

网织血小板检测在急性白血病继发感染患者中的临床意义

宋明月, 刘沁华, 谢蓓蓓, 夏瑞祥

摘要 目的 探讨网织血小板检测在急性白血病(AL)患者继发感染时的诊断价值。方法 选取189例疑似感染的AL患者,分别测定并记录其外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(N)百分比、血小板计数(PLT)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、网织血小板(RP)百分比、腋下温度(T)。应用受试者工作曲线(ROC)进行诊断价值比较。采用Kaplan-Meier生存曲线分析RP百分比与重症感染相关的死亡率之间的关系。结果 RP百分比在诊断AL继发感染及重症感染时ROC曲线下面积明显高于其他传统炎症指标;RP百分比与CRP或PCT联合诊断感染时其灵敏度和特异度显著提高;RP百分比<9.76%的重症感染组患者40d累计生存率明显高于RP百分比≥9.76%的重症感染组患者($P<0.05$)。结论 相较于传统炎症指标,RP百分比在诊断AL患者继发感染及重症感染时诊断价值最高,与CRP和(或)PCT联合检测有助于提高AL患者继发感染的早期诊断率。RP百分比可作为预测死亡风险的一项指标。

关键词 网织血小板;急性白血病;感染

中图分类号 R 446.11+1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-1045-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.023

2017-01-13 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1308085MH157)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院血液科,合肥 230022

作者简介:宋明月,女,硕士研究生;

夏瑞祥,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:

xrx_2041@163.com

感染尤其是重症感染一直以来都是急性白血病(acute leukemia, AL)患者住院期间主要死亡原因之一,由于早期临床表现缺乏特异性,炎症指标检测的局限性往往延误重症感染的早期诊断,提高了患者的死亡率。网织血小板(reticulated platelet, RP)是血小板生成过程中的幼稚阶段,胞质内含有少量的mRNA和粗面内质网,保留了合成少量蛋白质的能力^[1]。随着RP检测方法的改进,研究^[2]显示RP百分比不仅可以提高感染的早期诊断率,还可以区分重症及非重症感染。该实验首次评估RP百分比诊断AL继发感染的诊断价值及RP百分比与多个炎症指标联合检测感染时的诊断价值,同时分析了RP百分比与感染相关的死亡率之间的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2015年12月~2016年9月份安徽医科大学第一附属医院血液科住院的189例体温>37.3℃或<36℃疑似感染的AL患者,根据世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准,所有AL患者处于化疗后不同程度的骨髓抑制期。同时选取年龄和性别比例相当的60例健康体检者作为对照组。189例疑似感染的患者中男100例,女89例,年龄18~78(54.47±15.60)岁,依据法英美分型,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)患者99例,急性髓系白血病(a-

patients with type 2 diabetes were enrolled for this research. Erectile function was assessed by a short version of the international index of erectile function-5 (IIEF-5). According to the scores of IIEF-5, they were divided into observation group (86 type 2 diabetic male patients with ED) and control group (74 type 2 diabetic male patients without ED). The clinical data were compared between these two groups, and the potential factors for ED were assessed by binary Logistic regression analysis. **Results** Hypertension, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and coronary heart disease were more prevalent in observation group than control group ($P<0.05$). The systolic pressure, carotid internal artery intima media thickness (IMT) and urinary albumin to creatinine ratio (A/C) in observation group were significantly higher than those in control group. In the binary Logistic regression model, IMT and urinary A/C ratio were associated with ED in type 2 diabetic male patients. **Conclusion** Type 2 diabetic patients with ED are more likely to have cardiovascular disease. Early detection and management of ED may improve quality of life and help to identify diabetic patients with high risk of cardiovascular disease.

