

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.009

文章编号: 1005-8982(2019)03-0047-05

降钙素原、白细胞介素6、sCD14、CD64检测 在肝功能衰竭患者诊治中的临床研究*

张国民¹, 王鑫², 韩智炜¹, 牛兴杰¹, 刘志慧¹, 崔凤梅¹

(承德医学院附属医院 1. 感染性疾病科, 2. 消化内科, 河北 承德 067000)

摘要:目的 研究降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)、sCD14、CD64检测对肝功能衰竭诊治的临床价值。**方法** 选取承德医学院附属医院收治的40例肝功能衰竭合并细菌感染患者(感染组)、40例肝功能衰竭不合并细菌感染患者(非感染组)及同期40例体检健康人员(对照组)。分别通过双抗夹心酶联免疫吸附试验检测、流式细胞仪检测研究对象血清PCT、IL-6、sCD14、CD64。根据患者转归结果分为治愈好转组与病死组,比较两组入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平。通过受试者操作特征(ROC)曲线分析血清相关指标对肝功能衰竭合并细菌感染的诊断效能。**结果** 与对照组比较,非感染组入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均升高($P < 0.05$);与非感染组比较,感染组患者入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均升高($P < 0.05$);感染组和非感染组患者治疗后血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平比治疗前均下降($P < 0.05$);感染组治愈好转率为55.00%,低于非感染组的77.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治愈好转组比较,病死组患者入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均升高($P < 0.05$);血清PCT、IL-6、sCD14、CD64诊断肝功能衰竭合并细菌感染曲线下面积(AUC)分别为0.596、0.700、0.642和0.618,敏感性分别为40.00%、69.16%、68.35%和53.50%,特异性分别为84.00%、78.27%、67.80%和77.35%。**结论** 肝功能衰竭患者血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均升高,其对肝功能衰竭合并细菌感染诊断有一定的价值,可作为患者预后转归评估有效指标。

关键词: 肝功能衰竭; 白细胞介素6; 抗原, CD14; CD64/受体, IgG

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

Prognostic significance of procalcitonin, Interleukin-6, sCD14 and CD64 in liver failure*

Guo-min Zhang¹, Xin Wang², Zhi-wei Han¹, Xing-jie Niu¹, Zhi-hui Liu¹, Feng-mei Cui¹

(1. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), sCD14 and CD64 in the diagnosis and treatment of liver failure. **Methods** Totally 80 liver failure patients admitted to the hospital during July 2015 to December 2017 were divided into with infection group and non-infection group based on occurrence of bacterial infection. A total of 40 healthy people served as control group. Patients were further subgrouped into recover group and death group. Serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 were measured by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay or flow cytometry. The diagnostic efficiency of serum markers for liver failure with bacterial infection was determined by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results**

收稿日期: 2018-06-27

基金项目: 河北省承德市科学技术研究与发展计划项目(No: 201701A077)

[通信作者] 王鑫, E-mail: cd-zgm@163.com

Levels of serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 were higher in the non-infection group compared with those in the control group ($P < 0.05$), which were further enhanced significantly in the infection group when compared with those in non-infection group ($P < 0.05$). Standard treatments induced dramatic decrease of serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 in both groups compared with those prior to any treatment ($P < 0.05$). Patients in infection group experienced lower recovery rate compared with non-infection group (55.00% VS 77.50%, $P < 0.05$). The levels of serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 were greatly upregulated in the death group than those in the recovery group ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) of serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 in diagnosis of liver failure with bacterial infection were 0.596, 0.700, 0.642 and 0.618, respectively. The sensitivity in diagnosis of liver failure with bacterial infection was 40.00%, 69.16%, 68.35% and 53.50%, respectively. Specificity in diagnosis of liver failure with bacterial infection was 84.00%, 78.27%, 67.80% and 77.35%, respectively. **Conclusion** The levels of serum PCT, IL-6, sCD14 and CD64 are increased in patients with liver failure, which may be diagnostic biomarkers of liver failure with bacterial infection.

