

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.023

HBP、CRP、PCT 及 IL-6 检测在白血病患者合并感染中的诊断价值

周艺燕,王冰斌[△]

厦门大学附属第一医院检验科/厦门市基因检测重点实验室,福建厦门 361003

摘 要:目的 探讨肝素结合蛋白(HBP)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)检测在白血病患者合并感染中的诊断价值。方法 对该院 150 例白血病患者进行回顾性分析,根据患者的感染程度分为无感染组 42 例、轻度感染组 53 例和脓毒症组 55 例,并对脓毒症组根据病原菌类型的不同分为两组,革兰阳性菌感染组 29 例和革兰阴性菌感染组 26 例,分别比较 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平在两组患者血液中的表达情况,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 HBP、CRP、PCT、IL-6 单独或联合检测在白血病患者合并感染中的诊断价值。结果 脓毒症组、轻度感染组与无感染组间 HBP、CRP、PCT、IL-6 表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),其中脓毒症组 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平高于轻度感染组和无感染组,差异有统计学意义($P<0.05$),轻度感染组中 PCT、IL-6 水平高于无感染组($P<0.05$);HBP、CRP 水平与无感染组相比差异无统计学意义($P>0.05$);HBP、CRP、PCT、IL-6 及 4 项指标联合检测诊断白血病患者合并感染的曲线下面积分别为 0.728、0.691、0.804、0.848 和 0.934,其中 4 项指标联合检测的 ROC 曲线下面积最大,表明其诊断的价值最高。革兰阴性菌感染组 HBP、PCT 水平高于革兰阳性菌感染组($P<0.05$),CRP、IL-6 水平两组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 白血病患者发生感染时 HBP、CRP、PCT 和 IL-6 水平将进一步增高,4 项指标联合检测可进一步提高诊断价值,并可根据其表达情况判断病原菌感染的类型,为临床合理用药提供依据。

关键词:肝素结合蛋白; C 反应蛋白; 降钙素原; 白细胞介素-6; 白血病; 感染

中图法分类号:R733.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2680-04

Diagnostic value of HBP,CRP,PCT and IL-6 in patients with leukemia complicated with infection

ZHOU Yiyang, WANG Bingbin[△]

Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xiamen University/Xiamen Key Laboratory for Genetic Testing, Xiamen, Fujian 361003, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of heparin-binding protein (HBP), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) in patients with leukemia complicated with infection. **Methods** A retrospective analysis was made on 150 patients with leukemia in this hospital. According to the infection degree of the patients, 42 patients were divided into the non-infection group, 53 patients in the mild infection group and 55 patients in the sepsis group. And the sepsis group was divided into two groups according to the type of pathogenic bacteria, 29 cases were infected by Gram-positive bacteria and 26 cases were infected by Gram-negative bacteria. The levels of HBP, CRP, PCT and IL-6 in blood were compared, the diagnostic value of HBP, CRP, PCT and IL-6 in leukemia patients with infection was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression levels of HBP, CRP, PCT and IL-6 in sepsis group, mild infection group and non-infection group were significantly different ($P<0.05$). The levels of HBP, CRP, PCT and IL-6 in sepsis group were significantly higher than those in mild infection group and non-infection group ($P<0.05$). The levels of PCT and IL-6 in mild infection group were higher than those in non-infection group ($P<0.05$). The levels of HBP and CRP had no significant difference compared between non-infection group and mild infection group ($P>0.05$). The area under the curve of single detection and combined detection of HBP, CRP, PCT and IL-6 were 0.728, 0.691, 0.804, 0.848 and 0.934, respectively. The area under the ROC curve of the combined detection of four indicators was the largest, it showed that it was of the highest diagnostic value. The levels of HBP and PCT in Gram-negative bacteria infection group were higher than those in Gram-positive bacteria infection group ($P<0.05$), but there was no significant difference in CRP and IL-6 between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The levels of HBP, CRP, PCT and IL-6 in leukemia patients would increase when they are infected, and the expression will increase significantly when they have developed sepsis. The combined detection of four indicators can further improve the diagnostic value, according to the

作者简介:周艺燕,女,主管技师,主要从事血液、凝血及骨髓细胞学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:49147019@qq.com。

level of expression,the type of pathogenic bacteria infection may be interpreted to suggest the clinical use of drugs.