Key words type 2 diabetes mellitus; cardiovascular risk; erectile dysfunction; multivariate analysis

cute myelogenous leukemia ,AML) 患者 90 例。189 例患者依据其病原学培养和影像学检测结果分为感染组 ($n = 121$) 和非感染组 ($n = 68$)。根据美国胸科医师协会和危重病医学会 (ACCP/SCCM) 共识会议诊断标准^[3] ,感染组 121 例患者中诊断为非重症感染组 68 例 ,重症感染组 53 例 (重症脓毒症 40 例 ,感染性休克 13 例)。68 例非感染组患者未找到明确的感染病灶 ,诊断符合全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome ,SIRS) 诊断标准^[4] ;非重症感染指符合 SIRS 诊断标准 ,同时找到明确的感染病灶或病原菌 ,但尚未出现器官功能障碍 ;重症感染组中的严重脓毒症指合并出现一个或多个器官功能障碍的患者 ,感染性休克指其它原因不可解释的 ,经充分补液后仍无法纠正的持续性低血压 ,同时伴有组织器官灌注不足表现 (如少尿、无尿、乳酸中毒等) 的患者。样本具体分组见表 1。

1.2 方法 于清晨空腹采集 189 例疑似感染的患者及 60 例健康体检者外周静脉血 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中颠倒混匀后与 1 h 之内送检 ,采用 Sysmes XN-9000 全自动血细胞分析仪及原厂配套试剂检测并记录其外周血白细胞计数 (white blood cell count ,WBC)、中性粒细胞 (neutrophil ,N) 百分比、血小板计数 (platelet count ,PLT)、RP 百分比 ,炎症指标 C 反应蛋白 (C-reactive protein ,CRP)、降钙素原 (procalcitonin ,PCT) 由实验室统一检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料符合正态分布的使用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,不符合正态分布的以中位数 (四分位数间距) [$M(Q)$] 表示。组间均数符合正态分布的采用 t 检验 ,不符合正态分布的使用秩和检验。采用应用受试者工作曲线 (receiver operating characteristics curve ,ROC) 下面积评价各炎症指标诊断感染的临床价值 ,应用 Youden 指数 (灵敏度+特异度-1) 找出曲线上的临界点。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线 ,采用 log-rank 检测法比较 RP 百分比 < 9.76% 和 RP 百分比 > 9.76% 的两组患者生存率之间的差异 ,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组与非感染组及对照组各炎症指标比较 如表 1 可见感染组 CRP、PCT、T、RP 百分比与非感染组比较 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ;感染组 WBC、N 百分比、PCT、PLT、RP 百分比与对照组比较 ,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

2.2 重症感染组与非重症感染组各炎症指标比较 表 1 可见重症感染组 CRP、PCT、RP 百分比与非重症感染组比较 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 各炎症指标诊断感染及重症感染时 ROC 曲线 表 2、3 可见 ,CRP、PCT、RP 百分比诊断感染时的 ROC 曲线下面积 (areas under roc curve ,AUC) 分别为 0.745、0.717、0.890 ;CRP、PCT、RP 百分比诊断重症感染时 AUC 分别为 0.656、0.827、0.871 ,相比于其他传统炎症指标 ,RP 百分比诊断感染及重症感染时 ROC 曲线下面积最大。

2.4 RP 百分比诊断感染及重症感染的最佳临界点 选取图 1 ROC 曲线上尽量靠近左上方的点 ,根据各切点的灵敏度和特异度 ,计算 Youden 指数最大的切点 RP 百分比为 6.35% ,其对应的灵敏度为 81.81% ,特异度为 80.88% ,确定 RP 百分比 = 6.35% 为图 1 的最佳临界点。故当 RP 百分比 $\geq 6.35\%$ 时 ,可考虑存在感染。同样的方法得出图 2 RP 百分比最佳临界点为 9.76% ,当 RP 百分比 $\geq 9.76\%$ 时 ,可考虑存在重症感染。

2.5 RP 百分比与炎症指标联合检测时的价值 表 2 可见 RP 百分比与 PCT 联合 (RP 百分比 $\geq 6.35\%$,PCT ≥ 0.86 ng/ml) 诊断感染时其灵敏度高达 90.91% ,特异度达 94.11% ;RP 百分比与 CRP 联合 (RP 百分比 $\geq 6.35\%$,CRP ≥ 45.33 $\mu\text{g/L}$) 诊断感染时灵敏度可达 91.74% ,特异度达 88.24%。

2.6 重症感染组生存曲线 依据图 2 曲线上的临界点 (RP 百分比 = 9.76%) ,将重症感染组分为两组 ,分别统计两组患者 40 d 之内死亡患者的数量 ,具体分组情况见表 4。根据统计结果绘制 Kaplan-Meier 生存曲线 ,图 3 可见依据 RP% 分组的重症感染患者 ,两组累计生存率明显不同 ,RP 百分比 < 9.76% 组患者 40 d 累计生存率明显高于 RP 百分比 $\geq 9.76\%$ 组患者 ,差异有统计学意义 ($P = 0.030$)。

