

论 著

(临床研究)

中性粒细胞 CD64 对脓毒症患者病情严重程度及预后的评估价值

王 虎, 蔡苗苗, 张姣姣, 孙俊楠, 王海嵘

【摘要】 目的 探讨中性粒细胞 CD64 在脓毒症患者病情严重程度和预后评估中的价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 6 月-2021 年 6 月上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科收治的 190 例成人脓毒症患者的临床资料, 根据有无休克将患者分为脓毒症组 129 例和脓毒性休克组 61 例, 根据 28 d 生存情况将其分为存活组 148 例和死亡组 42 例。收集患者入院 24 h 内的 CD64、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、(IL-6)等化验, 计算入院 24 h 内 APACHE II、SOFA 评分等指标, 并进行统计分析。**结果** 与脓毒症组相比, 脓毒性休克组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、WBC、PCT、CRP、CD64、IL-6、IL-8 及 D 二聚体水平明显升高, 多因素 logistic 回归分析显示 SOFA 评分、APACHE II 评分、CD64 及 PCT 是脓毒血症严重程度的独立影响因素, 其预测脓毒症严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.819、0.799、0.795、0.778, CD64 的 AUC 高于其他任一单个血标本检测项目, 其灵敏度为 75.7%, 特异度为 66.7%。与生存组相比, 死亡组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、CD64、IL-6、IL-8 及 D 二聚体水平均升高, CD4⁺T 淋巴细胞及 CD8⁺T 淋巴细胞降低($P<0.05$)。CD64 预测 28 d 死亡率的 AUC 为 0.742, 显著高于 PCT(AUC=0.706)、IL-6(AUC=0.703)、IL-8(AUC=0.694)及 D-二聚体(AUC=0.667), 略低于 SOFA 评分(AUC=0.757)、APACHE II 评分(AUC=0.744), CD64 预测脓毒症患者预后的最佳截断值为 8.87, 灵敏度为 72.3%, 特异度为 65.8%。Kaplan-meier 生存曲线结果提示 CD64 ≥ 8.87 组脓毒症患者 28 d 病死率显著高于 CD64<8.87 组($P<0.001$)。**结论** CD64 是评估脓毒症患者病情严重程度的有效指标, 对于脓毒症患者住院 28 d 的病死率具有一定预测效能。

【关键词】 CD64; 脓毒症; 严重程度; 预后**【中图分类号】** R459.7**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0043-07**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.009

The evaluation value of neutrophil CD64 on the severity and prognosis of patients with sepsis

WANG Hu¹, CAI Miaomiao², ZHANG Jiaojiao³, SUN Junnan⁴, WANG Hairong⁵

(1. Department of Emergency Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Shanghai Ouyang Road Street Health Service Center, Shanghai 200081, China; 3. Department of Emergency Medicine, South Hospital, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200000, China; 4. Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200000, China; 5. Department of Emergency Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China)

作者单位: 200092 上海, 上海市胸科医院/上海交通大学医学院附属胸科医院急诊科(王 虎); 200081 上海, 上海欧阳路街道卫生服务中心(蔡苗苗); 200000 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院南院急诊科(张姣姣); 200000 上海, 上海交通大学医学院(孙俊楠); 200092 上海, 上海交通大学医学院附属新华医院急诊科(王海嵘)

通信作者: 王海嵘, E-mail: whr75@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of neutrophil CD64 in evaluating the severity and prognosis as a biomarker in sepsis patients. **Methods** The clinical data of 190 patients with sepsis admitted to the XinHua hospital affiliated of ShangHai jiaotong university of medicine from Jun. 2018 to Jun. 2021 were retrospectively enrolled. Patients were divided into sepsis group (129 cases) and septic

