

• 论 著 •

血清 sCD14、HMGB1 联合检测在肺部感染疾病中的临床诊断价值\*

胡慧婷<sup>1</sup>,袁静芝<sup>2</sup>,史清海<sup>1</sup>,邓梦芸<sup>1</sup>,杨 奇<sup>1</sup>,王 黎<sup>1</sup>,牛莉莉<sup>3</sup>,伏建峰<sup>1△</sup>

(1. 新疆军区总医院全军临床检验诊断中心,新疆乌鲁木齐 830000;2. 江苏大学附属  
澳洋医院检验科,江苏张家港 215600;3. 新疆昌吉州人民医院检验科,新疆昌吉 831100)

**摘 要:**目的 探讨肺部感染患者血清可溶性白细胞分化抗原 14(sCD14)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)临床应用价值。方法 选取 2017 年 10 月至 2018 年 6 月在新疆军区总医院就诊的 74 例肺部感染患者作为实验组,同期 62 例健康体检者为对照组。采集研究对象血清标本,采用酶联免疫吸附测定法检测血清中 sCD14、HMGB1 水平;采用全自动免疫化学发光分析仪检测血清降钙素原(PCT)及白细胞介素-6(IL-6)水平。结果 实验组 sCD14、HMGB1 水平分别为 4.06(2.98~5.31)ng/mL、469.50(251.35~746.33)pg/mL,显著高于对照组( $P<0.05$ )。单独 sCD14、HMGB1 检测诊断肺部感染的灵敏度依次为 82.40%、56.80%,特异度为 90.30%、85.50%,二者联合检测可提升灵敏度至 92.40%,与 PCT、IL-6 联合检测的诊断效能接近。结论 血清中 sCD14、HMGB1 联合检测对于肺部感染的辅助诊断具有一定价值,操作简捷、便携、易行,可作为缺少大型检验仪器设备的小、散、远医疗卫生机构快速诊疗肺部疾病的感染性标志物。

**关键词:**可溶性白细胞分化抗原 14; 高迁移率族蛋白 B1; 肺部感染

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.004 **中图法分类号:**R563.1

**文章编号:**1673-4130(2020)03-0270-04 **文献标识码:**A

Clinical diagnostic value of combined detection of serum sCD14 and HMGB1 in pulmonary infection\*

HU Huiting<sup>1</sup>,YUAN Jingzhi<sup>2</sup>,SHI Qinghai<sup>1</sup>,DENG Mengyun<sup>1</sup>,  
YANG Qi<sup>1</sup>,WANG Li<sup>1</sup>,NIU Lili<sup>3</sup>,FU Jianfeng<sup>1△</sup>

(1. Clinical Laboratory Diagnosis Center, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Aoyang Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Xinjiang Changji People's Hospital, Changji, Xinjiang 831100, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application value of serum soluble leukocyte differentiation antigen 14(sCD14) and high mobility group protein B1(HMGB1) in patients with pulmonary infection. **Methods** A total of 74 patients with pulmonary infections who were treated at the General Hospital of Xinjiang Military Region from October 2017 to June 2018 were selected as the experimental group, and 62 healthy persons who were examined during the same period were used as the control group. Serum specimens were collected, and the concentrations of sCD14 and HMGB1 in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum procalcitonin(PCT) and interleukin-6 (IL-6) were measured by fully automatic immunochemiluminescence analyzer. **Results** The concentrations of sCD14 and HMGB1 in the experimental group were 4.06(2.98—5.31)ng/mL and 469.50(251.35—746.33)pg/mL respectively, which were significantly higher than those in the control group( $P<0.05$ ). The sensitivity of sCD14 and HMGB1 alone to diagnose lung infection was 82.40%, 56.80%, and the specificity was 90.30%, 85.50%, the combined detection could increase the sensitivity to 92.40%, which was close to the diagnostic efficiency of the combined detection with PCT and IL-6. **Conclusion** The combined detection of sCD14 and HMGB1 in serum is of certain value for the auxiliary diagnosis of lung infection, and it is simple, portable, and easy to use. It can be used as an infectious marker for the rapid diagnose and treatment of pulmonary infections in small, scattered and remote medical and health institution that lack large-scale inspection equipment.

