

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.014

文章编号: 1005-8982(2017)19-0070-04

## 中性粒细胞 CD64 对自发性细菌性腹膜炎 抗生素应用的指导价值\*

熊克宫,柯坤宇,孔金峰,柳丽娟,甘巧蓉,陈丽芳

[福建医科大学孟超肝胆医院(福州市传染病医院),福建 福州 350012]

**摘要:目的** 探讨中性粒细胞 CD64 对乙肝肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎(SBP)应用抗生素的指导价值。**方法** 将 134 例乙肝肝硬化并发 SBP 患者随机分为 CD64 组(73 例)和对照组(61 例),CD64 组根据中性粒细胞 CD64 作为开始和停用抗生素的依据;对照组按照常规方法应用抗生素。比较两组患者的抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用、Child-Pugh 评分、MELD 评分、临床有效率及病死率。**结果** CD64 组抗生素疗程 8 d(6~14 d)、抗生素费用 781 元(458~4 297 元)、住院时间 15 d(6~29 d)、住院费用 7 328 元(4 951~13 916 元)均低于对照组分别为 11 d(7~20 d),1 084 元(728~5 822 元),20 d(10~35 d),10 239 元(5 325~19 824 元)。治疗结束后 CD64 组与对照组患者 Child-pugh 评分 $[(9.26 \pm 3.24) \text{ vs } (9.72 \pm 3.12)]$ 、MELD 评分 $[(16.16 \pm 8.04) \text{ vs } (15.71 \pm 8.13)]$ 、临床有效率(90.41% vs 91.80%)和病死率(4.11% vs 3.28%)比较,均差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论** 中性粒细胞 CD64 可作为乙肝肝硬化并发 SBP 患者临床抗生素应用的参考指标,并能够缩短抗生素使用时间和住院天数。

**关键词:** 中性粒细胞 CD64;乙肝肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;抗生素

**中图分类号:** R512.6

**文献标识码:** A

## Value of neutrophil CD64 in guiding antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis\*

Ke-gong Xiong, Kun-yu Ke, Jin-feng Kong, Li-juan Liu, Qiao-rong Gan, Li-fang Chen

[Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University (The Infectious Disease Hospital of Fuzhou), Fuzhou, Fujian 350012, China]

**Abstract: Objective** To evaluate the value of neutrophil CD64 in guiding the antibiotic therapy for hepatitis B liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** Totally 134 patients with hepatitis B liver cirrhosis complicated with SBP were randomly divided into CD64 group (73 cases) and control group (61 cases). The patients in the CD64 group received antibiotics according to neutrophil CD64, and the patients in the control group were treated according to the clinical symptoms, the plasma level of white blood cell and antibiotic guidelines. The main observation indexes included duration of antibiotic therapy, cost of antibiotics, length of hospitalization, cost of hospitalization, Child-Pugh score, MELD score, clinical efficacy and mortality. **Results** The duration of antibiotic therapy and the length of hospitalization were shorter, the cost of antibiotics and the cost of hospitalization were lower in the CD64 group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the Child-Pugh score, the MELD score, the clinical efficacy or the mortality between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The neutrophil CD64 can be used as a reference index to guide clinical antibiotic application for hepatitis B liver cirrhosis complicated with SBP, and can shorten the duration of antibiotic use and length of hospitalization.

**Keywords:** neutrophil CD64; hepatitis B liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; antibiotic

收稿日期:2016-11-30

\* 基金项目:福州市卫生系统科技计划项目(No:2016-S-wq7)

