

• 临床检验研究论著 •

NHL 检测在老年急性呼吸道感染患者细菌和病毒感染鉴别诊断中的临床价值*

高文静¹, 温国辉¹, 乔杰¹, 钟方毅¹, 陈国威², 李福茹², 周志炜¹, 欧阳群¹

(东莞市莞城医院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科, 广东东莞 523000)

摘要:目的 探讨人中性粒细胞载脂蛋白(HNL)在老年急性呼吸道感染患者细菌和病毒感染鉴别诊断中的临床价值。方法 将 142 例老年呼吸道感染患者根据感染情况分为细菌组(96 例)、病毒组(46 例), 将同期 42 例健康体检者作为对照组。分别采用酶联免疫吸附测定法及高敏感干化学微粒增强型免疫浊度法检测其血 HNL 及 C 反应蛋白(CRP), 同时进行病毒特异性抗体检测。结果 细菌组患者血 HNL、CRP 水平及其检测阳性率分别与病毒组、对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 而病毒组与对照组上述指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。抗菌药治疗前及治疗后 24、48、72 h 检测, HNL 浓度分别为(216.8 ± 64.1)、(192.0 ± 41.2)、(158.0 ± 54.5)及(87.0 ± 12.4) $\mu\text{g/L}$, CRP 浓度分别为(50.9 ± 40.9)、(46.2 ± 18.3)、(39.6 ± 9.6)及(12.6 ± 9.8) mg/L 。HNL 检测的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 90.6%、90.9%、91.5%、89.9%, 均高于 CRP 的相关指标(分别为 88.5%、85.2%、86.7%及 87.2%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NHL 检测对老年急性呼吸道感染患者细菌和病毒感染的鉴别诊断具有重要意义。

关键词: 人中性粒细胞载脂蛋白; C 反应蛋白; 呼吸道感染; 细菌感染; 病毒感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1105-03

Clinical value of NHL detection in the differential diagnosis of bacterial and viral infections of elderly patients with acute respiratory infection*

Gao Wenjing¹, Wen Guohui¹, Qiao Jie¹, Zhong Fangyi¹, Chen Guowei², Li Furu², Zhou Zhiwei¹, Ouyang Qun¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, Guancheng Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of human neutrophil lipocalin(HNL) detection in the differential diagnosis of bacterial and viral infections of elderly patients with acute respiratory infection. **Methods** 142 elderly patients with respiratory infection were divided the bacteria group (96 cases) and the virus group (46 cases) according to their infections, 42 healthy people in the corresponding period were enrolled as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay and highly sensitive dry chemical particles enhanced immune turbidity assay were employed to detect their blood HNL and C-reactive protein(CRP), respectively, and virus-specific antibodies detection were performed simultaneously. **Results** Compared the blood HNL, CRP levels and their positive rates of patients in bacteria group with those in the virus group, control group, respectively, differences showed statistically significant($P < 0.01$), while the differences of indicators listed above between the virus group and control group had no statistically significant($P > 0.05$). Antibiotic treatment before and 24, 48 and 72 hours after, the concentrations of HNL were (216.8 ± 64.1), (192.0 ± 41.2), (158.0 ± 54.5) and (87.0 ± 12.4) $\mu\text{g/L}$, respectively, while those of CRP were (50.9 ± 40.9), (46.2 ± 18.3), (39.6 ± 9.6) and (12.6 ± 9.8) mg/L , respectively. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of HNL detection were 90.6%, 90.9%, 91.5% and 89.9%, respectively, which were higher than those of CRP(88.5%, 85.2%, 86.7% and 87.2%, respectively), with statistically significant difference($P < 0.05$). **Conclusion** NHL detection possesses important significance in differential diagnosis between bacterial and viral infections of elderly patients with acute respiratory infection.

Key words: human neutrophil lipocalin; C-reactive protein; respiratory tract infections; bacterial infections; virus infections

人中性粒细胞载脂蛋白(human neutrophil lipocalin, HNL)又称人中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), 是人中性粒细胞二级颗粒的主要成分, 属于载脂蛋白超家族成员, 在肝、肾、胃、直肠、小肠、支气管、胸腺、胰脏及皮肤等组织中均有表达。正常情况下, 人体液中的 HNL 保持在一个较为稳定的水平; 但在病理情况下, 当人外周血中性粒细胞受到刺激而活化或人体上述部位发生损伤时, HNL 可由细胞内释放至细胞外, 导致血液

