

• 论 著 •

颅内肿瘤切除术后 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与 并发感染的关系分析*

罗屹宇,王向鹏[△]

昆明医科大学第一附属医院神经外科,云南昆明 650000

摘要:**目的** 探讨颅内肿瘤切除术后可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CD64 指数与并发感染的关系。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2021 年 8 月于该院行颅内肿瘤切除术后颅内感染患者 42 例为感染组,同期术后未发生颅内感染患者 82 例为对照组。比较两组一般资料,术前、术后 1 d、术后 3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数,采用 Pearson 相关分析 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与感染组感染可能性评分(IPS 评分)的相关性,采用 Logistic 回归分析 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与颅内肿瘤切除术后并发感染的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线观察各指标对颅内肿瘤切除术后并发感染的诊断价值。**结果** 感染组术后 1、3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数高于对照组($P<0.05$);相关性分析显示,术后 1、3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与感染组患者 IPS 评分呈正相关($P<0.05$);Logistic 回归分析发现,术后 1、3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数是颅内肿瘤切除术后并发感染的危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果显示,术后 3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数联合诊断的曲线下面积(AUC)高于单一指标,联合诊断的灵敏度为 83.33%,特异度为 81.71%。**结论** 颅内肿瘤切除术后 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数呈异常高表达,且其水平与患者感染程度有关,各指标联合检测可为术后并发感染的诊断提供有力依据。

关键词: 颅内肿瘤切除术; 可溶性程序性死亡配体-1; 单核细胞趋化蛋白-1; CD64 指数; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.003 **中图法分类号:**R730.6

文章编号:1673-4130(2022)18-2187-05 **文献标志码:**A

Analysis on relationship between levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index with complicating infections after intracranial tumor resection*

LUO Yiyu, WANG Xiangpeng[△]

Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University,
Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and CD64 index levels with complicating infections after intracranial tumor resection. **Methods** Forty-two patients with intracranial infection after intracranial tumor resection in this hospital from February 2018 to August 2021 were selected as the infection group, and 82 patients without intracranial infection during the same period were selected as the control group. The general data, levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index before operation, on postoperative 1, 3 d were compared between the two groups. The Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between sPD-L1, MCP-1 and CD64 index with the infection possibility score (IPS) in the infection group, and Logistic regression analysis was adopted to analyze the relationship between sPD-L1, MCP-1 and CD64 index with the complicating infection after intracranial tumor resection, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to observe the diagnostic value of each index in the diagnosis of complicating infection after intracranial tumor resection. **Results** The levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index on postoperative 1, 3 d in the infection group were higher than those in the control group ($P<0.05$); the correlation analysis showed that the levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index on postoperative 1, 3 d in the infection group were positively correlated with the IPS ($P<0.05$); the Logistic regression analysis found that the levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index

* 基金项目:云南省科技厅课题(202001BA070001-055)。

作者简介:罗屹宇,男,医师,主要从事神经外科疾病诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: ufv14a39g2@21cn.com。

on postoperative 1,3 d were the high risk factors of complicating infection after intracranial tumor resection ($P<0.05$); the ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) for combined diagnosis of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index on postoperative 3 d was higher than that of single index. The sensitivity of combined diagnosis was 83.33% and the specificity was 81.71%. **Conclusion** The levels of sPD-L1, MCP-1 and CD64 index show abnormally high expression after intracranial tumor resection, moreover, their levels are related with the infection degree. The combined detection of various indicators could provide a strong basis for the diagnosis of postoperative complicating infections.

Key words: intracranial tumor resection; soluble programmed death ligand-1; monocyte chemoattractant protein-1; CD64 index; infection

颅内感染为脑外科手术后的常见并发症,治疗难度大,增加了患者痛苦与经济负担,影响预后,甚至威胁患者生命^[1]。早期诊断颅内感染对改善患者预后具有积极意义。目前,临床常采用脑脊液穿刺检查判断是否存在颅内感染,虽然诊断准确性高,但存在费用高、侵入性操作、耗时长、患者痛苦大等局限性^[2]。探寻一种更为便捷、高效的指标是诊断颅内感染亟待解决的重要课题。相关研究证实,可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CD64 指数与机体感染有关^[3-5],但其对颅内肿瘤切除术后感染的联合诊断价值,临床尚缺乏相关报道,仍需进一步论证。本研究尝试分析颅内肿瘤切除术后患者 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与并发感染的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2021 年 8 月于本院行颅内肿瘤切除术后颅内感染患者 42 例为感染组,同期术后未发生颅内感染患者 82 例为对照组。纳入标准:(1)感染组均符合医院感染有关诊断标准^[6];(2)两组均经 MRI 或 CT 检查证实为颅内肿瘤,行颅内肿瘤切除术,年龄>18 岁,可配合完成相关检查。排除标准:(1)术前存在颅内感染;(2)合并其他类型感染;(3)合并肝、肾、心等脏器功能严重障碍;(4)既往有颅脑手术史;(5)近期应用免疫抑制剂、糖皮质激素等药物治疗;(6)合并自身免疫性疾病、神经系统疾病。本研究通过本院医学伦理委员会审核,患者或家属均签订知情同意书。

