

## 外周血白细胞体积大小变异度与CRP、PCT间的相关性研究

齐超 岑顺铖 张钧

**[摘要]** 目的 探究感染状态下,外周血白细胞体积大小变异度与炎症指标C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)之间的相关性。方法 收集感染组60例患者和对照组50例患者1 ml抗凝全血标本,用CD45单抗标记白细胞,采用流式细胞术检测三群白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)前向散射光(FSC-A)数值的变异度(FSC-A % CV),比较两组患者三群白细胞FSC-A % CV值,并分析感染组患者三群白细胞FSC-A % CV值与其外周血CRP、PCT的相关性。结果 感染组三群白细胞FSC-A % CV与对照组比较,差异均有统计学意义( $t$ 分别=8.58、11.66、10.60,  $P$ 均 $<0.05$ );感染组淋巴细胞FSC-A % CV值与PCT具有相关性( $r=0.29, P<0.05$ ),剔除真菌感染患者后,细菌感染患者淋巴细胞FSC-A % CV值与PCT的相关性更高( $r=0.32, P<0.05$ )。中性粒细胞FSC-A % CV、单核细胞FSC-A % CV与PCT、CRP之间无显著相关性( $r$ 分别=0.16、0.03; 0.18、0.21,  $P$ 均 $>0.05$ )。结论 外周血白细胞FSC-A % CV值具有预测感染存在的价值,并且淋巴细胞FSC-A % CV值与PCT具有相关性,对临床上感染的诊治起到辅助作用。

**[关键词]** 白细胞体积大小变异度; 前向散射光变异度; 感染; C-反应蛋白; 降钙素原

**Research on the correlation between the volume variation of peripheral blood leukocytes and CRP and PCT** QI Chao, CEN Shuncheng, ZHANG Jun. Department of Clinical Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China.

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlations between the volume variation of leukocytes and infection marks including C-reactive protein and procalcitonin under infection. **Methods** 1 ml anticoagulant whole blood samples from infection group with 60 cases and control group with 50 cases were collected, and leukocytes were labeled with CD45 monoclonal antibody. FSC-A % CV values of leukocytes were detected by flow cytometry, which can reflect the variability of leukocytes volume. The values of FSC-A % CV between the two groups were compared, and the correlations between the values of FSC-A % CV and CRP and PCT were analyzed in the infection group. **Results** The FSC-A % CV among three groups of leukocytes in the infection group was significantly different from that in the control group ( $t=8.58, 11.66, 10.60, P<0.05$ ). FSC-A % CV value of lymphocytes in infection group was correlated with PCT ( $r=0.29, P<0.05$ ). After excluding patients with fungal infection, the correlation between FSC-A % CV value of lymphocytes with PCT was stronger in patients with bacterial infection ( $r=0.32, P<0.05$ ). Neutrophil FSC-A % CV and monocyte FSC-A % CV had no significant correlation with PCT and CRP ( $r=0.16, 0.03, 0.18, 0.21, P>0.05$ ). **Conclusion** The FSC-A % CV value of peripheral blood leukocytes can predict the infection, and the FSC-A % CV value of lymphocytes is correlated with PCT, which plays an auxiliary role in the diagnosis and treatment of clinical infection.

**[Key words]** leukocyte volume variation; forward scatter variation; infection; C-reactive protein; procalcitonin

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.012

作者单位: 310016 浙江杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科(齐超、张钧)、浙江大学医学院附属邵逸夫医院绍兴院区检验科(岑顺铖)

通讯作者: 张钧, Email: jameszhang2000@zju.edu.cn

炎症是机体面对刺激时的一种防御反应, 临床若不能及时、正确诊断及治疗脓毒症、脓毒症休克等感染性疾病, 则会危及患者生命。微生物培养作为感染诊断的金标准, 其耗时长, 不利于早期诊治。

