

论 著

(临床研究)

纤维蛋白原、C-反应蛋白和白细胞介素-6 对肛周脓肿和肛瘘的辅助鉴别诊断价值

胡雪玲, 宋佳希, 牛冬梅, 吴雪芸

【摘要】 目的 分析肛周脓肿和肛瘘患者纤维蛋白原(FIB)、C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平,探讨 FIB、CRP 和 IL-6 对肛周脓肿和肛瘘鉴别诊断的临床价值。 **方法** 选取 2019 年 6-12 月在南京市中医院肛肠科住院并确诊的肛周脓肿患者 106 例(肛周脓肿组)和肛瘘患者 102 例(肛瘘组),另入选同期体检中心健康体检人员 108 例作为健康对照组。分别检测各组 FIB、IL-6、CRP、白细胞总数和中性粒细胞百分比的水平,同时对肛周感染部位做脓液培养,观察致病菌种类;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估 FIB、IL-6 和 CRP 对肛周脓肿和肛瘘的诊断效能;采用单因素相关分析和多元线性回归分析 FIB 与 CRP、IL-6 的关系。 **结果** 肛周脓肿组患者较肛瘘组患者 FIB [4.50(3.54, 5.67) vs 2.28(1.93, 2.69) g/L]、IL-6 [12.25(5.51, 23.20) vs 1.95(1.20, 4.31) ng/L] 和 CRP [27.00(10.00, 50.50) vs 1.00(0.60, 2.00) mg/L] 水平均显著升高($P<0.01$)。ROC 曲线分析显示,FIB 鉴别肛周脓肿和肛瘘的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.941(95% CI: 0.907~0.974, $P<0.01$),其诊断效能高于 CRP[AUC 为 0.910(95% CI: 0.866~0.955, $P<0.01$)]和 IL-6 [AUC 为 0.814(95% CI: 0.746~0.882, $P<0.01$)]。肛周脓肿患者 FIB 水平分别与 CRP($r=0.705$, $P<0.01$)、IL-6 水平($r=0.584$, $P<0.01$)、白细胞总数($r=0.454$, $P<0.01$)和中性粒细胞百分比($r=0.523$, $P<0.01$)呈显著正相关。进一步逐步多元线性回归分析显示,在校正其他相关因素的影响下,CRP 水平($\beta=0.465$, $P<0.01$)和中性粒细胞百分比($\beta=0.341$, $P<0.01$)共同决定了 47.1% FIB 的变化[决定系数(r^2)=0.471]。 **结论** 肛周脓肿患者者血浆 FIB 的水平明显高于肛瘘患者,具有较好的特异性和敏感性,有望成为肛周脓肿和肛瘘鉴别诊断的辅助指标。

【关键词】 纤维蛋白原;白细胞介素-6;C 反应蛋白;肛周脓肿;肛瘘**【中图分类号】** R446.1**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2021)03-0262-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.03.009

Value of fibrinogen, C-reactive protein and interleukin 6 in diagnosis of perianal abscess and anal fistula

HU Xue-ling, SONG Jia-xi, NIU Dong-mei, WU Xue-yun

(Department of Laboratory Medicine, Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective This study was aimed to analyze the expression levels of fibrinogen (FIB), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in patients with perianal abscess and anal fistula, and to explore the value of fibrinogen, CRP and IL-6 in diagnosis of perianal abscess and anal fistula. **Methods** A total of 106 patients with perianal abscess and 102 patients with anal fistula were admitted to Nanjing Hospital of T. C. M from June 2019 to December 2019. And 108 healthy controls who had contemporaneously visited Nanjing Hospital of T. C. M for a routine medical examination. The differential expression of FIB, CRP, IL-6, total number of white blood cells and percentage of neutrophils level among groups of perianal abscess, anal fistula and control were analyzed. Pus culture was performed on the site of perianal infection, and the pathogenic bacteria were observed. Receiver operating characteristic (ROC)

curve analyses were used to assess the performance of FIB, IL-6 and CRP in perianal abscess or anal fistula prediction. The associations of FIB with CRP and IL-6 were analyzed by correlations and stepwise multiple linear regression analyses.

