

论著·临床研究

ROC 曲线及 Logistic 回归评价 WBC、CRP、D-D、FIB 在肺炎支原体感染的诊断价值^{*}

张乐,孙雯雯,刘玲玲[△]

(山东大学附属省立医院临床医学检验部,济南 250001)

摘要:目的 分析支原体肺炎患者白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB)相关性并利用Logistics回归和受试者工作特征曲线(ROC)评估各项指标单独及联合检测对筛查肺炎支原体(MP)感染的应用价值。方法 收集山东大学附属省立医院2015年3月至2017年3月所有检测MP-DNA的患者473例,比较WBC、CRP、D-D、FIB水平,通过MP-DNA检测结果分为87例阳性组,386例阴性组。另选取同期该院100例体检健康者作为对照组。用Logistic回归模型制作ROC,并计算ROC曲线下面积以评估各项目的诊断价值。结果 阳性组WBC、CRP、D-D、FIB水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各项ROC曲线下最佳临界值分别为WBC $8.51 \times 10^9/L$ 、CRP 4.94 mg/L、D-D 1.135 mg/L、FIB 3.39 g/L;各项ROC曲线下面积分别为WBC 0.708、CRP 0.743、D-D 0.735、FIB 0.748;联合检测的约登指数为0.502、灵敏度为97.0%。结论 联合检测WBC、CRP、D-D、FIB水平可在鉴别诊断MP感染中起到互补作用,提高对MP感染诊断的约登指数,有助于临床鉴别诊断和治疗。

关键词:肺炎支原体; C-反应蛋白; D-二聚体; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.013

中图法分类号:

文章编号:1673-4130(2018)03-0300-04

文献标识码:A

Evaluation of Logistic regression and ROC curve on diagnostic value of serum WBC, CRP, D-D and FIB in mycoplasma pneumoniae infection^{*}

ZHANG Le, SUN Wenwen, LIU Lingling[△]

(Department of Clinical Laboratory Medicine, Affiliated Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250001, China)

Abstract; Objective To analyze the correlation among WBC, CRP, D-D, FIB in the patients with mycoplasma pneumonia, and to evaluate the application values of single and combined detection of various indicators for screening mycoplasma pneumoniae(MP) infection by using the Logistic regression and receiver operating characteristic(ROC) curve. **Methods** A total of 473 patients with MP-DNA detection in the Affiliated Shandong Provincial Hospital of Shandong University from March 2015 to March 2017 were collected. The levels of WBC, CRP, D-D and FIB were compared among these cases. The cases were divided into the positive group(87 cases) and negative group(386 cases) according to the results of MP-DNA detection. Contemporaneous 100 subjects undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The Logistic regression model was used to make ROC curve and the area under the ROC curve was calculated to evaluate the diagnostic value of each indicator. **Results** The levels of WBC, CRP, D-D and FIB in the positive group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The best cutoff values under the ROC curve for various indicator were $8.51 \times 10^9/L$ for WBC, 4.94 mg/L for CRP, 1.135 mg/L for D-D and 3.39 g/L for FIB; the areas under the ROC curve of WBC, CRP, D-D and FIB were 0.708, 0.743, 0.735 and 0.748 respectively; the Youden index of joint detection was 0.502 and the sensitivity reached 97.0%. **Conclusion** The combined detection of WBC, CRP, D-D and FIB levels play the complementary role in the differential diagnosis of MP infection, increases the Yourden index for diagnosing MP infection,

* 基金项目:山东省临床重点专科建设项目经费资助项目(鲁卫医字[2013]26号)。

作者简介:张乐,女,技师,主要从事临床检验研究。 △ 通信作者,E-mail:sdlngll2015@163.com。

本文引用格式:张乐,孙雯雯,刘玲玲. ROC 曲线及 Logistic 回归评价 WBC、CRP、D-D、FIB 在肺炎支原体感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(3):300-302.

and is conducive to clinical differential diagnosis and treatment.

