

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.004

可溶性清道夫受体在恶性肿瘤伴发热患者早期感染中的诊断价值*

冶 薇, 乔文斌, 黄艳春[△]

(新疆医科大学附属肿瘤医院检验科, 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 探讨血清可溶性清道夫受体(sCD163)在恶性肿瘤伴发热患者早期感染中的诊断价值。**方法** 收集该院 2014 年 1~12 月确诊的恶性肿瘤患者 102 例,所有患者治疗前均行血培养检测,根据血培养结果分为感染组 60 例和非感染组 42 例,分别采用 ELISA、电化学发光法及免疫透射比浊法检测所有患者血清中 sCD163、降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)水平,比较两组间血清中 sCD163、PCT、CRP 差异。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 sCD163 在诊断恶性肿瘤伴发热患者早期感染时的应用价值。**结果** 两组比较,血清中 sCD163、PCT、CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$);sCD163、PCT、CRP 在提示恶性肿瘤伴发热患者存在早期感染时的临界值分别为 110.80 ng/mL、0.45 ng/mL、15.60 mg/L;曲线下面积分别为 0.894、0.835、0.743,其中 sCD163 曲线下面积最大;三者对应的灵敏度分别为 88.9%、77.9%、88.0%;特异度分别为 77.0%、74.0%、50.0%。**结论** sCD163 在诊断恶性肿瘤伴发热患者早期感染时具有一定的临床价值,sCD163 相比 PCT、CRP 对于诊断有更好的检验效能。

[关键词] 清道夫受体, B 类; 癌; 早期感染; 诊断**[中图分类号]** R73**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)01-0011-03

The diagnostic value of soluble scavenger receptor for the patients of malignant tumor associated with fever in early infection*

Ye Wei, Qiao Wenbin, Huang Yanchun[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the diagnostic value of soluble scavenger receptor(sCD163) for the patients of malignant tumor associated with fever in early infection. **Methods** Collect 102 cases of patients confirmed with malignant tumor in this hospital since January to December 2014, all the patients were examined with blood culture. 102 patients were divided into two groups according to the results of blood culture; infection group (60 cases) and uninfected group (42 cases). ELISA, electrochemical luminescence and immune transmission turbidimetric methods were used to detect the levels of sCD163, PCT and CRP in serum, to compare the differences in the above indicators between two groups. The receiver-operating characteristic curve (ROC curve) was applied to evaluate the application value of sCD163 in diagnosing of malignant tumor associated with fever in early infection. **Results** The level of sCD163, PCT and CRP had statistically difference in two groups ($P < 0.05$); the critical values of sCD163, PCT and CRP were 110.80 ng/mL, 0.45 ng/mL, 15.60 mg/L respectively which can suggest the patients with malignant tumor complicated with fever in early infection. The area under the curve were 0.894, 0.835, 0.743 respectively, among that sCD163 area was the largest; The corresponding sensitivity were 88.9%, 77.9% and 88.0%; specificity were 77.0%, 74.0% and 50.0% respectively. **Conclusion** Compared with PCT, CRP, sCD163 has more value for diagnosing the patients of malignant tumor associated with fever in early infection.

[Key words] scavenger receptors, class B; carcinoma; early infection; diagnostic

发热是肿瘤患者很常见的临床症状之一,发热原因多种多样,对于肿瘤患者这类特殊人群,发热可能因肿瘤自身释放致热因子产生,特别是在有大肿块、进展期淋巴瘤或高肿瘤负荷的患者,亦可能因化学治疗后骨髓功能抑制了正常造血细胞生长,造成白细胞质和量的异常,中性粒细胞的趋化作用、吞噬功能减低及免疫功能异常,导致机体的免疫力下降,容易合并细菌、病毒、真菌等感染。加之强烈的联合化学治疗使中性粒细胞显著减少而极易并发感染,而这些粒细胞减少患者中,感染的临床表现常不典型,大多只有发热,不伴有其他症状,但它可以迅速导致脓毒症休克和死亡^[1]。因此,感染成为恶性肿