Key words: liver failure; interleukin-6; antigen, CD14; CD64/receptor, IgG

肝功能衰竭是肝炎病毒及其他病因导致肝脏严重损害的综合征,病情严重且病死率较高,特别是合并感染后,病死率进一步提高^[1]。为此早期诊断感染与否、及时治疗对改善肝功能衰竭患者预后有重要意义。降钙素原(Procalcitonin, PCT)为感染评估常见指标,其水平高度与感染严重程度有关^[2-3]。白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)为常见促炎因子,不仅自身参加炎症反应,而且感染时可诱导C反应蛋白(CRP)合成。CD14、CD64为免疫相关细胞因子,通过不同途径对免疫反应调控,其中CD14包括sCD14、mCD14两种,前者血清中常见,占全部CD14的99%,后者血清含量极少。目前关于PCT、IL-6、sCD14、CD64在肝功能衰竭患者诊治中的临床价值尚不清楚,相关报道较少。本研究主要观察肝功能衰竭患者血清PCT、IL-6、sCD14、CD64检测水平,分析其对肝功能衰竭早期诊断、治疗的指导作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年7月—2017年12月承德医学院附属医院收治的肝功能衰竭合并细菌感染患者40例(感染组)。其中,男性30例,女性10例;年龄21~70岁,平均(45.23±4.52)岁。选择同期收治的肝功能衰竭不合并细菌感染患者40例(非感染组)。其中,男性28例,女性12例;年龄22~68岁,平均(46.00±4.76)岁。纳入标准:肝功能衰竭符合相关诊断标准^[4],包括慢性、亚急性、急性肝功能衰竭;细菌感染经病原学诊断;年龄>18岁;配合完成相关血清指标检测;知情并签署同意书;资料齐全。排除标准:自身免疫

相关疾病;严重烧伤;先天原因造成肝损害;真菌感染;重症胰腺炎;结核感染;恶性肿瘤;妊娠期或哺乳期妇女;除肝脏外,其他器官器质性病变;资料不全。另选择同期体检健康人员40例为对照组。其中,男性27例,女性13例;年龄21~66岁,平均(45.31±4.38)岁。3组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有研究对象接受血常规、肝功能、血清PCT、IL-6、sCD14、CD64等检测。其中血清PCT、IL-6水平通过双抗夹心酶联免疫吸附试验检测,试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司;sCD14、CD64通过BriCyte E6流式细胞仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定。均严格按照试剂盒说明书操作。结果判定:PCT>0.5 ng/ml, IL-6>7.0 pg/ml, sCD14>0.55 mg/L, CD64>4 314 mol/cell为阳性。对确诊的肝功能衰竭、细菌感染针对性的治疗7 d,次日再次空腹抽血检测血清PCT、IL-6、sCD14、CD64。以患者病死或行肝移植干预为截止点,统计患者治愈好转、病死情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后行配对样本 t 检验,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。受试者操作特征(ROC)曲线分析血清相关指标对肝功能衰竭合并细菌感染的诊断价值。

2 结果

2.1 3组入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64比较

3组入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);感染组PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均高于非感染组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 感染组和非感染组治疗前后血清PCT、IL-6、sCD14、CD64比较

感染组和非感染组患者治疗后血清PCT、IL-6、sCD14、CD64水平比治疗前均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);感染组治疗后PCT、IL-6、sCD14、CD64水平均高于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 3组入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	PCT/ (ng/ml)	IL-6/ (pg/ml)	sCD14/ (mg/L)	CD64/ (mol/cell)
感染组	$0.90 \pm 0.10^{(1)2)}$	$20.12 \pm 2.40^{(1)2)}$	$49.24 \pm 7.16^{(1)2)}$	$6\ 300.12 \pm 624.83^{(1)2)}$
非感染组	$0.63 \pm 0.06^{(1)}$	$12.73 \pm 1.91^{(1)}$	$20.06 \pm 3.35^{(1)}$	$3\ 825.09 \pm 497.30^{(1)}$
对照组	0.12 ± 0.02	5.34 ± 0.75	0.66 ± 0.10	325.14 ± 41.67
F值	36.672	25.637	33.884	41.125
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:1)与对照组比较, $P < 0.05$;2)与非感染组比较, $P < 0.05$

