

# 中性粒细胞CD64指数联合降钙素原和超敏C反应蛋白对新生儿宫内细菌感染的诊断价值

王智灵<sup>1</sup> 蔡江云<sup>1</sup> 王丹虹<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨中性粒细胞CD64指数联合降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)对新生儿宫内细菌感染的诊断价值。**方法** 选取2017年8月至2018年8月海口市妇幼保健院新生儿科收治的有宫内细菌感染高危因素的新生儿共138例作为研究对象,根据感染结局分为感染组(28例)和非感染组(110例),采用流式细胞术检测中性粒细胞CD64指数,采用免疫荧光快速定量检测血清PCT和hs-CRP水平;观察两组患者中性粒细胞CD64指数、PCT、hs-CRP表达,并采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析联合检测对新生儿宫内细菌感染的诊断价值。**结果** 感染组患儿中性粒细胞CD64指数 $[(0.89 \pm 0.25)\%]$ 、PCT $[(2.24 \pm 0.53) \text{ ng/ml}]$ 和hs-CRP水平 $[(21.25 \pm 2.37) \text{ mg/L}]$ 均显著高于非感染组新生儿[CD64指数:  $(0.26 \pm 0.08)\%$ 、PCT:  $(0.42 \pm 0.09) \text{ ng/ml}$ 、hs-CRP:  $(6.37 \pm 1.33) \text{ mg/L}$ ],差异均有统计学意义( $t = 22.475$ 、 $P < 0.001$ ,  $t = 34.459$ 、 $P < 0.001$ ,  $t = 44.171$ 、 $P < 0.001$ );ROC曲线分析显示,CD64指数 + PCT + hs-CRP联合检测曲线下面积为0.897,敏感性为85.71%、特异性为92.73%、准确度为91.30%,高于两指标联合检测及单独指标检测;且3指标联合检测误诊率(7.27%)和漏诊率(14.29%)也较低。**结论** 中性粒细胞CD64指数和PCT可作为新生儿宫内细菌感染早期诊断检测指标,而CD64指数、PCT和hs-CRP三者联合检测可显著提高诊断的敏感性、特异性和准确度。

**【关键词】** 中性粒细胞CD64; 降钙素原; 超敏C反应蛋白; 新生儿; 宫内细菌感染; 诊断价值

**Diagnostic value of neutrophil CD64 index combined with procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in neonatal intrauterine bacterial infection** Wang Zhiling<sup>1</sup>, Cai Jiangyun<sup>1</sup>, Wang Danhong<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Neonatology, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570000, China;

<sup>2</sup>Pediatrics Department of Haikou People's Hospital, Haikou 570000, China

Corresponding author: Wang Zhiling, Email: wyy986931@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the diagnostic value of neutrophil CD64 index combined with procalcitonin (PCT) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in neonatal intrauterine bacterial infection. **Methods** Total of 138 neonates with high risk factors of intrauterine bacterial infection in Department of Neonatology, Haikou Maternal and Child Health Hospital from August 2017 to August 2018 were selected, according to the infection outcomes, 138 neonates were divided into infection group (28 cases) and non-infection group (110 case), CD64 index of neutrophils was measured by flow cytometry, the levels of serum PCT and hs-CRP were detected by immunofluorescence assay. CD64 index, expressions of PCT and hs-CRP in neutrophils of the two groups were observed, respectively; the diagnostic value of combined detection for neonatal intrauterine bacterial infection was also analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** CD64 index  $[(0.89 \pm 0.25)\%]$ , PCT  $[(2.24 \pm 0.53) \text{ ng/ml}]$  and hs-CRP  $[(21.25 \pm 2.37) \text{ mg/L}]$  of neutrophils in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group [CD64:  $(0.26 \pm 0.08)\%$ , PCT:  $(0.42 \pm 0.09) \text{ ng/ml}$ , hs-CRP:  $(6.37 \pm 1.33) \text{ mg/L}$ ], with significant

differences ( $t = 22.475, P < 0.001$ ;  $t = 34.459, P < 0.001$ ;  $t = 44.171, P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that the area under CD64 index + PCT + hs-CRP combined detection curve was 0.897, with the sensitivity for 85.71%, specificity for 92.73%, accuracy for 91.30%, which were higher than that of the two indicators combined detection and single indicator detection, and the misdiagnosis rate of the three indicators combined detection was 7.27% and the missed diagnosis rate was 14.29%. **Conclusions** Neutrophil CD64 index and PCT could be taken as early diagnostic indexes for neonatal intrauterine bacterial infection, the combined detection of CD64 index, PCT, and hs-CRP could significantly improve the sensitivity, specificity and accuracy of diagnosis.

