doi:10.11659/jjssx.07E016013

·临床研究·

外周血 CD64 指数对创伤手术后脓毒症病情严重程度及预后的评估价值

王庭刚[1],卢海滨[2] (1.第三军医大学西南医院急救部,重庆 400038;2.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** 观察创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数水平与其病情严重程度及预后的关系,探讨其在创伤手术后脓毒症发生发展中的临床作用。**方法** 选择 2012 年 2 月至 2015 年 10 月大坪医院收治的 560 例创伤患者为研究对象,按临床表现分为创伤手术后脓毒症组(210 例)和创伤手术普通组(350 例),根据创伤手术后脓毒症患者病情严重程度将脓毒症组分为低危组(64 例)、中危组(75 例)和高危组(71 例);按创伤手术后脓毒症患者临床结局将脓毒症组分为存活组(178 例)和死亡组(32 例)。采用流式细胞仪检测各组外周血 CD64 指数同时记录急性生理学与慢性健康状况(APACHE Ⅱ)评分情况,分别比较各组外周血 CD64 指数及 APACHE Ⅱ评分水平的差异以及 CD64 指数水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性,评价外周血 CD64 指数水平对创伤手术后脓毒症患者病情严重程度与临床预后的评估价值。**结果** 创伤手术后脓毒症组患者外周血 CD64 指数明显高于创伤手术普通组患者($P<0.05$);低危组、中危组及高危组间外周血 CD64 指数水平、APACHE Ⅱ评分及死亡率的差异具有统计学意义($P<0.05$),其中,高危组外周血 CD64 指数水平、APACHE Ⅱ评分及死亡率最高,中危组次之,低危组最低($P<0.05$);死亡组外周血 CD64 指数水平和 APACHE Ⅱ评分显著高于存活组($P<0.05$)。相关性分析显示,外周血 CD64 指数水平与 APACHE Ⅱ评分($r=0.72$,$P=0.00$)及死亡率($r=0.56$,$P=0.00$)呈正相关。ROC 曲线分析显示,以外周血 CD64 指数 7.08 为判断创伤手术后脓毒症患者预后不佳的临界值时,其敏感性和特异性分别为 82.6% 和 86.4%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.874[95% *CI*(0.765 ~ 0.896)]。**结论** 创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数水平的增加与其病情严重程度及预后密切相关,其可作为一项有效的预测指标,具有一定的临床应用价值。

[关键词] CD64 指数;外周血;创伤;脓毒症;预后

[中图分类号] R446.61 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-07-20

Diagnostic value of CD64 index levels in peripheral blood on severity and prognosis of postoperative traumatic sepsis

WANG Ting-gang[1], LU Hai-bin[2] (1. Department of Emergency, Southwest Hosiptal, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Intensive Care Unit, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the correlation between CD64 index levels in peripheral blood and the severity and prognosis factors of postoperative traumatic sepsis, and investigate the clinical effect of these changes in the development of postoperative traumatic sepsis. **Methods** A total of 560 patients with trauma were enrolled in the study, and these patients were divided into the postoperative traumatic sepsis group (210 cases) and the postoperative general trauma group (350 cases) according to clinical manifestations. According to the severity of the postoperative traumatic sepsis, these patients were divided into low-risk group (64 cases), moderate-risk group (75 cases) and high-risk group (71 cases). According to clinical prognosis, these patients with post-traumatic sepsis were divided into survival group (178 cases) and death group (32 cases). The CD64 index in peripheral blood and APACHE Ⅱ score were analyzed and measured by flow cytometry. The differences and correlation between CD64 index levels and APACHE Ⅱ score were compared and analyzed, and the relationship between CD64 index levels and the severity and prognosis of postoperative traumatic sepsis were also assessed. **Results** The CD64 index levels of postoperative traumatic sepsis group were higher than the postoperative general trauma group ($P<0.05$). The differences in terms of CD64 index, APACHE Ⅱ score and mortality rate among low-risk group, moderate-risk group and high-risk group were statistically significant, in which high-risk group was the highest, followed by moderate-risk group, and low-risk group was the lowest($P<0.05$). Compared with the survival group, the death group had higher CD64 index levels and APACHE Ⅱ score ($P<0.05$). The CD64 index levels were positive correlated with APACHE Ⅱ score ($r=0.72$, $P=0.00$) and mortality ($r=0.56$, $P=0.00$). ROC curves analysis results showed that the area under curve of CD64 index was 0.874 (95% *CI*: 0.765 ~ 0.896), and the optimal operating point was 7.08, which had 82.6% sensiticity and 86.4% specificity. **Conclusion** The increased CD64 index levels in postoperative traumatic sepsis are closely related to the severity and prognosis of disease, and the CD64 index levels can be effective predictor with some clinical application value.