Key words: heparin-binding protein; C-reactive protein; procalcitonin; interleukin-6; leukemia; infection

白血病是一种血液系统的恶性肿瘤,该病在我国
的发病率在 3/100 000~5/100 000^[1]。目前有研究发
现,在白血病发生发展及治疗过程中患者发生感染的
情况非常普遍,这也是导致治疗效果较差,甚至死亡
的主要原因^[2],早期明确感染的性质,积极控制感染,
对白血病的治疗及预后有重要意义,本文将通过对白
血病患者血中肝素结合蛋白(HBP)、C 反应蛋白
(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)水平
进行研究,旨在探讨其在发生感染时的表达情况及诊
断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本
院血液科住院并确诊为白血病的患者 150 例为研究
对象,在诊治过程中按感染程度分为无感染者 42 例
(无感染组)、轻度感染者 53 例(轻度感染组)及脓毒
症患者 55 例(脓毒症组),并对脓毒症组根据病原菌
类型不同分为两组,革兰阳性菌感染组 29 例和革兰
阴性菌感染组 26 例。纳入标准:(1)普通感染的诊断
参照《医院感染诊断标准(试行)》^[3];(2)脓毒症诊断
标准参照《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南
(2018)》^[4];(3)急性白血病诊断标准参照《血液病诊
断及疗效标准》^[5],并通过形态学、流式细胞学、细胞
遗传学等确诊;感染病原菌类型通过血培养证实。排
除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)心肺功能不全或
肾功能不全;(3)妊娠期或哺乳期女性。3 组患者一
般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 采集患者清晨空腹静脉血 3 mL 于肝素
抗凝管及 2 mL 于枸橼酸钠抗凝管中,3 500 r/min 离
心处理,分别进行血清 CRP、PCT、IL-6 和血浆 HBP
的测定,CRP 在东芝 TBA-2000FR 全自动生化分析
仪上检测,PCT 及 IL-6 在罗氏 Cobas e801 全自动化
学发光分析仪上检测,HBP 在 JS3000 免疫分析仪上

检测。

1.3 观察指标 (1)比较 3 组患者的 HBP、CRP、
PCT、IL-6 水平;(2)评价白血病患者合并感染时
HBP、CRP、PCT、IL-6 的诊断效能;(3)分析脓毒症组
患者的血培养结果,判断病原菌种类并分组讨论。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行
统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,
多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检
验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组
间比较采用秩和检验;计数资料以百分数表示,组间
比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC
曲线)分析 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平在白血病患者
合并感染时的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计
学意义。

表 1 3 组患者一般资料比较			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
无感染组	42	31/11	50.12±19.41
轻度感染组	53	37/16	52.66±17.75
脓毒症组	55	29/26	55.20±14.45
<i>F</i> / χ^2		1.178	1.055
<i>P</i>		0.555	0.351

2 结 果

2.1 3 组患者 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平比较 脓
毒症组、轻度感染组与无感染组 HBP、CRP、PCT、IL-
6 水平差异有统计学意义($P<0.01$),其中脓毒症组
HBP、CRP、PCT、IL-6 水平高于轻度感染组和无感
染组($P<0.05$);轻度感染组中 PCT、IL-6 水平高于无
感染组($P<0.05$),HBP、CRP 水平与无感染组相比
差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]					
组别	<i>n</i>	HBP(ng/mL)	CRP(mg/L)	PCT(g/L)	IL-6(pg/mL)
无感染组	42	20.75(8.90,34.83)	10.84(6.43,15.09)	0.091(0.049,0.142)	2.30(1.50,6.82)
轻度感染组	53	31.53(17.35,45.33)	18.80(2.36,23.23)	0.398(0.091,0.461) ^a	11.16(9.09,13.89) ^a
脓毒症组	55	66.11(22.29,127.08) ^{ab}	29.60(10.10,64.70) ^{ab}	2.080(0.329,9.330) ^{ab}	46.00(12.40,180.00) ^{ab}
<i>H</i>		23.197	18.533	48.152	68.553
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与无感染组比较,^a $P<0.05$;与轻度感染组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平对白血病患者合并感染的诊断价值 4 项指标联合检测时诊断白血病患

者合并感染的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.934,灵敏度 and 特异度分别为 94.50%和 78.90%,明显高于 HBP、CRP、PCT、IL-6 单独检测的 AUC 和灵敏度。见表 3。

2.3 不同病原体感染患者 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平比较 脓毒症组患者的病原菌培养结果显示,培养出的革兰阴性菌以大肠杆菌和铜绿假单胞菌为主;培养出的革兰阳性菌有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等。革兰阴性菌感染组 HBP、PCT 水平高于革兰阳性菌感染组($P<0.05$),两组 CRP、IL-6 水平差异无

