

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.046

## 细菌性血流感染所致脓毒症患者中性粒细胞 CD64 指数 联合血清 APOM、HMGB1 对预后的评估价值\*

张 祎<sup>1</sup> 徐 倩<sup>2</sup> 仝晓宁<sup>1</sup> 张 晶<sup>1</sup> 王文静<sup>3Δ</sup>

(1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710061;

2 西北大学附属医院·西安市第三医院检验科 陕西 西安 710021;

3 西安交通大学第一附属医院外科重症医学科 陕西 西安 710061)

**摘要 目的:** 研究细菌性血流感染所致脓毒症患者中性粒细胞 CD64 指数联合血清载脂蛋白 M (APOM)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 对预后的评估价值。**方法:** 251 例细菌性血流感染所致脓毒症患者, 根据入院 28 d 是否出现了病死分为存活组和病死组。采用 Logistic 回归模型分析入院 28 d 病死的影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 CD64 指数、血清 APOM、HMGB1 与常规感染指标预测患者入院 28 d 病死的价值。**结果:** 与存活组比较, 病死组中性粒细胞 CD64 指数、HMGB1 显著升高, 血清 APOM 显著降低 ( $P < 0.05$ )。APACHE II 评分高、降钙素原高、中性粒细胞 CD64 指数高、C 反应蛋白高、HMGB1 高、APOM 低是细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死的危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, 降钙素原、C 反应蛋白、中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 联合预测细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死风险的曲线下面积 (AUC) 为 0.917, 大于单项指标预测。**结论:** 中性粒细胞 CD64 指数、HMGB1 升高及 APOM 降低与细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死风险相关, 且联合降钙素原、C 反应蛋白有较高的预测价值。

**关键词:** 中性粒细胞 CD64 指数; 载脂蛋白 M; 高迁移率族蛋白 B1; 细菌性血流感染; 脓毒症; 预后

**中图分类号:** R631.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)20-3967-04

## Evaluation Value of Prognosis of Neutrophil CD64 Index Combined with Serum APOM and HMGB1 in Patients with Sepsis Caused by Bacterial Bloodstream Infection\*

ZHANG Yi<sup>1</sup>, XU Qian<sup>2</sup>, TONG Xiao-ning<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, WANG Wen-jing<sup>2Δ</sup>

(1 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Northwest University·Xi'an No.3 Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710021,

China; 3 Department of Surgery and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,

Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the evaluation value of prognosis of neutrophil CD64 index combined with serum apolipoprotein M (APOM) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with sepsis caused by bacterial bloodstream infection. **Methods:** 251 patients with sepsis caused by bacterial bloodstream infection were divided into survival group and death group according to whether they experienced mortality after 28 days of admission. The influencing factors of 28 d mortality were analyzed by Logistic regression model, the value of CD64 index, serum APOM, HMGB1 and conventional infection indicators in predicting 28 d mortality in patients with sepsis caused by bacterial bloodstream infection were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with survival group, the neutrophil CD64 index and HMGB1 in death group were significantly increased, and the serum APOM was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). High APACHE II score, high procalcitonin, high neutrophil CD64 index, high C-reactive protein, high HMGB1, and low APOM were risk factors for 28 d mortality in patients with sepsis caused by bacterial bloodstream infection ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that, the area under the curve (AUC) of procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil CD64 index, APOM and HMGB1 in predicting the 28 d mortality risk of sepsis patients caused by bacterial bloodstream infection was 0.917, which was greater than that predicted by single index. **Conclusion:** The increase of neutrophil CD64 index, HMGB1 and the decrease of APOM are related to the risk of 28 d mortality in patients with sepsis caused by bacterial bloodstream infection, and combined with procalcitonin and C-reactive protein has a high predictive value.