1.2 方法 术前、术后 1 d、术后 3 d 采集所有患者清晨空腹静脉血 6 mL,取 4 mL 以离心机离心 10 min(转速 3 500 r/min),提取上层血清,-80 ℃冰箱中冻存待检。采用酶联免疫吸附试验测定血清 sPD-L1、MCP-1 水平,试剂盒均购于北京世纪沃德生物科技有限公司。另取 2 mL 全血以流式细胞仪(贝克曼库尔特,Navios)检测 CD64 指数(CD64 指数=粒细胞 CD64 荧光强度/淋巴细胞 CD64 荧光强度)。有关操作均严格按仪器与试剂盒说明书执行。

1.3 观察指标 (1)两组一般资料,如性别、年龄、体质指数(BMI)、肿瘤类型、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、舒张压、收缩压、吸烟史、饮酒史、感染可能性评分(IPS 评分)。其中 IPS 评分包含 C 反应蛋白、白细胞计数、体温、心率、呼吸频率、序贯性器官衰竭等项目,总分 0~26 分,评分<13 分属一般感染,≥13 分属重症感染^[7]。(2)两组术前、术后 1 d、术后 3 d 的 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数。(3)sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与感染组 IPS 评分的关系。(4)sPD-L1、MCP-1、CD64 指数与颅内肿瘤切除术后并发感染的关系。(5)sPD-L1、MCP-1、CD64 指数对颅内肿瘤切除术后并发感染的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件分析数据,计量资料均确认符合正态分布且方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较行 χ^2 检验;与 IPS 评分的相关性分析采用 Pearson 相关;与术后并发感染的关系分析采用 Logistic 回归;诊断价值分析应用受试者工作特征(ROC)曲线,各指标联合诊断时实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P),将其作为独立检验变量。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 两组性别、年龄、BMI、肿瘤类型、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、舒张压、收缩压、吸烟史、饮酒史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

项目	感染组 ($n=42$)	对照组 ($n=82$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	58.36±7.24	57.05±6.49	1.023	0.309
男/女	24/18	50/32	0.170	0.681
BMI(kg/m ²)	22.74±2.59	22.38±2.27	0.311	0.757
三酰甘油(mmol/L)	2.52±0.83	2.45±0.75	0.474	0.636
总胆固醇(mmol/L)	5.89±1.02	5.74±1.13	0.722	0.471
空腹血糖(mmol/L)	6.47±1.68	6.28±1.54	0.630	0.530
舒张压(mm Hg)	81.62±8.27	80.35±7.36	0.872	0.385

