

HNL、PCT、TRAIL 对血液病患者血流感染的诊断价值

刘瑞来¹, 商安全², 关明¹

(1. 复旦大学附属华山医院检验科, 上海 200040; 2. 同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065)

摘要: **目的** 探讨人中性粒细胞脂蛋白 (HNL)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 在诊断血液病患者血流感染中的价值。**方法** 选取血培养阳性的血液病患者 (血流感染组) 和血培养阴性的血液病患者 (非血流感染组) 各 120 例, 检测所有患者的 HNL、PCT、TRAIL 水平。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价各项指标诊断血流感染的效能。**结果** 血流感染组 HNL、PCT 水平显著高于非血流感染组 ($P < 0.000 1$), TRAIL 水平显著低于非血流感染组 ($P < 0.000 1$)。采用 Logistic 回归分析建立 HNL、PCT 和 TRAIL 的联合检测模型。ROC 曲线分析结果显示, HNL、PCT、TRAIL 及联合检测模型诊断血流感染的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.993、0.849、0.938、0.996, 最佳临界值分别为 60.15 ng/mL、0.85 ng/mL、104.57 pg/mL、0.34, 敏感性分别为 100%、61.7%、90.8%、100%, 特异性分别为 97.5%、91.7%、84.2%、98.4%。**结论** HNL、PCT、TRAIL 诊断血液病患者血流感染有较好的价值。

关键词: 人中性粒细胞脂蛋白; 降钙素原; 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 血流感染

Diagnostic roles of HNL, PCT and TRAIL in bloodstream infection of patients with hematological diseases
LIU Ruilai¹, SHANG Anquan², GUAN Ming¹. (1. Department of Clinical Laboratory, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic roles of human neutrophil lipocalin (HNL), procalcitonin (PCT) and tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in patients with hematological diseases. **Methods** A total of 120 blood culture-positive hematologic patients (blood stream infection group) and 120 blood culture-negative hematologic patients (non-blood stream infection group) were enrolled, and the levels of HNL, PCT and TRAIL were determined. The efficiency of each index in diagnosing blood stream infection was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of HNL and PCT were higher in bloodstream infection group than those in non-bloodstream infection group ($P < 0.000 1$), and the level of TRAIL was lower than that in non-bloodstream infection group ($P < 0.000 1$). Logistic regression analysis was used to list the combined determination models of HNL, PCT and TRAIL, and ROC curve analysis showed that the AUC of HNL, PCT, TRAIL and the combined determination models for blood stream infection were 0.993, 0.849, 0.938 and 0.996, respectively, and the optimal cut-off values were 60.15 ng/mL, 0.85 ng/mL, 104.57 pg/mL, 0.34, with the sensitivities of 100%, 61.7%, 90.8% and 100% and the specificities of 97.5%, 91.7%, 84.2% and 98.4%, respectively. **Conclusions** HNL, PCT and TRAIL play roles in the diagnosis of bloodstream infection in hematologic patients.

Key words: Human neutrophil lipocalin; Procalcitonin; Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Bloodstream infection

