

• 论 著 •

未成熟粒细胞计数在全身炎症反应综合征诊断与预后观察中的应用

许 青¹, 陈保德¹, 潘 巍², 徐卫益^{1△}

(1. 浙江大学医学院附属第一医院检验科, 浙江杭州 310003; 2. 绍兴文理学院检验教研室, 浙江绍兴 312000)

摘 要:目的 评价未成熟粒细胞(IG)计数在全身炎症反应综合征(SIRS)中的诊断价值及预后观察,为 SIRS 的诊断和疾病的预后提供新的检验指标。方法 选取易引起 SIRS 的患者 207 例,连续监测其 IG 动态变化与疾病进展的情况。采集 EDTA-2K 抗凝血标本,用 Sysmex XE-2100 血液分析仪进行全血细胞计数和 IG 计数,同时测定 C-反应蛋白(CRP)和前降钙素原(PCT)。利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析并计算曲线下面积(AUC),确定各参数用于诊断的灵敏度和特异度。并连续观察同一患者三项指标的动态变化与临床表现的情况。结果 将 IG 绝对计数 $IG\# > 0.165$ 定为诊断 SIRS 的 cut-off 值, AUC 为 0.78, 灵敏度为 62.2%, 特异度为 73%; IG 相对计数 $IG\% > 2.55\%$ 时, AUC 为 0.771, 灵敏度为 54.1%, 特异度为 94.6%; $CRP > 64.15$ mg/L 定为阈值, AUC 为 0.716, 灵敏度为 67.6%, 特异度为 75.7%; $PCT > 0.33$ mg/L 定为阈值, AUC 为 0.772, 灵敏度为 75.7%, 特异度为 70.3%。结论 IG 计数在全身炎症反应综合征中的诊断及预后观察中有较好的应用价值。

关键词:未成熟粒细胞; 全身炎症反应综合征; C-反应蛋白; 前降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2369-03

Application of immature granulocyte count in the diagnosis and the assessment of prognosis of systemic inflammatory response syndrome

Xu Qing¹, Chen Baode¹, Pan Wei², Xu Weiye^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China; 2. Department of Medical Laboratory, Shaoxing College of Liberal Arts and Science, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of immature granulocytes count in diagnosing and monitoring the systemic inflammatory response for patients with systemic inflammatory response syndrome, and to provide a new indicator of systemic inflammatory response. **Methods** 207 patients suspected of systemic inflammatory response syndrome were enrolled. The dynamic changes of immature granulocytes counts and the disease situation were recorded for all subjects. The blood samples were collected in vacuum tubes with EDTA-K2 anticoagulant. Blood cell count and immature granulocytes count were performed in Sysmex XE-2100 hematology analyzer. The determination of C-reactive protein and procalcitonin were also completed. The performance of immature granulocytes in diagnosing systemic inflammatory response syndrome was evaluated by receiver operating characteristic curve analysis. **Results** The area under the curve of immature granulocyte count ($IG\#$) was 0.78 in diagnosing systemic inflammatory response syndrome, with a sensitivity of 62.2% and a specificity of 73% at $IG\# > 0.165$. The area under the curve of immature granulocyte percent ($IG\%$) was 0.771 in diagnosing systemic inflammatory response syndrome, with a sensitivity of 54.1% and a specificity of 94.6% at $IG\% > 2.55\%$. The area under the curve of C-reactive protein was 0.716 in diagnosing systemic inflammatory response syndrome, with a sensitivity of 67.6% and a specificity of 75.7% at C-reactive protein > 64.15 mg/L. The area under the curve of procalcitonin was 0.772 in diagnosing systemic inflammatory response syndrome, with a sensitivity of 75.7% and a specificity of 70.3% at procalcitonin > 0.33 mg/L. **Conclusion** Immature granulocyte count is beneficial for the diagnosis and the assessment of prognosis of systemic inflammatory response syndrome.