3 讨论

AL 是造血干细胞恶性克隆性疾病 ,发病时骨髓中异常原始细胞及幼稚细胞大量增殖 ,抑制了骨髓的正常造血 ,常合并多系造血功能障碍 ,表现为贫血、出血、感染、浸润。而出血和感染为 AL 患者主要死亡原因 ,尤其是感染。因 AL 患者粒细胞极度缺乏 ,极易继发重症感染 ,而重症感染又可加速血小板的消耗 ,加重出血风险 ,大大提高了患者的死亡率。国内多篇关于 AL 患者院内感染调查^[5-7] 表明 ,AL 患者院内感染率可高达 28.83% ~ 32.50% ,

表 1 实验分组及炎症指标比较

| 变量 | 对照组 (n=60) | 非感染组 (n=68) | 非重症感染组 (n=68) | 重症感染组 (n=53) | 全部感染组 (n=121) | U/t 值 | | | P 值 | | |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|
| | | | | | | U1/t1 | U2/t2 | U3/t3 | P1 | P2 | P3 |
| 性别(男/女 n) | 32/28 | 37/31 | 35/33 | 28/25 | 63/58 | | | | | | |
| 年龄(岁 $\bar{x} \pm s$) | 53.45±16.39 | 51.88±13.11 | 56.51±17.37 | 55.15±15.94 | 55.91±16.70 | 0.941 | 0.835 | -0.444 | 0.348 | 0.068 | 0.658 |
| 原发病诊断(n) | | | | | | | | | | | |
| AML | 0 | 32 | 31 | 27 | 58 | | | | | | |
| ALL | 0 | 36 | 37 | 26 | 63 | | | | | | |
| 感染部位(n) | | | | | | | | | | | |
| 肺部 | 0 | 0 | 58 | 33 | 91 | | | | | | |
| 血流 | 0 | 0 | 3 | 7 | 10 | | | | | | |
| 消化系统 | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 | | | | | | |
| 泌尿生殖系统 | 0 | 0 | 2 | 4 | 6 | | | | | | |
| 其他 | 0 | 0 | 4 | 5 | 9 | | | | | | |
| 实验指标[M(Q)] | | | | | | | | | | | |
| WBC($\times 10^9/L$) | 6.24 (5.39~6.94) | 1.36 (0.72~2.96) | 1.54 (0.77~3.26) | 1.69 (0.67~3.27) | 1.63 (0.76~3.26) | 222.50 | 3 734.00 | 1 732.50 | <0.001* | 0.292* | 0.717* |
| N(%) | 59.55 (48.45~66.73) | 39.64 (7.90~66.03) | 48.82 (9.66~64.70) | 37.74 (16.12~66.80) | 44.64 (11.17~66.21) | 2 537.50 | 3 885.00 | 1 799.50 | 0.001* | 0.526* | 0.990* |
| PLT($\times 10^9/L$) | 242 (208~279) | 15 (8~34) | 20 (9~41) | 20 (1~141) | 20 (10~41) | 30.50 | 3 661.50 | 1 754.00 | <0.001* | 0.210* | 0.802* |
| CRP($\mu g/L$) | - | 32.38 (14.99~50.55) | 48.8 (28.32~109.54) | 79.2 (44.50~144.16) | 69.16 (36.00~115.15) | - | 2 098.50 | 1 239.50 | - | <0.001* | <0.05* |
| PCT(ng/ml) | - | 0.5 (0.14~0.84) | 0.66 (0.27~1.25) | 2.51 (1.23~5.76) | 1.21 (0.53~2.51) | - | 2 326.50 | 624.50 | - | <0.001* | <0.001* |
| T($^{\circ}C$) | - | 38.4 (38.0~38.7) | 38.6 (38.3~39.0) | 38.5 (37.9~39.0) | 38.6 (38.2~39.0) | - | 3 386.50 | 1 551.50 | - | <0.05* | 0.189* |
| RP 百分比 | 2.8 (2.33~3.88) | 4.7 (3.73~6.10) | 7.4 (6.25~8.70) | 12.3 (9.31~14.5) | 8.7 (6.75~11.55) | 105.50 | 907.00 | 464.00 | <0.001* | <0.001* | <0.001* |

