

• 经验交流 •

血液中降钙素原与 D-二聚体、纤维蛋白降解产物、未成熟粒细胞在感染机体中的相关性研究

张 彤¹, 韦 卉², 张 磊¹, 王金华¹, 卢 洁¹, 王香玲¹

(1. 西安交通大学医学院第二附属医院检验科, 陕西西安 710004;
2. 陕西中医学院 2008 级医学检验班, 陕西西安 710004)

摘 要:**目的** 通过对感染患者血液中降钙素原(PCT)、D-二聚体、纤维蛋白降解产物(FDP)、未成熟粒细胞百分比(IG%)、未成熟粒细胞绝对值(IG#)的检测回顾性分析,来探讨这 5 项指标在感染机体中的相关性。**方法** 随机选择感染患者 88 例,健康体检者 36 例,同时进行 PCT、D-二聚体、FDP、IG%、IG# 的检测,使用统计软件 SPSS13.0 进行 correlate 分析,观察感染患者这 5 项检测指标的相关性。**结果** PCT 与 D-二聚体、FDP、IG%、IG# 相关系数分别为:0.560、0.436、0.284、0.285($P<0.05$),PCT 与其他 4 种指标之间具有一定正相关性;D-二聚体与 IG%、IG# 之间相关系数分别为:0.175、0.167($P=0.056, 0.064>0.05$),D-二聚体与 IG%、IG# 之间无明显相关性。FDP 与 IG%、IG# 之间相关系数分别为:0.078、0.064($P=0.390, 0.478>0.05$),FDP 与 IG%、IG# 之间无明显相关性;PCT、D-二聚体、FDP、IG%、IG# 指标的 AUC(曲线下面积)分别为:0.898、0.829、0.573、0.565、0.559。**结论** 在感染机体中 PCT 与 D-二聚体、FDP、IG%、IG# 分别具有一定的正相关性,D-二聚体、FDP 与 IG%、IG# 之间不具有明显的相关性。PCT 与 D-二聚体对感染患者的诊断具有良好效力。

关键词:降钙素原; 纤维蛋白纤维蛋白原降解物; 血细胞计数
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.059 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)14-1895-03

感染性疾病是临床上较为常见的疾病,其临床表现缺乏特异性,是危重症患者的主要死亡原因之一。因感染性疾病患者的病原学诊断需要一定的技术条件和时间周期,待结果出来之前医师只能凭借临床经验给患者用药。因此,常影响对感染的诊断和治疗,造成抗菌素的滥用及患者的经济、精神负担,因而准确地诊断感染并采取有效的治疗措施对危重症患者有十分重要的意义。感染及感染并发症包括全身性炎性反应综合征、全身性感染、严重全身性感染及感染性休克。全身性感染时降钙素原(PCT)水平快速上升,在感染后 2 h 可检测到,6 h 急剧上升并在 8~12 h 维持高水平。PCT 在血清中的半衰期较长,约 25~30 h,室温下体内外稳定性好,血清及血浆中的 PCT 检测值无差异,鉴于上述特点,PCT 的测定可望作为快速诊断感染性疾病的一个具有高特异性和敏感性的指标。D-二聚体和 FDP 在感染引发的继发性纤溶亢进时会因为凝血异常而有所升高。IG%、IG# 在多数全身炎性反应综合征(SIRS)患者中也会增大。因此推测五者之间在感染机体中有一定的相关性。本研究通过对感染患者血液 PCT、D-二聚体、FDP、IG% 和 IG# 进行检测旨在探讨其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2013 年 1 月感染的住院患者 88 例(中位年龄:51.7 岁;男女比:1.03:1),根据美国胸科医师学会和危重病医学会会议标准(ACCP/SCCM)^[1]对感染及感染并发症进行诊断,即全身性炎性反应综合征(SIRS)、全身性感染、严重全身性感染及感染性休克,患者满足上述条件之一即入选研究组。同时随机选取健康体检患者 36 例(中位年龄:36.3 岁;男女比:1.05:1)。抽取两组对象的静脉 3 mL 于促凝管中测 PCT;同时取静脉血 2 mL 加到 1:9 枸橼酸钠抗凝管中测 D-二聚体、FDP;2 mL 加到 EDTA-K₂ 抗凝采血管测中 IG%、IG#。测定其 PCT、D-二聚体、FDP、IG% 及 IG#。