血液病患者常会因放疗、化疗、使用免疫抑制剂等因素引起严重的免疫功能受损, 导

致发生血流感染, 严重威胁患者生命^[1-2]。因此, 迅速识别血流感染患者的感染源至关重

作者简介: 刘瑞来, 男, 1964年生, 主管技师, 主要从事临床检验工作。

通信作者: 关明, 联系电话: 021-66894760。

要,有助于及早控制感染源并进行适当的抗感染治疗,改善患者预后。病原微生物检查是血流感染的确诊依据,但由于检测时间长等缺点限制了其在血流感染早期诊断中的应用^[3]。中性粒细胞载脂蛋白(human neutrophil lipocalin, HNL)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)对血流感染有较高的预测价值^[4],但用于血液病患者的报道较少。HNL最早是在人类嗜中性粒细胞中发现并纯化的,是较新的炎症指标,与炎症、信号转导、免疫反应及肿瘤的发生、发展等密切相关^[5],是一种储存在人类中性粒细胞次生颗粒中的蛋白质,由中性粒细胞激活并分泌^[6]。有研究结果显示,HNL区分细菌或病毒感染优于其他指标^[7]。PCT由甲状腺细胞产生,是一种无激素活性的降钙素前体,在健康人血液中通常低于0.1 ng/mL^[8]。当机体被细菌感染时,机体组织及多种类型的细胞分泌PCT进入血流循环,PCT水平与感染的严重程度及感染类型相关,是诊断细菌性感染的良好指标^[9-10]。TRAIL是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族成员之一,是继 FasL之后又一个被证实的新型凋亡分子^[11]。TRAIL对正常生理状态下的机体细胞没有毒性,而在病理状态下与相应的受体结合,参与人类机体的免疫调节,在炎症反应和调节细胞死亡中发挥重要作用^[12]。TRAIL具有选择性诱导癌细胞、转化细胞及病毒感染细胞凋亡的作用,对机体正常组织细胞无明显毒作用,但在细菌感染时表达水平较低^[13]。本研究拟评价HNL、PCT、TRAIL及联合检测诊断血液病患者血流感染的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取2019年1—12月复旦大学附属华山医院血培养阳性且同时检测HNL、PCT、TRAIL的血液病患者120例(血流感染组),其中男70例、女50例,年龄36~62岁。纳入标准:临床诊断为血液病,至少1次血培养阳性,同一患者1周内检测2次以上的统计第1次结果。另选取同期复旦大学附属华山医院血培养阴性且同时检

测HNL、PCT、TRAIL的血液病患者120例(非血流感染组),其中男64例、女56例,年龄39~62岁。2个组之间年龄和性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准,所有对象均知情同意。

1.2 方法

采集所有患者20 mL静脉血,分别进行需氧及厌氧菌培养。另采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集所有患者2 mL静脉血,用于检测HNL、PCT、TRAIL。

采用BACT/ALERT 3D全自动血液培养仪(法国生物梅里埃公司)进行病原微生物培养。采用酶联免疫吸附试验检测HNL、TRAIL,试剂盒分别购自长春博德生物公司[最低检测限为0.103 ng/mL,线性范围0.1~100 ng/mL,批间和批内变异系数(coefficient of variation, CV)分别为5.8%、6.3%,标准曲线 $r^2=0.976$]和北京Biorab公司(最低检测限 <1 pg/mL,线性范围15.6~1 000.0 pg/mL,批间和批内CV分别为1.57%、1.90%,标准曲线 $r^2=0.991$)。采用cobas e411全自动化学发光分析仪(瑞士罗氏公司)及配套试剂(电化学发光法)检测PCT。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。呈非正态分布的数据以中位数(M)[四分位数($P_{25} \sim P_{75}$)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Medcalc软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定各项指标诊断血流感染的效能,采用Logistic回归分析列出HNL、PCT、TRAIL的联合检测模型,采用 Z 检验比较各项指标的曲线下面积(area under curve, AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流感染组与非血流感染组HNL、PCT、TRAIL水平的比较

血流感染组HNL、PCT水平显著高于非血流感染组($P<0.000 1$), TRAIL水平显著低于非血流感染组($P<0.000 1$)。见表1。

表1 血流感染组与非血流感染组HNL、PCT、TRAIL水平的比较

组别	例数	HNL/ (ng/mL)	PCT/ (ng/mL)	TRAIL/ (pg/mL)
血流感染组	120	89.12 (74.91 ~ 117.68)	1.00 (0.59 ~ 1.65)	55.97 (20.74 ~ 96.42)
非血流感染组	120	32.26 (29.60 ~ 39.03)	0.40 (0.21 ~ 0.63)	126.51 (108.12 ~ 151.69)
Z值		-13.19	-9.35	-11.72
P值		0.000	0.000	0.000

2.2 HNL、PCT、TRAIL及三者联合检测模型诊断血液病患者血流感染的效能

以血培养[Y (阳性=1, 阴性=0)]为因变量, 以HNL (X_1)、PCT (X_2)、TRAIL (X_3)为自变量。采用Logistic回归分析建立HNL、PCT和TRAIL的联合检测模型为 $Y = -8.063 + 0.191X_1 + 0.807X_2 - 0.049X_3$ 。