表2 两组治疗前后血清PCT、IL-6、sCD14、CD64比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	PCT/ (ng/ml)		IL-6/ (pg/ml)		sCD14/ (mg/L)		CD64/ (mol/cell)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
感染组	0.90 ± 0.10	$0.31 \pm 0.10^\dagger$	20.12 ± 2.40	$10.03 \pm 2.00^\dagger$	49.24 ± 7.16	$13.47 \pm 2.03^\dagger$	$6\ 300.12 \pm 624.83$	$834.24 \pm 68.24^\dagger$
非感染组	0.63 ± 0.06	$0.15 \pm 0.05^\dagger$	12.73 ± 1.91	$6.58 \pm 0.86^\dagger$	20.06 ± 3.35	$3.38 \pm 0.84^\dagger$	$3\ 825.09 \pm 497.30$	$421.12 \pm 75.28^\dagger$
t值	14.643	9.051	15.238	10.022	23.346	29.047	19.602	25.715
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:†与同组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 转归情况

感染组治愈好转率低于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不同转归患者血清指标比较

治愈好转组患者血清PCT、IL-6、sCD14、CD64均低于病死组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组转归结果比较 例(%)

组别	治愈好转	病死
感染组	22 (55.00)	18 (45.00)
非感染组	31 (77.50)	9 (22.50)
χ^2 值	4.528	
P值	0.033	

表4 不同转归患者入院时血清PCT、IL-6、sCD14、CD64比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT/ (ng/ml)	IL-6/ (pg/ml)	sCD14/ (mg/L)	CD64/ (mol/cell)
治愈好转组	53	0.56 ± 0.07	10.34 ± 1.46	17.98 ± 2.34	$3\ 746.28 \pm 524.30$
病死组	27	1.23 ± 0.15	22.05 ± 2.87	53.64 ± 6.30	$7\ 072.13 \pm 962.08$
t值		27.309	24.262	36.708	20.058
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

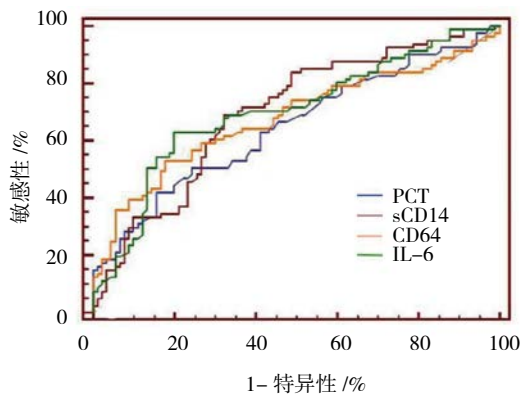
2.5 ROC 曲线分析

肝功能衰竭合并细菌感染为阳性事件, 血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 诊断临界值分别为 1.05 ng/ml、

10.35 pg/ml、48.50 mg/L、4 500.12 mol/cell, 见表 5 和附图。

表 5 血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 对肝功能衰竭合并细菌感染的诊断价值

指标	临界值	AUC	95%CI		P 值	敏感性 /%	特异性 /%
			下限	上限			
PCT/ (ng/ml)	1.05	0.596	0.527	0.670	0.000	40.00	84.00
IL-6/ (pg/ml)	10.35	0.700	0.590	0.726	0.000	69.16	78.27
sCD14/ (mg/L)	48.50	0.642	0.584	0.702	0.000	68.35	67.80
CD64/ (mol/L)	4 500.12	0.618	0.572	0.668	0.000	53.50	77.35



附图 肝功能衰竭合并细菌感染患者血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 水平 ROC 曲线

3 讨论

肝功能衰竭患者多出现抵抗能力差、肠道屏障功能受损或营养不良等情况, 加上侵袭性操作、激素类药物等处理, 合并细菌感染风险大^[5-6], 80% 左右合并细菌感染^[7]。感染会加重疾病, 是导致肝功能衰竭患者多器官功能衰竭甚至死亡的主要原因^[8-9]。早期准确判断肝功能衰竭合并细菌感染与否一直是临床研究的重难点。