或尿液 HNL 浓度明显升高。临床 HNL 的检测主要用于细菌或病毒性感染的诊断和鉴别诊断, 敏感性和特异性高, 诊断价值优于常规 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、WBC、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检测, 是继降钙素原检测后又一重要的细菌感染诊断指标^[1-3]。定量检测 HNL 的方法报道较少, 早期有放射免疫测定法^[4], 本研究通过对血 HNL、CRP 的检测, 探讨 HNL 在老年急性呼吸道患者细菌和病毒感染鉴别诊断中的价值。

* 基金项目: 东莞市科技计划医疗卫生类科研项目(201310515000342)。 作者简介: 高文静, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验和实验室管理工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自 2012 年 3 月至 2013 年 8 月于本院住院治疗的 55 岁以上老年呼吸道感染患者 142 例。其中,社区获得性肺炎 99 例,院内获得性肺炎 34 例,其他 9 例。根据临床表现和病原学等实验室检验及影像学等检查,将 142 例患者中 WBC 和 CRP 均升高,经血、尿、粪、痰或咽拭子等体液标本细菌培养有致病菌生长的 88 例患者以及影像学提示为肺炎的 8 例患者作为细菌组($n=96$),其中,男 54 例,女 42 例;病毒特异性抗体检测为阳性的 46 例作为病毒组,其中,男 28 例,女 18 例;另选择健康体检者 42 例作为对照组,其中,男 29 例,女 13 例,均无肝、肾、心、肺等的感染性疾病。

1.2 样本采集 分别在患者接受抗菌药治疗前及治疗后 24、48、72 h 采集静脉血进行 HNL、CRP 检测,其中,HNL 检测的血液样本于室温静置 1~2 h 后,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液于-20 ℃保存待检。

1.3 检测方法 采用 HNL 定量检测试剂盒(长春市瑞华科技有限公司)、酶联免疫吸附测定法进行 HNL 检测;采用高敏感干化学微粒增强型免疫浊度法、QuikRead 快速分析仪(芬兰 Orion Diagnostica 公司)及其配套试剂检测 CRP;采样法国 BioMerieux 公司生产的 BacT/Alert3D 60 全自动血培养仪和 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定及药敏分析仪进行细菌培养和鉴定;采用美国 Trinity Biotech plc 公司 XL 型全自动酶免仪及 Rayto RT-6000 全自动酶标仪(美国 Rayto 公司)及相应试剂进行病毒特异性抗体的检测。操作严格按照仪器操作指南和试剂使用说明进行。

1.4 评价标准 以 $HNL>165\text{ }\mu\text{g/L}$ 、 $CRP>10\text{ mg/L}$ 为阳性判断值;以检出任何一项病毒特异性抗体为病毒感染阳性;以任何一项送检标本(血、尿、粪、痰、咽拭子等)分离出致病菌为细菌培养阳性。计算 HNL、CRP 对预测老年急性呼吸道感染敏感性的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值。

1.5 标准曲线的绘制 按照试剂说明书检测 HNL,采用波长 450、630 nm 处的光密度(optical density, OD)值绘制标准曲线,并建立标准方程($R^2\geq 0.98$)。当 $R^2\geq 0.98$,质量控制(质控)值在 $\pm 15\%$ 范围内时,结果有效;否则,重复进行检测。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HNL 定值血清的标准曲线 质控品标准值为 $3\text{ }\mu\text{g/L}$,质控检测值为 $3.23\text{ }\mu\text{g/L}$,在 $\pm 15\%$ 范围内。结果显示,标准品中的 HNL 浓度范围为 $0.156\text{ }25\sim 10.000\text{ }00\text{ }\mu\text{g/L}$, $R^2=0.999\text{ }5$,在 450、630 nm 波长处检测 OD 值具有良好的线性。

2.2 HNL、CRP 检测结果 HNL、CRP 检测结果见表 1,细菌组患者血 HNL、CRP 水平分别与病毒组、对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);而病毒组与对照组上述指标的差异无统计学意义($P>0.05$)。细菌组患者血 HNL、CRP 的阳性率分别与病毒组、对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);而病毒组与对照组 HNL、CRP 阳性率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不同时间 HNL、CRP 的检测结果 抗菌药治疗前及治疗后 24、48、72 h 检测,HNL 浓度分别为 (216.8 ± 64.1) 、 (192.0 ± 41.2) 、 (158.0 ± 54.5) 及 $(87.0\pm 12.4)\text{ }\mu\text{g/L}$,CRP 浓度分别为 (50.9 ± 40.9) 、 (46.2 ± 18.3) 、 (39.6 ± 9.6) 及 $(12.6\pm 9.8)\text{ mg/L}$ 。

2.4 HNL 与 CRP 对细菌感染诊断效能的比较 HNL 检测的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 90.6%、90.9%、91.5%、89.9%,均高于 CRP 的相关指标(分别为 88.5%、85.2%、86.7%及 87.2%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 细菌组、病毒组及对照组受检者血 HNL、CRP 的检测