Keywords: CD64 index; peripheral blood; trauma; sepsis; prognosis

[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] 卢海滨,E-mail:luhaibincq01@163.com

随着社会的发展及人类生活方式的转变,创伤已成为临床上常见的急危重症,同时也是导致人类死亡的重要因素之一[1]。创伤患者常常并发脓毒症、脓毒症休克、全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征等,导致患者死亡率显著升高[2]。有相关研究报道,创伤手术后脓毒症的病死率高达25% ~40%,特别是危重患者病死率更是高于65%[3]。因此,如何早期评估创伤手术后脓毒症患者病情严重程度及预后,进而针对其进行个体化治疗,是降低病死率的关键。近年来研究显示,脓毒症的发生发展与机体的内环境失衡及免疫功能紊乱密切相关,CD64作为高亲和力的lgG受体,在机体受到感染刺激后,其表达可显著升高,作为感染性疾病早期诊断指标,具有较高的敏感性和特异性[4-5]。CD64指数是否能有效反映创伤手术后脓毒症病情严重程度及预后,目前尚无相关研究报道。因此,本研究拟通过检测CD64指数在创伤手术后脓毒症患者外周血中的表达水平,探讨其在评估创伤手术后脓毒症患者病情严重程度及预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2012年2月至2015年10月第三军医大学大坪医院收治住院的560例创伤患者作为研究对象,其中男320例,女240例,年龄20 ~76岁,中位年龄54.4岁。致伤原因包括:交通伤306例,高处坠落伤98例,锐器伤65例,挤压伤52例,殴击及其他39例。所有患者创伤严重程度评分(ISS)均大于16分。排除标准:排除免疫缺陷疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全及近期使用免疫抑制剂治疗的患者。根据患者是否手术后并发脓毒症,将其分为创伤手术后脓毒症组(210例)和创伤手术普通组(350例),所有创伤手术后脓毒症患者均符合脓毒症诊断标准[6]。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($P>0.05$)。依据急性生理与慢性健康状况评分(APACHEⅡ)标准对210例创伤手术后脓毒症患者病情严重程度进行评分,将其又分为3组,APACHEⅡ评分大于20分为高危组(71例);APACHEⅡ评分10 ~20分为中危组(75例);APACHEⅡ评分小于10分为低危组(64例)。根据患者临床转归将其分为存活组(178例)与死亡组(32例)。不同危重组间和不同预后组间在性别、年龄、感染病因等方面无统计学差异($P>0.05$)。本研究获得了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 外周血采集和处理 采集创伤手术后脓毒症组和创伤手术普通组患者入院24 h内静脉血3 mL,放置EDTA管中待测。

1.2.3 CD64指数检测 取EDTA抗凝血3 mL加入表面抗体CD45-pc5 2.5 μL(Beckman Coulter,法国)和CD64抗体20 μL(BD Biosciences,美国)震荡混匀,避光孵育10 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10 min,弃上清液。磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤2次后用流式细胞仪(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软件进行数据分析及处理。计量资料数据以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间差异性比较进行方差齐性检验。2组组间比较采用t检验,而多组间比较运用单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。相关分析采用Spearman相关法。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。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血CD64指数和APACHEⅡ评分比较