Key words: Mycoplasma pneumoniae; C-reactive protein; D-dimer; fibrinogen

肺炎支原体肺炎是由肺炎支原体(MP)为病原体引起的呼吸道感染和肺部的急性炎症改变。支原体体积介于细菌与病毒之间,是能独立生活的最小微生物,常见的呼吸道感染的病原体之一。近年来,MP 感染在儿童和青少年呼吸道感染疾病中呈上升趋势。早期 MP 感染的患者,临床表现为发热、头痛、全身乏力、咳嗽等,因临床表现缺乏特异性,所以实验室的病原学检查就显得特别重要。目前,临床检测 MP 的方法主要有 MP 分离培养、血清学方法和 PCR 诊断技术。聚合酶链反应(PCR)法被认为是 MP 感染诊断的“金标准”,但实验对实验人员要求和标准都比较高,操作过程比较复杂,仪器设备较昂贵,基层医院和一般实验室无条件开展该工作^[1-2]。所以,本研究希望找到较好的筛查试验,辅助临床早期快速诊断 MP 感染,及时提供准确的治疗方案,并减少并发症及细菌耐药发生的概率。近年来,有许多研究表明白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)、血浆纤维蛋白原(FIB)等指标与 MP 感染具有相关性^[3-7]。CRP 产生于抗原进入抗体的早期,是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎性刺激时,肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,在炎症或急性组织损伤后,CRP 会迅速升高,故 CRP 可作为疾病急性期的一个衡量指标。D-D 是交联纤维蛋白经纤维蛋白溶解水解所产生的特异性降解产物,正常状态下血浆中水平很低,只在一些特定的病理状态刺激下升高,它的生成和增高意味着体内凝血和纤溶系统的激活。FIB 由肝细胞合成、分泌的一种糖基化蛋白,是高度异质性的凝血蛋白,能够形成血块,阻止损伤后血液流失,在凝血、止血过程中起着重要的作用,FIB 与 CRP 一样,也是急性时相反应蛋白之一。本文利用 Logistic 回归和受试者工作特征曲线(ROC)评估此各项指标单独和联合检测对筛查 MP 感染的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取山东大学附属省立医院 2015 年 3 月至 2017 年 3 月疑似感染肺炎支原体患者,检测 MP-DNA 且临床资料完整的患者 473 例,男 312 例,女 161 例,平均年龄(7.76±16.14)岁。根据 MP-DNA 检测水平分为阳性组(MP-DNA>1×10⁴ copies/mL)87 例和阴性组(MP-DNA≤1×10⁴ copies/mL)386 例。阳性组男 53 例,女 34 例,平均年龄(5.13±5.98)岁;阴性组男 259 例,女 127 例,平均年龄(8.35±17.59)岁。另选取同期来本院体检的健康者 100 例作为对照组,其中男 50 例,女 50 例,平均年龄(9.55±7.82)岁。

ies/mL)87 例和阴性组(MP-DNA≤1×10⁴ copies/mL)386 例。阳性组男 53 例,女 34 例,平均年龄(5.13±5.98)岁;阴性组男 259 例,女 127 例,平均年龄(8.35±17.59)岁。另选取同期来本院体检的健康者 100 例作为对照组,其中男 50 例,女 50 例,平均年龄(9.55±7.82)岁。

1.2 检测方法 使用无菌咽拭子擦拭受检者咽后壁,用于 MP-DNA 检测。同时,采集空腹静脉血进行血常规、CRP、凝血功能检测。血常规和 CRP 检测使用由迈瑞提供的机器及原装试剂检测; FIB、D-D 使用由 STAGO 公司提供的机器和原装实际检测。MP-DNA 检测使用由中山大学达安基因有限公司提供的 MP 检测(PCR 荧光探针法)试剂盒,严格按照使用说明书,采用荧光定量 PCR 技术检测拭取物。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。满足偏态分布的数据以 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验。同时绘制 ROC 曲线并进行 Logistic 回归分析,评价各指标单独和联合检测 MP 感染的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组各项指标检测水平比较 阳性组 WBC、CRP、D-D、FIB 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);阴性组 WBC、D-D、FIB 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);阳性组 WBC、CRP、D-D、FIB 水平明显高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组各项指标 ROC 曲线下面积及相关参数评价

MP 感染诊断以 PCR 结果为“金标准”,绘制 WBC、CRP、D-D、FIB 单独检测的 ROC 曲线,WBC、CRP、D-D 和 FIB 为自变量建立 Logistic 回归模型,Logit(P 联合检测) = -5.382 + (-0.128)WBC + (0.003)CRP + (-0.235)D-D + (-0.57)FIB,通过模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线下面积,进行相关试验监测效果比较,见表 2、图 1。概率值拟合联合检测 ROC 曲线下面积大于单独检测 WBC、CRP、D-D 和 FIB。

表 1 3 组各项指标检测水平比较

组别	n	WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	CRP[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	D-D($\bar{x}\pm s$, mg/L)	FIB($\bar{x}\pm s$, g/L)
阳性组	87	11.51±4.28●▲	15.28(6.54, 26.3)●▲	3.17±3.89●▲	4.25±1.12●▲
阴性组	386	10.15±4.56●	3.34(2.3, 7.86)	1.43±1.99●	3.45±1.39●
对照组	100	7.02±1.53	3.27(2.46, 3.54)	0.53±0.42	2.51±0.39