**Key words:** soluble leukocyte differentiation antigen 14; high mobility group protein B1; lung infection

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81871020);全军后勤科研计划面上项目(CLZ15C005)。  
作者简介:胡慧婷,女,住院医师,主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:dxpjf@163.com。  
本文引用格式:胡慧婷,袁静芝,史清海,等.血清 sCD14、HMGB1 联合检测在肺部感染疾病中的临床诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(3):270-273.

肺部感染包括终末气道、肺泡腔及在内的肺实质炎症,病因以感染最为常见,还可由理化、免疫及药物引起。肺部感染的临床诊断是基于胸部影像检查、临床体征以及外周血白细胞计数等检查,同时还需进行痰、支气管肺泡灌洗液微生物培养及药敏试验,通常需要 48 h 才能获得结果<sup>[1]</sup>,诊断周期较长。在明确病原学诊断之前,临床医生通常粗略地根据经验给予抗菌药物治疗,导向性欠佳。基于缩短诊断周期和明确治疗导向的考虑,目前临床常用白细胞计数、C-反应蛋白等检测项目作为快速辅助诊断肺部感染的检测指标,但诊断灵敏度和特异度均不理想<sup>[2]</sup>。大量研究显示,可溶性白细胞分化抗原 14(sCD14)与高迁移率蛋白 B1(HMGB1)与感染性疾病密切相关。因此,本研究拟评估血清中 sCD14、HMGB1 检测对肺部感染疾病诊断的临床应用前景,并评价其联合检测的临床诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2018 年 5 月在新疆军区总医院确诊的新发的肺部感染 74 例患者作为实验组。其中男性 55 例,女性 19 例,年龄 20~98 岁,平均(78.74±1.64)岁。符合中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)的诊断标准,纳入标准:(1)新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重并出现脓性痰,伴或不伴胸痛;(2)发热;(3)肺实变体征和(或)闻及湿性啰音;(4)白细胞>10×10<sup>9</sup>/L 或<4×10<sup>9</sup>/L,伴或不伴中性粒细胞核左移;(5)胸部 X 线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。以上 1~4 项中任何 1 项加第 5 项,除外非感染性疾病可做出诊断。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)妊娠;(3)恶性肿瘤及血液病患者;(4)手术及外伤患者;(5)合并其他感染;(6)慢性肾功能不全(3 期及以上)患者;(7)使用大剂量激素、免疫抑制剂进行治疗的患者;(8)器官移植患者。对照组选取体检中心 62 例健康体检者,血常规、生化检验等检测指标均在正常范围内。其中男性 46 例,女性 16 例,年龄 32~60 岁,平均(46.58±1.11)岁。本项研究经新疆军区总医院伦理委员会评审通过,所有患者及家属均知情同意。

1.2 仪器与试剂 Tecan Sunrise 酶标仪购自瑞士帝肯公司;Cobase 411 全自动化学发光免疫分析仪购自瑞士罗氏公司。sCD14、HMGB1 酶联免疫吸附测定

试剂盒均购自中国武汉伊莱瑞特公司。

1.3 方法

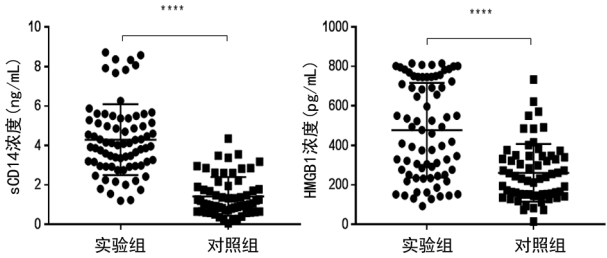
1.3.1 标本收集 所有肺部感染患者及健康体检者均空腹抽取 5 mL 肘静脉血,3 h 内 3 500 r/min 离心 15min,提取上清液,冻存于-40℃冰箱待检。