shock group(61 cases) according to whether ther were shock,and divided into the survival group(148 cases) and the death group(42 cases) accroding to the situation of survival in 28d. Neutrophil CD64,white blood cell, C-reactive protein ,procalcitonin and interleukin-6 were collected within 24 hours after admission. Scores of APACHE II and SOFA within 24h were calculated and statistically analyzed. **Results** Compared with the sepsis group, the levels of APACHE II score, SOFA score, WBC, PCT, CRP, CD64, IL-6, IL-8 and D dimer in the septic shock group were significantly increased. Multivariate logistic regression analysis shows that SOFA score, APACHE II score, CD64 and PCT are independent factors influencing the severity of sepsis. The area under curve (AUC) for predicting the severity of sepsis is 0.819, 0.799, 0.795, 0.778, respectively. The AUC of CD64 is higher than any other single blood sample detection item, with a sensitivity of 75.7% and a specificity of 66.7%. Compared with the survival group, the APACHE II score, SOFA score, PCT, CD64, IL-6, IL-8 and D dimer levels of the death group increased, and the CD4⁺ T lymphocytes and CD8⁺ T lymphocytes decreased ($P<0.05$). CD64 predicts the 28-day mortality AUC is 0.742, which is significantly higher than PCT (AUC=0.706), IL-6 (AUC=0.703), IL-8 (AUC=0.694) and D-dimer (AUC=0.667), slightly Lower than the SOFA score (AUC=0.757) and APACHE II score (AUC=0.744), the best cut-off value of CD64 for predicting the prognosis of sepsis patients is 8.87, the sensitivity is 72.3%, and the specificity is 65.8%. Kaplan-meier survival curve results suggest that the 28-day mortality rate of sepsis patients in the CD64 \geq 8.87 group was significantly higher than that in the CD64<8.87 group ($P<0.001$). **Conclusion** CD64 expression is valuable parameters for evaluate severity of sepsis and prognostic evaluation of sepsis patients.

[Key words] CD64; sepsis; severity; prognosis

0 引 言

脓毒症(sepsis)是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,病情严重者可进一步导致脓毒性休克、多器官功能衰竭等,随着人口老龄化的加剧、肿瘤发生率的增加、免疫抑制剂的广泛使用等,脓毒症的发生率不断上升,据估计全球每年有超过 3000 万人确诊为脓毒症,总死亡率高达 26%,是患者死亡的主要原因之一^[1-3]。研究表明在确诊为脓毒症 1 h 内使用广谱抗生素治疗可明显降低患者的死亡率,抗生素每延迟使用 1 h,脓毒症或脓毒性休克患者死亡的相对风险增加 4%~8%^[4],因此早期准确的诊断、适当的危险分层和及时的治疗可以显著改善脓毒症患者的预后。然而,脓毒症的发生和发展属于动态、连续性的过程,且病情变化迅速、病情严重程度不一、症状复杂,如何对脓症患者病情状况和预后进行评估对患者具有至关重要的意义,因此迫切需要一种生物标志物来评估脓毒症患者的病情以期降低死亡率^[5]。

脓毒症常用的生物标志物包括白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 及白细胞计数 (white blood cell, WBC) 等,然而这些标记物的特异性和诊断价值还不够可靠^[6],一些科研人员建议将中性粒细胞 CD64 作为细菌感染和脓毒症的生物标志物^[7]。既往部分临床研究表明中性粒细胞 CD64 的表达水平在脓毒症中明显增高且与疾病