1.2 仪器与试剂 PCT 使用罗氏电化学发光免疫分析仪 E601 及其配套试剂盒、校准品、质控品,室内质控使用质控品 Elecys BRAHMS PreciControl PCT1、2。可溯源至 BRAHMS

PCT LIA 分析,根据情况设定合适的质控限和质控周期且质控值处于规定的质控线内。正常参考值为 0.046 ng/mL(95 百分位点)。D-二聚体、FDP 使用 Sysmex CA7000 全自动血凝仪及 SIEMENS 试剂。IG%、IG# 使用 Sysmex XE2100 及其配套试剂盒。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件对研究组和体检组进行 Mann-Whitney U 检验;对 5 组指标进行非参数相关性(Nonparametric correlate)统计学分析;利用 ROC 曲线对检测结果进行分析。

2 结 果

2.1 两组患者 PCT 检测结果比较 见表 1。

表 1 两组患者 PCT 检测结果比较			
组别	<i>n</i>	均值(ng/mL)	SD
研究组	88	5.033	25.43
查体组	36	0.035	0.02

研究组 VS 查体组: $U=324.50, P=0.000<0.05$ 。

2.2 PCT 分别与 D-二聚体、FDP、IG%、IG# 之间的相关性 见表 2。

表 2 PCT 分别与 D-二聚体、FDP、IG%、IG# 之间的相关性					
项目	相关系数	D-二聚体	FDP	IG%	IG#
PCT	Spearson R	0.560	0.436	0.284	0.285
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.001	0.001

2.3 D-二聚体、FDP 与 IG%、IG# 之间的相关性 见表 3。

表 3 D-二聚体、FDP 与 IG%、IG# 之间的相关性			
项目	相关系数	D-二聚体	FDP
IG%	Spearson R	0.175	0.078
	<i>P</i>	0.052	0.390
IG#	Spearson R	0.167	0.064
	<i>P</i>	0.064	0.478

2.4 5 种指标 ROC 曲线分析 PCT、D-二聚体、FDP、IG%、IG# 指标的 AUC(曲线下面积)分别为:0.898、0.829、0.573、0.565、0.559。

3 讨 论

降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种没有激素活性的糖蛋白,是降钙素(CT)的前肽,由 116 个氨基酸组成,相对分子质量为 13×10^3 ,近来被认为是一种机体对细菌感染的全身炎症反应的特异性指标^[2-3]。PCT 在正常情况下由甲状腺 C 细胞分泌并生成降钙素,在严重细菌感染等引起全身炎症反应时,由甲状腺外组织产生,可能的产生部位是神经内分泌细胞、单核细胞或肺脏^[8]。细菌内毒素是诱导 PCT 产生的主要原因,但目前具体的诱导机制和产生部位还不清楚。正常健康成人血清中的 PCT 含量极微小。PCT 在细菌感染伴全身炎症反应时显著升高,几乎均见于严重脓毒血症,特别是脓毒症休克时 PCT 浓度成倍升高^[4-6]。血清中 PCT 浓度的升高不仅可以判断是否存在全身细菌感染,而且可以反应感染的严重程度^[7]。众多以往研究都发现 PCT 预测感染的特异性高,敏感度较低,但 PCT 优于目前临床上应用的其他炎症反应参数,可早期鉴别脓毒血症和全身炎症反应综合征。为比较研究组与查体组 PCT 值这两个独立样本的总体有无明显差异,本实验选用 Mann-Whitney U 检验分析结果以避免犯统计学的 I 类错误。计算得到研究组的均值和 SD 值分别为 5.033 ng/mL 与 25.43,查体组则为 0.035 ng/mL 与 0.02(见表 1)。研究组 PCT 的均值与 SD 都明显高于查体组,说明感染患者的 PCT 比正常健康人高,这与前人研究结果相符。再使用 Speason 相关系数检验分别检测 PCT 与 DD、FDP、IG%、IG# 的相关性,得到相关系数分别为:0.560、0.436、0.284、0.285(见表 2),说明各项指标随 PCT 的升高而升高,两两变量之间呈正相关。且 P 都小于 0.05,即认为两变量间的相关性有统计学意义。