PCT 是一种降钙素前体肽 (未有激素活性), 由甲状腺 C 细胞分泌, 正常情况下人体血清 PCT 含量极低, 通常健康人员血清 PCT 水平 ≤ 0.05 ng/ml^[10]。一旦创伤、感染、炎症等发生后其水平上升, 尤其是全身系统性感染, *CALC-I* 基因 (其编码生成 PCT) 高表达, 人体几乎全部组织、细胞都能合成分泌 PCT^[11]。感染后 120 ~ 240 min 血清 PCT 水平上升, 次日至高峰, 且其伴随病情好转而明显降低^[12]。IL-6 被认为是免疫调节重要因子, T 细胞、单核-巨噬细胞等多种细胞均可产生之, 它不仅可刺激 B 细胞增殖, 分泌抗

体, 且对肝细胞刺激, 诱导 CRP 发生, 促炎症发生。肝脏损害时 IL-6 水平上升, 造成自身免疫反应, 促使自然杀伤细胞能力提高, 进一步加重肝损伤^[13]。CD14 有 mCD14、sCD14 两种, 前者多分布在巨噬细胞、单核细胞等细胞内, 可刺激分泌白细胞介素 1、肿瘤坏死因子等炎症细胞因子, 介导炎症、免疫反应, 后者由单核细胞产生, 能直接与 LPS 结合, 对单核细胞细胞反应调节。有研究发现 CRP 与 sCD14 密切相关, 认为 sCD14 也是一个急性时相反应蛋白^[14]。CD64 为免疫球蛋白超家族成员, 为 IgG Fc 受体, 多在中性粒细胞、单核巨噬细胞表面存在, 不仅在免疫球蛋白功能中发挥作用, 而且对相关免疫反应可介导调控, 参与机体感染过程。细菌感染后 240 min 内中性粒细胞表面 CD64 表达上升, 治疗后 CD64 表达下降。因此认为 CD64 对细菌感染早期诊断、抗感染疗效评估有重要意义^[15]。

本研究结果显示, 相比健康人员, 肝功能衰竭患者血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 上升, 且肝功能衰竭合并感染患者上升幅度更大。提示血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 水平可能促肝损伤, 参与肝功能衰竭发生过程。分析其原因: 肝功能衰竭多伴肠道菌群失衡, 肠道蠕动能力变弱, G⁻ 菌增多且集中在肠道, 内毒素大量产生, 同时肝功能衰竭时枯否细胞也被损害, 其对内毒素处理能力降低, 同时肝功能衰竭多出现门体分流现象, 均导致肠源性内毒素进入体循环, 进而导致血清 PCT 水平上升。肝功能衰竭被认为与损伤相关分子模式 (DAMPs) 有关^[16-18]。急性肝功能衰竭时高迁移率族蛋白 1 (HMGB1, DAMPs 分子) 被大量释放, 经由相关途径将枯否细胞激活, 呈促炎现象, 释放出 IL-6 等炎症介质, 血清 IL-6 表达上升。而 IL-6 等炎症因子可诱导免疫细胞等组织器官释放 PCT, 血清 PCT 表达上调。DAMPs 受肝损伤等刺激后会诱导自身免疫

或免疫耐受, sCD14、CD64 相关细胞因子上升。细菌感染会进一步增多内毒素, 破坏机体免疫功能, 加重肝功能衰竭, 而与感染相关的 PCT、IL-6、sCD14、CD64 进一步上升, 增加患者病死风险, 本研究合并细菌感染患者病死率比未合并感染者增高证实了这一点。本研究发现, 治疗后血清 CT、IL-6、sCD14、CD64 比治疗前均下降, 提示上述指标对疾病好转可能有效评估。同时本研究根据预后分组, 结果显示治愈好转患者血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 较病死患者均低, 提示血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 水平可能与肝功能衰竭患者预后有关。LAZZAROTTO 等^[19]研究发现, PCT 临界值为 1.10 ng/ml 时, 其对肝硬化合并细菌感染诊断的敏感性为 67.00%, 特异性为 90.0%。PCT 水平 ≥ 2.0 ng/ml 时, 它对自发性细菌性腹膜炎诊断敏感性为 68.80%, 特异性为 94.20%^[20]。本研究结果显示血清 PCT 临界值为 1.05 ng/ml 时, AUC 为 0.596, 诊断肝衰竭合并细菌感染的敏感性、特异性分别为 40.00%、84.00%。IL-6、sCD14、CD64 对细菌感染诊断敏感性比 PCT 高, 但其特异性均比 PCT 低, 其中 IL-6 敏感性、特异性相对均较高。这可能与 IL-6 除了自身参与炎症外, 还诱导 CRP 产生有关。

