

CD64 指数与降钙素原对耐多药肺结核病情转归的预测作用

张裕祥, 阿斯木姑丽·努尔麦麦提

新疆医科大学第六附属医院检验科, 新疆 乌鲁木齐 830002

摘要: **目的** 分析 CD64 指数、降钙素原对耐多药肺结核(MDR-PTB)病情转归的预测作用。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 7 月于接受标准化治疗的 80 例 MDR-PTB 患者的临床资料,依据其转归分为临床治愈组 50 例及失败组 30 例,对两组 CD64 指数、降钙素原进行测定及比较,并利用 Pearson 相关性分析法对 CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归的相关性进行分析。**结果** 临床治愈组 CD64 指数、降钙素原均低于失败组[2.05 ± 0.33 vs 6.78 ± 0.30 , (0.06 ± 0.01) $\mu\text{g/L}$ vs (0.64 ± 0.10) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$];失败组内初治患者 CD64 指数 4.24 ± 0.22 、降钙素原(0.31 ± 0.10) $\mu\text{g/L}$,复治患者 CD64 指数 9.32 ± 0.20 、降钙素原(0.97 ± 0.12) $\mu\text{g/L}$,二者相比较,初治患者均低于复治患者($P < 0.01$);Pearson 相关性分析结果提示,CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归呈负相关性($r = -0.89$ 、 -0.85 , $P < 0.05$)。**结论** CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归呈负相关性,数值越高,MDR-PTB 患者转归越差,通过对以上指标数值进行测定有助于对其预后作出科学预测。

关键词: 耐多药肺结核; CD64 指数; 降钙素原; 转归

中图分类号: R 446.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)09-1224-04

Predictive effect of CD64 index and procalcitonin on the outcome of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

ZHANG Yu-xiang, Asmuguli Nurmaili

Department of Laboratory, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Abstract: **Objective** To analyze the predictive effect of CD64 index (an integral membrane glycoprotein) and procalcitonin(PCT) on the outcome of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis(MDR-PTB). **Methods** The clinical data of 80 MDR-PTB patients who received standardized treatment from January 2016 to July 2017 were retrospectively analyzed. According to the outcome of patients, they were divided into clinical cure group ($n = 50$) and failure group ($n = 30$). CD64 index and PCT were measured and compared between two groups, and the associations of CD64 index and PCT with the prognosis of MDR-PTB were explored by Pearson correlation analysis. **Results** CD64 index (2.05 ± 0.33 vs 6.78 ± 0.30) and PCT [$(0.06 \pm 0.01) \mu\text{g/L}$ vs (0.64 ± 0.10) $\mu\text{g/L}$] in cure group were statistically lower than those in failure group (all $P < 0.01$). In failure group, CD64 index (4.24 ± 0.22 vs 9.32 ± 0.20) and PCT [$(0.31 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$ vs (0.97 ± 0.12) $\mu\text{g/L}$] in the newly treated patients were significantly lower than those in the retreated patients (all $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that CD64 index and PCT were negatively correlated with MDR-PTB outcome ($r = -0.89$, -0.85 , $P < 0.01$). **Conclusion** Indexes of CD64 and PCT are negatively correlated with the outcome of patients with MDR-PTB and are helpful to determine the prognosis of patients.

Key words: Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; CD64 index; Procalcitonin; Outcome

肺结核为感染结核分枝杆菌所致的传染性疾病,可发生于除牙齿、头发以外的任何部位,但尤以肺部最为常见^[1]。排菌者是最为重要的传染源,通过咳嗽、咳痰、打喷嚏将携带有结核杆菌的飞沫传播于空气之中,周围人群吸入后即会被感染但并非所有患者

均会起病,多数是在机体免疫功能下降时起病^[2]。耐多药肺结核(MDR-PTB)为异烟肼、利福平耐药的肺结核类型,严重耐多药者除了对以上药物耐药外还对任何氟喹诺酮类抗菌药物、三种二线抗结核注射药物(卷曲霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素等)中至少一