U1、t1、P1:全部感染组和对照组比较;U2、t2、P2:全部感染组和非感染组比较;U3、t3、P3:重症感染组和非重症感染组比较;*为使用秩和检验所得 P 值

表 2 各炎症指标诊断感染的 AUC 值及诊断价值

| 炎症指标 | AUC | 95%置信区间 | 临界值 | 灵敏度 | 特异度 | Youden 指数 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|------------|-------|-------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------|----------------|---------------|
| CRP | 0.745 | 0.671~0.819 | 45.33 $\mu g/L$ | 63.64%(77/121) | 75.00%(51/68) | 0.386 | 81.91%(77/94) | 54.26%(51/94) |
| PCT | 0.717 | 0.644~0.790 | 0.86 ng/ml | 61.98%(75/121) | 77.94%(53/68) | 0.399 | 83.33%(75/90) | 53.54%(53/99) |
| RP% | 0.89 | 0.844~0.936 | 6.35% | 81.81%(99/121) | 80.88%(55/68) | 0.627 | 88.39%(99/112) | 71.43%(55/77) |
| CRP、PCT 联合 | - | - | - | 80.17%(97/121) | 85.29%(58/68) | - | - | - |
| CRP、RP%联合 | - | - | - | 91.74%(111/121) | 88.24%(60/68) | - | - | - |
| PCT、RP%联合 | - | - | - | 90.91%(110/121) | 94.11%(64/68) | - | - | - |

表 3 各炎症指标诊断重症感染 AUC 值及诊断价值

| 炎症指标 | AUC | 95%置信区间 | 临界值 | 灵敏度 | 特异度 | Youden 指数 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|------|-------|-------------|-----------------|---------------|---------------|-----------|---------------|---------------|
| CRP | 0.656 | 0.559~0.938 | 68.88 $\mu g/L$ | 66.04%(35/53) | 61.76%(42/68) | 0.278 | 57.38%(35/61) | 70.00%(42/60) |
| PCT | 0.827 | 0.750~0.904 | 1.33 ng/ml | 73.58%(39/53) | 80.88%(55/68) | 0.545 | 75.00%(39/52) | 79.71%(55/69) |
| RP% | 0.871 | 0.805~0.938 | 9.76% | 75.47%(40/53) | 88.24%(60/68) | 0.637 | 83.33%(40/48) | 82.19%(60/73) |

表 4 重症感染组根据 RP 百分比值分组情况

| 变量 | 重症感染 (n=53) | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------------|-------|
| | RP 百分比<9.76 (n=13) | RP 百分比 ≥ 9.76 (n=40) | |
| 40 d 内死亡患者人数(n) | 18 | 1 | 17 |
| 死亡原因(n) | | | |
| 感染 | 16 | 1 | 15 |
| 其他 | 2 | 0 | 2 |
| 40 d 累计生存率(%) | 69.81 | 92.30 | 87.50 |

老年粒缺患者感染率更高。因此提高感染的早期诊断率,预测感染相关的死亡风险至关重要。AL 患者继发感染的早期诊断主要依据其临床表现、炎症指标检测及病原微生物培养。因其免疫力低下,早期临床表现不明显,往往延误重症感染的早期诊断和治疗。目前感染常用的检测指标 WBC、N 百分比、PCT、CRP 等,因特异性较差,且个别指标检测费用