统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平对白血病患者合并感染的诊断价值				
项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
HBP	0.728	0.638~0.817	58.20	87.40
CRP	0.691	0.598~0.784	52.70	90.50
PCT	0.804	0.728~0.881	67.30	89.50
IL-6	0.848	0.780~0.916	74.50	92.60
4 项联合	0.934	0.897~0.972	94.50	78.90

表 4 不同病原体感染患者 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平比较[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]					
组别	n	HBP(ng/mL)	CRP(mg/L)	PCT(g/L)	IL-6(pg/mL)
革兰阴性菌感染组	26	83.04(36.46,149.42)	25.90(5.67,63.80)	6.105(0.336,27.175)	58.95(23.05,186.50)
革兰阳性菌感染组	29	41.52(13.09,98.61)	31.20(10.15,85.85)	0.912(0.282,4.335)	45.90(12.15,153.50)
Z		2.14	0.71	2.32	1.09
P		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

白血病在临床工作中是一种比较常见的血液系统疾病,发病原因较多,主要临床表现为机体骨髓造血功能出现障碍,肿瘤细胞增殖导致正常造血细胞受抑制,免疫功能下降^[6],同时白血病患者常接受大剂量化疗药物及免疫抑制剂的治疗,化疗后的骨髓抑制也会进一步降低患者的免疫功能,因此感染常常作为并发症出现在白血病患者当中,有个别报道指出有 46%~68%的白血病患者合并感染,且合并感染的患者病死率明显高于未合并感染的患者^[7-8],尤其是脓毒症的患者病死率更高。目前临床常常通过检测血常规、CRP 及 PCT 等指标诊断患者是否存在感染,但灵敏度及特异度存在一定局限,血培养虽然价值较高,但耗时较长,不能及时反映感染情况。近年来,越来越多的研究指出,HBP 可作为一种炎症指标来反映感染程度^[9]。因此,对白血病患者合并感染进行准确诊断意义重大。

HBP 又称为天青杀素或者 CAP37,是由活化的中性粒细胞释放的一种蛋白质,健康人体内水平,当人体出现感染时,病原体刺激中性粒细胞导致分泌增加,起到促炎作用,有研究已经证实,感染患者特别是合并脓毒症的患者 HBP 水平与疾病的严重程度高度相关^[10]。CRP 则是被广泛运临床中用于反映炎症及组织损伤的急性时相蛋白,病毒感染时 CRP 水平不升高或升高不明显,细菌感染时 CRP 水平明显升高。PCT 是降钙素的前体,是一种无激素活性的蛋白质,其水平在机体发生严重全身性感染时迅速上升,并且升高的程度与感染的预后直接相关^[11],因此,PCT 作为血流感染和脓毒症的诊断指标被广泛研究^[12]。IL-6 是由 212 个氨基酸组成的多功能糖蛋白,在感染早期可升

高,感染消失后可逐渐降低^[13],但也有研究发现 IL-6 并非特异性指标,一些非感染因素也会导致其水平的升高,因此它的使用存在一定局限性。

本研究结果显示,白血病患者出现严重感染时 HBP、CRP、PCT、IL-6 水平高于轻度感染和无感染者,说明各项炎症指标单独检测在诊断合并感染时均有重要意义,这与之前的研究一致^[14];ROC 曲线分析结果显示,4 项指标联合检测在诊断白血病合并感染时的 AUC 均高于各项指标单独检测,效能更高,因此在临床上联合检测 4 项指标,可提高结果的灵敏度,对早期感染有一定的诊断价值,指导临床早期抗感染治疗。

本研究进一步根据病原体种类分为革兰阳性菌感染组和革兰阴性菌感染组,结果显示,革兰阴性菌感染组 HBP、PCT 水平高于革兰阳性菌感染组($P<0.05$),可能原因为革兰阴性菌细胞壁含有较多的脂多糖,在细菌死亡裂解后释放出来,刺激激活中性粒细胞,促使 HBP 由中性粒细胞的分泌囊泡迅速胞外分泌^[15],另外诱导免疫细胞产生 IL-6 等细胞因子,进一步促进 PCT 的释放^[16]。

综上所述,HBP、CRP、PCT、IL-6 是临床上常见的感染标志物,4 项指标联合检测有利于早期发现,早期诊断,提高脓毒症的诊断效能;另外,通过 HBP、CRP、PCT 水平的表达情况可判断感染类型,给临床医生治疗用药提供指导。

参考文献

[1] 孟凡萍,郝坡.渝东北地区 441 例白血病患者融合基因表达特点分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):15-17.

[2] 陈慎,田文芳,易素芳,等.不同血清标志物在儿童白血病合并感染患者早期诊断中的价值[J].中国医学工程,2018,26(12):6-9.