的严重程度呈正相关^[8],但由于样本量较少,且未使用脓毒症 3.0 诊断标准,这在很大程度上限制了其临床价值。本研究拟采用脓毒症 3.0 标准对患者进行分组研究,分析中性粒细胞 CD64 指数对脓毒症病情严重程度及预后的评估价值,以期为临床提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 6 月-2021 年 6 月上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科收治的 190 例成人脓毒症患者的临床资料,根据脓毒性休克的诊断标准:在充分液体复苏后仍需血管活性药物以维持平均动脉压 \geq 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),血乳酸浓度 >2 mmol/L,将患者分为脓毒症组($n=129$)和脓毒性休克组($n=61$),根据 28 d 预后情况,将其分为存活组($n=148$)和死亡组($n=42$)。纳入标准:①符合 2016 年美国重症医学年会与欧洲重症医学会联合公布的脓毒血症 3.0 诊断标准^[9],即入院 24 h 之内,有明确感染灶的情况下出现序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)较基线增加 ≥ 2 分;②年龄 >18 岁。排除标准:①存在免疫系统疾病或正在使用免疫抑制剂的患者;②诊断为恶性肿瘤的患者;③合并重大创伤的患者;④中性粒细胞减少症的患者;⑤怀孕及哺乳期患者。本研究获得上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会批准 (XHEC-D-2023-010),患者均知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 收集收集患者临床资料:性别、年龄、基础疾病,入院 24 h 内进行血常规、CRP、PCT、IL-6、D-二聚体等化验,计算入院 24 h 内的急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、SOFA 评分等指标。APACHE II 评分包括三部分:即急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分,APACHE II 评分的理论最高值为 71 分,评分越高,疾病越严重。SOFA 评分涉及的系统即器官包括呼吸系统、凝血系统、肝脏、心血管系统、中枢神经系统、肾功能等,总分为 24 分,评分越高,患者病情越重。

1.2.2 CD64、IL-8 等指标的测定 收集 190 例成人脓毒症患者的血标本,采用美国 BD 公司的 FACS canto II 流式细胞仪进行 CD64 的检测。采集患者 EDTA 抗凝外周血 3 mL,充分混匀抗凝,2 h 内上机检测。于流式专用管中加入 10 μ L CD64 荧光抗体及 50 μ L 全血,混匀后室温避光孵育 40 min,再加入 500 μ L 溶血剂充分混匀静置 10 min。以转速 1500 r/min,离心半径 10 cm,离心 5 min,弃上清液,加入 1 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)混匀,再次离心弃上清,最后用 300 μ L PBS 重悬,应用流式细胞仪进行 CD64 的检测。使用德国西门子 IMMULITE1000 化学发光免疫分析仪采用化学发光法进行血清 IL-8 的检测,采集患者 EDTA 抗凝外周血 2 mL,混匀,于含有单克隆鼠抗 IL-8 抗体的测试杯中加入 7.5 mL 碱性磷酸酶标记的多克隆兔抗 IL-8 抗体缓冲液和患者的血液标本,然后在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 30 min,经过离心清洗,结合标记物通过二氧四节环底物发生定量发光,仪器通过光电倍增管测定发光强度以检测 IL-8 水平。WBC、CRP、PCT、炎症介质、DIC 等血液样本,同样采集患者入院第 1 天的空腹血标本 3~5 mL 并置于肝素抗凝管内送检。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(QL,QU)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验或 fisher 确切概率法,采用多因素 logistic 回归模型分析脓毒性休克的独立预测因素,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)评估 CD64 对

脓毒症严重程度的预测效能,绘制 Kaplan-meier 生存曲线分析 CD64 与 28 d 预后的关系,Kaplan-meier 生存曲线组间对比采用 Log-Rank 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症和脓毒性休克组患者病例特征 脓毒性休克组患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、WBC、PCT、CRP、CD64、IL-6、IL-8 及 D 二聚体水平均高于脓毒症组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组患者患有的基础疾病、年龄及性别组成差异无统计学意义,CD4 $^{+}$ T 淋巴细胞及 CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞差异亦无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