组别	<i>n</i>	浓度		阳性	
		HNL($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	HNL[<i>n</i> (%)]	CRP[<i>n</i> (%)]
细菌组	96	216.8±64.1	50.9±40.9	87(90.6)	85(88.5)
病毒组	46	48.9±14.1*△	5.5±8.3*△	5(10.9)*△	8(17.4)*△
对照组	42	50.9±26.8*	5.5±2.1*	3(7.1)*	5(11.9)*

*: $P<0.01$,与细菌组比较;△: $P>0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

HNL 在检验方法学方面优于常规方法。研究发现,血清 HNL 水平可能是区分急性细菌或病毒感染的更有效诊断指标,具有准确性高、敏感性和特异性强等优点,其判断能力明显优于现行的临床检测方法^[5-7]。在临床中,常有不同疾病的患者尽管病因不同,但症状却很相似,尤其是呼吸道感染的临床表现不典型,常被误诊或漏诊^[8],因此,根据临床症状并结合实验室检查进行诊断显得尤为重要。传统用于细菌和病毒感染鉴别诊断的指标(如体温、WBC、ESR 等)敏感性和特异性均不高;细菌培养和鉴定虽然是临床感染诊断的金标准,但检测需要的时间较长,且操作繁琐、敏感性低;常规炎症指标也存在一定的局限性,如严重细菌感染时,即使患者出现免疫抑制状态,血清降钙素原出现明显升高,而 CRP 可不升高^[9]。有研究报道,血清 HNL 水平在细菌感染早期即迅速升高,而在病毒感染时不升高,可作为鉴别急性细菌和病毒感染的一种新的有效指标,酶联免疫吸附测定法检测 HNL 的敏感性、特异性和准确性均显著高于 WBC 计数和 CRP 检测。血清 HNL 水平可以更准确地反映早期细菌感染及其进程,可为早期诊断、合理用药及疗效评价提供可靠的参考依据^[2,10-11]。本研究证实,HNL 和 CRP 对细菌感染的诊断均具有较高的敏感性,但 HNL 的特异性和阳性预测值明显高于 CRP,这与李彦华等^[12]的研究结果相似,他们认为超敏 CRP 可提高细菌感染诊断的敏感性,但对细菌感染或非细菌感染的鉴别诊断却没有帮助。本研究显示,老年人呼吸道感染细菌时,血 HNL 浓度的升高出现较早,并且具有较高的血清学水平和阳性检出率;而在病毒感染时,其血清学水平较低,这对鉴别细菌与病毒感染具有重要的意义。

HNL 具有一定的疗效观察价值。本研究显示,老年人呼吸道感染细菌感染的早期,HNL 平均值为 $(216.8\pm 64.1)\text{ }\mu\text{g/L}$,经有效治疗后其水平迅速下降,48 h 后的检测值与治疗前及治疗后 24 h 的差异有统计学意义;而 CRP 在治疗后 48 h 的检测值与治疗前及治疗后 24 h 的差异无统计学意义,治疗后 72 h 才开始显著下降。有研究表明,人体发生急性细菌性感染时,细菌活化的中性粒细胞可将 HNL 直接释放至血液,使血清 HNL 浓度明显升高,其峰值可在感染后几小时内出现,较急性细菌性感染时肝脏合成并释放的 CRP 早 1 d;而发生病毒性感染时,血液 HNL 浓度无明显升高。同时,健康人外周血 HNL 保持在一个较低的水平。因此,检测急性感染性疾病患者外周血 HNL 浓度,可辅助临床对急性细菌感染和病毒性感染进行鉴别诊断,经治疗后 HNL 水平迅速下降。(下转第 1109 页)

样都有一个连接腺上皮和鳞状上皮的移行区,该区温暖潮湿、容易发生损伤和破溃而感染 HPV,这就给 HPV 感染提供了极佳的环境和条件,这是该区容易感染 HPV 并发生癌变的主因^[1,11-13]; (6)566 例肛门、直肠常见病变中,HPV 感染者中有 186 例有高危型 HPV 型别,而高危型别的 HPV 感染往往是人类上皮性恶性肿瘤的重要诱发因素,也是引发宫颈癌、肛门直肠癌及外生殖器癌的重要诱因^[1,7,13]。因此,对肛门直肠开展 HPV 分型检测,尤其是对高危型别 HPV 行追踪检测就显得非常必要; (7)男女性 HPV 总感染率、一重感染率和多重感染率的差异无统计学意义,提示 HPV 感染在两性肛门、直肠常见病变人群中无性别上的差异性。

