

外周血中性粒细胞 CD64 在细菌感染性疾病中的临床研究新进展

王丽娟 托娅

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2014MS0854);内蒙古医科大学附属医院重大科研项目(NYFY-ZD2012015)

作者单位:010050 呼和浩特市,内蒙古医科大学附属医院检验科

通讯作者:托娅,E-mail:antuoya@163.com

【摘要】 外周血中性粒细胞 CD64 用于鉴别诊断细菌感染性疾病越来越受到临床的广泛关注。研究表明,中性粒细胞 CD64 检测不仅有助于细菌感染的早期诊断,对感染严重程度的评估及预后判断也有重要意义。随着中性粒细胞 CD64 检测在临床应用中的不断拓展,中性粒细胞 CD64 逐渐成为临床抗生素治疗效果的评估手段。本文就近年来其在细菌感染性疾病中的临床应用研究做一综述。

【关键词】 生物标志物;中性粒细胞 CD64;流式细胞术;感染;脓毒症

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.013

人体的免疫反应在促炎-抗炎反应机制之间具有高度复杂的动态平衡关系,且涉及细胞和细胞因子。当免疫系统被激活,例如细菌感染时,免疫反应与促炎-抗炎反应处于平衡且同步发生的状态。在全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),即脓毒症时,免疫系统受到过度刺激导致机体内促炎-抗炎自稳失衡,大量分泌的促炎性细胞因子会导致白细胞过度活化,释放裂解酶和毒性自由基,造成内皮细胞损伤,血管通透性增加,发生循环障碍,最终引起多器官功能衰竭。过度抗炎反应会引起免疫抑制,这使得患者更容易出现继发感染^[1]。

SIRS 不仅由感染引起,严重创伤或烧伤、手术、胰腺炎以及缺血-再灌注等多种因素也可以诱发 SIRS。由细菌感染引发的 SIRS 患者,可能会进一步发展为严重 SIRS、感染性休克,最终导致死亡^[2]。尽管抗生素的应用已较为普遍,但 SIRS 患者的病死率仍然很高,有研究^[3]显示 SIRS 患者病死率高达 50%。造成高病死率的一个主要原因是错过最佳的治疗时机,造成了不可逆损伤。因此,对于 SIRS 患者,抗生素的早期治疗可以增加生存机率。

目前,诊断 SIRS 的金标准仍然是血培养^[4]。然而血培养耗时较长、阳性率较低,无法及时提供早期的诊断依据。在此期间,感染患者的病情可能迅速恶化。因此,在血培养结果报告之前,临床医生往往选择广谱抗生素用于治疗。然而,非细

菌感染的患者使用抗生素不仅会增加细菌耐药性的出现,而且会产生昂贵的医疗费用,增加患者的负担。因此,临床医生需要一种能够快速可靠地检测 SIRS 及其相关感染的生物标志物,用于及早判断是否应用抗生素治疗。

1 中性粒细胞 CD64 的生物学特性

中性粒细胞 CD64 是近年来新发现的一项针对细菌感染的特异性指标。CD64 是免疫球蛋白超家族成员 IgG Fc 受体之一,又称 Fc γ R I,是唯一的高亲和力受体,可以结合单体的 IgG1 和 IgG3。主要表达于单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞表面,其表达受细胞因子的调控,对体液免疫和细胞免疫有重要的调节作用。正常情况下,外周血中性粒细胞表面 CD64 呈低水平表达,当受到细菌细胞壁成分脂多糖的刺激后(即发生感染时),4-6 h 之内外周血中性粒细胞 CD64 在促炎细胞因子的作用下会明显升高,可高达 10 倍以上,因此可作为细菌感染的早期检测指标^[5-8]。

2 中性粒细胞 CD64 的检测方法

流式细胞仪是目前检测中性粒细胞 CD64 的首选方法。早期的研究者采用密度梯度离心法分离细胞后通过间接免疫荧光法检测 CD64 的表达。如今,几乎所有的研究者均采用直接免疫荧光法检测全血中性粒细胞 CD64 的荧光强度,少数研究者直接用荧光强度的百分比进行比较,或根据其淋巴细胞 CD64 的荧光强度进行计算,从而得出中性粒细胞 CD64

指数的大小。

3 中性粒细胞 CD64 的临床诊断效能

3.1 中性粒细胞 CD64 对于成人 SIRS 的诊断效能 Wang 等^[9]进行了一项荟萃分析,通过检索 PubMed、EMBASE、ISI、Web of Knowledge 等数据库,选取了符合纳入标准的 8 项研究共 1986 例患者,最后进行分析归纳、总结得出中性粒细胞 CD64 的表达对于细菌感染的早期诊断是很有价值的生物标志物。在成年 SIRS 患者的诊断中,其敏感性和特异性分别为 76%和 85%。阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比分别为 8.15、0.16 和 60.41,受试者工作特征曲线下面积为 0.95。由此得出 CD64 表达可作为 SIRS 早期诊断有效的生物标志物,但检测结果不能单独作为诊断指标,而应结合病史、体格检查及其他检查结果综合判断。