表 1 脓毒症和脓毒性休克组患者的临床特征和实验室检查特征

项目	脓毒症组 ($n=129$)	脓毒性休克组 ($n=61$)	统计量	P 值
性别[男, $n(\%)$]	73(56.6)	33(54.1)	0.103	0.748
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	70.0 \pm 14.1	69.0 \pm 18.3	3.143	0.083
APACHE II 评分	14(10,18)	20(16,28)	-6.225	<0.001
SOFA 评分	4(3,7)	10(6,12)	-7.424	<0.001
基础疾病[$n(\%)$]				
高血压病	79(61.2)	32(52.5)	1.260	0.262
糖尿病	44(34.1)	15(24.6)	2.108	0.147
冠心病	57(44.2)	18(29.5)	3.757	0.053
脑血管疾病	29(22.5)	8(13.1)	2.276	0.131
慢性肾脏病	15(11.6)	3(4.9)	2.672	0.102
WBC($\times 10^9/L$)	12.5(8.3,16.7)	15.1(9.2,21.5)	-2.398	0.017
PCT(ng/mL)	8.5(2.2,26.6)	37.8(15.0,61.0)	-6.253	<0.001
CRP(mg/L)	73(32,91)	96(62,112)	-2.481	0.013
CD64 感染指数	6.6(3.0,10.4)	13.0(7.6,18.0)	-5.866	<0.001
IL-6(pg/mL)	54.5(20.2,88.0)	80.2(17.9,157.5)	-2.239	0.025
IL-8(pg/mL)	41.2(23.0,84.9)	79.3(29.7,208)	-2.404	0.016
D-二聚体(mg/L)	1.1(0.7,2.7)	2.8(1.0,5.6)	-3.760	<0.001
CD4 $^{+}$ T 淋巴细胞 (个/ μ L)	272.9 (179.4,439.4)	233.8 (117.1,412.0)	-1.576	0.115
CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞 (个/ μ L)	151.1 (72.9,246.7)	139.0 (57.1,254.2)	-0.696	0.487

2.2 各指标预测脓毒症严重程度的 ROC 曲线分析 分析普通脓毒症组和脓毒性休克组有统计学差异的各项指标对脓症患者病情严重程度的预测价值的结果表明,CD64 的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.795,仅次于 SOFA 评分(AUC = 0.819)、APACHE II 评分(AUC = 0.799),根据最高

约登指数确定 CD64 的截断值为 9.950, 灵敏度为 75.7%, 特异度为 66.7%, 见图 1, 表 2。

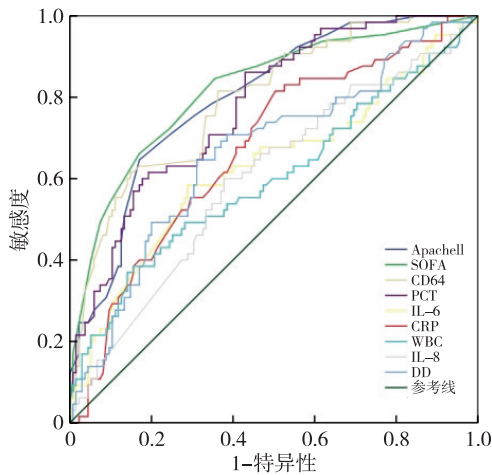


图 1 各指标预测脓毒症严重程度的 ROC 曲线

表 2 各指标对脓毒症严重程度的预测价值

项目	AUC	95%CI	P 值	临界值	灵敏度	特异度
SOFA 评分	0.819	0.755~0.883	<0.001	5.50	0.846	0.644
APACHE II 评分	0.799	0.736~0.862	<0.001	17.14	0.754	0.696
CD64 感染指数	0.795	0.730~0.860	<0.001	9.95	0.757	0.667
PCT	0.778	0.712~0.843	<0.001	15.59	0.800	0.593
CRP	0.672	0.593~0.751	0.003	79.50	0.692	0.570
D-二聚体	0.664	0.582~0.746	0.009	1.36	0.708	0.615
IL-6	0.628	0.541~0.716	0.020	67.70	0.615	0.622
WBC	0.598	0.509~0.688	0.047	13.55	0.615	0.504
IL-8	0.602	0.517~0.686	0.033	62.95	0.583	0.783

2.3 脓毒症严重程度的多因素回归分析 以脓毒症组和脓毒性休克组作为分组变量, 以 2 组有显著差异的因素为自变量, 进行前向逐步多因素 logistic 回归分析研究影响脓症患者病情严重程度的危险因素, 得出 APACHE II 评分、SOFA 评分、CD64 及 PCT 是脓毒血症严重程度的独立影响因素, 见表 3。