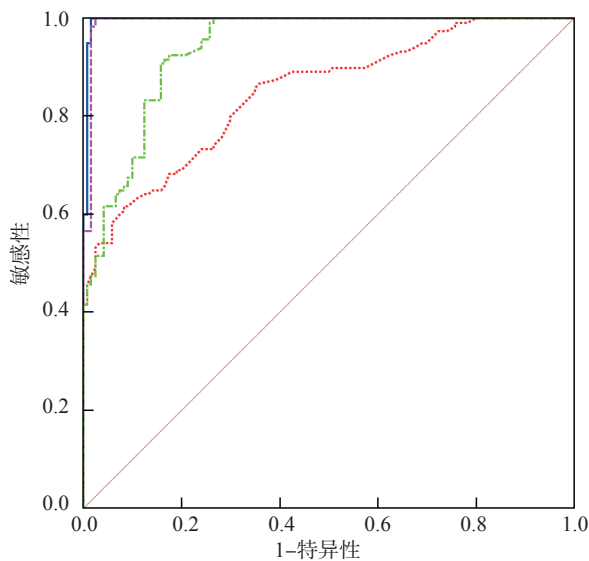
ROC曲线分析结果显示, HNL、PCT、TRAIL及联合检测模型诊断血液病患者血流感

染的AUC分别为0.993、0.849、0.938、0.996, 最佳临界值分别为60.15 ng/mL、0.85 ng/mL、104.57 pg/mL, 敏感性分别为100%、61.7%、90.8%、100%, 特异性分别为97.5%、91.7%、84.2%、98.4%。见表2、图1。

Z检验结果显示, 联合检测模型及HNL的AUC均高于PCT和TRAIL ($P < 0.01$), 而联合检测模型与HNL AUC差异无统计学意义 ($P > 0.05$), TRAIL的AUC高于PCT ($P < 0.05$)。

表2 HNL、PCT、TRAIL及三者联合检测模型诊断血流感染的ROC曲线参数

项目	AUC (95%可信区间)	最佳临界值	敏感性/%	特异性/%	阴性预测值/%	阳性预测值/%	约登指数
HNL	0.993 (0.972 ~ 0.999)	60.15 ng/mL	100.0	97.5	100.0	97.6	0.975
PCT	0.849 (0.797 ~ 0.892)	0.85 ng/mL	61.7	91.7	70.5	88.1	0.533
TRAIL	0.938 (0.899 ~ 0.965)	104.57 pg/mL	90.8	84.2	90.2	85.2	0.750
联合检测模型	0.996 (0.978 ~ 1.000)	0.34	100.0	98.3	100.0	98.4	0.983



注: — 联合检测模型; - - - HNL; ····· PCT; ····· TRAIL

图1 HNL、PCT、TRAIL及联合检测模型诊断血流感染的ROC曲线

3 讨论

血液病患者极易因各种病原体及毒素进入机体血液循环而引发自身粒细胞减少、免疫力降低等全身炎性反应, 导致时常发生感染、中毒症状^[2]。因此, 及时、准确掌握血液病患者血

流感染的监测指标变化非常重要。目前, 血培养仍是诊断血流感染的“金标准”, 但存在耗时、易污染等不足, 因此其在血流感染早期诊断中的应用价值受限^[14]。有研究结果显示, HNL、PCT、TRAIL对细菌感染的敏感性较高, 对感染早期的诊断有重要价值^[12]。

本研究结果显示, 血流感染组HNL、PCT水平显著高于非血流感染组 ($P < 0.05$), TRAIL水平显著低于非血流感染组 ($P < 0.05$), 与文献报道^[4]一致。ROC曲线分析结果显示, HNL、PCT、TRAIL及联合检测模型诊断血流感染的AUC分别为0.993、0.849、0.938、0.996。HNL诊断血液病患者血流感染的效能优于PCT和TRAIL。

HNL与炎症、信号转导及免疫功能等相关, 在健康人群血清中呈低表达, 其水平不易受其他因素影响而发生波动, 较为稳定, 当发生细菌感染时, 血HNL水平会显著升高^[15]。有研究结果显示, HNL在感染6~8 h即可升高, 峰值出现时间较PCT早18 h, 可用于细菌感染的早期诊断, 在应用抗菌药物控制感染48 h后, HNL