Results Compared with anal fistula, the levels of FIB [4.50

基金项目:江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016892);南京市中医院科研基金项目(YJLC201908)

作者单位:210001 南京,南京市中医院检验科(胡雪玲、宋佳希、牛冬梅、吴雪芸)

通信作者:吴雪芸, E-mail: njwxyun@163.com

(3.54, 5.67) *vs* 2.28(1.93, 2.69) g/L], IL-6 [12.25(5.51, 23.20) *vs* 1.95(1.20, 4.31) ng/L] and CRP [27.00(10.00, 50.50) *vs* 1.00(0.60, 2.00) mg/L] were significantly increased in patients with perianal abscess (all $P < 0.01$). The areas under curve (AUC) of FIB for predicting perianal abscess and anal fistula were 0.941 (95% CI: 0.907-0.974, $P < 0.01$), which was superior to those of CRP [AUC 0.910(95%CI:0.866-0.955, $P < 0.01$)] and IL-6 [AUC 0.814(95%CI:0.746-0.882, $P < 0.01$)]. The FIB levels were positively correlated with CRP ($r = 0.705, P < 0.01$), IL-6 levels ($r = 0.584, P < 0.01$), total leukocyte count ($r = 0.454, P < 0.01$) and neutrophils percentage ($r = 0.523, P < 0.01$) in perianal abscess patients. The multiple linear regression analysis showed that CRP ($\beta = 0.465, P < 0.01$) and neutrophils percentage ($\beta = 0.341, P < 0.01$) accounted for 47.1% of the variation in FIB ($r^2 = 0.471$). **Conclusion** The level of plasma FIB in perianal abscess patients is significantly higher than that in anal fistula patients. It is expected to be an auxiliary indicator for the differential diagnosis of perianal abscess and anal fistula with high specificity and sensitivity.

[Key words] fibrinogen; interleukin 6; C-reactive protein; perianal abscess; anal fistula

0 引言

目前,一般认为肛周脓肿和肛瘘是同一基础而病期不同的炎性肛门疾病,是结直肠外科的常见病和多发病,占结直肠外科发病率的 8%~25%,以 20~40 岁的男性患者居多。肛周脓肿和肛瘘约 90%是由于肛腺细菌感染引起,属于肛门直肠周围化脓感染性的疾病。肛周脓肿是感染化脓性疾病的急性阶段,而肛瘘是慢性阶段,肛周脓肿一般为肛瘘发展的前身^[1]。及早地对两者进行诊断,有利于根据肛周脓肿和肛瘘的病情特点给予针对性的治疗,取得较好的预后效果。然而临床上患者在发病初期因症状不明显而容易被忽视,或因无法接受肛门指诊、直肠镜等相关检查,导致病情延误。虽然现有的影像学诊断方法如 CT、核磁共振等有较高的诊断检测率,但仍存在检查费用相对较高、需要注射造影剂延长诊断时间、在一些基层医院无法推广等缺点。