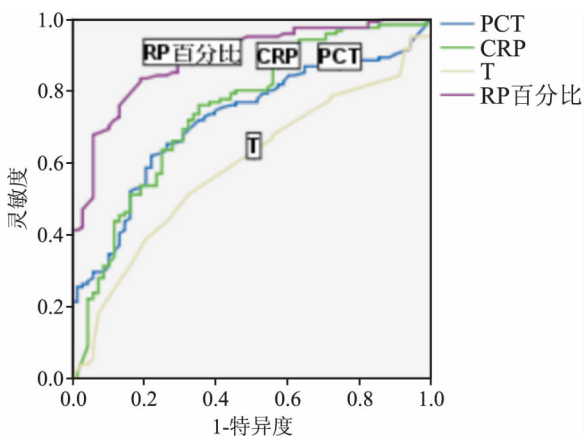


图1 各炎症指标诊断感染时的 ROC 曲线

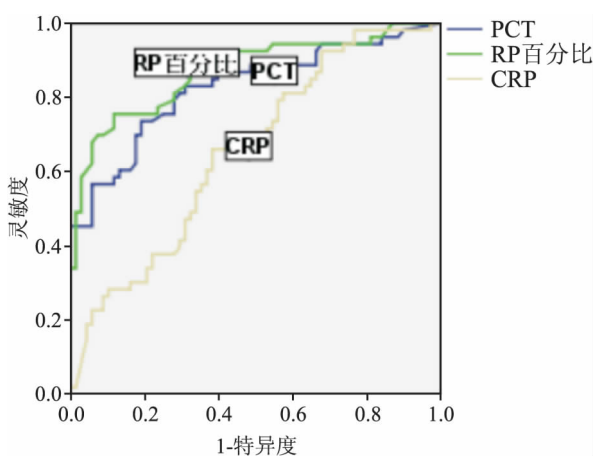


图2 各炎症指标诊断重症感染时的 ROC 曲线

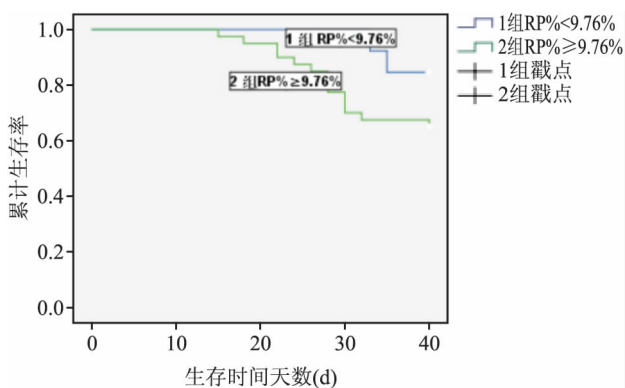


图3 Kaplan-Meier 生存曲线图

昂贵,不适用于感染的动态监测。故临床上急需一种价格适中且灵敏度和特异度均较高的炎症指标来提高 AL 继发感染的早期诊断率。

研究^[8]显示富含 RP 的血液样本较富含成熟血小板的血液样本其二磷酸腺苷、花生四烯酸、胶原蛋白、血小板相关抗体受体 (GP II b/ III a) 水平表达明

显升高,与成熟血小板相比,RP 对凝血酶受体激活肽刺激反应性更强,有很好的止血活性,极易形成血栓,从而导致微循环和凝血功能的变化。而微循环的变化和凝血功能的紊乱在感染的发病机制中扮演着重要的角色^[9],故推测 RP 在感染的发病机制中也起到重要作用。近年来随着 SysmesXE-2 100 及 XN-9000 检测仪器的引进,RP 百分比与感染之间的关系也得到进一步的探讨。

本实验首次以继发感染的 AL 患者作为研究对象,结果显示 RP 百分比诊断 AL 继发感染及重症感染时的诊断价值最高,与 CRP、PCT 等炎症指标联合检测有助于提高感染性疾病诊断的灵敏度和特异度,该研究结果与大多数临床研究^[10-11]结果类似,更进一步表明 RP 百分比可以提高感染性疾病的早期诊断率。通过绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,本研究显示依据 RP 百分比值分组的重症感染组患者,RP 百分比值较低组患者生存率明显高于较高组,与研究^[12]所得结果相同。