表 3 脓毒血症严重程度的多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	SE	Wald	OR 值	95%CI	P 值
APACHE II 评分	0.155	0.047	11.007	1.184	1.065~1.324	0.003
SOFA 评分	0.385	0.108	12.716	1.470	1.189~1.816	<0.001
CD64 感染指数	0.140	0.049	8.282	1.150	1.046~1.266	0.004
PCT	0.037	0.014	7.383	1.038	1.010~1.084	0.007

2.4 存活组和死亡组患者病例特征 在 28 d 随访中, 190 例脓症患者存活, 42 例患者死亡, 死亡率为 21.9% (42/192)。死亡组患者 APACHE II 评分、

SOFA 评分、PCT、CD64、IL-6、IL-8 及 D 二聚体水平均高于存活组, CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞低于存活组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组患者患有的基础疾病、年龄及性别组成无统计学差异, WBC、CRP 水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 4。

表 4 存活组和死亡组患者的临床特征和实验室检查特征

项目	存活组 (n=148)	死亡组 (n=42)	统计量	P 值
性别[男, n(%)]	82(55.4)	24(57.1)	0.062	0.804
年龄(岁)	74.0(65.8, 83.0)	78.0(67.0, 84.0)	-2.143	0.119
APACHE II 评分	15(12, 20)	20(17, 26)	-5.047	<0.001
SOFA 评分	5(3, 8)	8(6, 12)	-5.129	<0.001
基础疾病[n(%)]				
高血压病	83(56.1)	21(50.0)	0.386	0.535
糖尿病	48(32.4)	12(28.6)	0.186	0.666
冠心病	59(39.9)	17(40.5)	0.001	0.988
脑血管疾病	28(18.9)	9(21.4)	0.232	0.630
慢性肾脏病	13(8.7)	6(14.3)	0.789	0.374
WBC($\times 10^9/L$)	13.1(8.5, 19.0)	14.9(8.8, 24.6)	-0.138	0.890
PCT(ng/mL)	11.7(2.8, 37.6)	27.8(18.5, 44.7)	-3.775	0.007
CRP(mg/L)	85(50, 102)	94(43, 113)	-0.654	0.513
CD64 感染指数	7.1(3.4, 11.0)	10.4(8.0, 18.0)	4.104	<0.001
IL-6(pg/mL)	49.2(17.6, 108.3)	75.0(33.1, 166.5)	-3.650	0.009
IL-8(pg/mL)	53.3(25.0, 126.0)	75.2(29.7, 168.5)	-3.650	0.022
D-二聚体(mg/L)	1.1(0.7, 2.9)	3.1(1.3, 6.1)	-3.468	0.004
CD4 ⁺ T 淋巴细胞(个/ μ L)	275.0 (172.5, 450.9)	158.7 (110.2, 4359.0)	-2.067	0.039
CD8 ⁺ T 淋巴细胞(个/ μ L)	150.23 (73.3, 246.7)	133.6 (28.0, 258.5)	-0.979	0.328

2.5 各指标对脓症患者 28 d 预后价值分析 分析以上 2 组有统计学差异的各项指标对脓症患者短期预后的预测价值, 结果表明 SOFA 评分、APACHE II 评分的 AUC 分别为 0.757、0.744, CD64 的 AUC 为 0.742, 优于 PCT (AUC = 0.706)、IL-6 (AUC = 703)、IL-8 (AUC = 0.694)、D-二聚体 (AUC = 667), 其中 CD64 预测脓症患者 28 d 生存情况的最佳截断值为 8.87, 灵敏度为 72.3%, 特异度为 65.8%, 进一步根据 ROC 曲线获得的 CD64 的截断值 8.87 将脓症患者分为 CD64 ≥ 8.87 组和 CD64 < 8.87 组, 绘制 Kaplan-meier 生存曲线并采用 Log-Rank 检验分析风险函数, 结果提示 CD64 ≥ 8.87 组脓症患者 28 d 病死率显著高于 CD64 < 8.87 组 ($\chi^2 = 11.984, P < 0.001$), 见表 5, 图 2 和图 3。