Key words: immature granulocytes; systemic inflammatory response syndrome; c-reactive protein; procalcitonin

全身炎症反应综合征(SIRS)易引起脓毒血症、败血症甚至感染性休克和多器官功能障碍综合征(MODS),是监护病房患者死亡的主要原因之一^[1]。所以,能够早期诊断 SIRS 对预防感染性疾病的进展甚至死亡有重要的意义。目前,国际上诊断 SIRS 的标准为:患者体温大于 38℃或小于 36℃,心率大于 90 次/min,呼吸频率大于 20 次/min,或动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)小于 32 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa), $WBC > 12 \times 10^9/L$ 或小于 $4 \times 10^9/L$,或未成熟粒细胞(IG) $> 10\%$ 等 4 项临床指标中的 2 项或 2 项以上者诊断为 SIRS。SIRS 主要由微生物感染引起,而诊断感染的金标准—血培养,由于患者入院时可能存在经验性使用抗菌药物而使其阳性率大大减低,且

血培养所需时间较长,使疾病的诊断和治疗往往缺少可靠的依据。而现有的反应感染严重程度的各项指标均有其不足之处,如 CRP 对炎症有较好的敏感性,但是特异性并不高,仅对炎症有所反应,并无法判断炎症的部位和感染范围。且许多指标均存在特异性差、敏感性不高、价格昂贵等各种问题。所以,现缺乏针对 SIRS 诊断或辅助诊断的检验指标。Sysmex XE-2100 血液分析仪 IG 信息(IMI)通道用射频、电阻抗和细胞化学染色法对外周血中的 IG 进行计数分析,得到 $IG\%$ 和 $IG\#$ 两个参数,为急性炎症反应综合征诊断、治疗、监测提供了新的尝试。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 11 月至 2014 年 2 月在本院住

院治疗的患腹膜炎、胰腺炎、消化道穿孔、肠梗阻、肺炎等易引起 SIRS 的患者 207 例,其中平均年龄 53.9 岁,男女构成为 1.56 : 1。根据 SIRS 诊断标准对疑似 SIRS 患者的临床表现进行评价,符合 SIRS 诊断标准的为阳性+,不符合的为阴性-。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XE-2100 血液分析仪进行 IG 计数,得 WBC 总数、IG #、IG % 3 个参数进行统计分析。C-反应蛋白(CRP)测定采用雅培 Aeroset 型自动分析仪。前降钙素原(PCT)用罗氏 E710 免疫分析仪测定,检测原理为电化学发光夹心法。血常规(含 IG 计数)试剂采用 Sysmex XE-2100 血液分析仪配套系列试剂。

1.3 方法 选取患者入院后第 3 天用静脉采血法抽取患者适量静脉血,分 3 管测定,2 mL 于 EDTA-K2 抗凝管中颠倒混匀 5 次,3 mL 血液 2 份于含惰性分离胶的试管中,待血液凝固,3 000 r/min 离心 10 min 后取血清测定。测定 IG 同时做血涂片分类计数与仪器计数进行比对,确保其精确度。1 份血清测定 CRP,根据厂商试剂盒、仪器和临床实验室实际所定的标准,CRP>8 mg/L 作为升高的阈值。另 1 份血清测定 PCT,根据厂商试剂盒、仪器和临床实验室实际所定的标准,PCT>0.05 mg/L 为升高阈值。

1.4 动态监测 选取病例模型、临床路径较完善的患者,从入院第 1 天开始对其进行观察,就 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 动态变化与其临床表现进行对比,用其均数作折线图,评价 3 项指标是否与其疾病进展、治疗效果、预后转归有一定的关系。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,用 ROC 曲线测得 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 的曲线下面积(AUC),计算诊断最佳灵敏度和特异度;用相关性检验分析各指标的相关性。

2 结 果

2.1 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 的 ROC 曲线 多数 SIRS 患者 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 均升高,WBC 最高 41.92,95%可信区间(95%CI)0.484~0.750;IG # 最高 12.11,95%可信区间(95%CI)0.676~0.884;IG % 最高 37.3,95%可信区间(95%CI)0.664~0.877;CRP 最高 343.2,95%可信区间(95%CI)0.598~0.834;PCT 最高 61.41,95%可信区间(95%CI)0.663~0.881,5 项指标 AUC 面积、灵敏度和特异度,见表 1。

表 1 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 对 SIRS 的诊断价值				
指标	cut-off 值	曲线下面积(AUC)	灵敏度(%)	特异度(%)
WBC	11.62	0.617	62.2	73.0
IG #	0.17	0.780	62.2	81.1
IG %	2.55	0.771	54.1	94.6
CRP	64.15	0.716	67.6	75.7
PCT	0.33	0.772	75.7	70.3

2.2 相关性检测 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 相关性检验如表 2 所示。IG 参数中 IG % 与 CRP、PCT 相关性较好。IG % 与 CRP 在 0.01 水平上显著性为 0.291,呈显著相关,与 PCT 在 0.01 水平上显著性为 0.348,呈显著相关。IG # 与 CRP、PCT 相关性较差。