Livaditi 等^[10]选取 47 例成人重症 SIRS 患者进行前瞻性研究,测定其中性粒细胞 CD64(同时还测定了其他临床常用的生物标志物)在 SIRS 发病 24 h 内的表达水平。结果显示,与健康对照组比较,CD64 表达水平明显升高,且随着其严重程度增加而不断上升。受试者工作特征曲线分析显示其具有较高的灵敏度和特异性。此外,CD64 表达增加与 28 d 病死率显著相关,说明中性粒细胞 CD64 指数能够可靠地评估病程阶段,以及疾病严重程度,预测 SIRS 的 28 d 病死率。

Icardi 等^[11]曾对 109 例患者进行了为期 2 个多月的监测,同时检测外周血中性粒细胞 CD64 指数并进行细菌培养。研究发现,CD64 指数的预测值 ≤ 1.19 时血培养结果阴性;CD64 指数的预测值 > 1.19 时血培养和/或其最终的临床诊断结果阳性。CD64 诊断的敏感性和特异性分别为 94.6%和 88.7%,阳性预测值和阴性预测值分别为 89.8%和 94%。这进一步证明了 CD64 对于细菌感染的早期诊断价值。Cid 等^[6]在最近的一项荟萃分析中指出,CD64 作为 SIRS 的诊断标志物其敏感性为 79%,特异性达 91%。

虽然大多数研究都是在较小的患者群体中进行,且研究方法尚需进一步完善,但研究结果还是比较一致的。几乎所有相关研究均得出如下结论,CD64 的表达对于细菌感染具有相对特异性,可将其应用于 SIRS 的诊断中。

3.2 中性粒细胞 CD64 对于新生儿及儿童 SIRS 的诊断效能 新生儿 SIRS 在某些方面不同于成人 SIRS,临床症状通常比成人更轻,特异性不明显,临床评分系统无明显的优势,传统的实验室检测诊断性能差^[12,13]。因此,将中性粒细胞 CD64 作为新生儿及儿童 SIRS 诊断的生物标志物单独讨论是必要的。据报道^[14,15],健康新生儿中性粒细胞 CD64 较成年人有较高的表达水平,这可能会影响检测的诊断效能。

邵洁等^[16]对 89 例疑似 SIRS 患儿进行研究,根据其临床表现、血培养及 5 项非特异性指标[白细胞(white blood cell, WBC)、血小板、血浆 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、微

量血沉、未成熟中性粒细胞与中性粒细胞总数比值],分为 SIRS 组和非 SIRS 感染组,同时设对照组,采用流式细胞仪对所有患儿的外周血中性粒细胞 CD64 的表达进行检测,结果显示,中性粒细胞 CD64 对儿童 SIRS 诊断的敏感性为 97.4%,特异性为 84.0%,阳性预测值为 82.6%,阴性预测值为 97.6%。CD64 检测的阳性率为 62.9%,高于血培养和 5 项非特异性指标的阳性率。由此可见,外周血中性粒细胞 CD64 测定可作为新生儿 SIRS 早期诊断的指标,并可以判断疗效。

Streimish 等^[17]对中性粒细胞 CD64 指数在新生儿 SIRS 诊断价值的研究显示,对于早发性 SIRS,当 CD64 指数的 cutoff 值为 2.38 时,其敏感性、特异性和阴性预测值分别为 100%、68%和 100%;对于迟发性 SIRS,当 CD64 指数的 cutoff 值为 3.62 时,其敏感性、特异性和阴性预测值分别为 75%、77%和 96%。说明中性粒细胞 CD64 指数可作为诊断新生儿 SIRS 的一项有价值的生物标志物。

Gómez-Díaz 等^[18]进行的一项大样本的研究显示,成人、新生儿及儿童的 CD64 指数的敏感性与特异性差异无统计学意义,说明中性粒细胞 CD64 作为一项诊断 SIRS 的生物标志物,在成人、新生儿及儿童中均适用。

4 中性粒细胞 CD64 在鉴别诊断中的价值

多项研究^[5,8,19,20]均证明中性粒细胞 CD64 对于鉴别诊断细菌感染与病毒、真菌及支原体等非细菌性疾病具有较高的敏感性和特异性。章洪院等^[21]回顾性分析了 64 例能找到病原学依据的社区获得性肺炎患者,其中细菌性肺炎患者 30 例,肺炎支原体肺炎患者 34 例,同时选择 30 例健康者为对照组,测定 CD64、降钙素原、超敏 CRP 及 WBC。得出细菌性肺炎组 CD64、降钙素原、超敏 CRP 及 WBC 的检测结果均高于肺炎支原体肺炎组及对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。孙丽等^[22]进行了相同的研究,得出 CD64 诊断细菌性肺炎的敏感性为 84%,特异性为 91%,CRP 诊断细菌性肺炎的敏感性为 89%,特异性为 78%,说明 CD64 可作为细菌性感染和非细菌性感染鉴别诊断的指标。