水平开始降低,因此也可用于抗感染疗效的监测^[16]。《降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识》^[17]指出,当PCT<0.05 ng/mL时,发生血流感染的可能性很小。然而,有研究结果显示,在急性白血病合并血流感染的患者中,约有20%的患者PCT<0.05 ng/mL,这可能与急性白血病患者白细胞数量较少,导致PCT介导的免疫活性细胞交互反应受到抑制有关^[18];也可能是因为病原体直接进入血流,导致PCT释放不及时,水平升高不明显。还有研究结果显示,免疫功能降低患者的PCT升高幅度会降低,因此当此类患者患脓毒症时PCT的诊断临界值应下调^[19]。这提示临床,对于免疫力降低的患者,即使PCT水平正常,也不应作为排除血流感染的标准,应结合血培养等更多检测结果进行综合考量。TRAIL除介导细胞凋亡外,其在机体免疫功能调节中的作用也备受关注。有研究结果显示,病毒感染可增加TRAIL在自然杀伤细胞和T细胞表面的表达,但细菌感染TRAIL水平未明显上升,且显著低于病毒感染者,其具体机制还有待于进一步研究^[20]。

综上所述,HNL、PCT、TRAIL诊断血液病患者血流感染有较好的价值,HNL的诊断价值优于其他指标。

参考文献

- MULTANI A, RUSTAGI A, EPSTEIN D J, et al. Eremothecium coryli bloodstream infection in a patient with acute myeloid leukemia: first case report of human infection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 95 (1): 77-79.
- 傅爱林, 刘成印, 沈刚, 等. 血液肿瘤患者血流感染病原菌分布特点及危险因素研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21 (1): 89-93.
- 张双霞, 印璞, 金玉芬, 等. 新型感染性标志物在血流感染中的应用及研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 (4): 706-710.
- ASHKENAZI-HOFFNUNG L, OVED K, NAVON R, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37 (7): 1361-1371.
- 高艺航. HNL、PCT、CRP在早期细菌感染诊断中的作用[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- VENGE P, ERIKSSON A K, HOLMGREN S, et al. HNL (human neutrophil lipocalin) and a multimarker approach to the distinction between bacterial and viral infections[J]. J Immunol Methods, 2019, 474: 1126-1131.
- XU S Y, PAUKSEN K, VENGE P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1995, 55 (2): 125-131.
- 赵燕凤, 张志群, 芦蕙, 等. PCT、白蛋白及IL-6水平检测在早产儿感染中的应用价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15 (1): 85-87.
- WANG X, SUN Y, SHAO X. Predictive value of procalcitonin for infection of patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2019, 18 (1): 722-728.
- 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.
- 郑鹏茜, 刘立根. 血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体检测的临床意义[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14 (5): 479-482.
- VAN DER DOES Y, ROOD P P M, RAMAKERS C, et al. Identifying patients with bacterial infections using a combination of C-reactive protein, procalcitonin, TRAIL, and IP-10 in the emergency department: a prospective observational cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 (12): 1297-1304.
- 林静瓔, 欧阳学农. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体研究进展[J]. 福建医药杂志, 2009, 31 (3): 88-90.
- 徐远久, 鲁小龙, 温晓峥. 降钙素原和超敏C-反应蛋白在早期血流感染患者中的临床诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46 (34): 4836-4838.
- 郭靓, 朱菁薇, 王占科, 等. HNL、PCT及CRP在急性细菌感染中的诊断价值研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (8): 1133-1135.
- 胡宏波, 詹前美, 刘和艳. HNL和PCT检测对儿童急性细菌性呼吸道感染的诊断价值[J]. 中国热带医学, 2010, 10 (2): 223-224.
- 陈云霞. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (9): 944-951.
- 顾闰夏, 魏辉, 王迎, 等. 降钙素原对合并细菌血流感染急性白血病患者感染转归的预测价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26 (3): 671-677.
- MIKUŁA T, CIANCIARA J, WIERCIŃSKA-DRAPAŁO A. Is there any influence of immune deficit on procalcitonin results?[J]. Hum Immunol, 2011, 72 (12): 1194-1197.
- 黎村艳, 张晓, 陆建国, 等. 血清肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体与C-反应蛋白对儿童急性病毒感染诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (20): 4724-4726.

(收稿日期: 2020-05-02)

(本文编辑: 龚晓霖)