与创伤手术普通组患者相比,创伤手术后脓毒症组患者外周血CD64指数和APACHEⅡ评分升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 患者外周血CD64指数及APACHEⅡ评分水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD64指数	APACHEⅡ评分(分)
普通组	350	2.92±0.54	6.51±2.30
脓毒症组	210	9.83±1.52*	14.72±4.51*

*:与普通组比较,$P<0.05$

2.2 不同危重组间CD64指数、APACHEⅡ评分及死亡率比较

低危组、中危组及高危组间外周血CD64指数和APACHEⅡ评分的差异具有统计学意义($P<0.05$)。高危组CD64指数水平最高,中危组次之,低危组最低,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。3组间APACHEⅡ评分及死亡率差异具有统计学意义

($P<0.05$),其中高危组患者 APACHEⅡ评分和死亡率最高,中危组次之,低危组最低,见表2。

表2 不同危重组患者 CD64 指数、APACHEⅡ评分及死亡率比较

组别	n	CD64 指数	APACHE Ⅱ(分)	死亡率(%)
低危组	64	5.82±0.75	8.51±1.10	5(7.81)
中危组	75	8.95±0.92*	13.93±3.21*	10(13.33)*
高危组	71	11.10±1.25*#	24.21±3.13*#	17(23.94)*#

*:与低危组比较,$P<0.05$;#:与中危组比较,$P<0.05$

2.3 不同预后组间 CD64 指数、APACHEⅡ评分

死亡组 CD64 指数水平明显高于存活组;同时,APACHEⅡ评分也显著高于存活组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。将 CD64 指数水平与患者死亡率进行等级相关分析,结果显示两者呈正相关($r=0.56$,$P=0.00$),见表3。

表3 不同预后组间 CD64 指数及 APACHEⅡ评分比较

组别	n	CD64 指数	APACHEⅡ(分)
存活组	178	7.53±1.17	11.51±3.14
死亡组	32	10.21±1.61*	19.27±3.76*

*:与存活组比较,$P<0.05$

2.4 CD64 指数与 APACHEⅡ评分的相关性分析

创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数与 APACHEⅡ评分呈显著正相关,即 CD64 指数水平越高,APACHE Ⅱ 评分越高,病情越危重($r=0.72$,$P=0.00$),见图1。

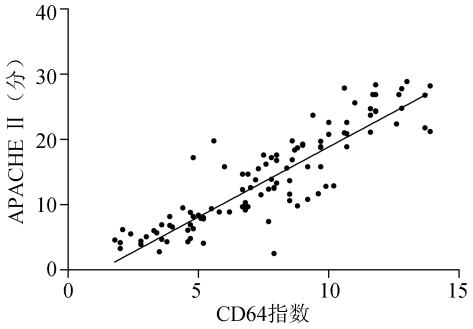


图1 创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数水平与 APACHE Ⅱ评分的相关性

2.5 外周血 CD64 指数水平对创伤手术后脓毒症患者预后诊断的 ROC 曲线分析

通过 ROC 曲线分析发现外周血 CD64 指数水平的曲线下面积(AUC)为0.874,其最佳工作点(OOP)分别为7.08,提示外周血 CD64 指数大于7.08,此时判断创伤手术后脓毒症患者预后不佳的精确率较高(敏感性为82.6%和特异性为86.4%)。