本研究分析了各炎症指标诊断重症感染的价值,显示 RP 百分比、PCT、CRP 均可以区分 AL 中的重症和非重症感染,但 RP 百分比诊断价值最高。研究^[13]显示仅 RP 百分比、乳酸可以区分重症感染及非重症感染,与本研究结果有所不同,研究样本为非血液系统疾病患者,且样本量仅 23 例,抽样误差较大,且没有分析 PCT 与重症感染之间的关系;而本研究样本均为骨髓抑制期的 AL 患者,其次没有研究分析 LA 与重症感染之间的关系,考虑结果不同主要与这些因素有关。Park et al^[14]的临床研究显示包括 RP 百分比在内的所有炎症指标不能区分重症及非重症感染,与本研究结果完全不同,可能与所选取的样本纳入标准、地域、数量的不同以及样本送检时间、检验仪器不同都有关系;样本来源主要是欧美国家的非血液系统疾病患者,样本数量比较大,采集样本后立即送检,检验仪器为 XE-2100 系列的全自动血细胞分析仪。而本实验样本来源主要是东亚国家急性白血病患者,样本量小于 Park 样本,样本采集后是在 1 h 内送检,并不是立即送检,检验仪器为更新近的 XN-9000 系列的全自动血细胞分析仪,推测所得结果的差异可能与这些影响因素有关。至于 RP 百分比与重症感染之间的关系,还待进一步的临床研究。

综上所述,相较于传统炎症指标,RP 百分比诊断 AL 合并感染时的诊断价值更高,与 CRP、PCT 联合检测有助于提高感染性疾病早期诊断率。RP 百

分比可作为预测感染相关的死亡率的一项指标。

参考文献

- [1] Briggs C, Kunka S, Hart D, et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol* 2004, 126(1):93-9.
- [2] 张红梅, 卢忠心, 余洁等. 网织血小板比率在严重感染性疾病早期诊断中的价值 [J]. *山东医药* 2010, 50(11):66-7.
- [3] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. *Crit Care Med* 1992, 20(6):864-74.
- [4] 陈孝平, 汪建平. *外科学* [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:38.
- [5] 刘云, 闫俊凤, 尹建春. 急性白血病患者医院感染危险因素分析及防控措施探讨 [J]. *中国全科医学* 2012, 15(22):2539-40.
- [6] 许芳, 胡宏, 吴华新等. 急性白血病化疗后出血死亡因素分析 [J]. *西部医学* 2014, 26(10):1283-5.
- [7] 王书会, 王静娜, 王海燕等. 急性白血病患者医院感染影响因素调查研究 [J]. *中华医院感染学杂志* 2014, 24(21):5333-5.
- [8] Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, et al. Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy [J]. *Eur J Haematol* 2002, 69(3):152-7.
- [9] Hernandez G, Bruhn A, Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives [J]. *Curr Vasc Pharmacol* 2013, 11(2):161-9.
- [10] Di Mario A, Garzia M, Leone F, et al. Immature platelet fraction (IPF) in hospitalized patients with neutrophilia and suspected bacterial infection [J]. *J Infect* 2009, 59(3):201-6.
- [11] De Blasi RA, Cardelli P, Costante A, et al. Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med* 2013, 39(4):636-43.
- [12] Wu Q, Ren J, Hu D, et al. An elevated percentage of reticulated platelet is associated with increased mortality in septic shock patients [J]. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94(19):e814.
- [13] Enz Hubert R M, Rodrigues M V, Andreguetto B D, et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity [J]. *Sci Rep* 2015, 26(5):8019.
- [14] Park S H, Ha S O, Cho Y U, et al. Immature platelet fraction in septic patients: clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity [J]. *Ann Lab Med* 2016, 36(1):1-8.

The clinical significance of reticulocyte platelet detection in infectious diseases

Song Mingyue, Liu Qinhua, Xie Beibei, et al

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the clinical significance of the detection of reticulocyte percentage platelets in acute leukemia patients with infectious diseases. **Methods** The indicators including peripheral white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (N%), platelet count (PLT), C-reactive protein (CRP), pro calcitonin (PCT) and reticulocyte percentage platelets (RP%), axillary temperature (T) of 189 cases of acute leukemia patients with suspected infection were respectively detected and recorded, and their diagnostic value was compared by ROC curve. The relationship between the RP% and the mortality associated with severe infection analyzed by Kaplan Meier survival curve. **Results** The area under the ROC curve for RP% in diagnosis of infection and severe infection were significantly higher than those traditional inflammation indexes. Kaplan Meier survival curve showed that mortality risk was significantly different when patients were stratified based on RP% ($P < 0.05$). **Conclusion** The diagnostic value of RP% is highest in diagnosis of infection and severe infection compared with traditional inflammation index, and the early diagnostic rate can be well improved combined with CRP and (or) PCT. Furthermore the RP% can be used as an indicator to predict the risk of death.

Key words reticulated platelet; acute leukemia; infection