[通信作者] 陈丽芳, E-mail: 42255769@qq.com; Tel: 0591-88116120

自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是失代偿期肝硬化并发的最常见的细菌感染, 约占 40% ~ 70%<sup>[1-2]</sup>。其预后较差, 如不能及时控制, 可迅速发展为感染性休克、肝肾功能衰竭及诱发肝性脑病, 严重危及患者生命<sup>[3]</sup>。早期及时使用有效抗生素可改善患者预后。CD64 是近年来被认为的一种敏感的细菌感染标志物, 敏感性及特异性高, 其表达水平的高低与细菌感染严重程度有良好的相关性<sup>[4-5]</sup>。本研究采用前瞻性研究方法, 以中性粒细胞 CD64 作为 SBP 使用和停用抗生素的指标, 探讨其对 SBP 抗感染治疗的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取福建医科大学孟超肝胆医院肝病科 2014 年 9 月 1 日 -2015 年 12 月 31 日住院的乙肝肝硬化患者 134 例。其中, 男性 103 例, 女性 31 例; 年龄 29 ~ 72 岁, 平均 (47.28 ± 18.43) 岁。随机分为: CD64 组 (73 例) 和对照组 (61 例)。乙肝肝硬化患者诊断均符合 2000 年《病毒性肝炎的防治方案》中的诊断标准, SBP 诊断标准<sup>[6]</sup>: ①发热、腹痛及腹肌紧张或腹部压痛、反跳痛; ②腹水增加迅速, 一般利尿剂治疗无效; ③腹水白细胞计数 (WBC) > 500 × 10<sup>6</sup> 个/L, 或多形核白细胞计数 (PMN) > 250 × 10<sup>6</sup> 个/L; ④腹水细菌培养阳性; ⑤排除继发性腹膜炎。其中第③、④条必须具备 1 条。并排除其他系统感染、急性肾衰竭、循环功能衰竭、癌症发热、手术或外伤等。所有患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 标本收集

所有患者入院时检测血常规、C 反应蛋白、凝血功能、肝功能、肾功能、血培养等指标, 并计算 Child-Pugh 和 MELD 评分, 行腹腔穿刺术检查腹水常规、腹水生化及腹水培养致病菌等。

### 1.3 中性粒细胞 CD64 检测

所有患者在入院时抽取静脉血 3 ~ 5 ml, EDTA 管抗凝, 取 2 只试管, 分别加入 20 μl CD64 FITC 单克隆抗体和同型对照, 再加入全血 100 μl, 混匀后室温下避光孵育 20 min, 分别加入溶血素反应 10 min, 2 h 内上流式细胞仪检测。检测前对流式细胞仪 (美国 BD 公司) 进行光流路的质量调控和荧光补偿, 使仪器各项指标在质量控制允许值范围 (CV < 2.0)。根据溶血处理后中性粒细胞和淋巴细胞所在固定位置, 在前向散射光 (FS) 和侧向散射光 (SS) 散点图中

圈定中性粒细胞群, 计数 10 000 个细胞, 用 EXP 032ADC 软件分析其阳性百分率。每 3 天复查 1 次。

### 1.4 治疗方法

CD64 组入院后以中性粒细胞 CD64 检测值 50% 为临界值, 中性粒细胞 CD64 高于临界值时应用抗生素, 低于临界值停用抗生素, 连续使用 3 d 抗生素后 CD64 检测值无降低者改用其他抗生素<sup>[7]</sup>。对照组由主管医师依据患者临床表现、实验室检查及诊疗指南常规制定抗生素的应用方案。

### 1.5 观察指标及疗效判断

观察指标: 治疗结束后统计两组患者的抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用、Child-Pugh 评分、MELD 评分、临床有效率及病死率。疗效判断<sup>[8]</sup>: 有效: 患者局部症状和全身炎症均缓解, 复查腹水 WBC < 500 × 10<sup>6</sup> 个/L 及 PMN < 250 × 10<sup>6</sup> 个/L, 且腹水细菌培养为阴性。无效: 患者炎症未缓解或加重, 复查腹水 WBC > 500 × 10<sup>6</sup> 个/L 或 PMN > 250 × 10<sup>6</sup> 个/L, 且腹水细菌培养为阳性。

### 1.6 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件对收集的资料进行数据分析, 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 非正态分布的以中位数 (四分位数) 表示, 并采用 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料以率或百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基本资料和病原学结果比较