血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是一种存在于血浆中的蛋白质,已有研究表明机体 FIB 的水平与糖尿病、冠心病、肿瘤和细菌感染密切相关^[2-3],在肛周脓肿患者中水平升高。然而,目前有关 FIB、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在肛周脓肿和肛瘘患者中的变化规律报道较少,FIB、IL-6 和 CRP 是否可作为肛周脓肿和肛瘘鉴别诊断的辅助指标尚不清楚。本研究旨在通过分析肛周脓肿和肛瘘患者血浆 FIB、IL-6 和 CRP 水平,评估其作为肛周脓肿和肛瘘鉴别诊断的辅助指标的临床价值,探讨 FIB 与其他炎症和感染相关指标的关系,以期为临床提供新的诊断途径与方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 6-12 月在我院肛肠科住院并确诊的肛周脓肿患者 106 例(肛周脓肿组),其中男 88 例,女 18 例,年龄 17~80 岁,年龄中位数为 38 岁;肛瘘患者 102 例(肛瘘组),其中男 87 例,女 15 例,年龄 17~78 岁,年龄中位数为 38 岁。入选肛周脓肿和肛瘘患者诊断标准均符合 2016 年第 12 期《美国结直肠外科医师学会(ASCRS)所制定的最新版肛周脓肿、肛瘘和直肠阴道瘘临床诊治指南》^[4]。收集入选病例一般资料、症状体征、实验室及影像学检查结果。另入选同期体检中心健康体检人员 108 例作为健康对照组,其中男 53 例,女 55 例,年龄 18~82 岁,年龄中位数为 40 岁。所有受试者均排除 2 周内用过抗凝抗栓类药物者、合并心脑血管疾病、肝病、肾病、肿瘤、血液病、风湿性疾病和其他感染类疾病者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:KY2018065),入选者均签署知情同意。

1.2 标本收集

1.2.1 血液标本 肛周脓肿患者入院后立即采集静脉血(分别枸橼酸钠 1:9 抗凝全血、EDTA-K2 抗凝全血和促凝管血清)各 3~4 mL,立即送实验室检测。枸橼酸钠抗凝全血标本以 1760 × *g* 离心 15 min,分离血浆检测 FIB;EDTA-K2 抗凝全血用于血常规和 CRP 的检测;促凝管血标本以 2390 × *g* 离心 10 min,分离血清,用于白细胞介素-6(IL-6)的检测。

1.2.2 脓液标本 在切开引流前,采用一次性注射器穿刺抽取脓肿腔内脓液约 2~5 mL,立即送细菌室培养。

1.3 主要仪器和试剂 全自动血凝分析仪希森美康(Sysmex CS-5100),希森美康配套血凝试剂及配套校准品;全自动血细胞分析仪(西门子 ADVIA2120)及其配套试剂;ARISTO 型全自动特定蛋白分析仪(深圳国赛公司),CRP 试剂及配套校准品;电化学发光全自动免疫分析系统(罗氏 cobas e 411),罗氏 IL-6 试剂及配套校准品。

1.4 检测方法 采用 clauss 法(凝固法)检测血浆 FIB,采用电化学发光法检测血清中的 IL-6,免疫比浊法测定全血中 CRP,均按照试剂盒说明书操作。在西门子 ADVIA2120 全自动血液分析仪上进行白细胞计数。细菌培养采用美国 thermo scientific 公司 HERACELL 150i 细菌培养仪,细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 VITEK-2 全自动微生物鉴定仪。结果判定及解释参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的相关标准。

1.5 统计学分析 数据处理采用 SPSS 20.0 软件。数据分析前各组数据均采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验其分布特征,计数资料以比或率表示,组间比较用 χ^2 检验。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间均数的比较用两独立样本的 t 检验;多组间均数比较先用单因素方差分析,方差齐时组间两两比较用 LSD- t 检验,方差不齐时用 Tamhane's T2 检验。偏态分布的资料以中位数(四分位数间距)[M(P25,P75)]表示,多组间比较用秩和检验 Kruskal-Wallis H 检验。变量间的相关性用 Spearman 相关分析和多元线性回归分析;绘制受试者特征操作曲线(ROC),比较各指标对肛周脓肿和肛瘘的诊断价值,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本临床资料比较 肛周脓肿组、肛瘘组患者和健康对照组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$),性别构成比、白细胞总数和中性粒细胞百分数均具

有显著性差异($P<0.01$);肛周脓肿组患者 CRP、IL-6 的水平均显著高于肛瘘组患者($P<0.01$)。见表 1。

2.2 肛周脓肿病原菌分布 在 106 例肛周脓肿患者临床病原菌培养得到 74 株,其中革兰阴性菌 54 株,占 72.97%;革兰阳性菌 20 株,占 27.03%。革兰阴性菌中以大肠埃希菌居多,共培养得到 35 株,占 47.30%;肺炎克雷伯菌属 7 株,占 9.46%;变形杆菌 4 株,占 5.41%;其他如弗劳地柠檬酸杆菌、成团泛菌等共 8 株,占 10.81%。革兰阳性菌中以链球菌属为主,共培养得到 12 株,占 16.22%;葡萄球菌属 4 株,占 5.41%;其他如屎肠球菌、粪肠球菌等共 4 株,占 5.41%。