**【Key words】** Neutrophil CD64; Procalcitonin; High sensitivity C-reactive protein; Newborn; Intrauterine bacterial infection; Diagnostic value

宫内感染是造成新生儿死亡重要原因之一,可引起新生儿心肌损伤、呼吸窘迫综合征、新生儿败血症及新生儿脑损伤等疾病,对新生儿危害较大<sup>[1]</sup>。因宫内细菌感染早期不易发现,传统感染指标如白细胞(white blood cell, WBC)计数和C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)等敏感性差,且易受围生期因素干扰,而作为金标准的细菌学培养阳性率低,培养耗时较长、易污染,故寻找敏感性高、特异性强检测指标成为该领域研究重点<sup>[2-4]</sup>。

近年来对中性粒细胞CD64的研究不断增多,CD64在正常机体内低表达,当受到细菌等刺激后在中性粒细胞表面大量表达,有研究发现CD64在新生儿败血症中具有较高的特异性<sup>[5-6]</sup>。而降钙素原(procalcitonin, PCT)和超敏C反应蛋白(hypersensitive-CRP, hs-CRP)为临床常用的感染性疾病检测指标<sup>[7-8]</sup>。但关于中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP联合诊断新生儿宫内细菌感染的报道较少,本研究探讨中性粒细胞CD64指数联合PCT和hs-CRP对新生儿宫内细菌感染的诊断价值,为其早期诊断寻找新的检测手段,报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选取2017年8月至2018年8月海口市妇幼保健院新生儿科收治的伴有宫内细菌感染高危因素的138例新生儿作为研究对象。

1. 宫内细菌感染高危因素纳入标准:①妊娠晚期出现WBC计数、CRP升高;②产前或产时发热;③新生儿出生时出现窒息、胎儿宫内窘迫;④胎膜早破 $\geq 12$  h;⑤羊水过少或Ⅲ度粪染;⑥伴有阴道炎、盆腔炎等其他部位炎症;⑦脐带异常或胎

盘早剥;符合上述之一者即定义为存在宫内细菌感染高危因素。

2. 排除标准:①孕妇有严重妇科疾病史;②孕妇合并性生殖道畸形;③孕妇合并恶性肿瘤。

3. 分组:根据感染结局分为感染组(28例)和非感染组(110例)。感染组新生儿血培养阳性或阴性,但临床诊断为呼吸功能不全、呼吸 $> 60$ 次/min、皮肤发灰及血压降低等,且出生后2 d内血清CRP $> 10$  mg/L。非感染组新生儿出生后2 h内血培养阴性,且2 d内血清CRP水平正常。

本研究经本院伦理委员会审核批准(批准号:LL-20170024),且孕妇与家属对本研究均知情,并签署知情同意书。

### 二、感染判断标准<sup>[10]</sup>

血培养为阳性,临床表现为皮肤发灰、呼吸暂停、呼吸 $> 60$ 次/min、呼吸功能不全、血压降低、嗜睡、心动过缓或过速、肌张力减低,出生2 d内CRP $> 10$  mg/L。

### 三、方法

1. CD64指数检测:采用流式细胞术检测,CD64检测试剂购自美国TRILLIUM DIAGNOSTICS LLC公司,BD FACS Canto II流式细胞仪购自美国BD公司,分析软件购自美国Verity Software House公司,检测步骤如下:分别取抗凝全血和混合抗体各50  $\mu$ l于流式专用试管中,室温避光15 min,加溶血素1 ml,室温避光孵育15 min,取5  $\mu$ l荧光微球溶液于完全溶血的样本中,上流式细胞仪检测,CD64指数 $> 0.3\%$ 为阳性。

2. PCT和hs-CRP检测:采用免疫荧光快速定量检测技术:PCT和hs-CRP试剂盒、i-CHROMA Reader免疫荧光分析仪均购自韩国Boditech MED Inc公司,检测步骤如下:取静脉血1.5 ml于离心管中,3 500 r/min离心5 min(离心半径 $r = 8$  cm),