种耐药^[3]。MDR-PTB 的产生为不适当治疗所致,包括不合理用药、治疗管理不当、药物供应不足、药品质量不佳、不遵医嘱所致的间断用药等^[4]。一个被 MDR-PTB 感染的新发患者从一开始就属于耐药肺结核,使其家庭背负沉重的经济负担^[5]。MDR-PTB 并非不可治愈,在科学指导与规范用药下完全能够获得临床治愈,但是即便如此依然有部分患者疗效不佳^[6]。由于 MDR-PTB 的标准化治疗周期为 24 个月,其病情转归多根据治疗结束后的疗效予以判定,给早期预测工作带来了严峻的挑战,所以早期预测 MDR-PTB 患者病情转归成为当务之急。CD64 是一种跨膜糖蛋白,为免疫球蛋白 G 的 Fc 受体,目前在感染性疾病的早期预测及诊断中得到了广泛的使用,降钙素原为甲状腺 C 细胞分泌的一种蛋白质,当机体存在病原体(细菌、真菌)所致的炎症反应、脓毒症、多器官功能衰竭等情形时将会导致其数值快速上升。本研究分析 CD64 指数、降钙素原对 MDR-PTB 病情转归的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2016 年 1 月至 2017 年 7 月于新疆医科大学第六附属医院接受标准化治疗的 80 例 MDR-PTB 患者,依据其病情转归分为临床治愈组 50 例以及失败组 30 例。临床治愈组中男 37 例,女 13 例;年龄 28 ~ 48 (38.25 ± 1.25) 岁;病程 1.5 ~ 8 (5.10 ± 1.10) 年;病灶范围:1 肺野 ~ 2 肺野 15 例,3 肺野 ~ 4 肺野 22 例,5 肺野 ~ 6 肺野 13 例;合并空洞:有 35 例,无 15 例;空洞范围:1 肺野 ~ 2 肺野 21 例,3 肺野 ~ 4 肺野 10 例,5 肺野 ~ 6 肺野 4 例。失败组中男 22 例,女 8 例;年龄 27 ~ 47 (38.30 ± 1.30) 岁;病程 1.2 ~ 8.5 (5.14 ± 1.11) 年;患者类型:初治 20 例,复治 10 例;病灶范围:1 肺野 ~ 2 肺野 9 例,3 肺野 ~ 4 肺野 13 例,5 肺野 ~ 6 肺野 8 例;合并空洞:有 21 例,无 9 例;空洞范围:1 肺野 ~ 2 肺野 13 例,3 肺野 ~ 4 肺野 5 例,5 肺野 ~ 6 肺野 3 例。两组 MDR-PTB 患者一般资料间无统计学差异 ($P > 0.05$),满足分组比对要求。本研究通过医院伦理委员会审批,患者及家属均知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合《WHO 耐药结核病治疗指南(2016 更新版)》^[7]中 MDR-PTB 概念且体外药物敏感性试验证实对异烟肼及利福平均耐药者;(2)无标准化治疗禁忌者;(3)无免疫系统疾病或呼吸系统疾病病史者;(4)非妊娠状态者。

排除标准:(1)广泛性耐药肺结核者;(2)标准化治疗开始前 3 个月接受过其他免疫抑制剂或增强剂

治疗者;(3)临床资料存在缺失项者;(4)预期无法完成 12 个月规律治疗者。

1.3 标准化治疗 两组患者均接受为期 24 个月的标准化治疗,(1)阿米卡星(齐鲁制药,国药准字 H37020562)7.5 mg/kg,每天 2 次或卷曲霉素(南宁中科药业,国药准字 H20033534)每次 0.75 ~ 1 g,每天 1 次;(2)左氧氟沙星(扬子江药业集团,国药准字 H19990324)每次 0.4 g,每天 1 次或莫西沙星(南京优科生物医药,国药准字 H20130039)每次 0.4 g,每天 1 次;(3)环丝氨酸(韩国东亚 ST 株式会社,批准文号 H20140983)每次 0.5 ~ 1 g,每天 2 次;(4)丙硫异烟胺(上海信谊药厂,国药准字 H31020640)每次 250 mg,每天 2 ~ 3 次;(5)对氨基水杨酸(辽宁康博士制药,国药准字 H21023105)每次 10 ~ 20 mg/kg 顿服;(6)吡嗪酰胺(上海信谊药厂,国药准字 H31020800)每次 15 ~ 30 mg/kg 顿服或乙胺丁醇(上海信谊药厂,国药准字 H31021140)每次 15 mg/kg,每天 1 次顿服;连续 6 个月或者在痰菌转阴后至少 4 个月时间。之后 18 个月采用左氧氟沙星/莫西沙星 + 环丝氨酸 + 丙硫异烟胺 + 对氨基水杨酸 + 吡嗪酰胺/乙胺丁醇治疗,每天给药。住院治疗期间由医务人员监督 MDR-PTB 患者用药,出院后改由其家属监督用药,每个月回院复查,根据治疗效果动态调整用药剂量。