2.3 动态监测 选取病例模型、临床路径较完善的患者 11 例,作数据折线图,纵坐标为测定值,横坐标为入院天数,见

图 1。

表 2 相关性检验			
指标	WBC	CRP	PCT
IG #			
Pearson 相关性	0.397 **	0.085	0.093
显著性(双侧)	0.000	0.248	0.433
n	207	185	74
IG %			
Pearson 相关性	0.084	0.291 **	0.348 **
显著性(双侧)	0.228	0.000	0.002
n	207	185	74

** : 在 0.01 水平(双侧)上显著相关;* : 在 0.05 水平(双侧)上显著相关。

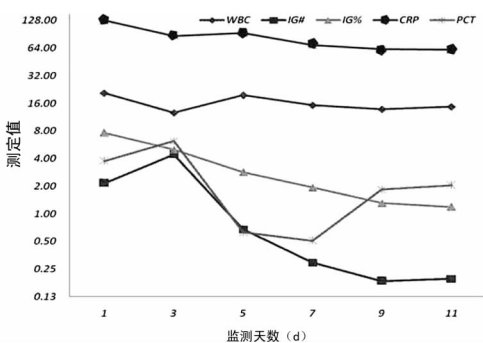


图 1 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 动态监测

3 讨 论

SIRS 是因感染或非感染因素作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应。它是机体修复和生存而出现过度应激反应的一种临床过程。SIRS 是炎症反应进展中关键的一环,是由局部炎症向全身性炎症过渡的重要过程。SIRS 继续恶化即导致脓毒症、败血症甚至感染性休克、死亡^[2]。故及时、准确地诊断 SIRS 是十分关键的。

IG 主要包括早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞、杆状核粒细胞,但不包括原始粒细胞。IG 对白血病、类白血病反应、骨髓增殖性疾病、肿瘤、炎症等有一定的应用价值。而非白血病因素所致的核左移与 SIRS 的临床表现相关性较好,因此,研究 Sysmex XE-2100 血液分析仪中 IG 计数对 SIRS 的诊断和预后观察的应用价值有重要意义。由于 SIRS 并非疾病的初始状态,达到 SIRS 需要一定过程,即骨髓的增生和释放(除非患者入院即为感染性休克、脓毒症、败血症等状态),所以笔者选取患者入院第 3 天为时间点,作 ROC 曲线。通过 ROC 曲线发现,与第 1 天相比,第 3 天的临床表现比第 1 天更明显,同时 IG 的两项参数对 SIRS 的诊断有重要的价值,IG # 的 cut-off 值取 0.165 时,AUC 为 0.78,敏感性为 62.2 %,特异性为 73 %;IG % 取 2.55 时,AUC 为 0.771,敏感性为 54.1 %,特异性为 94.6 %。IG % 对 SIRS 的特异性较好,IG # 的敏感性较强,而相对于 CRP 和 PCT 来说,非炎症因素引起其增高的因素太多,其特异性均较差,易其引起假阳性。

CRP、PCT 作为炎症指标近年得到了认可^[3-4],特别是 CRP 临床上已广泛地开展了测定,用于评估炎症的严重程度。通过对 WBC、IG #、IG %、CRP、PCT 相关性检验表明,IG % 与 CRP 呈显著相关, $r=0.291$,IG % 与 PCT 呈(下转第 2374 页)

医学科学出版社,2013;287-299.

[14] 王雯,刘志娟. 血浆 D-二聚体结合纤维蛋白原测定诊断肺栓塞的临床意义分析[J]. 中国医药指南,2013,20(31):55.

[15] 叶俊琴,何月敬,黄慧萍,等. 血浆 D-二聚体、纤维蛋白原联合检测在急性肺栓塞中的诊断价值[J]. 中国现代医生,2011,49(35):64-65.

[16] 王玘玲,肖楠. 联合检测 D-二聚体和纤维蛋白原在肺栓塞中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2013,10(8):983-985.

[17] 谢亚荣. 联合测定 D-二聚体与纤维蛋白原对诊断肺栓塞的意义[J]. 大家健康:下旬版,2013,7(10):84-85.

[18] 田玉玲,雷力民,黄伟等. 肺栓塞患者纤维蛋白原与 D-二聚体测定的临床价值[J]. 广西中医药大学学报,2012,15(4):1-2.

[19] 王华启,李萍,陈腾飞,张国俊. D-二聚体、纤维蛋白原联合检测在肺栓塞诊断中的应用价值[J]. 医药论坛杂志,2013,34(3):9-10.