瘤最常见的并发症及致死原因。及早、正确的诊断和及时寻找关于感染的灵敏度高、特异性强的检测指标,对恶性肿瘤患者发热的鉴别诊断尤为重要。国内外多项研究显示^[2-4],检测血清可溶性清道夫受体(sCD163)水平有助于诊断和评估严重感染及脓毒症,并对患者预后判断有一定的参考价值。本文旨在研究恶性肿瘤伴发热患者血清中 sCD163 的水平,探讨其在发热待查相关疾病鉴别诊断中的价值,为早期判断病情的严重程度提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1~12 月本院恶性肿瘤伴发热

* 基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(XJC201392)。 作者简介:冶薇(1981-),主管技师,主要从事临床生物化学检验。 △

住院患者(发热 6 h 内)共 102 例为研究对象。其中,男 62 例,女 40 例。年龄 32~78 岁,平均(55.6±12.1)岁。在 102 例患者中,乳腺癌 20 例,卵巢癌 5 例,肝癌 8 例,肺癌 17 例,淋巴瘤 16 例,宫颈癌 15 例,胃癌 13 例,结肠癌 8 例。根据血培养阳性与阴性结果,分为感染组 60 例和非感染组 42 例。研究对象纳入标准:发热的肿瘤患者。发热定义为:腋下体温大于 38℃且持续 6 h 以上或是 1 次以上的腋下体温大于 38.5℃。符合以下任一条件,则不纳入研究:年龄小于 18 岁、入组 24 h 内死亡者、粒细胞缺乏($<0.5 \times 10^9/L$)、合并 HIV 感染、2 型糖尿病、病毒性肝炎、自身免疫性疾病、血培养结果怀疑存在污染以及不同意参加本研究者。

1.2 试剂与仪器 sCD163 试剂盒(上海船夫生物技术有限公司);全自动血培养仪(法国梅里埃 3D60);罗氏 Cobasc 502 全自动生化分析仪及配套的 C 反应蛋白(CRP)试剂盒(德国 Roche 公司);罗氏 Cebas E601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套血小板(PCT)试剂盒(德国 Roche 公司);Tecan sunrise 酶标仪(瑞士 TECAN 公司)。

1.3 方法 按照 sCD163 试剂盒说明书对留取的血清标本采用 ELISA 法进行检测,经酶标仪读数后,利用 CurveExpert 1.3 软件进行标准曲线的绘制,并计算各样本对应的 sCD163 水平。

1.4 统计学处理 利用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算曲线下面积。采用 Rockit 0.9 β 软件(the University of Chicago)对配对设计的 ROC 曲线下面积进行 *Z* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤伴发热患者中感染组与非感染组血清中 sCD163、PCT、CRP 水平比较 采用独立样本 *t* 检验,得到恶性肿瘤伴发热患者中感染组与非感染组间血清 sCD163、PCT、CRP 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清中 sCD163、PCT、CRP 水平表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD163(ng/mL)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
感染组	60	148.6±25.3	11.9±20.9	87.9±69.4
非感染组	42	104.1±23.5	0.47±0.56	34.6±47.6
<i>t</i>		6.460	2.187	3.004
<i>P</i>		<0.01	0.020	0.004

2.2 sCD163、PCT、CRP 对恶性肿瘤伴发热患者早期感染的诊断效能评价 ROC 曲线法分别计算出恶性肿瘤伴发热患者血清中 sCD163、PCT、CRP 曲线下面积及在诊断早期感染的判断临界值,见图 1。

2.2.1 sCD163、PCT、CRP 曲线下面积 采用 Rockit 0.9 β 软件比较各指标曲线下面积,结果显示差异有统计学意义($P < 0.01$),各个候选指标的曲线下面积比较 sCD163 > PCT > CRP, sCD163 的曲线下面积为 0.894,可以认为在恶性肿瘤伴发热患者早期感染诊断中有比较好的分辨效能,见表 2。

2.2.2 sCD163、PCT、CRP 在恶性肿瘤伴发热患者早期感染诊断的临界值 结果显示, sCD163 在临界值在 110.8 ng/mL 时,灵敏度 88.9%,特异度 77.0%,阳性预测值 84.1%,阴性预