表 5 各指标对脓毒症预后的评估效能

项目	AUC	95%CI	P 值	临界值	灵敏度	特异度
SOFA 评分	0.757	0.682~0.832	<0.001	5.50	0.886	0.689
APACHE II 评分	0.744	0.667~0.821	<0.001	16.50	0.818	0.681
CD64 感染指数	0.742	0.667~0.817	<0.001	8.87	0.723	0.658
PCT	0.706	0.624~0.788	<0.001	17.04	0.681	0.592
IL-6	0.703	0.618~0.788	<0.001	61.70	0.705	0.653
IL-8	0.694	0.620~0.768	0.001	69.20	0.750	0.633
D-二聚体	0.667	0.575~0.759	0.018	1.77	0.682	0.601

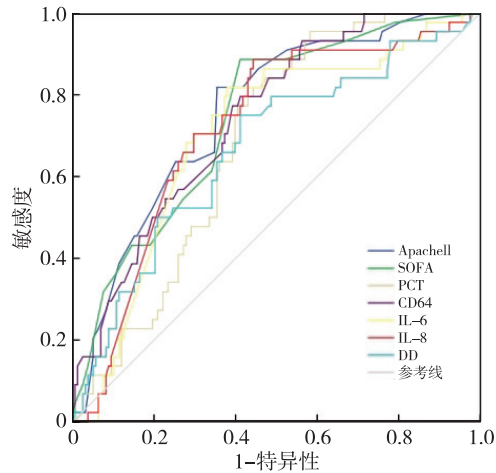


图 2 各指标对脓毒症患者 28 d 预后的 ROC 曲线

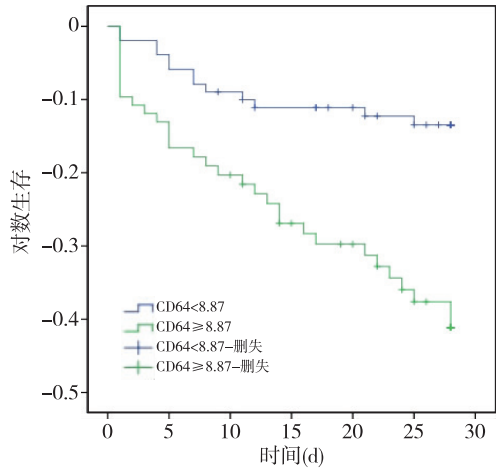


图 3 CD64≥8.87 组与 CD64<8.87 组脓毒症患者的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨 论

脓毒症为临床上常见的急危重症疾病,发病机制主要由于全身失控的炎症反应,进而引起多器官功能不全甚至多器官衰竭^[10],因此早期准确的诊断和适当的风险分层对降低患者的病死率至关重要。

目前评分系统已广泛用于脓毒症患者的诊断、病情评估和预后评价,脓毒症 3.0 标准证实了 SOFA 评分在诊断、预测和评估脓毒症方面的优势,Raith 等^[11]研究表明了 SOFA 评分在预测重症监护病房疑似感染患者住院死亡率的准确性。APACHE II 评分作为现阶段国内广泛应用的评价危重患者病情严重程度的评分系统,在脓毒症预后评估中的作用也备受关注。APACHE II 评分及 SOFA 评分虽然比较权威,但依然存在评分程序复杂、不够快速简洁等弊端。

