaicitonin differentiate sepsis from noninfectious systemic inflammatory response syndrome[J]. *Chin J Lab Med*, 2015,38(6): 364-366.
- [11] 谢春明, 刘宏锋. 血清淀粉样蛋白 A 对急诊脓毒症患者诊断的意义 [J]. *岭南现代临床外科*, 2015, 15 ( 4 ) : 504-506.  
XIE Chunming, LIU Hongfeng. Clinical significance of serum amyloid A for the diagnosis of sepsis in emergency patients [J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2015, 15 ( 4 ) : 504-506.
- [12] 张扬, 张慧, 马慧霞. 肝素结合蛋白研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36 ( 19 ) : 2869-2872.  
ZHANG Yang, ZHANG Hui, MA Huixia. Progress in the study of heparin binding proteins[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36 ( 19 ) : 2869-2872.
- [13] REED D M, PASCHALAKI K E, STARKE R D, et al. An autologous endothelial cell: peripheral blood mononuclear cell assay that detects cytokine storm responses to biologics[J]. *FASEB Journal*, 2015, 29(6): 2595-2602.
- [14] 刘光续. 降钙素原在革兰阳性菌和革兰阴性菌感染鉴别诊断中的价值探讨 [J]. *中国社区医师*, 2018, 34 ( 20 ) : 119-120.  
LIU Guangxu. Discussion on the value of calcitonin in the differential diagnosis of gram-positive and gram-negative bacteria infection [J]. *Chinese Community Doctors*, 2018, 34 ( 20 ) : 119-120.
- [15] 戴晓勇, 陈永珍, 华玮, 等. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白和降钙素原在脓毒性休克中的应用价值与相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34 ( 1 ) : 47-50.  
DAI Xiaoyong, CHEN Yongzhen, HUA Wei, et al. Application and correlation analysis of serum amylose A , C-reactive protein and procalcitonin in septic shock [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34 ( 1 ) : 47-50.
- [16] 刘振国, 王婷, 王顺达, 等. 重症肺炎并发脓毒症患者血清降钙素原、血乳酸及内毒素水平的相关研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32 ( 2 ) : 95-97, 164.  
LIU Zhenguo, WANG Ting, WANG Shunda . et al. Crelational research of the level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin in patients of severe pneumonia complicated with sepsis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(2): 95-97,164.

收稿日期: 2019-09-30  
修回日期: 2019-11-29