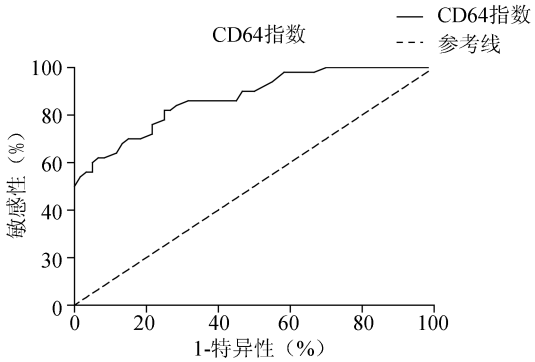


图2 外周血 CD64 指数指标的 ROC 曲线

3 讨论

创伤时机体常继发全身炎症反应和脓毒症,出现严重的免疫功能紊乱,是创伤患者死亡的主要原因之一[7]。创伤手术后并发脓毒症起病急、症状不典型、病情进展迅速,目前临床常用炎性指标,如降钙素原、C 反应蛋白及中性粒细胞比例等,对其进行早期诊断,但这些指标并不能特异性地反映患者的病情严重程度及预后[8-10]。因此,寻找一项能准确评估创伤手术后脓毒症患者病情严重程度及预后的指标,具有重要的临床意义。

机体免疫功能的异常与脓毒症的发生发展过程密切相关,其中异常的中性粒细胞活化是其关键因素[11]。CD64 作为 lgG 的 Fc 受体之一,广泛表达于单核细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞表面,在正常生理情况下,中性粒细胞的 CD64 表达水平极低,当机体受到外界细菌感染时,中性粒细胞表面 CD64 表达水平显著升高,可作为中性粒细胞活化的标志[12-13]。CD64 对于细菌感染的诊断价值明显优于传统的炎性指标如降钙素原、C 反应蛋白等,同时其特异性较高,能更有效地区分其他原因引起的全身炎症反应[14-15]。国内外就中性粒细胞 CD64 在感染性疾病中的应用研究逐渐增多,并已证实其可作为脓毒症的早期诊断标志物[16-17]。CD64 通过流式细胞仪进行检测,其结果常用 CD64 指数表示,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性疾病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[18]。CD64 指数除了作为早期诊断脓毒症的炎性指标外,还能有效反映其临床治疗效果,随着脓毒症患者病情的改善,其 CD64 指数呈现明显降低趋势,对于衡量及指导临床药物治疗,具有重要的价值[19]。但 CD64 指数是否能有效评估创伤手术后脓毒症患者病情严重程度及预后,目前相关研究尚未阐明。在本研究中,通过检测创伤手术后普通患者及脓毒症患者外周血 CD64 指数水平,结果

显示脓毒症患者外周血 CD64 指数水平较创伤手术后普通患者明显升高,表明 CD64 可能与创伤手术后脓毒症的发生密切相关。进一步根据创伤手术后脓毒症患者 APACHE Ⅱ评分对其病情严重程度进行分组,结果发现,随着病情严重程度的增加,其外周血 CD64 指数水平也明显增加。通过相关性分析显示,CD64 指数与 APACHE Ⅱ评分具有显著相关性,即 CD64 指数与 APACHE Ⅱ评分呈正相关,提示创伤手术后脓毒症患者病情越危重,其外周血 CD64 指数水平越高,相应的预后越差,死亡风险也越高。根据临床结局,将创伤手术后脓毒症患者分为存活组和死亡组,分析 2 组患者外周血 CD64 指数水平的差异,其结果显示,创伤手术后脓毒症死亡组外周血 CD64 指数水平显著高于存活组,同时 CD64 指数与患者死亡率呈正相关,提示外周血 CD64 指数水平可有效反映创伤手术后脓毒症患者临床预后。通过进一步做外周血 CD64 指数 ROC 曲线分析判断创伤手术后脓毒症患者预后,其曲线下面积较大,可作为判断预后的有效指标,其中 CD64 指数大于 7.08% 时对创伤手术后脓毒症患者评估预后不佳的精确率较高。有研究显示,对于炎症性疾病或感染性疾病患者,抑制其中性粒细胞 CD64 的表达,可明显降低体内炎症水平,改善患者临床预后[20]。而对于创伤手术后脓毒症患者,检测其外周血 CD64 指数水平,不仅可有效评估患者病情严重程度及预后,还可能为其治疗提供新的靶点。