两组患者年龄、性别、合并症情况、Child-Pugh 评分、MELD 评分差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (见表 1)。血培养或腹水培养阳性共 33 例, 感染菌株依次为: 大肠埃希菌 17 例 (51.52%), 肺炎克雷伯菌 5 例 (15.15%), 阴沟肠杆菌 4 例 (12.12%), 嗜水气单胞菌 2 例 (6.06%), 葡萄球菌属 2 例 (6.06%)、链球菌属 1 例 (3.03%)、假白喉棒状杆菌 1 例 (3.03%) 和芽孢杆菌属 1 例 (3.03%)。两组患者病原菌分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 两组患者抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用的比较

CD64 组抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用及均低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者临床结果比较

两组患者治疗结束后 Child-Pugh 评分、MELD

评分、临床有效率及病死率比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )(见表 3)。CD64 组有 3 例死亡,对照组有 2 例患者死亡,5 例患者死亡前均未停用抗生素,且中性粒细胞 CD64 检测值无下降或进行性升高。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男性例 (%)	合并症 例 (%)				Child-Pugh / (分, $\bar{x} \pm s$ )	MELD / (分, $\bar{x} \pm s$ )
			糖尿病	高血压病	上消化道出血	肝肾综合征		
对照组 ( $n=61$ )	46.17 $\pm$ 12.45	48 (78.69)	6 (9.84)	7 (11.48)	4 (6.56)	4 (6.56)	10.94 $\pm$ 3.26	16.94 $\pm$ 9.02
CD64 组 ( $n=73$ )	47.24 $\pm$ 11.92	55 (75.34)	7 (9.59)	8 (10.96)	5 (6.85)	4 (5.48)	11.29 $\pm$ 3.75	17.63 $\pm$ 8.24
$\chi^2$ 值	1.723	0.209	0.002	0.009	0.005	0.069	3.262	4.416
$P$ 值	0.162	0.402	0.594	0.569	0.612	0.537	0.434	0.352

表 2 两组患者抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用的比较

组别	抗生素疗程 / d	抗生素费用 / 元	住院时间 / d	住院费用 / 元
对照组 ( $n=61$ )	11 (7, 20)	1 084 (728, 5 822)	20 (10, 35)	10 239 (5 325, 19 824)
CD64 组 ( $n=73$ )	8 (6, 14)	781 (458, 4 297)	15 (6, 29)	7 328 (4 951, 13 916)
$Z$ 值	-2.320	-1.940	-2.940	-2.650
$P$ 值	0.030	0.020	0.020	0.010

表 3 两组患者临床结果比较

组别	Child-Pugh / (分, $\bar{x} \pm s$ )	MELD / (分, $\bar{x} \pm s$ )	有效率 例 (%)	病死率 例 (%)
对照组 ( $n=61$ )	9.72 $\pm$ 3.12	15.71 $\pm$ 8.13	56 (91.80)	2 (3.28)
CD64 组 ( $n=73$ )	9.26 $\pm$ 3.24	16.16 $\pm$ 8.04	66 (90.41)	3 (4.11)
$\chi^2$ 值	0.140	0.050	0.320	0.280
$P$ 值	0.260	0.410	0.460	0.370

### 3 讨论

在肝硬化腹水患者中,SBP 是一种非常常见的细菌感染,其发病机制与门静脉高压时肠细菌移位、肠黏膜屏障功能减弱及机体免疫功能低下等多种因素有关。目前 SBP 的抗生素疗程没有明确的界定,而常用于判断细菌感染和抗生素效果的实验室检查普遍存在特异性低、敏感性差等问题,临床上多倾向于延长抗生素疗程,而这会使患者住院费用增加和住院时间延长,并且容易导致多重感染和细菌耐药。

CD64 即 FC  $\gamma$  RI,属免疫球蛋白超家族的成员,是 IgG 的 Fc 段受体。正常情况下 CD64 在外周血中性粒细胞表面表达水平低,在机体受到细菌感染时外周血中性粒细胞 CD64 表达水平增加。近年来,研究表明,中性粒细胞 CD64 在早期诊断细菌感染、排除手术热因素影响以及判断抗菌药物疗效方面有很好的应用前景。HOFFMAN 和 CID 等<sup>[9-10]</sup>研究发现中性粒细胞 CD64 在成人、儿童和婴儿感染中均有很高的诊断价值,其敏感性达到 86%,特异性达到 87%,对细菌感染的诊断价值优于 CRP 及 PCT 等其