1.3.2 实验方法 将冻存的血清解冻,平衡至室温后以 1 000 r/min 离心 20 min,取上清。采用酶联免疫吸附测定法检测 sCD14、HMGB1,实验严格按照试剂说明书要求进行操作;采用全自动免疫化学发光分析仪检测降钙素原(PCT)及白细胞介素-6(IL-6),操作按标准作业程序文件进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 24.0、Graphpad Prism 8.0 等统计软件进行实验数据处理与分析,经正态性检验和方差齐性检验,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行两个独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>)]表示。两个独立样本的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。比较各检测指标的灵敏度、特异度,采用并联实验评价联合检测诊断效能, $\chi^2$  检验对 sCD14、HMGB1 联合检测与 PCT、IL-6 联合检测的灵敏度、特异度进行相互比较;通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算各检测指标的 ROC 曲线下面积(AUC)。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部感染时 sCD14、HMGB1 水平显著升高 sCD14、HMGB1 水平经正态性检验和方差齐性检验,数据呈非正态分布,以中位数(四分位数)[*M*(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>)]表示。结果显示,实验组 sCD14 的水平为 4.06(2.98~5.31) ng/mL、HMGB1 的水平为 469.50(251.35~746.33) pg/mL,显著高于对照组(*P*<0.05),与 PCT、IL-6 水平的变化趋势一致。见表 1、图 1。



注:实线代表各组检测项目水平的中位数及四分位数。

图 1 sCD14、HMGB1 在两组间的水平分布散点图

表 1 两组间研究对象血清标志物水平[*M*(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>)]

| 组别  | <i>n</i> | PCT(ng/mL)       | IL-6(pg/mL)          | HMGB1(pg/mL)           | sCD14(ng/mL)     |
|-----|----------|------------------|----------------------|------------------------|------------------|
| 实验组 | 74       | 0.36(0.16~0.83)* | 58.71(32.41~110.78)* | 469.50(251.35~746.33)* | 4.06(2.98~5.31)* |
| 对照组 | 62       | 0.05(0.04~0.06)  | 2.75(2.10~3.70)      | 236.24(152.20~346.06)  | 1.06(0.70~1.91)  |

注:与对照组比较,\**P*<0.05。

**2.2 sCD14、HMGB1 联合检测与 PCT、IL-6 联合检测效能相当** 单独 sCD14、HMGB1 检测诊断肺部感染的灵敏度依次为 82.40%、56.80%，特异度为 90.30%、85.50%；二者联合检测可提升灵敏度至

92.40%，与 PCT、IL-6 联合检测的诊断效能接近，灵敏度 99.72% ( $P>0.05$ )。两种联合检测方法的诊断效能比较差异无统计学意义，见表 2、图 2。

表 2 sCD14、HMGB1 及联合诊断对于肺部感染的诊断效能

| 指标                   | AUC   | 最佳临界值  | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) |
|----------------------|-------|--------|--------|--------|----------|----------|
| PCT(ng/mL)           | 0.953 | 0.13   | 82.40  | 98.40  | 98.39    | 82.43    |
| IL-6(pg/mL)          | 0.969 | 8.83   | 98.60  | 85.50  | 89.02    | 98.15    |
| HMGB1(pg/mL)         | 0.759 | 387.80 | 56.80  | 85.50  | 82.35    | 62.35    |
| sCD14(ng/mL)         | 0.937 | 2.89   | 82.40  | 90.30  | 91.18    | 82.35    |
| PCT+IL-6             | 0.990 | 0.58   | 99.72  | 84.13  | 98.61    | 95.31    |
| sCD14+HMGB1          | 0.944 | 0.62   | 92.40* | 77.21* | 95.52    | 85.51    |
| sCD14+HMGB1+PCT      | 0.985 | 0.70   | 98.70  | 76.00  | 98.60    | 91.04    |
| sCD14+HMGB1+IL-6     | 0.992 | 0.60   | 99.89  | 66.01  | 97.26    | 95.24    |
| sCD14+HMGB1+PCT+IL-6 | 0.998 | 0.55   | 99.98  | 64.96  | 98.65    | 98.39    |