综上所述,创伤手术后脓毒症患者外周血 CD64 指数水平可有效反映其病情严重程度及预后。但由于本研究创伤手术后脓毒症患者样本量偏少,需要进一步加大样本量,采取多中心联合的方式对外周血 CD64 指数在评估创伤手术后脓毒症患者病情严重程度及预后的临床价值方面作进一步的研究。

[参考文献]

[1] Gholipour C, Rad BS, Vahdati SS, et al. Evaluation of preventable trauma death in emergency department of Imam Reza hospital[J]. World J Emerg Med, 2016, 7(2): 135 - 137. doi: 10.5847/wjem.j.1920 - 8642.2016.02.009.

[2] 邓卓军,徐 谦,苏晓清,等. 血高迁移率族蛋白-1 对创伤所致严重脓毒症患者心功能及预后的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(4):435 - 437. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0282.2015.04.022.

[3] Quinten VM, van Meurs M, ter Maaten JC, et al. Trends in vital signs and routine biomarkers in patients with sepsis during resuscitation in the emergency department: a prospective observational pilot study[J]. BMJ Open, 2016, 6(5): e009718. doi: 10.1136/bmjopen - 2015 - 009718.

[4] 杨志峰,聂海英,李 焱,等. 中性粒细胞 CD64 对血液疾病患者发生细菌感染的诊断效果[J]. 检验医学与临床,2016,13(3):352 - 354. doi:10.3969/j.issn.1672 - 9455.2016.03.025.

[5] Lynema S, Marmer D, Hall ES, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker of sepsis: impact on neonatal care[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(4): 331 - 336. doi: 10.1055/s - 0034 - 1384644.

[6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165 - 228. doi: 10.1007/s00134 - 012 - 2769 - 8.

[7] 聂智容,朱良琼,张亚莉,等. 严重创伤绿色通道与手术室急救护理的衔接[J]. 局解手术学杂志,2014,23(6):657 - 658. doi:10.11659/jjssx.1672 - 5042.201406035.

[8] Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, et al. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development[J]. Cytokine, 2014, 69(2): 240 - 247. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.010.

[9] 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.

[10] Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(11): 2150 - 2153. doi: 10.1016/j.ajem.2016.08.009.

[11] Otto GP, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is primarily related to inflammation during sepsis: a translational approach[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124429. doi: 10.1371/journal.pone.0124429.

[12] 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[J]. 免疫学杂志,2015,31(9):795 - 798.

[13] 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 - 1505.

[14] Fitrolaki DM, Dimitriou H, Kalmanti M, et al. CD64-Neutrophil expression and stress metabolic patterns in early sepsis and severe traumatic brain injury in children[J]. BMC Pediatr, 2013, 13: 31. doi: 10.1186/1471 - 2431 - 13 - 31.

[15] Burgos J, Los-Arcos I, álvarez de la Sierra D, et al. Determination of neutrophil CD64 expression as a prognostic biomarker in patients with community-acquired pneumonia[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(9): 1411 - 1416. doi: 10.1007/s10096 - 016 - 2678 - 9.

[16] 许景艳,陈军浩,欧阳建,等. 中性粒细胞 CD64 在成人脓毒症中的早期诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(5):596 - 598. doi:10.3321/j.issn:1005 - 4529.2009.05.043.

[17] 杜 慧,徐丽婷,孙爱军,等. 中性粒细胞表面抗原 CD64 在脓毒症诊断中的应用价值[J]. 中国医药,2014,9(6):919 - 921. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 - 4777.2014.06.049.

[18] Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Erratum to: 'Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: a meta-analysis'[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 172. doi: 10.1186/s13054 - 016 - 1357 - 7.

[19] Bauer PR, Kashyap R, League SC, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel for sepsis in adult critically ill patients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016, 84(2): 175 - 180. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.003.

[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:魏 源)