测值 76.2%,见表 3。

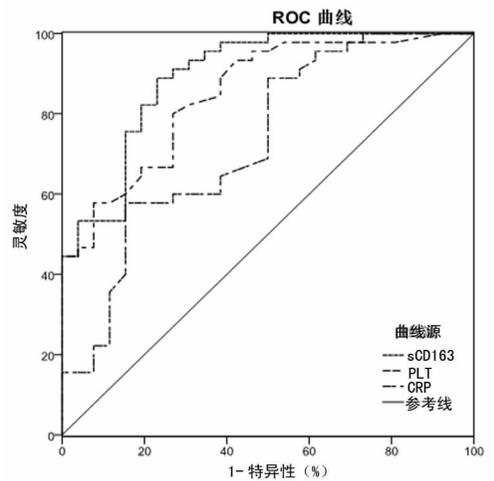


图 1 恶性肿瘤伴发热患者血清中 sCD163、PCT、CRP 的 ROC 曲线图

表 2 sCD163、PCT、CRP 曲线下面积

项目	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	95%CI
sCD163	0.893	0.039	<0.01	0.81~0.97
PCT	0.835	0.046	<0.01	0.74~0.93
CRP	0.743	0.063	0.002	0.61~0.87

表 3 恶性肿瘤伴发热患者血清中 sCD163、PCT、CRP 3 项检测最佳临界点和指标分析

项目	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
sCD163	110.80 ng/mL	88.9	77.0	84.1	76.2
PCT	0.45 ng/mL	77.9	74.0	81.0	70.4
CRP	15.60 mg/L	88.0	50.0	72.6	75.0

3 讨论

由于恶性肿瘤患者免疫功能低下,且病患在经历较大的肿瘤切除手术或使用强烈的含糖皮质激素的化学治疗方案后,患者极易合并感染,感染症状体征不典型或是缺如,不易察觉,严重威胁着患者的生命。目前临床上常根据血培养、PCT、CRP 作为诊断和鉴别感染类型的常规指标。血培养被作为感染的“金标准”,但由于血培养耗时长且阳性率低,因此常常导致临床上过度或错误使用抗菌药物^[5],对于感染早期的诊断意义不大。PCT 在革兰阴性细菌感染患者体内水平明显高于革兰阳性细菌感染患者^[6],就此限制了其对革兰阳性细菌感染监测的作用。CRP 在各种感染、肿瘤、心血管疾病、自身免疫性疾病时均会升高,对感染性疾病的诊断缺乏特异性^[7]。因此,选择一种便捷、有效检测感染的指标尤为重要。

血红蛋白清道夫受体(CD163)是一种迄今为止仅存在单核-巨噬细胞系统细胞膜上的跨膜分子^[8-9],是具有丰富半胱氨酸的清道夫受体家族(SRCR)成员,CD163 在体内有着细胞膜上和血液或组织液中两种形式,脓毒血症时细菌分泌的内毒素能诱导巨噬细胞细胞膜上的 CD163 脱落成为 sCD163 于血液中^[10]。2009 年 Fabrick 等^[11]在体外实验发现其具有固有免疫

的功能,可以直接识别整个细菌。sCD163 在血浆中具有类细胞因子的作用,在前炎症反应时就已经升高,它与 TNF- α 、IL-10 等细胞因子具有相关性,和多种疾病的炎症程度相关。Andrzej 等^[12]对 18 例重度烧伤脓毒症患者进行研究,结果表明 sCD163 可能是感染早期的敏感指标。本研究也显示,在恶性肿瘤伴发热患者感染早期感染组 sCD163 表达水平显著高于非感染组,这说明 sCD163 在感染早期会出现显著升高。因此,sCD163 作为一种新型的感染生物学指标,具有重要的临床应用价值。