**Key words:** Neutrophil CD64 index; Apolipoprotein M; High mobility group protein B1; Bacterial bloodstream infection; Sepsis; Prognosis

\* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划青年项目 (2023-JC-QN-0898)

作者简介: 张祎 (1987-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 临床微生物感染, E-mail: jiaodajyk@163.com

Δ 通讯作者: 王文静 (1987-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 外科危重症疾病, E-mail: wangwenjing@xjtu.edu.cn

(收稿日期: 2024-05-05 接受日期: 2024-05-26)

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3967-04

## 前言

早期有效预测患者的预后情况是提高细菌性血流感染所致脓毒症患者救治成功率的关键<sup>[1]</sup>。CD64 是免疫球蛋白(Ig)G 的 Fc 受体之一,生理状态下 CD64 低表达于中性粒细胞,当感染发生的时候,细菌脂多糖、 $\gamma$  干扰素、集落刺激因子等物质会刺激 CD64 大量表达<sup>[2]</sup>。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)属于晚期致炎因子,在哺乳动物细胞内广泛分布,在细菌性血流感染以及脓毒症炎症性反应的过程中扮演重要的角色<sup>[3]</sup>。载脂蛋白 M (APOM) 是一种在血液中主要与高密度脂蛋白结合的载脂蛋白,呈组织特异性表达且有着众多生物学功能,体内外多种因素可从转录或转录后水平对 APOM 的表达进行调控<sup>[4]</sup>。基于此,本研究对中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 对细菌性血流感染所致脓毒症预后评估价值展开分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

经我院医学伦理委员会批准,选取 2020 年 1 月~2023 年 11 月我院收治的 251 例细菌性血流感染所致脓毒症患者。纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)细菌性血流感染经血培养证实;(3)年龄 22~80 岁;(4)有完整的病历资料;(5)无传染病;(6)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并血液病、恶性肿瘤或免疫功能缺陷;(2)怀孕及哺乳期女性;(3)心、肝、肾等重要脏器功能不全;(4)伴有认知功能障碍;(5)真菌、病毒、支原体、衣原体感染,或多重感染者。

### 1.2 研究方法

(1)收集年龄、性别、合并糖尿病、体质指数、合并高血压、感染部位、合并慢阻肺、呼吸频率、合并冠心病、饮酒史、心

率、吸烟史、白细胞计数、慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等资料。(2)观察指标测定:在入院 48 h 内,采集患者空腹外周静脉血血液标本 5 mL,血液离心机离心 15 min (3500 r/min,半径 13.5 cm),将分离的血清取出后保存于冷藏环境中待检。采用酶联免疫吸附法测定 APOM、HMGB1 水平,采用梅里埃全自动荧光免疫分析仪 VIDAS 30 检测降钙素原水平,采用 ACL-3000Plus 流式细胞仪检测中性粒细胞 CD64 指数,采用迈瑞 CRP-M100 特定蛋白免疫分析仪检测 C 反应蛋白水平。采用 BC-6800 血液细胞分析仪检测白细胞计数。(3)预后分组:统计患者入院 28 d 内的存活情况,将病死患者纳入病死组,反之纳入存活组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,行  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 回归模型分析细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 及常规感染指标联合预测患者入院 28 d 病死的价值。 $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 比较两组临床资料、常规感染指标及中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 水平

251 例细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 时病死的有 72 例,死亡率为 28.69%。与存活组比较,病死组 APACHE II 评分、白细胞计数、降钙素原、中性粒细胞 CD64 指数、C 反应蛋白、HMGB1 显著升高,血清 APOM 显著降低( $P<0.05$ ),其他资料没有统计学差异( $P>0.05$ ),表 1。

表 1 比较存活组与病死组临床资料、常规感染指标及中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 水平

Table 1 Comparison of clinical data, routine infection indexes, neutrophil CD64 index, APOM and HMGB1 levels between survival group and death group