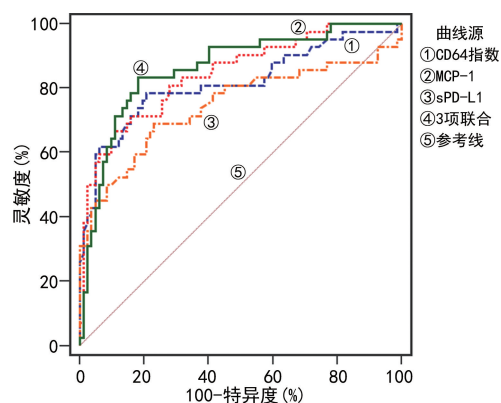


图 1 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数诊断颅内肿瘤切除术后并发感染的 ROC 曲线

3 讨 论

颅内感染主要因细菌、真菌经血脑屏障进入脑脊液而引起,该病病情凶险,进展快,早期诊断感染对改善治疗结局尤为重要^[8-9]。有关研究报道,中枢神经系统感染后机体细胞因子会发生一定变化,可为感染的诊断提供支持^[10-11]。MCP-1 为重要炎症介质,由人体多种细胞分泌,可趋化单核细胞,促进炎症反应发生、发展。王云朋等^[12]研究证实,当机体发生颅内感染时,血清 MCP-1 水平明显升高,且可能与感染分期有关。本研究结果显示,感染组术后 1、3 d 的 MCP-1 水平均高于对照组($P<0.05$),结合何斌等^[13]的研究,考虑其机制为颅内肿瘤切除术后发生颅内感染时,细菌、真菌等可大量侵入脑脊液,促使炎症反应激活,进而促进 MCP-1 大量生成、分泌。由此推测 MCP-1 可能在颅内肿瘤切除术后颅内感染发生、发展中起着重要作用。IPS 评分为反映感染程度的客观工具,具有较高信度及效度。本研究 Pearson 相关分析发现,术后 1、3 d 的 MCP-1 水平与感染组患者 IPS 评分呈正相关($P<0.05$)。张凤香等^[14]研究报道, MCP-1 可为肺部感染程度判断提供一定参考。这也提示检测术后 MCP-1 水平可为颅内感染程度判断提供支持。本研究通过 Logistic 回归分析还发现,术后 1、3 d 的 MCP-1 是颅内肿瘤切除术后并发感染的危险因素($P<0.05$),也进一步证实了其感染的关系。

张勤等^[15]研究指出,中枢神经系统感染发生后可对机体免疫指标产生一定影响。CD64 为免疫球蛋白片段受体,于树突细胞、中性粒细胞表面生成、分泌、表达,可促进细胞免疫、体液免疫,在细菌吞噬、炎症介质释放、抗原呈递、免疫复合物清除等方面均扮演着重要角色。马彩燕等^[16]研究显示,当细菌感染时, CD64 指数可显著增高,CD64 指数为细菌感染诊断的理想指标。韩伟平等^[17]研究指出,CD64 指数可作为感染性疾病诊断的可靠指标,且可用于感染类型的鉴别。本研究显示,感染组术后 1、3 d CD64 指数均较

高,且与 IPS 评分呈正相关($P<0.05$)。分析原因:健康人群体内 CD64 主要表达在树突细胞、巨噬细胞、单核细胞,在淋巴细胞中处于低表达状态,当机体发生感染或者细菌内毒素侵入人体后,中性粒细胞被细菌脂多糖或者免疫调节因子刺激,可大量分泌 CD64,致使 CD64 指数增高^[18]。本研究 Logistic 回归分析结果显示,术后 1、3 d 的 CD64 指数为颅内肿瘤切除术后并发感染的危险因素之一($P<0.05$),也提示 CD64 指数可作为颅内肿瘤切除术后预测感染的灵敏指标。

sPD-L1 为程序性死亡配体 1(PD-L1)的可溶性形式,其 V 型免疫球蛋白样结构域可与程序性死亡受体 1(PD1)胞外区相结合,经多个途径阻止 T 淋巴细胞活化及增殖并促使其凋亡,起到免疫抑制效应,负向调节机体免疫功能^[19]。张怡等^[20]通过前瞻性研究证实,血清 sPD-L1 高表达为急性胰腺炎患者后期胰周坏死、感染的独立危险因素,对感染预测的 AUC 较高。国外研究也显示,脓毒症继发感染患者血清 sPD-L1 水平可明显升高^[21]。上述研究均提示血清 sPD-L1 水平可能与感染发生、发展有关。本研究结果发现,感染组术后 1、3 d 的 sPD-L1 水平偏高,进一步 Logistic 回归分析结果显示,术后 1、3 d 的 sPD-L1 是颅内肿瘤切除术后并发感染的危险因素($P<0.05$),其与感染密切相关。这也表明 sPD-L1 可作为颅内肿瘤切除术后诊断感染的可靠指标。分析原因:与颅内肿瘤切除术后患者发生感染后机体出现炎症级联反应,免疫功能受到抑制, T 淋巴细胞凋亡增多有关,但具体机制仍有待进一步探讨。此外,本研究通过绘制 ROC 曲线分析显示,应用术后 3 d sPD-L1、MCP-1、CD64 指数联合诊断颅内肿瘤切除术后患者发生感染的 AUC 高于单一指标,联合诊断灵敏度为 83.33%,特异度为 81.71%。这也提示可在术后早期联合检测 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数以提高对感染的诊断效能,指导临床及时、合理治疗。

综上所述,颅内肿瘤切除术后 sPD-L1、MCP-1、CD64 指数显著升高,且其水平与患者感染程度有关,各指标联合检测可为术后并发感染的诊断提供更多参考信息,提高诊断效能。

参考文献

[1] HU Y, HE W, YAO D, et al. Intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy for post-neurosurgical intracranial infection due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(5): 556-561.

[2] 林哲, 王丹丹, 曾永婷. CD64 联合 SAA、CRP 诊断老年颅

脑手术患者颅内感染的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3487-3490.

[3] XIA J, HUANG R, CHEN Y, et al. Profiles of serum soluble programmed death-1 and programmed death-ligand 1 levels in chronic hepatitis B virus-infected patients with different disease phases and after anti-viral treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(11): 1180-1187.