2.3 肛周脓肿和肛瘘患者血浆 FIB 水平比较 经 Kruskal-Wallis 检验,结果显示血浆 FIB 的水平在健康对照组、肛周脓肿组和肛瘘组患者中差异有显著性意义($H=169.938, P<0.01$)。经过两两比较,肛周脓肿组与肛瘘组之间患者的 FIB 水平差异有统计学意义[4.50(3.54, 5.67) vs 2.28(1.93, 2.69)g/L](调整后 $P<0.01$)。肛周脓肿组与健康对照组之间患者的 FIB 水平差异有统计学意义[4.50(3.54, 5.67) vs 2.45(2.02, 2.84)g/L](调整后 $P<0.01$)。健康对照组与肛瘘组之间患者的 FIB 水平差异无统计学意义(调整后 $P=0.713$)。

2.4 血浆 FIB 水平对肛周脓肿和肛瘘患者的鉴别诊断 ROC 曲线分析结果显示,在区分肛周脓肿和肛瘘患者时, FIB 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.941(95%CI:0.907~0.974, $P<0.01$),cut-off 值为 3.02 g/L,敏感度 87.5%,特异性 88.61%;CRP 的 AUC 为 0.910(95%CI:0.866~0.955, $P<0.01$),cut-off 值为 3.25 mg/L,敏感度 89.8%,特异性 82.28%;IL-6 的 AUC 为 0.814(95%CI:0.746~0.882, $P<0.01$),cut-off 值为 7.61 ng/L,敏感度 70.5%,特异性 86.08%,见图 1。结果提示,FIB 区分肛周脓肿和肛瘘患者的诊断效能优于 CRP 和 IL-6。

表 1 健康对照组、肛周脓肿组和肛瘘组临床特征和部分炎症指标水平比较

特征	健康对照组($n=108$)	肛周脓肿组($n=106$)	肛瘘组($n=102$)	$H/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄[M(P25,P75),岁]	40.00(32.00, 53.00)	38.00(30.00, 48.50)	38.00(29.00, 50.25)	1.221	0.543
男/女(n)	53/55	88/18	87/15	43.620	<0.01
白细胞总数[M(P25,P75), $\times 10^9/L$]	6.60(5.10, 8.10)	10.27(7.68, 13.34)	6.30(5.00, 7.33)	67.302	<0.01
中性粒细胞百分比[M(P25,P75),%]	59.14(53.79, 71.20)	75.71(66.99, 82.02)	54.95(50.20, 64.21)	86.090	<0.01
CRP[M(P25,P75),mg/L]	-	27.00(10.00, 50.50)	1.00(0.60, 2.00)	-9.742	<0.01
IL-6[M(P25,P75),ng/L]	-	12.25(5.51, 23.20)	1.95(1.20, 4.31)	-7.745	<0.01