注:CRP 为偏态分布,数据以 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示。与对照组比较,● $P<0.05$;与阴性组比较,▲ $P<0.05$

表2 ROC相关参数分析

项目	WBC	CRP	D-D	FIB	联合检测
ROC曲线下面积	0.708	0.743	0.735	0.748	0.783
最佳临界值	$8.51 \times 10^9 / L$	4.94 mg/L	1.135 mg/L	3.39 g/L	—
95%CI	0.629~0.797	0.666~0.832	0.643~0.831	0.667~0.838	0.701~0.856
灵敏度(%)	78.8	88.0	72.7	78.8	97.0
特异度(%)	60.0	61.0	70.0	65.0	53.2
约登指数	0.388	0.490	0.427	0.438	0.502
标准误	0.043	0.042	0.048	0.044	0.040
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:—表示无数据

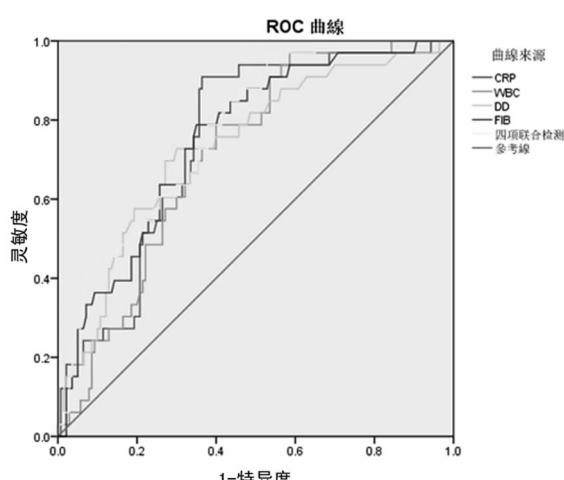


图1 ROC 曲线分析

3 讨 论

CRP是由细胞因子诱导肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,是人体非特异性炎性反应存在及活动的标志物之一,是目前临床诊断中常用且较为敏感的炎症标志物,正常状态下水平较低,当机体受到细菌、病毒等感染后,浓度可在数小时内快速升高^[8]。在本研究中,MP 感染阳性组 CRP 水平与对照组比较显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);阳性组 CRP 水平与阴性组比较也明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。本研究 ROC 曲线显示 CRP 诊断 MPP 最佳临界值为 4.94 mg/L 时,诊断的灵敏度和特异度分别为 88% 和 61%,其 ROC 曲线下面积为 0.743。CRP 的 ROC 曲线下面积和特异度较低,说明在其他疾病中也会出现阳性。因为,CRP 反映出的特异度并不是指在某种特定的具体疾病中的表现,而是针对有凝血纤溶的一大类疾病的共同病理特点,即使是不同的疾病,只要其凝血及纤溶水平相同,就有近似 D-D 出现^[11]。

D-D 水平明显高于阴性组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。本研究 ROC 曲线显示 D-D 诊断 MPP 最佳 cutoff 值为 1.135 mg/L 时,诊断的灵敏度和特异度分别为 72.7% 和 70.0%,其 ROC 曲线下面积为 0.735。D-D 特异度较低,说明在其他疾病中也会出现阳性。因为,D-D 反映出的特异性并不是指在某种特定的具体疾病中的表现,而是针对有凝血纤溶的一大类疾病的共同病理特点,即使是不同的疾病,只要其凝血及纤溶水平相同,就有近似 D-D 出现^[11]。

FIB 是由肝实质细胞产生的凝血因子,在凝血过程中起重要作用,可在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白,形成相互交织的网状结构。同时,FIB 与 CRP 一样都是急性时相反应蛋白之一,当机体处于炎症或损伤状态时,FIB 水平会升高。本研究中 MP 感染患者血中的 FIB 水平明显高于阴性组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。ROC 曲线显示 FIB 诊断 MPP 最佳 cutoff 值为 3.39 g/L 时,诊断的灵敏度和特异度分别为 78.8% 和 65.0%,其 ROC 曲线下面积为 0.748。与 D-D 一样,FIB 的特异度也比较低。表明单独检测 FIB 只能说明机体处于应激状态,无法作为诊断指标。

由于 WBC、CRP、FIB 和 D-D 单独检测的灵敏度和特异度都比较低,研究中采用 Logistic 回归模型,通过拟合最佳回归曲线,分析同时检测 WBC、CRP、FIB 和 D-D 对筛查 MP 感染的作用,发现联合检测获得了比检测任何单项检测水平都高的约登指数和 ROC 曲线下面积,分别为 0.502 和 0.783。见表 2。