Indexs	Survival group(n=179)	Death group(n=72)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
Male [n(%)]	98(54.75)	45(62.50)	0.338	0.561
Drinking history [n(%)]	44(24.58)	23(31.94)	0.804	0.370
Smoking history [n(%)]	65(36.93)	29(40.28)	0.155	0.694
Combined with hypertension [n(%)]	56(31.28)	27(37.50)	0.080	0.777
Combined with diabetes [n(%)]	48(26.82)	21(29.17)	0.080	0.777
Combined with coronary heart disease [n(%)]	33(18.44)	17(23.61)	0.566	0.452
Combined with chronic obstructive Pulmonary disease [n(%)]	31(17.32)	15(20.83)	0.289	0.591
Infection site [n(%)]			0.910	0.824
Respiratory system	79(44.13)	35(48.61)		
Alimentary system	56(31.29)	23(31.95)		
Urinary system	21(11.73)	6(8.33)		
Else	23(12.85)	8(11.11)		

表 2 比较存活组与病死组临床资料、常规感染指标及中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 水平

Table 2 Comparison of clinical data, routine infection indexes, neutrophil CD64 index, APOM and HMGB1 levels between survival group and death group

Indexs	Survival group(n=179)	Death group(n=72)	$t/\chi^2$	P
Age( $\bar{x}\pm s$ , years)	62.30±5.69	63.89±7.63	1.807	0.072
Body mass index( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.16±2.56	22.83±2.29	1.931	0.055
Heart rate ( $\bar{x}\pm s$ , times/min)	90.31±13.42	92.08±10.74	0.998	0.319
Breathing rate ( $\bar{x}\pm s$ , times/min)	19.46±4.01	20.22±3.83	1.375	0.170
APACHE II score( $\bar{x}\pm s$ , points)	13.76±3.04	20.45±4.36	13.823	<0.001
Leucocyte count( $\bar{x}\pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L)	15.66±2.54	19.34±3.28	9.516	<0.001
Procalcitonin( $\bar{x}\pm s$ , μg/L)	16.83±3.15	20.24±2.91	7.925	<0.001
C-reactive protein ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	29.47±6.61	34.73±5.26	6.026	<0.001
Neutrophil CD64 index( $\bar{x}\pm s$ )	6.84±0.98	8.13±1.94	6.968	<0.001
HMGB1( $\bar{x}\pm s$ , ng/LL)	37.56±5.62	44.84±7.80	8.256	<0.001
APOM( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)	11.04±2.71	8.24±1.97	7.958	<0.001

## 2.2 细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死的多因素分析

以 28 d 病死(是=1;否=0)为因变量,以 APACHE II 评分、白细胞计数、降钙素原、中性粒细胞 CD64 指数、C 反应蛋白、HMGB1、APOM(均为实测值)为自变量,纳入 Logistic 回归模型中分析显示,APACHE II 评分高 [OR (95% CI)=2.325 (1.643~3.520), $P<0.001$ ]、降钙素原高 [OR (95% CI)=1.789 (1.095~2.292), $P=0.002$ ]、中性粒细胞 CD64 指数高 [OR (95% CI)=1.642 (1.071~2.075), $P=0.003$ ]、C 反应蛋白高 [OR (95% CI)=2.284 (1.508~3.399), $P<0.001$ ]、HMGB1 高 [OR (95% CI)=1.902 (1.247~2.661), $P=0.001$ ]、APOM 低 [OR (95% CI)=1.759 (1.130~2.174), $P=0.001$ ] 是细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死的危险因素( $P<0.05$ )。

## 2.3 中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 联合常规感染指标对患者入院 28 d 病死风险的预测价值

ROC 曲线显示,降钙素原、C 反应蛋白、中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 单独及联合预测患者入院 28 d 病死风险的曲线下面积 (AUC) 值分别为 0.714、0.743、0.805、0.799、0.821、0.917, 五项指标联合预测 28 d 病死风险的价值优于单项指标( $P<0.05$ ),图 1。