注：与 PCT+IL-6 联合诊断比较，\*  $P>0.05$ 。

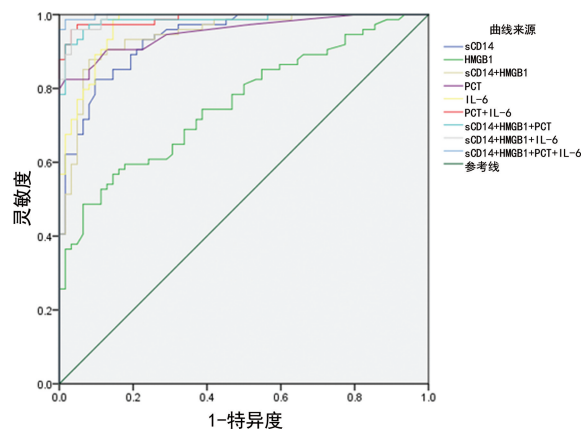


图 2 PCT、IL-6、sCD14 及 HMGB1 单独和联合诊断肺部感染的 ROC 曲线

3 讨 论

肺部是最常见的感染部位，由于不同疾病的严重程度和致病特征，肺部感染可能导致不同的结果<sup>[2]</sup>。因此，肺部感染的早期诊断在临床诊疗过程中至关重要。目前常用的传统快速辅助诊断肺部感染的检测指标主要有：白细胞、C-反应蛋白、PCT 及 IL-6 等。其中白细胞、C-反应蛋白对于肺部感染诊断的特异度较差，而 PCT、IL-6 是目前临床上公认的诊断肺部感染的实验室指标，其联合检测对于肺部感染具有较高的诊断效能<sup>[2-6]</sup>。

近年来，大量研究显示，sCD14 和 HMGB1 与感染性疾病密切相关，有望成为感染性疾病的候选诊断指标。白细胞分化抗原 14(CD14)是主要表达于单核/巨噬细胞的一类白细胞分化抗原，包括 sCD14 和膜 CD14 两种亚型<sup>[7]</sup>，其中 sCD14 主要存在于人和动物的血液及尿液中，介导内皮细胞和上皮细胞发生炎症反应<sup>[8]</sup>。KLOUCHE 等<sup>[9]</sup>的一项针对重症加强护理病房中肺部感染患者及非感染性呼吸衰竭患者的

研究显示，肺部感染患者血浆 sCD14 水平显著高于非感染性呼吸衰竭患者，AUC 为 0.859，灵敏度 81%，特异度 80%，sCD14 具有良好的诊断效能，可以作为诊断肺部感染的生物标志物。HMGB1 是一种进化上保守的非组蛋白 DNA 结合蛋白，广泛分布于脑、肝、肺、心、胰腺及淋巴组织等<sup>[10]</sup>。HMGB1 作为一种重要的炎症标志物，在介导炎症反应方面具有重要作用，已被证明与肺部感染、脓毒症等多种炎症疾病相关<sup>[11]</sup>。DING 等<sup>[12]</sup>的一项研究显示，HMGB1 的高表达与患儿难治性肺炎支原体肺炎相关，HMGB1 诊断患儿难治性肺炎支原体肺炎的 AUC 为 0.876，灵敏度 83.3%，特异度 82.4%，是区分难治性肺炎支原体肺炎和非难治性肺炎支原体肺炎的良好诊断生物标志物。本研究分别检测了肺部感染患者及健康体检者的血清 sCD14、HMGB1 水平，研究结果显示，实验组患者血清 sCD14 的水平为 4.06(2.98~5.31) pg/mL、HMGB1 水平为 469.50(251.35~746.33) ng/mL，显著高于对照组，并与 PCT 及 IL-6 水平具有一致的变化趋势，提示 sCD14、HMGB1 在肺部感染患者的血清中具有明显的高表达。研究显示，sCD14、HMGB1 诊断肺部感染、脓毒症的灵敏度分别在 70%~90%、70%~80%，特异度分别在 55%~85%、80%~90%<sup>[9,12-17]</sup>，本研究中 sCD14、HMGB1 诊断肺部感染的灵敏度分别为 82.4%、56.8%，特异度分别为 90.30%、85.50%，除 HMGB1 灵敏度略低外，其他与文献中所述一致。对 sCD14、HMGB1 行 ROC 分析，结果显示 sCD14 及 HMGB1 的 AUC 分别为 0.937、0.759，提示二者均有较可行的诊断价值。近几年，临床检验新技术、新检测指标不断涌现，相关检测项目组合检测或联合检测取代过去单一指标检测应用于临床诊疗称为一种常规模式。因此，笔者评估