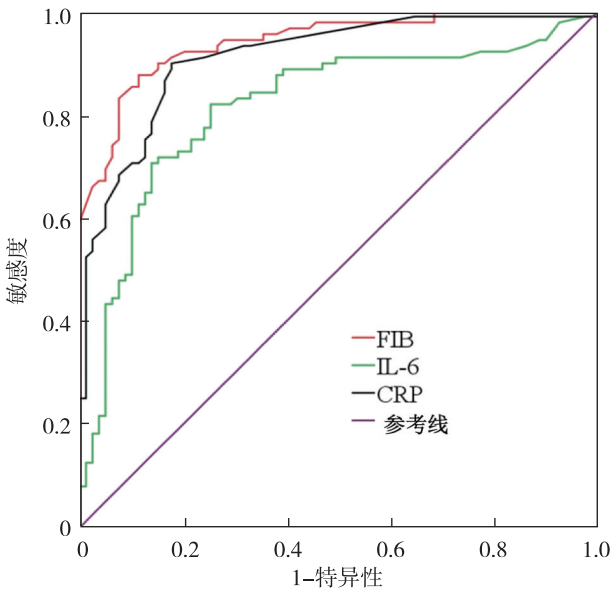


图 1 FIB、CRP 和 IL-6 鉴别肛周脓肿和肛瘘的 ROC 曲线

2.5 肛周脓肿患者血浆 FIB 与其他指标的相关性分析 相关性分析显示,肛周脓肿患者 FIB 水平分别与 CRP($r=0.705, P<0.01$)、IL-6 水平($r=0.584, P<0.01$)、白细胞总数($r=0.454, P<0.01$)和中性粒细胞百分比($r=0.523, P<0.01$)呈显著正相关。进一步逐步多元线性回归分析显示,在校正其他相关因素的影响下,CRP 水平($\beta=0.465, P<0.01$)和中性粒细胞百分比($\beta=0.341, P<0.01$)共同决定了 47.1% FIB 的变化[决定系数(r^2)=0.471],见表 2。

表 2 多元逐步线性回归分析各因素对肛周脓肿患者血浆 FIB 水平的影响

变量	非标准参数	标准误 (SE)	标准参数 (β)	P 值
常数	0.928	0.805		0.252
CRP	0.015	0.003	0.465	<0.010
中性粒细胞百分比	0.041	0.014	0.341	0.005
白细胞总数	0.005	0.040	0.014	0.903
IL-6	0.003	0.005	0.055	0.553

3 讨 论

FIB,也称纤维蛋白的前体,临床上测定血浆 FIB 有助于了解凝血机能状态。近年来研究证明 FIB 是多种与炎症有关的疾病的病理基础和(或)预测标志物,包括阑尾炎^[5]、牙周炎^[6]、疟疾^[7]和败血症^[8]。

本研究分析了 FIB 在肛周脓肿和肛瘘患者血浆中水平的变化。结果显示,与健康对照组相比,肛周脓肿组患者血浆 FIB 的水平明显增高,肛瘘组患者血浆 FIB 的水平无显著变化。作为一种急性时相反应蛋白,FIB 是潜在的肛周脓肿诊断辅助标志物,这之前仅有的几篇报道结果一致^[9-11]。在本研究中,肛周脓肿患者临床病原菌培养以革兰阴性菌为主,大肠埃希菌和链球菌是最为常见的 2 种病原菌。早在 2011 年发表在《Nature》上的一篇报道指出,FIB 可与 M1 蛋白(A 组链球菌的主要侵袭性菌株的主要毒力因子)组成复合物,该复合物可导致嗜中性粒细胞活化,诱导类似毒性休克的血管渗漏和组织损伤^[12],提示 FIB 参与细菌感染的病理发展过程。近期研究发现 FIB 可作为抗微生物宿主防御的介质。FIB 一方面在控制出血和促进血管损伤后促进血管修复方面发挥作用,另一方面对入侵细菌的病原体具有抵抗作用。作为快速组装的临时基质蛋白,FIB 可限制细菌的生长,抑制微生物向远处的散布以及介导宿主杀灭细菌成为保护宿主的早期防线^[13]。本研究中,与肛瘘组患者相比,肛周脓肿组患者血浆 FIB 的水平明显增高,进一步的 ROC 曲线分析结果显示 FIB 对肛周脓肿和肛瘘有较好的诊断价值,其区分肛周脓肿和肛瘘患者的效能优于 CRP 和 IL-6。肛周脓肿和肛瘘属于肛周间隙化脓性感染的不同病理阶段,急性期表现为肛周脓肿,该期是细菌感染最活跃阶段,FIB、CRP、IL-6 和白细胞计数等均显著升高;肛周脓肿若处理不当或因病情进展自行破溃,可形成肛瘘,此期感染程度有所缓解,作为急性反应蛋白的 FIB 水平明显回落。因此,血浆 FIB 水平有助于临床肛周脓肿和肛瘘的鉴别诊断,可作为该类疾病初步确定病灶范围及病变部位的辅助指标。