## 3 讨论

本研究观察入院 28d 的结果显示,251 例细菌性血流感染所致脓毒症患者中有 72 例病死,死亡率为 28.69%,这与李圆菲等<sup>[6]</sup>人报道的 28 d 死亡率基本接近。分析 CD64 指数与患者预后的关系发现,CD64 指数升高是患者入院 28 d 病死的危险因素,分析原因可能在于当细菌性血流感染引发脓毒症时,炎性细胞因子持续释放,中性粒细胞激活,CD64 大量表达,中性粒细胞 CD64 指数是反映炎症水平的敏感指标,CD64 指数越高则提示炎症程度越重,炎症反应介导的线粒体功能损害或异常会造成组织氧利用障碍,进而增大多器官功能障碍甚至死亡风险<sup>[7]</sup>。

HMGB1 是感染性疾病中的晚期炎症递质,在脓毒症中,

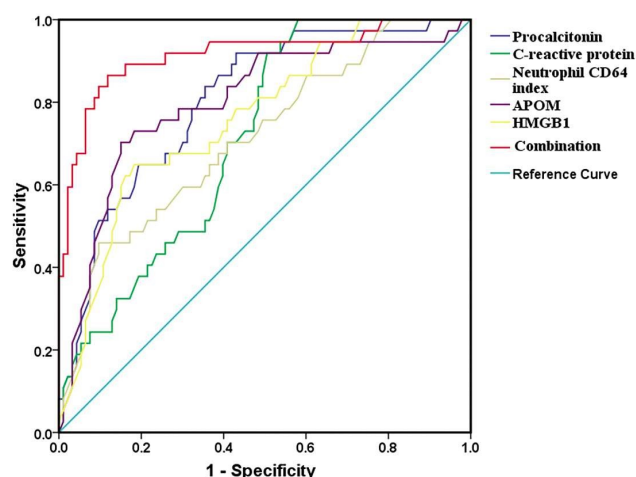


图 1 中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 联合降钙素原、C 反应蛋白预测患者入院 28 d 病死风险的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of neutrophil CD64 index, APOM, HMGB1 combined with procalcitonin and C-reactive protein predicting 28d mortality risk after admission

血清 HMGB1 与降钙素原含量呈正相关,随着病情加重 HMGB1 高表达愈加强烈,抑制 HMGB1 表达能提高脓毒症小鼠存活率<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,病死组患者血清 HMGB1 显著高于存活组。分析原因, HMGB1 可以介导巨噬细胞迁移到炎症部位,刺激促炎细胞因子迅速释放,放大炎症反应,导致血管功能受损、微循环障碍等,使死亡风险增加<sup>[9]</sup>。

APOM 作为 S1P 的生理性载体,它可通过载运 S1P 与其受体结合,进一步调控 S1P 相关通路,从而在细菌性血流感染中发挥作用<sup>[10]</sup>。本研究观察发现,病死组患者血清 APOM 显著低于存活组,低 APOM 是细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死的危险因素,分析原因可能为 APOM 与 S1P 有效结合后会形成 APOM-S1P 信号轴从而发挥内皮保护作用,血清 APOM 降低会减弱内皮保护功能,破坏血管完整性,增强血管渗透性,导致脓毒症病情加剧甚至死亡<sup>[11,12]</sup>。经 ROC 曲线分析证实,中性粒细胞 CD64 指数、APOM、HMGB1 联合降钙素

原、C 反应蛋白预测患者入院 28 d 病死风险的预测效能明显优于传统感染指标,提示联合检测这五项指标有望为早期判断细菌性血流感染所致脓毒症患者预后状况提供相对全面的依据,指导临床做出积极干预,以促进预后改善。

综上所述,中性粒细胞 CD64 指数、HMGB1 升高及 APOM 降低与细菌性血流感染所致脓毒症患者入院 28 d 病死风险相关,且联合降钙素原、C 反应蛋白有较高的预测价值。