(下转第 2686 页)

drome or carcinoid syndrome[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020,373(1):122-134.

[4] CORONEL M,ARTIFON ELA,LATA J,et al. Updated analysis of irritable bowel syndrome;a review of the literature[J]. Rev Gastroenterol Peru,2019,39(4):355-361.

[5] 刘亚文,杨贵,杨晓华. 马来酸曲美布汀联合西兰司琼治疗腹泻型肠易激综合征的疗效[J]. 国际消化病杂志, 2019,39(1):36-39.

[6] MA Z F,YUSOF N,HAMID N,et al. Bifidobacterium infantis M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster [J]. Benef Microbes,2019,10(2):111-120.

[7] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007,长沙)[J]. 中华消化杂志, 2008,28(1):38-40.

[8] 吴寒,张振玉. 肠易激综合征东西方指南对比解读[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(9):961-967.

[9] 郑望,吴盛迪,董玲,等. 利福昔明联合肠菌移植治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及安全性[J]. 中国临床医学,2019,26(2):229-233.

[10] AHMED HASSAN E,EL-DIN ABD EL-REHIM A S, MOHAMMED K E F, et al. Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench,2020,13(2):147-154.

[11] SALEM A E,SINGH R,AYOUB Y K,et al. The gut microbiome and irritable bowel syndrome;State of art review[J]. Arab J Gastroenterol,2018,19(3):136-141.

[12] EL-SALHY M. Possible role of intestinal stem cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol,2020,26(13):1427-1438.

[13] ASHA M Z,KHALIL S F H. Efficacy and safety of probiotics,prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome;a systematic review and meta-analysis[J]. Sultan Qaboos Univ Med J,2020,20(1):13-24.

[14] SADRIN S,SENNOUNE S,GOUT B,et al. A 2-strain mixture of Lactobacillus acidophilus in the treatment of irritable bowel syndrome;a placebo-controlled randomized clinical trial[J]. Dig Liver Dis,2020,52(5):534-540.

[15] 朱健煊. 马来酸曲美布汀联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效评价[J]. 结直肠肛门外科,2018,24(S2):155-156.

[16] BLACK C J,FORD A C. Probiotics for treating irritable bowel syndrome;are bugs the best drugs[J]. Gastroenterology,2018,155(6):2019-2021.

[17] FORD A C,HARRIS L A,LACY B E,et al. Systematic review with meta-analysis;the efficacy of prebiotics, probiotics,synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther,2018,48(10):1044-1060.

[18] SHAPIRO J,BERNICA J,HERNAEZ R. Risk of bias analysis of systematic reviews of probiotics for treatment of irritable bowel syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2019,17(4):784-785.

(收稿日期:2021-12-31 修回日期:2022-04-18)

(上接第 2682 页)

[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):61-67.

[4] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.

[5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:232-235.

[6] 李海波,陈静娴,洗朝丽. 血清 vWF、IL-6、PCT 及凝血功能指标在急性白血病合并感染患者诊断中的应用[J]. 海南医学,2021,32(5):580-583.

[7] AMMANN R A,LAWS H J,SCHREY D,et al. Blood-stream infection in paediatric cancer centres:leukaemia and relapsed malignancies are Independent risk factors [J]. Eur J Pediatr,2015,174(5):675-686.

[8] 周竞奋,陈琰,朱振峰,等. 急性白血病患者医院感染的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(7):987-990.

[9] 张燕,王伟红. 降钙素原、肝素结合蛋白和血乳酸联合检测在脓毒症诊断中价值[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(18):2223-2225.

[10] 董文娟. 血清 HBP 和 CRP 与 WBC 对病毒性流感合并细菌感染的诊断价值[J]. 当代医学,2021,27(4):164-165.

[11] 施永新,宋卫青,李化会. 血清降钙素原与内毒素对医院获得性肺炎病原诊断和疗效的判断价值[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(1):41-44.

[12] 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.

[13] 张伟洁,郑宏. IL-6 介导免疫炎症反应作用及其与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(5):699-703.

[14] 李妍,国虹,孙成栋. 白血病感染患者血清 hs-CRP、PCT 水平与血小板参数的变化及其相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(8):882-885.

[15] 杨欣,陈润奇,王凯. 肝素结合蛋白联合 APACHE II 评分在多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎中的诊断价值[J]. 医学综述,2021,27(11):2244-2248.

[16] 夏飞,胡光煦,廖亚玲,等. 感染相关炎症指标在多重耐药菌血流感染早期诊断中的应用分析[J]. 天津医药,2020,48(1):50-54.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)