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶的作用下降解形成的特异性降解产物,为纤维蛋白降解产物中的最小片段,是体内高凝状态和纤溶亢进的分子标记物之一,其升高的特征性表示体内有继发性纤溶亢进出现^[8]。只要机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,D-二聚体就会升高。其反应机制为:各种炎症细胞、炎症介质引起的组织因子释放和内皮损伤、胶原暴露都是炎症反应的结果,这些均可造成凝血功能异常。炎症反应失控与感染性休克时微循环障碍、凝血功能异常关系密切。感染性休克时微循环障碍、凝血功能异常为炎症反应失控的外在表现,因此设想临床是否可从患者微循环障碍、凝血功能异常的程度来衡量机体的炎症反应程度从而进一步预测器官功能障碍的发生。故作为临床常用的微循环灌注指标和凝血功能指标,D-二聚体能很好地反映感染性休克患者微循环障碍情况。已有研究表明^[9],在严重感染临床尚未出现休克 DIC 之前,部分患儿已存在血液高凝状态及微血管内凝血。因此表明感染可以引起 D-二聚体的升高,且 D-D 升高水平与疾病严重程度呈正相关。纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation product, FDP)是在纤溶酶的作用下,纤维蛋白(原)降解产生的不同分子量的碎片 X、Y、D、E 以及其他一些碎片。它反映的是纤溶系统激活和 FDP 的生成。原发性纤溶亢进时, FDP 含量明显升高,在高凝状态、肺栓塞、恶性肿瘤、静脉血栓、溶栓治疗等所致的继发性纤溶亢进时亦会升高,与机体感染有着一定的关联。同样检测 D-二聚体与 IG%、IG# 之间;FDP 与 IG%、IG# 之间的相关性,结果为 D-二聚体与 IG%、IG# 之间的相关系数分别为:0.175、0.167(见表 3), $P=0.056, 0.064 >$

0.05。IG%、IG# 与 FDP 之间相关系数分别为:0.078、0.064, $P=0.390, 0.478 > 0.05$ 。即认为 D-二聚体与 IG%、IG# 之间、FDP 与 IG%、IG# 之间的相关性无统计学意义,无明显相关性。

未成熟粒细胞(imature granulocyte, IG)包括早幼粒细胞、中幼粒细胞和晚幼粒细胞,其在外周血中出现是骨髓造血功能增强、髓血屏障的破坏或出现髓外造血的重要信息,是临床对炎症、血液病、成人和婴幼儿感染性疾病和败血症等疾病进行诊断、治疗监测和提示预后的重要参数^[10-11]。有小样本病例研究表明^[12],在全身炎症反应综合征(SIRS)中多数患者 IG% 升高,鉴别方面具有重要作用。Sysmex XE-2100 运用核酸荧光染色技术(DIFF 通道)和激光流式分析技术(WBC/BASO 通道)检测白细胞总数和分类,并拥有幼稚细胞专用检测技术(IMI 通道)。当激光照射到被检细胞时,来自低角度散射光(或称前向散射光)的信息,反映细胞的数量和表面积大小;来自高角度散射光(或称侧向散射光)的信息,反映细胞的内部颗粒、细胞核等的复杂性,以此得到细胞散点图和细胞直方图,从而保证了白细胞分类的准确性。XE IG Master 运用新开发的技术,在白细胞 DIFF 通道用自动阈值鉴别线把 IG 从成熟粒细胞中自动区分出来。应用一种聚次甲基染料可进入细胞使 RNA 和 DNA 着色。IG 中的 DNA 含量较成熟粒细胞多,所以具较强的荧光信号,可被 PMT(光电倍增管)所检测^[13],即导体激光流式细胞分析与核酸荧光染色法相结合从而达到对 IG 的定量检测。通过 Sysmex XE-2100 的检测发现感染患者的 IG# 和 IG% 都比健康者高。另外,通过 ROC 曲线对几种诊断指标的效力进行比较,PCT、D-二聚体、FDP、IG%、IG# 指标的曲线下面积(AUC)分别为:0.898、0.829、0.573、0.565、0.559。证明 PCT 和 D-二聚体对感染患者的诊断具有良好效力,且明显高于 FDP、IG% 以及 IG#;而 FDP、IG#、IG% 则较为有限。