因此,精准、快速的检验指标对感染的及时诊治至关重要。

流式细胞仪检测白细胞前向散射光(forward scatter area, FSC-A)能反映生理状态下白细胞的体积大小,该参数的变异度(FSC-A %CV)则能反映白细胞体积大小变异度,即体积大小的异质性与离散趋势,比血涂片上白细胞形态大小不均的观察更客观、准确<sup>[1,2]</sup>。本次研究基于流式细胞仪,通过比较感染组和对照组患者外周血三群白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)FSC-A %CV之间的差异以及与外周血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)之间的相关性,旨在探究外周血白细胞FSC-A %CV能否作为一种潜在的感染筛查及诊断指标,以期为临床诊治感染性疾病提供更多的循证依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月至2022年4月浙江大学医学院附属邵逸夫医院收治的感染患者60例作为感染组,其中男性36例、女性24例;平均年龄(61.18±21.61)岁;其中呼吸系统感染26例、泌尿系统感染21例、消化系统感染3例、其他部位感染10例;细菌感染53例、真菌感染7例。同期正常体检患者50例作为对照组,其中男性21例、女性29例;年龄(55.88±16.19)岁。纳入标准为:①患者临床资料完整(基本资料、主诉、既往史、现病史、相关辅助检查、临床诊断等);②感染组患者临床上明确感染存在,微生物培养结果明确致病菌种类;③对照组患者无发热,炎症指标均在正常参考范围内(CRP、血常规、血沉等)。排除标准为:①感染组样本采集前患者已进行抗感染治疗;②对照组1个月内出现过感染和/或进行抗感染治疗;③患有血液系统疾病和器质性疾病。本次研究通过本院伦理委员会审批。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.2 方法 采集EDTA抗凝全血标本1 ml,采用鼠抗人CD45单克隆抗体(由BD快速诊断产品苏州有限公司生产)10  $\mu$ l标记EDTA-K2抗凝全血标本100  $\mu$ l中的三群白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞),振荡混匀,避光静置15 min。加入1 ml红细胞裂解液振荡混匀后避光静置5 min,2000 r/min离心3 min,弃上清液,加入1 ml磷酸盐缓冲液洗涤,2000 r/min离心3 min,弃上清液。加入300  $\mu$ l磷酸盐缓冲液,振荡数秒,使白细胞充分重悬。采

用FACSCanto II流式细胞仪(由美国BD公司生产)检测上述重悬标本,采用CD45和侧向散射光进行设门,分别得到三群白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞)的FSC-A %CV。

1.3 观察指标 ①比较感染组与对照组患者三群白细胞FSC-A %CV数据。②观察分析感染组患者三群白细胞FSC-A %CV与其外周血炎症指标之间的相关性。③剔除感染组中真菌感染患者,观察分析细菌感染患者三群白细胞FSC-A %CV与其外周血炎症指标CRP、PCT之间的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计分析。满足正态性分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。相关性分析采用Pearson相关。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者三群白细胞FSC-A %CV比较见表1

表1 两组患者三群白细胞FSC-A %CV比较

组别	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
感染组	21.96±2.74*	30.30±5.83*	22.72±3.40*
对照组	17.95±2.03	20.19±2.06	16.43±2.68

注:\*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,感染组患者三群白细胞FSC-A %CV较对照组明显增大,差异均有统计学意义( $t$ 分别=8.58、11.66、10.60, $P$ 均<0.05)。

2.2 感染组患者三群白细胞FSC-A %CV与炎症指标相关性分析 感染组患者淋巴细胞FSC-A %CV与PCT之间呈正相关性( $r=0.29$ , $P<0.05$ ),与CRP之间无显著相关性( $r=0.07$ , $P>0.05$ )。中性粒细胞FSC-A %CV、单核细胞FSC-A %CV与PCT、CRP之间无显著相关性( $r$ 分别=0.16、0.03;0.18、0.21, $P$ 均>0.05)。

2.3 剔除真菌感染患者后,感染组中53例细菌感染患者淋巴细胞FSC-A %CV与外周血炎症指标相关性分析 细菌感染患者淋巴细胞FSC-A %CV与PCT之间存在相关性( $r=0.32$ , $P<0.05$ ),且相关性较未剔除真菌感染患者时有所增强,与CRP之间无显著相关性( $r=0.04$ , $P>0.05$ )。中性粒细胞FSC-A %CV、单核细胞FSC-A %CV与PCT、CRP之间仍无显著相关性( $r$ 分别=0.18、0.02;0.17、0.24, $P$ 均>0.05)。

### 3 讨论

目前,临床上诊断感染的金标准为病原微生物培养,该方法存在耗时长、漏检率高的弊端,并且可能延误最佳诊治时间<sup>[3]</sup>。外周血白细胞总数、三群白细胞比例是感染性疾病诊治中的经典指标<sup>[4]</sup>。血常规作为评估上述指标的检测项目,其特异性和敏感度不足,易受疾病、应激、机体免疫等多种非感染性因素影响而存在漏诊<sup>[5]</sup>,并且需要人工对血涂片进行显微镜镜检来判断感染造成的白细胞形态学改变,耗时且存在主观差异和偏倚<sup>[6]</sup>。CRP、PCT等炎症指标的检测需要血清标本,并且当浓度大于仪器检测的线性范围时需稀释后复测,耗时且耗成本,在一定程度上影响急诊和危重症患者的诊疗。感染性疾病的早期诊治可以有效控制病情的进展、降低重症感染及抗菌药物耐药性的发生<sup>[7]</sup>。因此,早期感染筛查指标的研究显得尤为重要。