[4] 许梅辛, 孙兴霞, 刘洋, 等. CD64、CHE 及 sCD14 在股骨转子间骨折术后感染中的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1293-1296.

[5] LI Y T, WANG Y C, LEE H L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1, a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in ventilator-associated pneumonia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2218.

[6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[7] 赵茜, 郭慧, 吕畅, 等. 感染可能性评分及血清胆碱酯酶和淀粉样蛋白 A 与危重症感染患者生存情况的关系[J]. 中国医药, 2020, 15(12): 1891-1895.

[8] 刘正清, 罗琴. 颅内肿瘤切除术后颅内感染危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(4): 48-49.

[9] 郭亚丽, 刘冉, 齐敏克, 等. 回顾性分析颅内肿瘤患者术后感染危险因素[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1652-1655.

[10] LIU D B, ZHANG H P, YU K, et al. A study on correlations of procalcitonin and interleukin-6 with viral meningitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3474-3478.

[11] 黄亮星, 贺东红. 中枢神经系统感染患者血清和脑脊液中降钙素原、可溶性血管细胞黏附分子-1、白细胞介素-17 水平变化及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2020, 48(11): 1418-1420.

[12] 王云朋, 张文毅, 刘爱贤. 神经外科手术患者细胞因子水平变化及其与颅内感染的相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1466-1470.

[13] 何斌, 郑兵, 顾应江. 颅内肿瘤切除术后颅内感染血清 IL-8、MCP-1、WBC 变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(16): 2478-2481.

[14] 张凤香, 刘敏, 王英. NLR、PLR 及血清 MCP-1 对重度脑外伤患者并发 VAP 的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(16): 80-83.

[15] 张勤, 张帆, 崔凯, 等. LDH、CSF、 β_2 -MG 及中性粒细胞 CD64 对老年患者中枢神经系统感染诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(10): 1155-1157.

[16] 马彩燕, 赖文强, 陈小平. PCT、HNL 和 CD64 水平对细菌性感染的诊断价值[J]. 检验医学, 2019, 34(5): 433-436.

[17] 韩伟平, 肖洋, 李瑞华. 中性粒细胞 CD64 指数、PCT 及 NLR 在感染性疾病诊断中的价值[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 304-307.

[18] FENG M, ZHANG S L, LIANG Z J, et al. Peripheral neutrophil CD64 index combined with complement, CRP, WBC count and B cells improves the ability of diagnosing bacterial infection in SLE[J]. *Lupus*, 2019, 28(3): 304-316.

[19] HE X W, LUO Q Z, ZHAO L L, et al. The expression and clinical significance of serum soluble programmed cell death ligand-1 in adult patients with community-acquired pneumonia[J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(3): 243-246.

[20] 张怡, 谭辉, 刘宁, 等. 血清 sPD-L1 联合 Balthazar CT 分级对急性胰腺炎患者后期胰周坏死感染的预测能效[J]. 河北医学, 2021, 27(8): 1325-1329.

[21] STORTZ J A, MURPHY T J, RAYMOND S L, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis [J]. *Shock*, 2018, 49(3): 249-258.

(收稿日期: 2021-12-19 修回日期: 2022-04-21)

(上接第 2186 页)

[14] ALI KOMI D E, SHARMA L, DELA CRUZ C S. Chitin and its effects on inflammatory and immune responses [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(2): 213-223.

[15] YOON S, PARNELL E, KASHERMAN M, et al. Usp9X controls ankyrin-repeat domain protein homeostasis during dendritic spine development [J]. *Neuron*, 2020, 105(3): 506-521.

[16] 杜海宁, 胡红雨. 锚蛋白重复序列介导的蛋白质-蛋白质相互作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(1): 6-9.

[17] LI J, MAHAJAN A, TSAI M D. Ankyrin repeat: a unique motif mediating protein-protein interactions[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(51): 15168-15178.

[18] XIANG Z, LI J, SONG S, et al. A positive feedback between IDO1 metabolite and COL12A1 via MAPK pathway to promote gastric cancer metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 314-320.

[19] WANG H L, FAN S S, PANG M, et al. The ankyrin repeat domain 49 (ANKRD49) augments autophagy of serum-starved GC-1 cells through the NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128551.

[20] 翟振胜, 张宏伟. 缺氧微环境调控肿瘤转移研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 93-95.

[21] DENG W, ZHANG Y, CAI J, et al. LncRNA-ANRIL promotes gastric cancer progression by enhancing NF- κ B signaling[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(12): 953-959.

(收稿日期: 2021-12-25 修回日期: 2022-04-29)