取分离血清150  $\mu\text{l}$ 与检测缓冲液混匀,取75  $\mu\text{l}$ 混合液置于反应板加样孔中,反应3 min,采用免疫荧光分析仪检测血清中PCT、hs-CRP浓度,PCT > 0.5 ng/ml为阳性,hs-CRP > 10 mg/L为阳性。

#### 四、统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行统计分析,计量资料(中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP水平)采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,均呈正态分布,进行独立样本 $t$ 检验;计数资料(性别、早产、顺产及剖宫产例数百分比)采用卡方检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)分析中性粒细胞CD64指数、PCT、hs-CRP及联合检测的ROC曲线下面积、敏感性、特异性、95%置信区间、约登指数,并计算阳性预测值、阴性预测值、准确度、误诊率及漏诊率;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

#### 一、两组新生儿的基本资料

感染组新生儿中血培养阳性5例,临床诊断23例;两组新生儿性别、是否早产、剖宫产等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 > 0.05),

见表1。

#### 二、两组新生儿中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP水平

感染组新生儿中性粒细胞CD64指数为(0.89  $\pm$  0.25) %、PCT为(2.24  $\pm$  0.53) ng/ml、hs-CRP为(21.25  $\pm$  2.37) mg/L,均显著高于非感染组新生儿(0.26  $\pm$  0.08) %、(0.42  $\pm$  0.09) ng/ml和(6.37  $\pm$  1.33) mg/L,差异均有统计学意义( $P$ 均 < 0.05),见表2。

#### 三、中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP及联合检测对新生儿宫内细菌感染诊断价值

分别以宫内细菌感染新生儿中性粒细胞CD64指数、PCT、hs-CRP表达水平绘制ROC曲线,中性粒细胞CD64指数、PCT、hs-CRP联合检测曲线下面积、敏感性、特异性和约登指数最高,分别为0.897、85.71%、92.73%和0.7844。单独指标检测时,PCT阳性预测值、阴性预测值、准确度略高于CD64指数、hs-CRP检测;联合指标检测时,CD64指数 + PCT + hs-CRP联合检测阳性预测值75.00%、阴性预测值96.23%、准确度91.30%,均略高于两指标联合检测及单独指标检测,且3指标联合检测误诊率(7.27%)与漏诊率(14.29%)均较低,详见表3和图1。

表1 两组新生儿一般资料

组别	例数	性别(男/女,例)	早产[例(%)]	顺产[例(%)]	剖宫产[例(%)]
非感染组	110	64/46	29 (26.36)	80 (72.73)	30 (27.27)
感染组	28	16/12	8 (28.57)	21 (75.00)	7 (25.00)
$\chi^2$ 值		0.010	0.055	0.059	0.059
$P$ 值		0.921	0.814	0.808	0.808

表2 两组新生儿中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD64指数(%)	PCT (ng/ml)	hs-CRP (mg/L)
非感染组	110	0.26 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.09	6.37 $\pm$ 1.33
感染组	28	0.89 $\pm$ 0.25	2.24 $\pm$ 0.53	21.25 $\pm$ 2.37
$t$ 值		22.475	34.459	44.171
$P$ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表3 CD64指数、PCT和hs-CRP及联合诊断新生儿宫内细菌感染价值

项目	曲线下面积	敏感性(%)	特异性(%)	95%CI	约登指数
CD64指数	0.813	71.43	86.36	0.736~0.892	0.5779
PCT	0.848	82.14	89.09	0.761~0.916	0.7123
hs-CRP	0.712	46.43	90.91	0.635~0.841	0.3734
联合检测	0.897	85.71	92.73	0.802~0.947	0.7844

续表 3

项目	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确度 (%)	误诊率 (%)	漏诊率 (%)
CD64指数	57.14	92.23	83.33	13.64	28.57
PCT	65.71	95.15	87.68	10.91	17.86
hs-CRP	56.52	86.96	81.88	9.09	53.57
联合检测	75.00	96.23	91.30	7.27	14.29