有研究发现外周血单核细胞分布宽度与白细胞相结合在一定程度上能提高脓毒症的早期诊断,使单核细胞分布宽度成为诊断急诊患者脓毒症的新指标<sup>[8,9]</sup>。目前,暂无中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞分布宽度与炎症指标相关性的研究报道,并且临床上各类全自动血细胞分析仪也没有配置中性粒细胞及淋巴细胞分布宽度相关的参数指标。FSC-A %CV作为一种能反映白细胞体积大小异质性的流式细胞参数,与白细胞分布宽度具有相似的意义。本次研究结果发现机体在感染状态下,外周血三群白细胞的FSC-A %CV较正常生理状态下增大,表明该参数可以避免人工显微镜镜检判读的主观差异和偏倚,为临床提供一个客观、可量化的感染早期筛查指标,也在一定程度上弥补了目前临床上血细胞分析仪在这方面参数空缺的问题。

机体在正常状态下,PCT主要由甲状腺C细胞分泌,其血清浓度仅为0.5 μg/L,无激素活性。在自身免疫性疾病、病毒感染、肿瘤等情况下,外周血PCT不升高或轻度升高。在细菌感染状态下,外周血单个核细胞在内毒素、肿瘤坏死因子α、白细胞介素6等因子作用下分泌异位PCT,导致其血清浓度显著升高<sup>[10]</sup>。本次研究结果发现机体在感染状态下,淋巴细胞FSC-A %CV与血清PCT水平之间存在相关性( $P < 0.05$ ),并且在细菌感染时两者之间的相关性增强,提示淋巴细胞在炎症的刺激下形态和体积发生改变,但其体积大小变异度与PCT之间相关性的具体机制暂无研究报道。

综上所述,外周血白细胞FSC-A %CV值具有

预测感染存在的价值,并且淋巴细胞FSC-A %CV值与PCT具有相关性,对临床上感染的诊治起到辅助作用。本次研究感染组中真菌感染患者例数较少,在后续研究中需扩大样本量,根据致病菌种类及抗感染治疗,将感染组进一步分组,探究机体在不同感染类型和抗感染治疗前后外周血三群白细胞FSC-A %CV与炎症指标的关系及潜在的机制。

### 参考文献

- 1 刘栋,刘志红.流式细胞仪检测细胞体积及RNA/DNA比值[J].肾脏病与透析肾移植,1999,8(3):295-296.
- 2 尚添,祝连庆,张文昌,等.激光散射流式细胞仪前向光探测方法研究[J].肾脏病与透析肾移植,2016,46(4):470-475.
- 3 Mbonye MK, Burnett SM, Naikoba S, et al. Effectiveness of educational outreach in infectious diseases management: A cluster randomized trial in Uganda[J]. BMC Public Health, 2016, 15: 714.
- 4 Golding CN, Scholtz-Buchholzer F, Sanca L, et al. Feasibility of manual white blood cell counts as a predictor of neonatal sepsis in a low-resource setting[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2020, 114(8): 566-574.
- 5 杨艳,薛晋芳,娄熙冉,等.降钙素原、中性粒细胞与淋巴细胞比值及白细胞计数对ICU病原菌感染的诊断价值[J].中国现代医药杂志,2022,24(2):26-32.
- 6 Tascini C, Aimo A, Arzilli C, et al. Procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein as predictors of S. aureus infection and mortality in infective endocarditis [J]. Int J Cardiol, 2020, 301: 190-194.
- 7 Guo F, Feng YC, Zhao G, et al. The leukocyte VCS parameters compared with procalcitonin, interleukin-6, and soluble hemoglobin scavenger receptor sCD163 for prediction of sepsis in patients with cirrhosis[J]. Dis Markers, 2019: 1369798.
- 8 Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, et al. Monocyte distribution width: A novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients[J]. Crit Care Med, 2019, 47(8): 1018-1025.
- 9 Agnello L, Bivona G, Vidali M, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for sepsis in the emergency department[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(11): 1951-1957.
- 10 Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(9): 1308-1318.

(收稿日期 2022-07-05)

(本文编辑 葛芳君)