1.4 病情转归 所有 MDR-PTB 患者均完成全程规律治疗,连续 3 次细菌学检查(痰抗酸染色、痰结核菌培养)均为阴性,胸部 CT 平扫提示肺结核感染灶吸收面积在 50% 以上或完全吸收为临床治愈;连续 3 次细菌学检查均为阳性,胸部 CT 平扫提示肺结核感染灶吸收面积 < 50% 或进一步扩大或患者于治疗期间死亡为失败。

1.5 观察指标 观察两组患者治疗前 CD64 指数、降钙素原,其中 CD64 指数利用美国 BD 公司生产的 FACSCanto II 流式细胞仪测定,原厂配套试剂;降钙素原利用豪夫·迈罗氏生产的 Cobas e411 型全自动电化学发光免疫分析仪测定,原厂配套试剂。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归的相关性以 Pearson 相关性分析法检验,相关系数(r)绝对值 > 0.6 表示高度相关,0.4 ~ 0.6 表示相关,< 0.4 表示不相关,> 0 表示正相关性,< 0 表示负相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CD64 指数、降钙素原比较 临床治愈组

CD64 指数、降钙素原均低于失败组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 失败组内初治患者 20 例与复治患者 10 例的 CD64 指数、降钙素原比较 失败组内初治患者 CD64 指数、降钙素原均低于复治患者 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归的相关性 Pearson 相关性分析结果提示, CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归呈负相关性 ($r = -0.89$ 、 -0.85 , $P < 0.01$)。

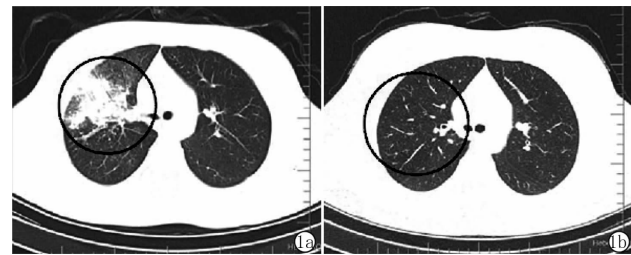
2.4 两组典型病例影像 两组 MDR-PTB 患者治疗前、治疗后 12 个月 CT 平扫结果分别见图 1、2。

表 1 两组 CD64 指数、降钙素原比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD64 指数	降钙素原 ($\mu\text{g/L}$)
临床治愈组	50	2.05 ± 0.33	0.06 ± 0.01
失败组	30	6.78 ± 0.30	0.64 ± 0.10
t 值		65.733	31.673
P 值		0.000	0.000

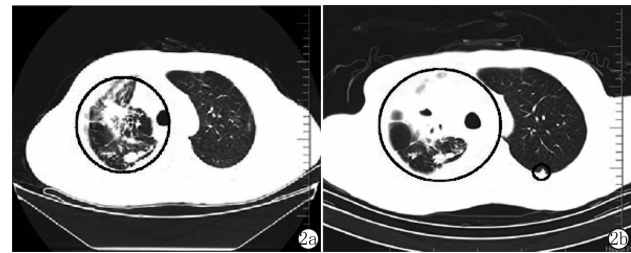
表 2 失败组内初治患者与复治患者 CD64 指数、降钙素原比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD64 指数	降钙素原 ($\mu\text{g/L}$)
初治	20	4.24 ± 0.22	0.31 ± 0.10
复治	10	9.32 ± 0.20	0.97 ± 0.12
t 值		63.401	14.985
P 值		0.000	0.000