他标志物。而且中性粒细胞 CD64 可以判断感染患者的预后<sup>[11]</sup>,相比于 CRP、PCT,CD64 因其诊断细菌感染有很高的特异性及敏感性,可作为一种监测感染状态的良好指标,并可用于监测抗菌药物的疗效<sup>[12-13]</sup>。ICARDI 等<sup>[14]</sup>研究发现 CD64 可以提高细菌感染患者的诊断率和治疗有效率,是有用且廉价的指标,可应用于临床,并节约医疗成本。提示 CD64 可能在临床治疗细菌感染时对指导抗生素应用具有巨大潜力。

目前采用中性粒细胞 CD64 指导 SBP 患者临床使用抗生素未见报道。本研究通过检测乙肝肝硬化并发 SBP 患者中性粒细胞 CD64,以其作为 SBP 使用和停用抗生素的指标,结果显示 CD64 组患者的抗生素疗程、抗生素费用、住院时间、住院费用均低于对照组,而两组在 Child-Pugh、MELD 评分及临床有效率方面比较差异均无统计学意义,虽 CD64 组有 3 例患者死亡,而对照组有 2 例患者死亡,但差异亦无统计学意义。提示中性粒细胞 CD64 作为乙肝肝硬化并发 SBP 患者抗生素应用的参考指标可减少抗生素的过度应用,并有较好的安全性。

综上所述,参考中性粒细胞 CD64 指导乙肝肝硬化并发 SBP 患者抗生素应用,可以缩短抗生素使用时间和患者住院天数,从而减轻患者和社会的经济负担。鉴于本研究为单中心、单盲试验,且样本量较小,因此有待于多中心大样本的临床研究进一步验证。

#### 参 考 文 献:

- [1] JALAN R, FERNANDEZ J, WIEST R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL special conference[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1310-1324.
- [2] SHALIMAR, ACHARYA S K. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Trop Gastroenterol*, 2013, 34(1): 7-13.
- [3] RIQQIO O, ANGELONI S. Ascitic fluid analysis for diagnosis and monitoring of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(31): 3845-3850.
- [4] JAMES D F. Established and novel biomarkers of sepsis[J]. *Biomark Med*, 2011, 5(2): 117-130.
- [5] LI S, HUANG X, CHEN Z, et al. Neutrophil CD64 expression as biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: a meta analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(1): 12-23.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 397-417.
- [7] PETRA R, DAVID S, TAATANA L Z, et al. Expression of CD64 on neutrophils(CD64 index):diagnostic accuracy of CD64 index to predict sepsis in critically ill patients is better than of procalcitonin C-reactive protein, research note[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 1(414): 65-78.
- [8] GIRLEANU I, TRIFAN A, COJOCARIU C, et al. Platelet indices in patients with de novo portal vein thrombosis and liver cirrhosis[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2013, 117 (3): 641-647.
- [9] HOFFMANN J J. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker[J]. *Biochem Med(Zagreb)*, 2011, 21(3): 282-290.
- [10] CID J, GARCÍA-PARDO G, AGUINACO R, et al. Neutrophil CD64:diagnostic accuracy and prognostic value in patients presenting to the emergency department[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(7): 845-852.
- [11] GERRITS J H, MCLAUGHLIN P M, NIENHUIS B N, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients[J].*Clin Chem Lab Med*, 2012, 54(4): 897-905.
- [12] ROGINA P, STUBLJAR D, LEJKO-ZUPANC T, et al. Expression of CD64 on neutrophils(CD64 index): diagnostic accuracy of CD64 index to predict sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(4): e89-91.
- [13] DIMOULA A, PRADIER O, KASSENGERA Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6): 820-829.
- [14] ICARDI M, ERICKSON Y, KILBORN S, et al. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(12): 3914-3919.

(张西倩 编辑)