肛门鳞状细胞癌是一种少见的恶性肿瘤,但是在感染了 HIV 的男性中已是第四大常见的恶性肿瘤。女性肛门癌比男性更为常见。大多数情况下,肛门 HPV 感染是通过性传播实现的,肛门肿瘤中 HPV 的高检出率是导致肛门癌的必要因素。如何降低 HPV 在两性之间的传播,是逐渐减少 HPV 感染相关癌瘤发生的关键,同时应对肛门、直肠常见病变、癌前病变及癌组织进行 HPV 感染多中心大样本的基因研究,以弄清 HPV 感染与此部位组织癌变的关系,为肛门、直肠恶性肿瘤的防治提供科学的依据^[1,12-15]。

参考文献

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [2] 兰建云,邵伟伟,袁苏娟,等.外耳道乳头状瘤中的人乳头瘤病毒检测及其临床意义[J].医学研究生学报,2010,23(4):391-393.
- [3] 李海,邓志勇,张阳,等.人乳头状瘤病毒在阴茎鳞癌组织中的表达及意义[J].现代实用医学,2010,22(9):1037-1038.
- [4] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒基因的分型[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):817-818.
- [5] 任晓慧,耿建祥,李海,等.某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基

- 因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1542-1544.
- [6] 李海,耿建祥,张劲松,等.宫颈 HPV 感染基因型分布比较研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2319-2320.
- [7] 魏谨,耿建祥,朴正爱,等.已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.
- [8] 唐永发,耿建祥,张金浩,等.196 例肛门及肛管尖锐湿疣病变中 HPV 感染的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1303-1304.
- [9] 张金浩,耿建祥,吴崑崙,等.结直肠肿瘤中人乳头瘤病毒感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(2):154-157.
- [10] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等.肛管及肛门区尖锐湿疣组织中乳头瘤病毒基因类型的研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):1129-1132.
- [11] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions[J]. Vaccine, 2008, 26(Suppl 10):S17-28.
- [12] 刘万里,耿建祥,樊志敏,等.肛管及结直肠恶性肿瘤中人乳头瘤病毒 16/18 型感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(10):1030-1034.
- [13] Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, et al. Value of cytologic Papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia: comparison with histology of a surgical sample[J]. Cancer, 2012, 118(24):6031-6038.
- [14] 耿建祥,樊志敏,丁义江,等.805 例肛门直肠常见病变中人乳头瘤病毒 16 型和 18 型感染率的分析[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(12):958-960.
- [15] McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses[J]. Virus Res, 2009, 143(2):195-208.

(收稿日期:2014-02-26)

(上接第 1106 页)

总之,NHL 检测在细菌感染的早期诊断、病程监测、用药指导等方面都发挥着重要的作用。细菌培养及微生物敏感性试验虽受检测条件的影响,其检出率较低,但二者仍是细菌感染诊治的重要依据。HNL 联合细菌培养对于细菌感染的早期确诊及治疗中抗菌药的合理选用具有积极作用。

参考文献

- [1] 王红梅,贾芙蓉,盛岩,等.人中性粒细胞脂蛋白快速定量 ELISA 检测方法的建立[J].中国生物制品学杂志,2010,23(4):434-436.
- [2] 杨泽平,聂国明,邹敏书.中性粒细胞脂钙素在儿童急性细菌感染中的临床意义[J].临床荟萃,2008,23(20):1491-1493.
- [3] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10):699-709.
- [4] Xu SY, Petersson CG, Carlson M, et al. The development of an assay for human neutrophil lipocalin (HNL)——to be used as a specific marker of neutrophil activity in vivo and vitro[J]. J Immunol Methods, 1994, 171(2):245-252.
- [5] Xu SY, Carlson M, Engström A, et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary

- granules of human neutrophils[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1994, 54(5):365-376.
- [6] Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1995, 55(2):125-131.
- [7] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1/2):298-307.
- [8] 张红运.老年肺炎临床治疗观察[J].中国现代药物应用,2010,4(9):103-104.
- [9] 徐静,何春琳,李琦.降钙素原监测在呼吸重症疾病中的研究进展[J].四川医学,2011,32(3):430-432.
- [10] Fjaertoft G, Foucard T, Xu S. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(6):661-666.
- [11] Björkqvist M, Källman J, Fjaertoft G, et al. Human neutrophil lipocalin: normal levels and use as a marker for invasive infection in the newborn[J]. Acta Paediatr, 2004, 93(4):534-539.
- [12] 李彦华,王士雯,杜文津.血清降钙素原及 C-反应蛋白在诊断老年脓毒症中的应用[J].中国综合临床,2004,20(1):1-2.

(收稿日期:2013-12-21)