注:1a:治疗前;1b:治疗 12 个月;圆圈处为结核感染病灶治疗 12 个月后病灶基本吸收。

图 1 临床治愈组影像



注:2a:治疗前;2b:治疗 12 个月;圆圈处为结核感染病灶治疗 12 个月后病灶未吸收且出现新发病灶。

图 2 失败组影像

3 讨论

肺结核是以往全球范围内严重危害人类身心健康及生命安全的慢性传染性疾病,经由呼吸道传

播^[2,8]。尽管随着肺结核宣教以及治疗工作的深入推进,肺结核发病率得到了有效控制,但近些年来受人口老龄化问题的愈演愈烈,流动人口和(或)外出务工人员增加、吸毒、滥用激素、营养不良、免疫功能低下等因素影响,该病症呈现出死灰复燃态势^[9]。由于肺结核患者需要接受长期而规范的治疗,在此过程中患者家庭承受了较为沉重的经济负担,使得部分患者屡屡发生中断治疗或药物使用不当情形,由此导致大量的 MDR-PTB 患者涌现^[10]。一般情况下 MDR-PTB 容易发生于以下人群:慢性排菌的肺结核患者;日常生活中具有与 MDR-PTB 患者密切接触史的涂片阳性患者;复治的涂片阳性患者;治疗 3 个月后痰涂片检查依然为阳性的初治涂片阳性患者^[11]。与普通肺结核患者相比,MDR-PTB 患者结核杆菌的传染时间更长且其自身属于常见的传染源,患者家属以及周边密切接触人群容易被感染而发病,加之 MDR-PTB 患者容易合并多种并发症,如肾功能损害、听力和(或)视力的损害、关节疼痛,使得该病症的治疗已经引起了全球医学界的高度重视^[12]。当前 MDR-PTB 的治疗率相对较低,全球治愈率仅为 50% 左右,我国治愈率略低于全球平均水平,约有 40% ~ 50% 的 MDR-PTB 患者即便接受了规范的治疗依然效果不佳^[13]。然而,以往临床判断 MDR-PTB 患者病情转归多通过足疗程(18 ~ 24 个月)治疗后的疗效进行判断,使其评估存在着较大的滞后性,尤其是 MDR-PTB 患者面临的死亡风险更高,所以早期预测其病情转归成为一个迫在眉睫的问题。

CD64 是一种跨膜糖蛋白,为免疫球蛋白 G 的 Fc 受体,广泛分布于机体的多种细胞之中,包括巨噬细胞、淋巴细胞以及单核细胞之中,在免疫球蛋白家族中扮演着重要的角色。在正常生理状态下能够刺激并激活巨噬细胞,吞噬侵入机体的病原体并降低抗体依赖性细胞所介导的细胞毒损伤,下调免疫复合物含量,目前在感染性疾病的早期预测及诊断中得到了广泛的使用。一般情况下 CD64 以低表达呈现,当病原体侵入机体后将会对中性粒细胞形成强烈的刺激,在与脂多糖相接触之后含量随之提高,同时多种因子含量的升高亦会上调 CD64 的表达水平,如炎症细胞因子、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子等,24 h 即可以达到峰值^[14]。由于 CD64 位于免疫球蛋白 G 的 Fc 段,能够被巨噬细胞、中性粒细胞特异性识别,使得该免疫球蛋白的活性大幅提高,从而发挥出调控机体免疫反应的作用,故其对病原体的敏感性相对较高,尤其是细菌感染时灵敏度最高。此外,CD64 数值的变化并不受到疾病活动性、种族等因素的干扰和

影响,具有较高的稳定性。

降钙素原为甲状腺 C 细胞分泌的一种蛋白质,当机体存在病原体(细菌、真菌)所致的炎症反应、脓毒症、多器官功能衰竭等情形时将会导致其数值快速上升,但是对于病毒感染以及寄生虫所致的感染时无升高或升高并不明显,所以以往临床中通过对降钙素原检测结果进行分析即可以为临床判定感染类型提供可靠的参考依据。除此之外降钙素原具有周期性变化特点,所以亦可作为临床疗效的评价指标。更为深入的研究指出,降钙素原位于人体染色体 11p15.4 处,一般情况下含量极低,并不容易被检出^[15-16]。细菌内毒素是细菌侵入机体后形成的有毒物质,该物质在炎性细胞因子、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子等作用下将会成倍升高。感染结核分枝杆菌后并不会产生内毒素以及外毒素,但却能够在组织细胞中大量繁殖,随着浓度的升高而诱发炎症反应,加之其菌体及代谢物质对机体形成的刺激诱发免疫损伤,最终诱发肺结核。由于其既能够产生炎症反应,又与免疫损伤存在着密切的关联性,而 CD64 指数、降钙素原则是二者的重要参照指标,所以在理论上可反映 MDR-PTB 患者的临床治疗效果,揭示其病情转归。