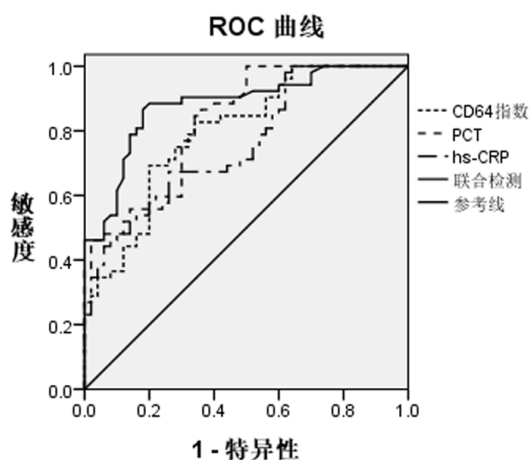


图1 中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP联合诊断新生儿宫内细菌感染的ROC曲线

## 讨 论

新生儿宫内细菌感染的发生率随着女性妇科疾病及用药种类增多呈显著升高趋势,有研究报道国外宫内细菌感染发生率为4.00%~10.50%,国内发生率为0.67%~5.00%,严重威胁新生儿生命健康<sup>[11-12]</sup>。宫内细菌感染早发现、早治疗对降低新生儿病死率极为关键,然而宫内细菌感染临床症状不明显,缺乏快速有效的早期诊断手段。因此,本研究旨在通过采用中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP联合检查为新生儿宫内细菌感染提供有效诊断途径。

中性粒细胞CD64属于免疫球蛋白家族重要成员之一,对IgG具有高亲和性,能够对其进行识别,CD64主要分布于抗原递呈细胞(单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)表面呈低水平表达,当机体受到感染时释放的大量致炎细胞因子可刺激CD64于4~6 h内快速升高,较多研究证实CD64可作为机体感染早期诊断指标<sup>[13-15]</sup>。如Xiong等<sup>[16]</sup>研究发现中性粒细胞CD64指数可作为血液科感染者早期诊断指标,CD64指数、PCT及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)联合检测可进一步提高敏感

性。本研究显示,感染组患儿中性粒细胞CD64指数显著高于非感染组新生儿,与宫爱华等<sup>[17]</sup>研究一致,提示新生儿宫内细菌感染发生可能与中性粒细胞CD64指数升高有关。

PCT是一种糖蛋白,主要由甲状腺C细胞分泌,在正常机体内含量极低,当机体感染时,PCT在CRP和IL-6等细胞因子刺激下,可在肺、肾、肝脏及肌肉等多种器官实质细胞中大量释放,提供机体PCT水平,其半衰期较长,PCT在新生儿出生后2 d内有生理性升高,但72 h后降至0.5 ng/ml以下<sup>[18-20]</sup>。有研究表明脐带血清PCT在新生儿宫内细菌感染中升高,具有较高灵敏度和阳性预测值<sup>[21]</sup>。本研究显示感染组新生儿PCT水平显著高于非感染组新生儿,与上述研究一致,提示PCT在新生儿宫内细菌感染患儿血清中高表达。

CRP是机体发生炎症或损伤时由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,当机体被细菌感染或受创伤时CRP会出现相应升高,但有研究发现新生儿机体多项功能发育不成熟,发生感染时CRP升高并不显著,易漏诊,而hs-CRP是应用超敏技术检测血清或体液中低水平的CRP,是目前临床应用较广泛的生物学标记<sup>[22]</sup>。本研究显示感染组新生儿血清hs-CRP水平均显著高于非感染组新生儿,与孙晓霞等<sup>[23]</sup>研究一致,提示宫内细菌感染新生儿存在血清hs-CRP水平升高现象。

ROC曲线分析显示,中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP联合诊断新生儿宫内细菌感染的曲线下面积、敏感性、特异性和约登指数最高,与秦道建等<sup>[24]</sup>和谭冲等<sup>[25]</sup>研究基本一致,CD64指数和PCT单独检测诊断新生儿宫内细菌感染的敏感性和特异性均较高,而三者联合检测诊断价值更高。通过计算阳性预测值、阴性预测值、准确度、误诊率及漏诊率显示,单指标检测时,PCT阳性预测值、阴性预测值、准确度较高,联合指标检测时,CD64指数 + PCT + hs-CRP联合检测阳性预测值、阴性预测值、准确度略高于两指标联合检测及单独

指标检测,且误诊率与漏诊率也较低,提示中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP联合检测新生儿宫内细菌感染准确度高,误诊率、漏诊率低,诊断价值更高。

综上,中性粒细胞CD64指数和PCT在新生儿宫内细菌感染中具有较高敏感性和特异性,CD64指数、PCT和hs-CRP三者联合诊断新生儿宫内细菌感染的价值更高。但本研究样本量较少,同时围生期干扰因素较多,需要进一步扩大样本量证实中性粒细胞CD64指数、PCT和hs-CRP对新生儿宫内细菌感染早期诊断价值。