了 sCD14 和 HMGB1 联合检测的临床诊断效能。结果显示,与各自的单独检测相比,sCD14、HMGB1 联合检测可提高 AUC 至 0.944,提高灵敏度至 92.40%;与目前临床常用指标组合(PCT、IL-6 联合检测)进行比较,两种联合检测方法 AUC、灵敏度比较差异无统计学意义,提示 sCD14、HMGB1 联合检测与 PCT、IL-6 联合检测具有相当的诊断效能。进一步将 sCD14、HMGB1 分别与 PCT、IL-6 进行三者联合检测时可提高 AUC 至 0.985、0.992,提高灵敏度至 98.70%、99.89%;将 sCD14、HMGB1、PCT、IL-6 4 个指标进行联合可进一步提高 AUC 至 0.998,提高灵敏度至 99.98%。综上,笔者认为 sCD14、HMGB1 联合检测有望作为新型感染性标志物应用于临床。

新疆远离内地,地理位置特殊,许多卫生医疗机构分布特点是小、散、远,医疗水平相对落后,缺乏大型医疗设备,不利于 PCT、IL-6 联合检测的推广与普及。而 sCD14、HMGB1 的检测无需大型设备,操作简捷、便携、易行,诊断效能与 PCT、IL-6 联合检测相当。故认为 sCD14、HMGB1 作为快速判断肺部疾病的感染性标志物比较符合这一地区特点,具有普及推广价值。

#### 4 结 论

基于本研究实验结果并兼顾方法学影响和本地区基层卫生医疗机构分布小、散、远的特点,本研究得出以下结论:(1)在方法学进一步完善的基础上,sCD14、HMGB1 可作为快速判断肺部感染性疾病的候选指标;(2)sCD14、HMGB1 检测简捷、便携、可操作性强,可作为暂不能开展 PCT、IL-6 检测的基层医疗机构的替代指标。

#### 参考文献

- [1] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 575-582.
- [2] LIU D, SU L, GUAN W, et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Respiriology, 2016, 21(2): 280-288.
- [3] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- [4] 曹洁, 赵海燕, 陈宝元. 社区获得性肺炎相关生物标志物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(7): 600-

- 602.
- [5] BRITO R C, LUCENA-SILVA N, TORRES L C, et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 170.
- [6] ZOBEL K, MARTUS P, PLETZ M W, et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ[J]. BMC Pulm Med, 2012, 12(1): 6.
- [7] 韦国华, 蒋明勇, 金腊梅. Presepsin 对脓毒症诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 15(3): 286-291.
- [8] 艾波, 李文强. 脓毒症生物标志物研究进展[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(4): 71-76.
- [9] KLOUCHE K, CRISTOL J P, DEVIN J, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 59.
- [10] 袁玉亮. HMGB1 在 AECOPD、肺炎、肺癌患者中的表达水平及临床意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(7): 988-990.
- [11] SHEN X, LI W Q. High-mobility group box 1 protein and its role in severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(5): 1424.
- [12] DING Y, CHU C, LI Y, et al. High expression of HMGB1 in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 439.
- [13] ZHANG X, LIU D, LIU Y N, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis[J]. Crit Care, 2015, 19: 323.
- [14] WU C C, LAN H M, HAN S T, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 91.
- [15] LIU B, CHEN Y X, YIN Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department[J]. Critical Care, 2013, 17(5): R244.
- [16] LIU B, YIN Q, CHEN Y X, et al. Role of presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department[J]. Respir Med, 2014, 108(8): 1204-1213.
- [17] 丁莹. HMGB1 在肺炎支原体感染中的表达及可能机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2019-11-02)