[20] Shokoufeh H, Scott RK, Mojtaba K, et al. Accuracy of D-dimer: fibrinogen ratio to diagnose pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units[J]. Cardiovasc J Afr, 2012, 23(8):446-456.

[21] Carrier M, Wells PS, Rodger MA. Excluding pulmonary embolism at the bedside with low pretest probability and D-dimer: safety and clinical utility of 4 methods to assign pretest probability[J]. Thromb Research, 2006, 117(4):469-474.

[22] Tataru MC, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction[J]. Coron Ar-

tery Dis, 2001, 12(3):157-165.

[23] 王鸿儒. 血液流变学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:139-147.

[24] Miller SW, Sinha D, Slate EH, et al. Bayesian Adaptation of the Summary ROC Curve Method for Meta-analysis of Diagnostic Test Performance[J]. Data Sci, 2009, 7(3):349-364.

[25] 秦亮, 移康, 马彬, 等. 抗角蛋白抗体对类风湿性关节炎诊断价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(3):265-272.

[26] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review[J]. Thromb Haemost, 2007, 20(5):296-304.

[27] Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(8):589-602.

[28] Tackmann R, Schuetz G, Hamm B, et al. Quality of the reporting of diagnostic accuracy studies: STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies)[J]. Rofo, 2010, 182(8):655-659.

(收稿日期:2015-05-07)



(上接第 2370 页)

显著相关, $r=0.348$ 。IG%在对炎症的反映程度上与 CRP 和 PCT 有相同的价值。而 IG# 由于易受 WBC 的因素影响而与 CRP 和 PCT 的相关性较差。

在对 SIRS 患者确诊的监测上, WBC、IG#、IG%、CRP、PCT 反应了在疾病过程中不同的变化。在监测的 1~11 d 中大部分患者在 11 d 内 SIRS 症状好转, WBC 和 CRP 虽有下降的趋势, 但仍保持相对较高的水平; IG# 在第 3 天有上升的趋势, 说明骨髓增生动员 WBC 的释放, 而 IG% 随着病情的好转而呈下降的趋势; PCT 在 1~7 d 内下降但在之后却上升是因为 11 例患者中有 3 例患者预后较差, 其中 2 例因感染性休克而死亡, 由于样本量较小, PCT 指标敏感性较强, 变化幅度大, 所以在曲线末尾有上升的趋势。Nierhaus 等^[5]讨论 IG 数值上对疾病的预后无关。而在对预后较差的病例监测过程中发现, IG 的指标虽在数值上升幅度中没有 CRP 和 PCT 那么明显, 但呈现持续增高的状态, 预后较好的患者其下降至健康人水平^[6]。所以可推测 IG 参数, 特别是 IG% 对 SIRS 的患者预后有一定的作用, 其具体情况有待大样本的统计分析。

临床上对 SIRS 诊断有一定的困难, 早期诊断对感染进行适当的治疗至关重要, 希望能找出对 SIRS 诊断有意义的指标来帮助评价患者的炎症进展状态。临床检验相关的指标有血培养、WBC、CRP、PCT 等指标辅助诊断。在实际中, 血培养对患者的状态要求较高, 但无法在发病典型期间, 抗菌药物治疗前抽取标本, 同时由于检验时间较长等往往阳性率较低, 故敏感性较差^[7]。CRP 作为急性时相反应蛋白在临床上广泛地开展检测, 但其特异性由于疾病的复杂程度而较低。PCT 作为

新兴的一项指标, 由于检测费用过于昂贵等原因尚未大批量检测。而 IG 参数具有检测时间短、可与血常规同时检测、费用较低等优势。因此, IG 计数对 SIRS 的诊断、预后判断均有重要的应用价值。

参考文献

[1] 韩健, 梁华平. 全身炎症反应综合征评分系统的临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3):186-188.

[2] 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11):645.

[3] Castelli GP, Claudio pognani1, Michael meisner. procalcitonin and c-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction[J]. Critical Care, 2004, 21(5):234.

[4] Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4):977-983.

[5] Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count; immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis-a prospective, observational study[J]. BMC Immunology, 2013, 12(2):8.

[6] 江虹, 曾婷婷, 刘怡玲, 等. 未成熟粒细胞检测的评估及参考范围的建立[J]. 检验医学, 2010, 25(3):171-175.

[7] 余超, 罗嫚, 谢东其. 探究 ICU 病人血培养阳性率及其影响因素[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2013, 11(9):18-19.

(收稿日期:2015-02-21)