### 参 考 文 献

- [1] 田丰,王冀康,王新彩,等.血清IL-6和IL-8与TNF- $\alpha$ 联合检测在胎膜早破早期宫内感染预测中的价值研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(5):1171-1174.
- [2] Plesko M, Suvada J, Makohusova M, et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients[J]. Neoplasma,2016,63(5):752-760.
- [3] Park GE, Kang CI, Ko JH, et al. Differential cell count and CRP level in blood as predictors for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in acute febrile patients during nosocomial outbreak[J]. J Korean Med Sci,2017,32(1):151-154.
- [4] 刘尊杰,邹丽颖. 宫内感染的预测诊断研究进展[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(12):1238-1240.
- [5] 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.
- [6] Minar P, Jackson K, Tsai YT, et al. Validation of neutrophil CD64 blood biomarkers to detect mucosal inflammation in pediatric crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2017,24(1):198-208.
- [7] Gao L, Liu X, Zhang D, et al. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6[J]. Exp Ther Med,2017,13(6):3479-3483.
- [8] 程知音. 不同病原菌所致重症肺炎患者降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数及白细胞介素-6水平[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(6):613-616.
- [9] 曹泽毅主编. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:673-679.
- [10] 吴圣楣主编. 新生儿医学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006:544-550.
- [11] 程荣琴,余蓓萌,赵萍萍,等. 产妇产内感染对早产儿免疫功能及细胞因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(3):448-451.
- [12] Aran A, Rosenfeld N, Jaron R, et al. Loss of function of PCDH12 underlies recessive microcephaly mimicking intrauterine infection[J]. Neurology,2016,86(21):2016-2024.
- [13] Povsic MK, Beovic B, Ihan A. Perioperative increase in neutrophil CD64 expression is an indicator for intra-abdominal infection after colorectal cancer surgery[J]. Radiol Oncol,2017,51(2):211-220.
- [14] Doi T, Doi T, Kawamura N, et al. The usefulness of neutrophil CD64 expression for diagnosing infection after orthopaedic surgery in dialysis patients[J]. J Orthop Sci,2016,21(4):546-551.
- [15] Farah R, Ibrahim R, Nassar M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio better addition to CRP than CD64 index as marker for infection in COPD[J]. Panminerva Med,2017,59(3):203-209.
- [16] Xiong SD, Pu LF, Wang HP, et al. Neutrophil CD64 Index as a superior biomarker for early diagnosis of infection in febrile patients in the hematology department[J]. Clin Chem Lab Med,2016,55(1):82-90.
- [17] 宫爱华,赵成艳,李晓兰. CD64指数与PCT、CRP联合检测在呼吸道感染疾病中的诊断价值[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(10):1187-1190.
- [18] Michel CS, Teschner D, Wagner EM, et al. Diagnostic value of sTREM-1, IL-8, PCT, and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation[J]. Ann Hematol,2017,96(3):1-7.
- [19] Liu C, Li M, Cao S, et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure[J]. Exp Ther Med,2017,14(4):3093-3097.
- [20] Van H D G, Loeffen E, Miedema K, et al. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia[J]. Support Care Cancer,2018,26(11):19-26.
- [21] 徐郁,李彩霞,于晓霞,等. PCT、IL-6及CRP对新生儿宫内细菌感染的诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2016,16(15):2953-2955.
- [22] Ebrahimi M, Heidari-Bakavoli AR, Shoeibi S, et al. Association of serum hs-CRP levels with the presence of obesity, diabetes mellitus, and other cardiovascular risk factors[J]. J Clin Lab Anal,2016,30(5):672-676.
- [23] 孙晓霞,张兆波,张玉枝,等. 血清 $\beta$ -HCG、hsCRP及CRP检测对胎膜早破宫内感染的诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2016,16(22):4363-4366.
- [24] 秦道建,唐宗生,陈淑丽,等. 中性粒细胞CD64和降钙素原联合检测在新生儿细菌感染早期诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(8):872-876.
- [25] 谭冲,狄英波,李立梅. 降钙素原、全程C-反应蛋白和白介素-6水平检测在新生儿宫内感染早期诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2017,32(18):4404-4405.

(收稿日期:2019-02-25)

(本文编辑:孙荣华)

王智灵,蔡江云,王丹虹. 中性粒细胞CD64指数联合降钙素原和超敏C反应蛋白对新生儿宫内细菌感染的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):421-425.