综上所述,通过采用 Logistic 回归模型和 ROC 曲线分析 WBC、CRP、D-D 和 FIB 单独检测和联合检测在 MP 感染的筛查中的应用价值,发现各项联合检测可以互相补充,有助于临床与其他呼吸道感染疾病做区分,提高对 MP 感染诊断的约登指数,有助于临床鉴别诊断和治疗,减少并发症及细(下转第 307 页)

D-D 是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的特异性降解产物,正常状态下,血浆中水平很低,当机体血液系统处于高凝和纤溶状态时,D-D 水平会升高。有文献报道,MPP 致下肢静脉血栓形成、脑栓塞、肺栓塞等^[9-10]。本研究结果显示,MP 感染患者血中的

径,进而降低多重耐药鲍曼不动杆菌引起血流感染的风险。

参考文献

- [1] ANSALDI F, CANEPA P, BASSETTI M, et al. Sequential outbreaks of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units of a tertiary referral hospital in Italy: combined molecular approach for epidemiological investigation[J]. J Hosp Infect, 2011, 79(2): 134-140.
- [2] PUNPANICH W, NITHITAMS N, TREERAT V, et al. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children [J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(11): 811-815.
- [3] HUANG S T, CHIANG M C, KUO S C, et al. Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 45(5): 356-362.
- [4] KIM S Y, JUNG J Y, KANG Y A, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(8): 939-947.
- [5] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2009年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- [6] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.
- [7] 张迪,余追,周青山.新建ICU病原菌分布及耐药性调查分析[J].中华医学感染学杂志,2012,22(4):876-869.
- [8] 张辉,张小江,徐英春,等.2011年中国CHINET不动杆菌属细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,9(5):342-348.
- [9] 周翠,吴庆,吴莲凤,等.鲍曼不动杆菌OXA-23基因和ISAba1基因检测和耐药性关系[J].疾病监测,2013,28(7):583-586.
- [10] 钟敏,黄文芳.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌产OXA酶的研究进展[J].中国微生态学杂志,2013,25(1):122-125.
- [11] HE C, XIE Y, ZHANG L, et al. Increasing imipenem resistance and dissemination of the ISAba1-associated blaOXA-23 gene among *Acinetobacter baumannii* isolates in an intensive care unit[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(3): 337-341.
- [12] 厉世笑,余素飞,黄林瑶.耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌OXA基因检测及同源性分析[J].中国微生态学杂志,2013,25(3):332-334.
- [13] ANUNNATSIRI S, TONSAWAN P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand [J]. Southeast Asian J Trop Med, 2011, 42(3): 693-703.

(收稿日期:2017-06-21 修回日期:2017-09-29)

(上接第 302 页)

菌耐药发生的概率。

参考文献

- [1] 付晓燕,辛德莉,秦选光.儿童肺炎支原体感染流行病学,流行特点,发病机制及治疗研究进展[J].山东医药,2015,55(4):96-99.
- [2] 吴移谋,叶元康.支原体学[M].北京:人民卫生出版社,2008:46.
- [3] 邓颖,徐艳,杜克先,等.D-二聚体与免疫球蛋白在肺炎支原体肺炎诊断中的应用效果分析[J].检验医学与临床,2016,13(18):2644-2646.
- [4] 徐文,陈体.MP-IgM,hs-CRP 和 D-二聚体在儿童肺炎支原体感染中的价值[J].实验与检验医学,2014,32(5):577-578.
- [5] 王亚均,吴兆海,程明.肺炎支原体 IgM、IgG、血清 C-反应蛋白和降钙素原检测在儿童支原体肺炎诊断和治疗中的应用[J].实用临床医药杂志,2015,19(23):82-84.
- [6] 熊丽君,陈琅,阮琰,等.肺炎支原体肺炎儿童外周血D-二聚体与CRP的检测分析[J].医学前沿,2016,6(4):76-77.
- [7] 陈学高.小儿支原体肺炎的诊治进展[J].临床肺科杂志,2011,16(8):1246-1247.
- [8] 文启芹,刘俊,明怀志.肺炎支原体肺炎患儿血清hs-CRP,IL-6,IL-8,及肺炎支原体DNA检测的临床意义[J].川北医学院学报,2016,31(1):16-22.
- [9] 同秀丽,孟晨.儿童支原体肺炎并下肢静脉血栓形成 2 例[J].中国循证医学杂志,2012,7(1):94-97.
- [10] 李田华,王海立,李明磊,等.肺炎支原体感染致急性偏瘫 1 例并 12 例文献复习[J].中国实用儿科杂志,2013,28(3):210-213.
- [11] 徐丹,廖绍宗,倪琳婷,等.肺栓塞患者 D 二聚体、纤维蛋白原测定的临床意义[J].血栓与止血学,2010,16(6):275-276.

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-10-11)