本研究证实,80 例 MDR-PTB 患者在接受标准化治疗 24 个月后获得临床治愈者 50 例,治愈率 62.50%,略高于国内外已有报道。之所以此次研究中临床治愈率较高,原因可能与 MDR-PTB 患者对标准化治疗所用药物的敏感程度更高有关。CD64 指数、降钙素原相比较,临床治愈组均低于失败组,表明 CD64 指数、降钙素原能够准确反映 MDR-PTB 患者标准化治疗取得的疗效。在失败组内 CD64 指数、降钙素原比较,初治患者均低于复治患者,可知 CD64 指数、降钙素原与不同类型的 MDR-PTB 患者病情转归存在着密切的关联性。Pearson 相关性分析结果提示,CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归呈负相关性,即 CD64 指数、降钙素原越高,MDR-PTB 患者临床疗效越差,反之则意味着临床疗效越高。之所以得出该论断,原因在于临床治愈的 MDR-PTB 患者病原学检测结果均呈阴性,意味着结核分枝杆菌浓度得到了有效控制,由此所致的炎症反应以及免疫损伤得以解除,而治疗失败的患者结核分枝杆菌浓度始终处于较高水平,MDR-PTB 患者容易合并多种并发症,甚者死亡,病情的恶化使得炎症反应以免疫损伤更为严重,故 CD64 指数、降钙素原数值更高。

综上所述,CD64 指数、降钙素原与 MDR-PTB 病情转归呈负相关性,数值越高,MDR-PTB 患者转归越

差,通过对以上指标数值进行测定有助于对其预后作出科学预测。

参考文献

- [1] 范瑾,饶华祥,武鹏,等. 中国 2012 - 2014 年肺结核病空间分布特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(7):926 - 930.
- [2] 韩志英,李静,顾凯侃,等. 上海市静安区 2010 - 2015 年肺结核传播状况及影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志,2018,39(10):1339 - 1345.
- [3] 周玉婷. 左氧氟沙星与卷曲霉素联合治疗耐多药肺结核的疗效研究[J]. 中国急救医学,2018,38(z1):298.
- [4] 任汝通. 多重耐药肺结核成功治愈与治疗用药相关性荟萃分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(2):230 - 231.
- [5] 刘宇红,高微微,李亮,等. 单耐药和多耐药复治菌阳肺结核个体化治疗效果探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(1):25 - 31.
- [6] 张蕾蕾,金华,冯菊英,等. 34 例未纳入全球基金耐多药结核病项目治疗的耐多药肺结核患者分析[J]. 中国全科医学,2017,20(17):2135 - 2138.
- [7] 顾瑾,唐神结. WHO 耐药结核病治疗指南(2016 更新版)要点解读[J]. 结核病与肺部健康杂志,2016,5(4):340 - 343.
- [8] 张娟娟,胡方祥,王云霞,等. 深圳市宝安区 2008—2015 年结核病流行特征[J]. 中国热带医学,2018,18(2):128 - 130,146.
- [9] 王姬,郑雁,冯马龙. 青壮年肺结核发病危险因素分析研究[J]. 浙江临床医学,2017,19(9):1601 - 1603.
- [10] 刘艳,徐彩红,王振宇,等. 我国结核病定点医院肺结核患者家庭经济负担现状调查[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(5):559 - 564.
- [11] 苏伟,李仁忠,阮云洲,等. 208 例耐多药肺结核患者治疗转归及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志,2018,40(6):593 - 598.
- [12] Basile JI, Kviatcovsky D, Romero MM, et al. Mycobacterium tuberculosis multi-drug-resistant strain M induces IL-17⁺ IFN γ -CD4⁺ T cell expansion through an IL-23 and TGF- β -dependent mechanism in patients with MDR-TB tuberculosis[J]. Clin Exp Immunol,2017,187(1):160 - 173.
- [13] Amaral L, Viveiros M. Thioridazine: a non-antibiotic drug highly effective, in combination with first line anti-tuberculosis drugs, against any form of antibiotic resistance of Mycobacterium tuberculosis due to its multi-mechanisms of action[J]. J Antibiot,2017,6(1):3.
- [14] 王雷雷,王勇,何聪,等. CD64 指数、降钙素原对肺结核合并肺部细菌感染抗生素治疗效果评估价值[J]. 河北医科大学学报,2016,37(7):768 - 771.
- [15] 杨华峰,付红继. CD64 指数、降钙素原对肺结核合并肺部细菌感染抗生素治疗效果评估价值[J]. 中国现代医生,2018,56(11):85 - 87.
- [16] 王珏. CD64 指数、降钙素原在肺结核及肺结核合并肺部细菌感染中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(5):629 - 631.

收稿日期:2019 - 11 - 20 编辑:王娜娜