作为脓毒症的生物标记物,目前研究和使用的最广泛的是 CRP 和 PCT。CRP 是一种传统的非特异性炎症指标,在机体感染、烧创伤、手术、急性胰腺炎、心肌梗死及风湿性疾病中均可升高,其作为脓毒症的生物标志物特异度较差,因此 CRP 并非脓毒症理想的诊断和危险分层的生物标志物。PCT 是降钙素的前体,炎症反应期间在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 的介导下由多种细胞合成并迅速释放入血,在严重的细菌感染时血浆 PCT 水平明显升高,感染发生后 2~4 h 即可迅速升高,24~48 h 达到高峰,PCT 在机体出现感染后升高比较快且半衰期短^[12-13]。然而既往相关研究表明 PCT 浓度与脓毒症的严重程度或死亡率无关,且其特异性仅略高于 CRP,血清 PCT 浓度对区分全身炎症反应综合征、脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克的诊断价值尚待确定^[14]。

CD64 是免疫球蛋白 IgG 的高亲和力 Fc gamma I 型受体 (Fc γ RI),正常生理情况下,CD64 主要表达于单核细胞、巨噬细胞及树突状细胞等抗原提呈细胞膜的表面,在中性粒细胞表面表达量较低。当机体患感染性疾病时,在 γ -干扰素 (γ -interferon)、白细胞介素-12、集落刺激因子 (CSF)、TNF- α 等细胞因子及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的刺激作用

下,中性粒细胞表面 CD64 表达水平可在 4~6 h 内迅速升高,并至少持续 36 h,且其表达水平与炎症因子的刺激程度呈正相关^[15-16]。其表达的增加可以启动并增强机体对细菌感染的免疫反应,包括吞噬作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用和细胞因子的释放,因此,在宿主抵抗细菌感染的过程中起关键性作用^[17]。

近年来的研究认为 CD64 是一种有潜力的生物标志物,本研究结果表明与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者的 CD64 表达水平显著上调(13.0 *vs* 6.6, $P < 0.001$),本研究与既往相关研究结果一致, Yin 等^[18]对 151 例急诊科脓毒症患者的研究表明脓毒症组患者的 CD64 水平高于对照组,且其水平随着病情的进展而升高。De Jong 等^[19]的研究表明,CD64 指数可区分血培养阳性或阴性脓毒症危重患者,并与疾病的严重程度呈正相关。Cong 等^[20]对 54 项临床研究进行的荟萃分析表明,中性粒细胞 CD64 诊断脓毒症的敏感性和特异性分别为 0.88 (95%CI 0.81~0.92)、0.88(95%CI 0.83~0.91),结果提示 CD64 对脓毒症的诊断价值优于 PCT 和 IL-6。本研究同样表明 APACHE II 评分、SOFA 评分、CD64 和 PCT 均可作为评估脓毒症严重程度的有价值的生物标志物,其中 CD64 预测脓毒症严重程度的 AUC 为 0.795,为仅次于 APACHE II 评分、SOFA 评分的指标,高于其他任一单个血标本检测项目,其敏感性为 75.7%,特异性为 66.7%。

目前关于 CD64 评估脓毒症诊断效能的研究较多,但在预测脓毒症预后方面的研究较少。既往部分研究指出在脓毒症早期,CD64 的高表达与 28 d 死亡率的增加相关^[21-23]。Djordjevic 等^[24]的研究纳入 102 例 ICU 危重症患者,评估研究对象入院时、第 2 天和第 3 天的 CD64 水平,结果显示死亡组患者在入院时和第 2 天的 CD64 水平较高,CD64 指数是一个相当好的预后预测指标。本研究同样发现存活组和死亡组患者的 SOFA 评分、APACHE II 评分、CD64、PCT 和 IL-6 等存在显著差异,ROC 曲线下面积显示 SOFA 评分和 APACHE II 评分对脓毒症的 28 d 预后具有最佳的预测能力,而后依次为 CD64、PCT、IL-6、IL-8 和 D-二聚体,表明 CD64 在预测急诊脓症患者住院死亡率方面的作用高于其他单一血化验指标,其敏感性为 72.3%,但其特异性仅为 65.8%。我们根据 ROC 曲线获得的 CD64 的截断值