本研究采用双抗体夹心 ELISA 方法检测受试人群发热 6 h 内血清中 sCD163 水平,结果显示恶性肿瘤伴发热患者中感染组与非感染组之间血清中 sCD163 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),感染组血清中 sCD163 水平明显高于非感染组。在应用 ROC 曲线分析方法评价 sCD163 与目前临床常用感染指标 PCT、CRP 的检验效能,结果显示 sCD163 曲线下面积明显大于 PCT 及 CRP;根据 ROC 曲线确定最佳临界值,以最佳临界值来评价早期诊断感染的真实性、可靠性,提示 sCD163 与 PCT、CRP 比较具有较高的早期诊断价值,符合文献报道^[13]。本研究显示 PCT 对于感染的早期诊断也有较高的价值,但其灵敏度和特异度要低于 sCD163。而 CRP 对于恶性肿瘤伴发热患者感染早期诊断价值有限。由此可见,sCD163 可作为 PCT 之后又一项区分细菌感染与非细菌感染的一项重要生物化学指标,在恶性肿瘤患者感染早期即可用以鉴别诊断,为临床医生及时作出判断(合理应用抗菌药物)提供有力支持,具有很高的临床应用价值。

本研究充分考虑了临床上部分疾病(冠心病、2 型糖尿病、病毒性肝炎)对于 sCD163 表达水平的影响,予以剔除,力求以感染因素为 sCD163 表达的惟一因素。研究的遗憾之处为本文只评价了感染早期(发热 6 h 内)sCD163 水平表达,而国内文献显示^[14-15],sCD163 对于评价脓毒症预后优于其他指标。由于肿瘤这种特殊病例收集资料较为困难,目前只能研究 sCD163 早期感染时的表达水平,希望今后有条件将研究继续进行下去。

综上所述,本研究显示 sCD163 可以作为恶性肿瘤伴发热患者早期感染的诊断指标,sCD163 检验效能要高于目前常用感染指标 PCT、CRP,其提示感染的最佳临界点为 110.8 ng/mL,对于恶性肿瘤伴发热待查病因的初筛上有重要意义,血清 sCD163 可以作为恶性肿瘤伴发热患者感染早期新的生物学标志物。

参考文献

[1] Laws HJ, Schneider DT, Janssen G. Trends in infections in children with malignant diseases In 2000: comparison of data of 1980/81[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 24(5): 343-354.

[2] Feng L, Zhou X, Su LX, et al. Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e38400.

[3] Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activationsyndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(3): 387-392.

[4] Bruce HD, Zarov PV. Human monocyte CD163 expression in • versely correlates with soluble CD163 plasma levels [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2005, 63B(1): 16-22.

[5] Barraud D, Gibot S. Triggering receptor expressed on myeloid cell 1[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(2): 265-279.

[6] Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, et al. Evaluation of proclitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection[J]. *Braz J Infect Dis*, 2010, 14(3): 252-255.

[7] Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis[J]. *Adv Neonatal Care*, 2003, 3(1): 3-13.

[8] Nielsen MJ, Moestrap SK. Receptor targeting of hemoglobin mediated by the haptoglobins; roles beyond heine scavenging[J]. *Blood*, 2009(114): 764-771.

[9] Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-trades and potential target for celldirected therapy[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(7/8): 1650-1660.

[10] Su LX, Feng L, Jiang ZX, et al. Diagnostic value of urine sCD163 levels for sepsis and relevant acute kidney injury: a prospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13(1): 123-128.

[11] Fabrick BO, Bmggen RV, Deng DM. 111e macrophage scavenger receptor CD163 functiOILS aS an innate immune sensor for bacte[J]. *Blood*, 2009, 113(3): 887-892.

[12] Andrzej P, Gerrit G, Rittupama D, et al. Soluble CD163; a novel bilomarker for the susc-eptibility to sepsis in severe hurn injuries[J]. *Indian J Plast Surg*, 2011, 44(1): 118-124.

[13] Gaini S, Pedersen SS, Koldkaer OG, et al. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobilitu group-box 1 protein, is related to prognosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151(3): 423-431.

[14] 邓文龙, 邵义明. 可溶性髓系细胞触发受体-1 和可溶性血红蛋白清道夫受体对脓毒症的诊断价值[J]. *广东医学*, 2012, 33(20): 57-61.

[15] 薛清彬, 陈楷正. 脓毒症患儿血液 sCD163 变化及其临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 11(42): 1522-1523.