综上所述,在同一感染患者体内 PCT 与 D-二聚体、FDP、IG%、IG# 有着良好的相关性,D-二聚体、FDP、IG#、IG% 的值都会随着 PCT 的升高而升高。并且 FDP 与 D-二聚体的诊断效力良好。本研究结果可能与选取的样本量以及健康人群有关,可以扩大样本量进行进一步的研究,以探讨将这 5 项指标联合检测相互补充是否可以提高对感染诊断的敏感性和特异性。

参考文献

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20: 864-874.
- [2] Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates[J]. Crit Care Med, 2002, 30(4): 757-762.
- [3] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [4] Holub M, Rozsypal H, Chalupa P. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis and monitoring of the course of bacterial infection[J]. Klin Mikrobiol Infekc Lek, 2008, 14(6): 201-208.
- [5] Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis[J]. Surgery, 2009, 145(1): 20-26.
- [6] 潘维诚, 秦志强. 血清降钙素原的测定对烧伤脓毒症患者的临床

- 意义[J]. 中国实用医药, 2008, 10(3): 126-127.
- [7] Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis[J]. Crit Care Med, 2003, 31(6): 1737-1741.
- [8] 叶跃红. 抗凝血活性与纤溶酶原活性和 D-二聚体的研究[J]. 中华临床医学, 2004, 4(5): 391-392.
- [9] 石世国, 刘洪玉, 喻允谦, 等. 部分儿科疾病 D-二聚体检测的临床意义[J]. 中国医学工程, 2002, 10(6): 74-75.
- [10] Shiga S, Fujimoto H, Mori Y, et al. Immature granulocyte count after liver transplantation[J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(8): 775-780.
- [11] Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, et al. Performance of an au-

- tomated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(4): 618-624.
- [12] 余文辉, 周小梅, 王晓忠, 等. 未成熟粒细胞计数在全身炎症反应综合征中的应用价值[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9): 558-560.
- [13] Th Weiland, H Kalkman, H Heihn. Evaluation of the automated immature granulocyte count(IG) on Sysmex XE-2100 automated haematology analyser vs visual microscopy(NCCLS H20-A)[J]. Sysmex Journal International, 2002, 12(2): 63-70.

(收稿日期: 2012-11-29)

血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 在胃癌诊断及复发监测中的应用价值

翟 宏, 续 薇[△]

(吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021)

