doi:10.11659/jjssx.02E016037

外周血 CD64 指数对创伤手术后脓毒症的早期诊断价值

卢海滨,周 健,王耀丽,陈 玺 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所重症医学科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨外周血 CD64 指数在创伤手术后脓毒症患者中的表达及早期诊断价值。**方法** 以 420 例创伤患者为研究对象,按临床表现分为脓毒症组(130 例)和普通组(290 例)。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)水平。评价上述指标对创伤手术后脓毒症患者的早期诊断价值。**结果** 脓毒症组患者外周血 CD64 指数及 CRP、WBC 水平明显高于普通组患者($P<0.05$);经过相应治疗后,脓毒症组患者外周血 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 水平呈显著正相关($r=0.79$,$P<0.01$),而外周血 CD64 指数与 WBC 水平无显著相关性($r=0.028$,$P>0.05$)。ROC 曲线分析显示,以外周血 CD64 指数 7.21 为早期诊断创伤手术后脓毒症临界值时,诊断创伤手术后脓毒症的敏感性和特异性分别为 85.1% 和 87.8%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.887(95% *CI* 0.784 ~ 0.929),显著优于 CRP 指标。**结论** CD64 在创伤手术后脓毒症患者中高表达,其可作为早期诊断创伤手术后脓毒症的有效指标,具有一定的临床运用价值。

[关键词] CD64 指数;创伤;脓毒症;诊断

[中图分类号] R641 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-02-13

Early diagnosis value of CD64 index levels in peripheral blood on postoperative traumatic sepsis

LU Hai-bin, ZHOU Jian, WANG Yao-li, CHEN Xi (Department of Intensive Care Unit, Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and early diagnosis value of CD64 index levels in peripheral blood cells in patients with postoperative traumatic sepsis. **Methods** A number of 420 trauma patients were enrolled in the study, and they were divided into the postoperative traumatic sepsis group (130 cases) and postoperative general trauma group (290 cases) according to the clinical manifestations. The CD64 levels in peripheral blood were measured by flow cytometry, and the levels of C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) were detected. The diagnostic value of these indexes on postoperative traumatic sepsis were evaluated. **Results** The CD64 index, CRP and WBC levels in postoperative traumatic sepsis group were significantly higher than postoperative general trauma group ($P<0.05$). After appropriate treatment, the CD64 index, CRP and WBC levels decreased significantly compared with the preoperative levels ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the CD64 index in peripheral blood and CRP level were positively correlated ($r=0.79$, $P<0.01$). However, the CD64 index in peripheral blood and WBC level were of no significant correlation ($r=0.028$, $P>0.05$). The ROC curve analysis showed that when CD64 index (7.21) considered as the boundary for early diagnosis of postoperative traumatic sepsis, the sensitivity and specificity of diagnosis for postoperative traumatic sepsis were 85.1% and 87.8%, the area under the ROC curve (AUC) was 0.865 (95% *CI* 0.784 ~ 0.929), which was significantly better than CRP index. **Conclusion** The expression of CD64 is higher in patients with postoperative traumatic sepsis, which can be used as an effective indicator for early diagnosis of postoperative traumatic sepsis, and it has an important clinical application value.

Keywords: CD64 index; trauma; sepsis; diagnosis

严重创伤患者常常并发脓毒症、脓毒症休克及多器官功能障碍综合征等,是导致患者死亡的重要原因之一[1-2]。及时诊断和早期手术治疗是减少创伤并发症、降低死亡率的关键。创伤手术后脓毒症发病隐匿,早期临床症状无特异性,常规的实验室检查不能提供敏感及特异性的早期诊断依据[3]。近年来,CD64 指数在感染性疾病中可明显升高,可作为感染性疾病早期诊断指标[4-5]。通过对 CD64 指数的检测,能更敏感和特异地早期诊断感染,有利于早期进行个体化治疗。本研究通过探讨 CD64 指数在创伤手术后患者外周血中的表达,分析其在早期诊断创伤手术后脓毒症中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 8 月至 2015 年 8 月我院重症医学科收治的 420 例多发伤患者作为研究对象,其中男 290