卢小岚等^[23]将 61 例感染发热患者以白细胞分类和病原体分离培养结果为依据分为细菌感染组 32 例和病毒感染组 29 例,随机选择同期的健康体检者 29 例作为正常对照组;采用流式细胞术检测外周血中性粒细胞 CD64 的荧光强度并计算 CD64 指数,细菌感染组 CD64 指数为 (4.33 ± 2.24) ,明显高于病毒感染组 (2.83 ± 1.36) 和正常对照组 (1.96 ± 0.24) 。

5 中性粒细胞 CD64 对病情严重程度及预后判断的价值

所起凤等^[24]对 103 例重症感染患者的研究显示,SIRS 患者的 CD64 指数最高,且明显高于局部细菌感染患者,对细菌感染患者行抗生素治疗后,CD64 指数明显低于治疗前,且差异有统计学意义。冯萍、蔡鹏威等^[8,25]多位研究者也做过类似的研究,证明 CD64 不仅可作为细菌感染患者的早期诊断指

标,对于其病情严重程度及预后判断也是可靠的指标。

6 展望

在目前发现的诊断细菌性感染的众多生物标志物中,中性粒细胞 CD64 是一个比较新颖且可靠的生物标志物。中性粒细胞 CD64 的检测有助于细菌感染的早期诊断、鉴别诊断、疾病严重程度的评估以及预后判断。中性粒细胞 CD64 指数水平可帮助临床排除及初步判断不明原因发热患者感染的病原体种类,且较细菌感染检测的金标准—细菌培养可有效缩短检测时间,并指导临床合理使用抗生素,降低因抗生素的不合理使用而导致的细菌耐药性及多重耐药菌株的出现。加之采用先进的流式细胞术检测技术,可保证检测结果的准确性,相信随着对中性粒细胞 CD64 研究的不断完善,其终将成为临床上更加方便而准确的诊断细菌感染性疾病的生物标志物。

7 参考文献

- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Rev Immunol*, 2008, 8: 776-787.
- Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1538-1548.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States; a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1244-1250.
- 王辉,任健康,王明贵,主编.临床微生物学检验.第1版.北京:人民卫生出版社,2015,16.
- 徐文芳. CD64、CRP 在重症细菌感染中的诊断价值. *检验医学*, 2011, 26: 127-129.
- Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2010, 60: 313-319.
- Jia LQ, Shen YC, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 2013, 41: 934-943.
- 冯萍,虞培娟,朱学明. 细菌感染患者外周血中性粒细胞表面 CD64 指数的变化. *检验医学*, 2010, 25: 96-99.
- Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis. *Crit Care*, 2015, 19: 245-253.
- Livaditi O, Kotanidou A, Psarra A, et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine*, 2006, 36: 283-290.
- Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, et al. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 3914-3919.
- Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89: F229-F235.
- Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21: 223-227.
- Fjaertoft G, Hakansson L, Foucard T, et al. CD64 (Fcγ receptor 1) cell surface expression on maturing neutrophils from preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr*, 2005, 94: 295-302.
- Nuutila J. The novel applications of the quantitative analysis of neutrophil cell surface FcγRI (CD64) to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23: 268-274.
- 邵洁,黄新文,孙眉月,等. 新生儿败血症外周血中性粒细胞 CD64 的表达及其意义. *中华儿科杂志*, 2005, 43: 510-513.
- Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31: 777-781.
- Gómez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2011, 18: 807-815.
- 张洪福,何洲,邱振华,等. 中性粒细胞 CD64 在儿童获得性肺炎中的表达及临床意义. *国际检验医学杂志*, 2015, 36: 2748-2749.
- 武超. CD64 在感染性疾病中诊断价值的研究. *安徽预防医学杂志*, 2013, 19: 117-119.
- 章洪院,吕志,蔡兆辉,等. 中性粒细胞 CD64 指数在社区获得性肺炎的临床应用价值. *临床肺科杂志*, 2015, 20: 1664-1666.
- 孙丽,楼燕茹,牧启田. 中性粒细胞 CD64 指数测定在肺部感染性疾病诊断中的价值. *检验医学*, 2010, 25: 100-102.
- 卢小岚,蔡嘉镜,蔡艳娟,等. 外周血 CD64 index 对细菌感染性疾病的诊断价值. *现代检验医学杂志*, 2014, 29: 65-68.
- 所起凤,鲁卫华,唐宗生,等. 中性粒细胞 CD64 表达在重症患者感染中的意义. *免疫学杂志*, 2015, 31: 795-798.
- 蔡鹏威. 中性粒细胞 CD64 定量检测在感染性疾病检测中的应用. *实验与检验医学*, 2014, 32: 719-721.

(收稿日期:2015-12-29)

(本文编辑:李霖)