摘 要:目的 探讨 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 四种血清肿瘤标志物在胃癌诊断及复发诊断中的价值。方法 选取 2012 年 1~7 月 253 例在吉林大学第一医院住院患者, 其中 45 例胃良性病变患者, 198 例初诊胃癌患者, 并对初诊胃癌的 53 例患者进行术后 3 个月复诊, 采用电化学发光法检测 253 例患者血清中 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 四种肿瘤标志物水平。结果 血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 在 198 例初诊胃癌组的阳性率分别为 33.9%、8.6%、19.2%及 27.8%, 在 45 例胃良性病变组的阳性率分别为 2.5%、0.0%、7.5%及 7.5%, 胃癌组四种肿瘤标志物阳性率高于胃良性病变组($P < 0.05$); 四种肿瘤标志物联合检测的阳性率为 51.0%; 淋巴结转移组 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 的阳性率明显高于无淋巴结转移组, 远端转移组 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 的阳性率明显高于无远端转移组($P < 0.05$); 初诊胃癌的 53 例患者进行术后 3 个月复诊(45 例未复发, 8 例复发), 未复发组术后 3 个月 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 较术前显著下降($P < 0.05$); 未复发组术前 CA72-4 水平明显低于复发组术前($P < 0.05$); 未复发组术后 3 个月 CA72-4 及 CA19-9 水平明显低于复发组术后($P < 0.05$)。结论 肿瘤标志物 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 对胃癌诊断及术前转移评估具有重要意义, 其中 CA72-4 及 CA19-9 与胃癌复发有关。

关键词: 胃肿瘤; 肿瘤标记; 生物学; 血清

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.060

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2013)14-1897-03

胃癌是世界常见的恶性肿瘤, 在世界的发病率为第四位, 死亡率为第二位^[1]。胃癌在中国也存在高发病率与死亡率^[1-2], 究其原因一是由于我国早期胃癌诊断率低, 入院时肿瘤已经发生转移进入了进展期; 二是由于胃癌术后易复发^[3]。肿瘤标志物在胃癌的早期诊断、病情监测及预后判断中发挥着重要作用。目前, 国内外关于胃癌常用血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 在临床诊断中的意义报道不一致。本研究主要探讨血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 在长春地区胃癌诊断及复发诊断中的价值, 以期为指导临床应用提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1~7 月在吉林大学第一医院就诊的 198 例初诊胃癌患者为研究实验组, 其中男 136 例, 女 62 例, 年龄 32~85 岁, 中位年龄 60 岁。同时选取同期住院的 40 例胃良病性病患者, 其中男 24 例, 女 16 例, 年龄 41~87 岁, 中位年龄 60 岁; 其中包括胃炎 27 例, 胃息肉 5 例, 胃溃疡 7 例, 胃梭形细胞瘤 1 例。所有患者均经胃镜和(或)手术病理证实, 并对初诊胃癌的 53 例患者进行术后 3 个月复诊, 复诊时进行全面的体格检查、辅助检查, 确定有无转移及复发。采用 2010 年美国癌症联合委员会/国际抗癌联(AJCC/UICC)联合制订

的恶性肿瘤 TNM 标准对人组病例进行分期^[4]。

1.2 检测方法 患者入院后次日清晨抽取空腹静脉血 2~3 mL, 53 例术后 3 个月复诊患者空腹抽取静脉血 2~3 mL, 自然凝固后 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 4 h 完成检测。采用瑞士罗氏 Cobas e601 电化学发光法仪, 四种肿瘤标志物试剂为罗氏公司产品。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件, 计数资料采用 χ^2 ; 非正态分布计量资料, 组间比对采用两独立样本秩和检验, 组内比较采用配对秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结果判定 根据试剂厂家提供的参考值, 以 CEA > 3.4 ng/mL, CA125 > 35.0 U/mL, CA19-9 > 27.0 U/mL, CA72-4 > 6.9 U/mL 作为阳性判断标志。

2.2 胃癌组及良性病变组四种血清肿瘤标志物阳性率比较 胃癌组血清 CEA、CA125、CA19-9 及 CA72-4 阳性率均高于良性病变组, CEA 阳性率最高为 33.9%, 见表 1。

2.3 胃癌组四种血清肿瘤标志物联合检测阳性率 198 例初诊胃癌患者四种肿瘤标志物联合检测阳性率见表 2。二项联合检测时, CEA 与 CA72-4 联合阳性率最高为 42.4%; 三项联

[△] 通讯作者, E-mail: xuwei0210@sina.com。