[基金项目] 重庆市卫生计生委医学科研计划项目(2012-1-108)

[通信作者] 周 健,E-mail:luhaibincq01@163.com

例,女 130 例;年龄 18 ~ 72 岁,中位年龄 41.3 岁。致伤原因包括:交通伤 215 例,高处坠落伤 80 例,锐器伤 56 例,挤压伤 40 例,殴击伤及其他 29 例。创伤严重程度评分(ISS)均大于 16 分。根据患者是否手术后并发脓毒症,将患者分为脓毒症组(130 例)和创伤手术普通组(290 例)。所有创伤手术后脓毒症患者均满足脓毒症诊断标准[6]。排除免疫系统疾病、肝肾功能衰竭、近期使用免疫抑制剂治疗的患者。2 组患者在性别、年龄、致伤原因等方面比较,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。

1.2 *方法*

1.2.1 治疗方法 采取以治疗原发病为主,以及早期目标指导的液体复苏,同时辅以抗感染、保护器官功能、营养支持及对照治疗。

1.2.2 外周血采集和处理 采集脓毒症组和普通组患者入院第 1 天清晨空腹静脉外周血 3 mL 送检。同时对脓毒症组患者在相应治疗 3 d 和 7 d 后再次收集空腹外周血 3 mL 送检。分别检测各组血常规、超敏 C 反应蛋白(CRP)及 CD64 指数。

1.2.3 CD64 指数检测 取 EDTA 抗凝血 1 mL 加入 CD64 抗体 20 μl(BD Biosciences,美国)震荡混匀,避光放置 15 min,以 IgG-FITC 为同型对照。加入溶血素 1 mL,震荡避光放置 10 min,1 500 g 离心 5 min,弃上清液。磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤 2 遍后用流式细胞仪(BD Biosciences,美国)检测。调整流式细胞仪参数,使淋巴细胞 CD64 平均荧光强度小于 1.0。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。

1.3 *统计学处理*

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,相关性分析运用 Spearman 秩相关,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。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)、敏感性及特异性。

2 结果

2.1 *2 组患者外周血 CD64 指数、WBC 及 CRP 水平比较*

与普通组患者相比,脓毒症组患者外周血 CD64 指数、WBC 及 CRP 水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者外周血 CD64 指数、WBC 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD64 指数	WBC($\times 10^9$/L)	CRP(mg/L)
普通组	290	2.63 ± 0.83	5.73 ± 0.62	6.72 ± 1.09
脓毒症组	130	8.21 ± 0.72 *	7.84 ± 0.65 *	15.57 ± 1.21 *

*:与普通组比较,$P<0.05$

2.2 *脓毒症组患者治疗前后各临床指标比较*

经过有效的治疗 3 d、7 d 后,脓毒症组患者外周血 CD64 指数、CRP 及 WBC 水平较治疗前明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 脓毒症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	130	8.21 ± 0.72	15.57 ± 1.21	7.84 ± 0.65
治疗后 3 d	130	4.03 ± 0.63 *	10.16 ± 1.18 *	6.47 ± 0.42 *
治疗后 7 d	130	2.08 ± 0.57 *	5.46 ± 1.05 *	5.57 ± 0.46 *

*:与治疗前比较,$P<0.05$

2.3 *外周血 CD64 指数与 CRP、WBC 相关性分析*

脓毒症组患者外周血 CD64 指数与 CRP 水平呈显著正相关($r=0.79$,$P<0.05$),见图 1,即创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数越高,CRP 水平也相应升高。而脓毒症组患者外周血 CD64 指数与 WBC 水平无显著相关性($r=0.028$,$P>0.05$)。