综上所述, 血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 水平对肝功能衰竭合并细菌感染诊断有一定的价值, 早期检测血清 PCT、IL-6、sCD14、CD64 水平, 采取对症措施可改善患者预后。但本研究也存在不足, 未分析血清指标联合检测价值。关于这一点有待日后进一步分析。

参 考 文 献:

- [1] 曹竹君, 谢青. 慢加急性肝衰竭患者的感染问题: 发生, 特征及其对疾病进展和预后的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(1): 6-9.
- [2] AGARWAL R, SCHWARTZ D N. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: A systematic review[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(4): 379-387.
- [3] 王传敏, 孟忠吉, 陈悦, 等. 血清降钙素原检测对肝衰竭合并感染的早期诊断价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6): 1137-1140.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2012 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183.
- [5] NOWLAN S, ARJUNA S, JULIA W, et al. Understanding infection susceptibility in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Intens Care Med, 2014, 40(9): 1363-1366.
- [6] LEBER B, SPINDELBOECK W, STADLBAUER V. Infectious complications of acute and chronic liver disease[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 33(1): 80-95.
- [7] WANG D W, YIN Y M, YAO Y M. Advances in the management of acute liver failure[J]. World J Gastroentero, 2013, 19(41): 7069-7077.
- [8] ARAI M, KANDA T, YASUI S, et al. Opportunistic infection in patients with acute liver failure[J]. Hepatol Int, 2014, 8(2): 233-239.
- [9] JALAN R, GINES P, OLSON J C, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. Gastroenterol Hepatol, 2012, 57(6): 1336-1348.
- [10] ZHU Y, YUAN Y, HUANG H. Comparison of serum procalcitonin in respiratory infections and bloodstream infections[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 8(11): 21586-21592.
- [11] JIN M, KHAN A I. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis[J]. Lab Med, 2010, 41(3): 173-177.
- [12] 李小鹏, 王亮, 饶希, 等. 降钙素原, C-反应蛋白检测在肝衰竭合并腹腔感染中的临床价值 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2017, 57(5): 33-35.
- [13] 邹美银, 朱勇根, 章幼奕, 等. 慢性乙型肝炎和肝衰竭患者血清 IL-32, IL-6, IL-8 检测及其意义 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(1): 封 2.
- [14] AALTO H, TAKALA A, KAUTIAINEN H, et al. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection[J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(39): 596-603.
- [15] ANNUNZIATA P, CIONI C, CANTALUPO L, et al. Immunosuppressive monoclonal antibody to CD64 from patients with long-term stable multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2013, 256(1-2): 62-70.
- [16] LI X, WANG L K, WANG L W, et al. Cisplatin protects against acute liver failure by inhibiting nuclear HMGB1 release[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 11224-11237.
- [17] LEI Y C, YANG L L, LI W, et al. Inhibition of sphingosine kinase 1 ameliorates acute liver failure by reducing high-mobility group box 1 cytoplasmic translocation in liver cells[J]. World J Gastroentero, 2015, 21(46): 13055-13063.
- [18] WEN Z M, LIU Y, LI F, et al. Circulating histones exacerbate inflammation in mice with acute liver failure[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(10): 2384-2391.
- [19] LAZZAROTTO C, RONSONI M F, FAYAD L, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(4): 599-607.
- [20] CAI Z H, FAN C L, ZHENG J F, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1): 1-7.

(张西倩 编辑)