8.87 绘制 Kaplan-meier 生存曲线,结果提示 $CD64 \geq 8.87$ 与较高的死亡率密切相关,因此临床工作中需及早识别及救治该类人群。

本研究结果表明 CD64 指数对于脓毒症患者的病情严重程度和住院 28 d 的病死率具有一定预测效能,但其预测脓毒症严重程度及预后的特异性均不高,与其他特异性高的标志物联合应用更有助于提高脓毒症的诊断和预后评估价值。其次,目前 CD64 的流式细胞术测量单位不统一、其检测结果可以以多种形式呈现(CD64 MFI、CD64 阳性率、CD64 指数等),且这些检测结果之间无法进行相互转换,期待未来对 CD64 的检测及度量单位进行统一的标准化,从而使其指标更为客观可信。

本研究的不足之处:本研究为回顾性研究,因此容易出现选择偏倚;纳入的研究对象是在急诊科就诊的患者,存在区域性局限;且未能开展动态观察,随访时间短,纳入患者数量有限,因此有待进行前瞻性、多中心、大样本资料并长期随访监测深入佐证。

【参考文献】

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, *et al.* Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [2] Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(2): 160-170.
- [3] 钟林翠,宋景春. 脓毒症时血小板的功能改变及抗血小板治疗的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(2): 196-200.
- [4] Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of Infection and Sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 11-22.
- [5] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377.
- [6] Hung SK, Lan HM, Han ST, *et al.* Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection [J]. *Biomedicine*, 2020, 8(11): 494.
- [7] Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A Brief Review [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(12): 1242-1250.
- [8] Chen G, Wen D, Chong H, *et al.* Value of peripheral blood monocyte subsets and CD64 expression in the diagnosis and prognosis of sepsis [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2022, 34(9): 921-926.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third Inter-

- national Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [10] 刘月娥,张宇豪,刘 锐,等. 经鼻高流量序贯治疗对脓毒症机械通气患者的预后影响[J]. *东南国防医药*, 2022, 24(4): 341-344.
- [11] Raith EP, Udy AA, Bailey M, *et al.* Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit[J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 290-300.
- [12] 张 杰,章 雄,刘 琰. 脓毒症生物标志物研究进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2020, 15(4): 316-321.
- [13] Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 45: 46-50.
- [14] Arora S, Singh P, Singh PM, *et al.* Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Shock*, 2015, 43(3): 212-221.
- [15] Gros A, Roussel M, Sauvadet E, *et al.* The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 445-52.
- [16] 唐 瑜,吕 健,张丽茹,等. 脓毒症早期识别的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(7): 513-518.
- [17] Ye Z, Zou H, Liu S, *et al.* Diagnostic performance of neutrophil CD64 index in patients with sepsis in the intensive care unit[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4304-4311.
- [18] Yin WP, Li JB, Zheng XF, *et al.* Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department[J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(2): 79-86.
- [19] De Jong E, De Lange DW, Beishuizen A, *et al.* Neutrophil CD64 expression as a longitudinal biomarker for severe disease and acute infection in critically ill patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38(5): 576-84.
- [20] Cong S, Ma T, Di X, *et al.* Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 384.
- [21] Huang N, Chen J, Wei Y, *et al.* Multi-marker approach using C-reactive protein, procalcitonin, neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 662.
- [22] Bae MH, Park SH, Park CJ, *et al.* Flow cytometric measurement of respiratory burst activity and surface expression of neutrophils for septic patient prognosis[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2016, 90(4): 368-375.
- [23] Ghosh PS, Singh H, Azim A, *et al.* Correlation of Neutrophil CD64 with Clinical Profile and Outcome of Sepsis Patients during Intensive Care Unit Stay[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(8): 569-574.
- [24] Djordjevic D, Pejovic J, Surbatovic M, *et al.* Prognostic Value and Daily Trend of Interleukin-6, Neutrophil CD64 Expression, C-Reactive Protein and Lipopolysaccharide-Binding Protein in Critically Ill Patients: Reliable Predictors of Outcome or Not? [J] *J Med Biochem*, 2015, 34(4): 431-439.
- (收稿日期:2022-10-10; 修回日期:2023-01-06)
(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)