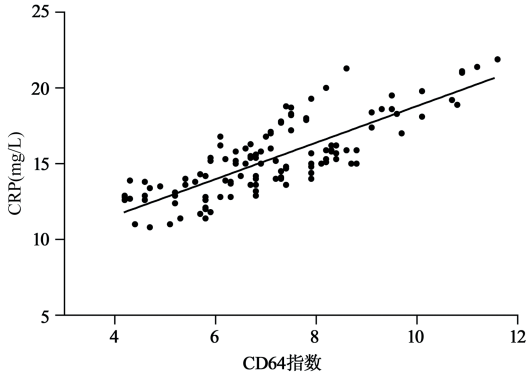


图 1 脓毒症组患者外周血 CD64 指数水平与 CRP 水平的相关性

2.4 *外周血 CD64 指数对创伤手术后脓毒症患者早期诊断的 ROC 曲线分析*

通过 ROC 曲线分析显示,外周血 CD64 指数的曲线下面积(AUC)为 0.887(95% *CI* 0.784 ~ 0.929),以 CD64 指数 7.21 作为临界值时,其早期诊断创伤手术后脓毒症的敏感性为 85.1%,特异性为 87.8%(图 2)。以 CRP 值 12.8 mg/L 作为临界值时,其早期诊断创伤手术后脓毒症的敏感性为 81.2%,特异性为 83.5%,ROC 曲线下面积为 0.804(95% *CI* 0.758 ~ 0.868)。以 WBC 值 6.86×10^9/L 作为临界值时,其早期诊断创伤手术后脓毒症的敏感性为 80.9%,特异性为 74.2%,ROC 曲线下面积为 0.752(95% *CI* 0.689 ~ 0.813)。外周血 CD64 指数对创伤手术后脓毒症患者

早期诊断的精确率显著高于 CRP 和 WBC 指标。

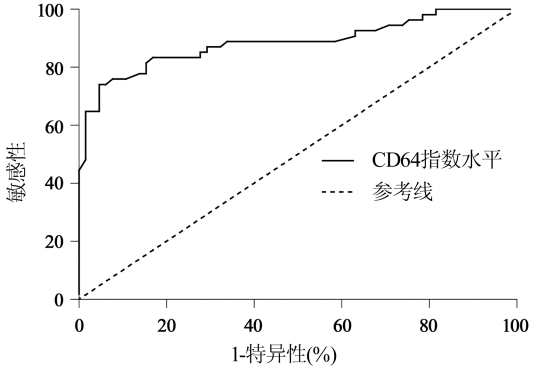


图 2 外周血 CD64 指数水平的 ROC 曲线

3 讨论

创伤患者常常处于高感染低免疫状态,脓毒症是其常见的并发症之一,也是导致患者死亡的主要原因[7]。创伤手术后脓毒症发病急,症状不典型,临床常用白细胞计数、CRP、降钙素原等对其诊断,但这些指标在感染发生后出现的时间相对较晚,并且敏感性或特异性相对不佳,并不适合早期诊断[8-10]。血培养虽是诊断脓毒症的金标准,但阳性率低,同时病原菌分离耗时长,不能达到早期诊断创伤手术后脓毒症的目的[11]。因此,寻找快速、准确的诊断创伤手术后脓毒症的生物学指标已成为目前临床研究的热点和难点。