本研究相关性分析结果显示肛周脓肿患者血浆 FIB 水平与 CRP、IL-6 水平、白细胞总数和中性粒细胞百分比呈显著正相关,多元线性回归分析显示,CRP 水平和中性粒细胞百分比共同决定了 47.1% FIB 的变化。IL-6 是一种促炎细胞因子,其可诱导肝细胞分泌急性期蛋白,如 CRP 和 FIB^[14];另一方面研究发现,过量的 FIB 也会增加促炎细胞因子生成,如 IL-6 和 TNF- α ,促进细菌的定植和附着以及炎症部位白细胞(中性粒细胞)的迁移^[15],其机制有待进一步的研究。

综上所述,肛周脓肿患者者血浆 FIB 的水平明显高于肛痿患者,具有较好的特异性和敏感性,有望成为肛周脓肿和肛痿鉴别诊断的辅助指标,具有较好的临床应用前景。本研究不足之处在于没能实现对肛周脓肿患者的 FIB 水平进行动态监测,没能对其病情进行跟踪随访,今后的研究宜结合肛周脓肿患者的预后、是否会形成肛痿和 FIB 的水平进一步分析,以期临床提供便捷的肛周脓肿和肛痿诊断、病情评估和预后的指标。

【参考文献】

- [1] 宋顺心. 美国结直肠外科医师学会肛周脓肿、肛痿和直肠阴道瘘临床诊治指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(12): 1437-1439.
- [2] 邓建忠, 金建华, 陆文斌, 等. 术前外周血纤维蛋白原水平联合血小板与淋巴细胞比值的评分对结直肠癌中预后的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3): 274-279.
- [3] 宋景春. 重症患者纤维蛋白原缺乏症的现代诊疗观点[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 454-458.
- [4] Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, *et al.* Clinical Practice Guide-line for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12): 1117-1133.
- [5] Prada-Arias, M, Vázquez JL, Salgado-Barreira Á, *et al.* Diagnostic accuracy of fibrinogen to differentiate appendicitis from nonspecific abdominal pain in children[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(1): 66-70.
- [6] Chandy, S, Joseph K, Sankaranarayanan A, *et al.* Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): ZC41-ZC45.
- [7] Kassa FA, Shio MT, Bellemare MJ, *et al.* New inflammation-related biomarkers during malaria infection[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26495.
- [8] Layios, N, Delierneux C, Hego A, *et al.* Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission: a prospective pilot study [J]. Intensive Care Med Exp, 2017, 5(1): 32.
- [9] 王新梅, 陈凌云. 探讨 PCT、CRP、Fib 和血常规检测在肛周脓肿诊断和预后评估中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 923-925.
- [10] 邸爱婷, 迟玉花, 赵刚. 肛周脓肿患者血浆纤维蛋白原测定的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(z2): 199-200.
- [11] 曹影. 肛周脓肿检测中外周血 C 反应蛋白、纤维蛋白原含量对其诊治的临床意义[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(1): 13-14.
- [12] Macheboeuf P, Buffalo C, Fu CY, *et al.* Streptococcal M1 protein constructs a pathological host fibrinogen network[J]. Nature, 2011, 472(7341): 64-68.
- [13] Ko YP, Flick MJ. Fibrinogen is at the interface of host defense and pathogen virulence in *Staphylococcus aureus* Infection[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(4): 408-421.
- [14] Dalmon J, Laurent M, Courtois G. The human beta fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element[J]. Mol Cell Biol, 1993, 13(2): 1183-1193.
- [15] Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, *et al.* Association of increased levels of fibrinogen and -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis[J]. J Periodontol, 2003, 74(3): 329-337.

(收稿日期:2020-07-15; 修回日期:2020-08-14)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)