#### 参考文献(References)

- [1] 刘阳桦,吴敏.细菌性血流感染所致脓毒症患者凝血-炎症生物标志物水平变化的临床意义[J].中国病原生物学杂志,2017,12(3):270-273.
- [2] Shang YX, Zheng Z, Wang M, et al. Diagnostic performance of Neutrophil CD64 index, procalcitonin, and C-reactive protein for early sepsis in hematological patients [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(7): 2127-2137.
- [3] 胡韶山,于启霞,李潘孝.脓毒症患者血 lncRNA PVT1,lncRNA TUG1,HMGB1 的表达及临床意义[J].中南医学科学杂志,2023,51(2):285-287.
- [4] 祝青.载脂蛋白及其受体对革兰阴性脓毒症的临床价值[D].湖南中医药大学,2021.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
- [6] 李圆菲,杨勇,邓湘辉,等.不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PGE2,S1P1 和 sTREM-1 的表达及预后评估价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(19):2320-2323.
- [7] 周杰,刘成产,杜盼盼,等.中性粒细胞 CD64 指数,CRP 和 PCT 联合检测评估老年脓毒症患者预后的临床价值[J].中国老年学杂志,2022,42(22):5555-5557.
- [8] Yin XY, Tang XH, Wang SX, et al. HMGB1 mediates synaptic loss and cognitive impairment in an animal model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 69.
- [9] 唐雯,巴音查汗·博然衣,张大权,等. HMGB1、lncRNA H19 与脓毒症患者预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(12):1251-1255.
- [10] 张灵玲,熊大迁,葛一漫,等.1-磷酸鞘氨醇受体 1、1-磷酸鞘氨醇受体 3 和载脂蛋白 M 在细菌性血流感染中的表达及其诊断效能[J].中华传染病杂志,2020,38(3):165-167.
- [11] 王敏,罗光华,张晓膺.载脂蛋白 M-1-磷酸鞘氨醇轴与炎症相关性疾病关系的研究进展[J].临床检验杂志,2016,34(8):614-617.
- [12] Kurano M, Tsuneyama K, Morimoto Y, et al. Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-Treated Mice from Death and Organ Injury[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(6): 1021-1035.

(上接第 3963 页)

- [2] 廖燕,黄国盛,陆岸锋.新生儿肺出血高危因素及治疗的研究进展[J].中国医学创新,2023,20(17):175-179.
- [3] Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 2(2): CD005254.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[J].人民卫生出版社,2011:6-8.
- [5] 王晴晴,韩彤妍,张华,等.超早产儿出生早期循环相关并发症的危险因素分析[J].中国生育健康杂志,2021,32(6):514-518.
- [6] 温迪.高频振荡通气应用于成人急性呼吸窘迫综合征患者的系统评价及疗效观察[D].苏州大学,2016.
- [7] 黄俐婷,谭葵欢,陈佩思.肺表面活性物质结合高频振荡通气治疗新生儿呼吸衰竭的效果及对患儿血清 Cys-c、CK-MB 水平的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2020,41(06):714-715.
- [8] 刘莹莹,江倩男,刘秀香.极低及超低出生体重儿肺出血的危险因素分析[J].国际儿科学杂志,2023,50(1):61-65.
- [9] 范文婷,廖伟.新生儿肺出血的相关危险因素分析及防控策略[J].遵义医科大学学报,2019,42(6):694-697.
- [10] 周小敏.新生儿窒息多器官损害特点及危险因素的临床研究[D].三峡大学,2021.
- [11] Lemyre B, Deguise MO, Benson P, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 7(7): CD003212.
- [12] 赵宏,霍晓慧.高频振荡通气在新生儿呼吸衰竭治疗中的应用[J].包头医学院学报,2016,32(3):69-70.
- [13] Roussenq KR, Lautenschlager AP, Dubón AP, et al. The performance of physiotherapeutic conducts in oncology patients interned in a pediatric intensive care unit: A systematic review [J]. Int J Health Sci (Qassim), 2022, 16(3): 44-53.