相关研究表明,CD64 指数对细菌感染的诊断价值优于传统的 PCT、CRP 等生物标志物,并且对细菌感染的特异性高,能有效区分细菌和病毒感染,具有良好的诊断价值[12-13]。CD64 是 IgG 的 Fc 受体之一,是高亲和力的 IgG 受体,主要表达于单核细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞,而在正常情况下,中性粒细胞呈低表达[14]。但机体受体细菌感染时,中性粒细胞表面 CD64 表达可明显增加,其可作为感染性疾病诊断的早期生化标记物[15]。CD64 指数是中性粒细胞 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性和特异性方面均较单一中性粒细胞或淋巴细胞 CD64 高[16]。是否 CD64 指数可作为创伤手术后脓毒症的早期诊断标志物,相关研究尚未阐明。本研究结果显示,创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数可明显升高,同时在经过相应治疗后,CD64 指数随着病情的好转,呈逐渐降低的趋势,表明外周血 CD64 指数与创伤手术后脓毒症的发生有关,并在一定程度上可反映脓毒症的临床治疗效果。外周血 CRP 水平可在一定程度上反映机体炎症反应强度[17],通过检测外周血 CRP 水平发现,脓毒症组外周血 CRP 水平明显高于普通组,同时外周血 CD64 指数与 CRP 水平呈正相关,即创伤手术后脓毒症外周血 CD64 指数越高,CRP 水平也越高,机体炎症反应强度越重。创伤手术后脓毒症是何种机制导致外周血 CD64 指数水平增加,目前并不完全清楚,但已有相关研究表明,CD64 水平的升高与炎性因子 IL-6、TNF-α 等的增加有一定相关性[18]。相关研究表明,外周血 CD64 指数较其他感染标志物如 CRP、WBC 等更能准确地预测感染及脓毒症,其 ROC 曲线下面积为 0.943,敏感性为 94%,特异性为 88%[19]。本研究结果与上述观点相符,脓毒症组外周血 CD64 指数 ROC 曲线下面积明显高于传统感染标志物(CRP),同时敏感性为 85.1%,特异性为 87.8%,提示外周血 CD64 可作为创伤手术后脓毒症诊断的早期生化标志物。相关研究显示,通过抑制感染性疾病患者中性粒细胞 CD64 的表达,可以显著降低炎症反应,改善患者临床预后[20]。针对创伤脓毒症患者,外周血 CD64 指数水平不仅可作为早期诊断创伤手术后脓毒症的有效指标,还可能为其治疗提供新的靶点。

综上所述,外周血 CD64 指数能有效地对创伤手术后脓毒症患者进行早期诊断,从而为患者的早期个体化治疗提供临床依据。但由于本研究创伤手术后脓毒症患者样本量偏少,其诊断效果还有待进一步证实。下一步需要扩大样本量,采取多中心联合的方式对外周血 CD64 指数水平在早期诊断创伤手术后脓毒症的临床价值方面作进一步的研究。

[参考文献]

[1] Nacionales DC, Szpila B, Ungaro R, et al. A detailed characterization of the dysfunctional Immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged[J]. J Immunol, 2015, 195(5): 2396-2407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.

[2] Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, et al. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update[J]. Ann Intensive Care, 2015, 5(1): 51. doi: 10.1186/s13613-015-0095-3.

[3] Palmiere C, Augsburger M. Postmortem serum protein growth arrest-specific 6 levels in sepsis-related deaths[J]. Int J Legal Med, 2015, 129(5): 1079-1084. doi: 10.1007/s00414-015-1230-2.

[4] 林 阳,万岁桂. 中性粒细胞表面 CD64 在细菌感染诊断与鉴别诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(2):111-114. doi:10.11748/bimy.issn.1006-1073.2014.02.002.

[5] Jia LQ, Shen YC, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of neutrophil CD64 expression in neonatal infection: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2013, 41(4): 934-943. doi: 10.1177/0300060513489799.

[6] 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. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

[7] 杨新征,朱宝宇,于 飞. 严重创伤致多器官功能不全综合征的发病机制[J]. 局解手术学杂志,2013,22(6):663-664. doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306034.

doi:10.11659/jjssx.03E016031

超声引导下注射凝血酶治疗医源性假性动脉瘤

江 沛[1],史树贵[1],王 益[1],卢 龙[1],李光建[1],郭燕丽[2],陈康宁[1],周振华[1] (1.第三军医大学西南医院神经内科,重庆 400038;2.第三军医大学西南医院超声诊断科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨超声引导下注射凝血酶(FPA)治疗医源性假性动脉瘤的最佳部位和疗效。**方法** 收集我院神经内科2010年1月至2015年6月32例发生医源性假性动脉瘤患者的临床资料,回顾性分析患者发生动脉瘤后压迫治疗效果、注射凝血酶的部位、方法、剂量和治疗效果。**结果** 2010年1月至2015年6月共进行脑血管病介入诊治手术3 573例,出现股动脉穿刺部位假性动脉瘤43例,占1.20%,经常规压迫伴加压包扎后11例好转,32例无效;对无效的32例进行了超声引导下选择远离瘤腔破口血流方向的部位进行凝血酶注射,剂量为(30±12)IU,注射后1 min内瘤腔消失,未发生远端栓塞事件。随访5~70个月,平均(38.69±20.79)个月,无再发及并发症产生。**结论** 对常规压迫伴加压包扎无效的医源性假性动脉瘤,在超声定位下采用远离瘤腔破口血流方向的部位进行凝血酶注射,使动脉瘤填塞的成功率高,使用凝血酶剂量少,且并发症发生率低。

[关键词] 股动脉假性动脉瘤;超声检查;凝血酶注射;血流动力学;注射部位

[中图分类号] R543.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-02-05

Ultrasound-guided thrombin injection for treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysm

JIANG Pei[1], SHI Shu-gui[1], WANG Yi[1], LU Long[1], LI Guang-jian[1], GUO Yan-li[2], CHEN Kang-ning, ZHOU Zhen-hua (1. Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Ultrasound Diagnosis, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[基金项目] 第三军医大学西南医院临床科研专项(SWH2014LC15)

[通信作者] 史树贵,E-mail:shishg@yeah.net

[8] West SD, Ziegler A, Brooks T, et al. An FcγRIIa polymorphism with decreased C-reactive protein binding is associated with sepsis and decreased monocyte HLA-DR expression in trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(5): 773-781. doi: 10.1097/TA.0000000000000837.

[9] Qian A, Zhang M, Zhao G. Dynamic detection of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide helps to predict the outcome of patients with major trauma[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2015, 41(1): 57-64. doi: 10.1007/s00068-014-0406-7.

[10] Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment[J]. Burns, 2012, 38(3): 356-363. doi: 10.1016/j.burns.2011.08.021.

[11] Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis[J]. Crit Care, 2011, 15(3): R149. doi: 10.1186/cc10274.

[12] 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. doi: 10.3109/00365513.2015.1057759.

[13] 蔡和平,赵 扬,王 卓. 中性粒细胞CD64和C-反应蛋白诊断新生儿败血症的敏感性和特异性:meta分析[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(10): 1168-1171. doi: 10.37224/SP.J.1008.2014.01168.

[14] Barbosa GG, Farias MG, Ludwig HC, et al. Could CD64 expression be used as a predictor of positive culture results in children with febrile neutropenia? [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2015, 37(6): 395-399. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.08.011.

[15] 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. doi: 1000-2065(2014)10-0701-03.

[16] 李 青,赵明峰,李玉明,等. 中性粒细胞CD64阳性指数在血液病患者感染诊断中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2014, (30): 2386-2388. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.39.004.

[17] 王 娜. 脑梗死合并肺部感染患者血清CRP及IL-6检测意义[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(4): 748-749. doi: 10.3969/j.issn.1009-6663.2014.04.059.

[18] Ozguner Í, Kizilgun M, Karaman A, et al. Are neutrophil CD64 expression and interleukin-6 early useful markers for diagnosis of acute appendicitis? [J]. Eur J Pediatr Surg, 2014, 24(2): 179-183. doi: 10.1055/s-0033-1347295.

[19] Yang AP, Liu J, Yue LH, et al. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(2): 345-351. doi: 10.1515/cclm-2015-0277.

[20] Hristodorov D, Mladenov R, Brehm H, et al. Recombinant H22(scFv) blocks CD64 and prevents the capture of anti-TNF monoclonal antibody. A potential strategy to enhance anti-TNF therapy[J]. Mabs, 2014, 6(5): 1283-1289. doi: 10.4161/mabs.32182.

(编辑:周小林)