

DOI:10.13350/j.cjpb.220222

• 临床研究 •

T2DM伴活动性肺结核患者肺部感染的病原学特征及CD64、S100A9检测的诊断价值

刘懿^{1*}, 谢炎红¹, 郑如添¹, 屈莹莹², 李妍³

(1. 惠州市中心人民医院感染科, 广东惠州 516001, 2. 广州金域医学检验中心; 3. 惠州市中心人民医院感染管理部)

【摘要】 **目的** 探讨2型糖尿病(T2DM)伴活动性肺结核患者合并肺部感染的病原学特点, 及CD64指数、S100A9对肺部细菌感染的诊断价值。 **方法** 选取2015年6月-2018年11月本院收治的75例T2DM伴肺结核患者, 采集痰液标本进行病原菌的分离鉴定, 根据感染情况分为感染组和未感染组, 比较两组患者的CD64指数、S100A9; 采用Logistic回归分析合并肺部感染的影响因素; 采用ROC曲线分析CD64指数、S100A9对肺部细菌感染的诊断价值。 **结果** 75例T2DM伴活动性肺结核患者中并发感染56例(74.67%), 共检测出78株病原菌, 其中革兰阳性菌36株, 革兰阴性菌42株。主要感染病原菌为肺炎链球菌(16株), 肺炎克雷伯菌(15株)和金黄色葡萄球菌(14株)。感染组和非感染组患者的空腹血糖、CD64指数以及S100A9水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Logistic回归分析显示空腹血糖水平、CD64指数以及S100A9均是T2DM伴活动性肺结核患者发生细菌感染的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC曲线分析CD64指数以及S100A9诊断T2DM伴活动性肺结核患者合并细菌感染的截断值分别为3.24和12.58 mg/ml, 曲线下面积分别为0.809(95%CI=0.714~0.904)和0.788(95%CI=0.670~0.907)。 **结论** CD64指数和S100A9是T2DM伴活动性肺结核患者合并肺部感染的危险因素, CD64指数和S100A9作为诊断指标具有一定临床鉴别意义。

【关键词】 2型糖尿病; 钙结合蛋白; CD64指数; 细菌感染; 活动性肺结核

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)02-0229-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Feb;17(2):229-232.]

The etiological characteristics of lung infection in patients with T2DM with active pulmonary tuberculosis and the diagnostic value of CD64 and S100A9 detection

LIU Yi¹, XIE Yan-hong¹, ZHENG Ru-tian¹, QU Ying-ying², LI Yan³ (1. Department of Infection, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516001, China; 2. Guangzhou Jinyu Medical Laboratory Center, 3. Department of Hospital Infection Management, Huizhou Central People's Hospital)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the etiological characteristics of patients with T2DM with active pulmonary tuberculosis complicated with pulmonary infection, and the diagnostic value of CD64 index and S100A9 for pulmonary bacterial infection. **Methods** 75 cases of T2DM with pulmonary tuberculosis admitted to our hospital from June 2015 to November 2018 were selected, sputum specimens of the patients were collected and pathogenic bacteria were isolated and identified. According to the infection status, they were divided into infected group and non-infected group. The CD64 index and S100A9 of the two groups of patients were compared. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of lung infection, and the ROC curve was used to analyze the diagnostic value of CD64 index and S100A9 on lung bacterial infection. **Results** Among 75 T2DM patients with active tuberculosis, 56 cases (74.67%) were concurrently infected. A total of 78 pathogens were detected, of which 36 were gram-positive bacteria and 42 were gram-negative bacteria. The main infectious pathogens were 16 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 15 strains of *Klebsiella pneumoniae*, and 14 strains of *Staphylococcus aureus*. The differences in fasting blood glucose, CD64 index and S100A9 levels between the infected group and the non-infected group were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that fasting blood glucose, CD64 index and S100A9 were independent risk factors for bacterial infection in patients with T2DM and active tuberculosis. ROC curve analysis showed that the cut-off values of CD64 index and S100A9 for diagnosis of T2DM with active tuberculosis patients with bacterial infection were 3.24 and 12.58 mg/mL, respectively, and the area under the curve were 0.809 (95% CI=0.714-0.904) and 0.788 (95% CI=0.670-0.907). **Conclusion** The CD64 index and S100A9 are the risk factors for pulmonary infection in patients with T2DM with active tuberculosis. The CD64 index and S100A9 as diagnostic indicators have certain clinical differential significance.

【Key words】 type 2 diabetes; calcium binding protein; CD64 index; bacterial infection; active tuberculosis

* **【通讯作者(简介)】** 刘懿(1987-), 男, 湖北人, 硕士研究生, 主治医师。研究方向: 感染病学。E-mail: liuyi3982887@sina.com

糖尿病和结核病是临床常见的慢性疾病,已成为重大的公共卫生问题,且两者间的发生、发展有密切关联,有研究表明糖尿病患者罹患肺结核的风险可达非糖尿病患者的2倍以上,且启动抗痨治疗后糖尿病合并结核患者的涂片转阴率显著低于单纯结核患者^[1-2]。尽管我国肺结核病的预防控制成效显著,但仍存在部分肺结核患者因为诊断延误、治疗不及时而出现支气管及肺的结构和功能损害,进而增加继发性细菌感染,同时糖尿病也增加了肺部感染的风险,最终增加诊断及治疗难度^[3]。单纯性肺结核和肺结核合并肺部细菌感染两者临床表现及影像学特点具有相似性,诊断合并肺部细菌感染的难度较大^[4]。因此,寻找诊断肺结核合并肺部细菌感染的指标具有重要临床意义。CD64属于免疫球蛋白G的Fc段受体,对于感染的评价具有较高的敏感性,近年来已在感染性疾病的诊断、病情评估以及预后方面具有良好的应用价值^[5]。结核分枝杆菌感染肺部后,可刺激机体分泌钙结合蛋白(S100A9)发挥炎性调控作用,其水平高低与肺结核严重程度存在相关性,同时发现肺部细菌感染时S100A9的分泌亦明显增加^[6]。本研究通过检测和比较分析CD64、S100A9与T2DM伴活动性肺结核患者合并肺部感染的关系,并评价其对合并细菌感染的临床鉴别价值,以便尽早进行有效区分,为感染早期抗生素的使用提供参考。

对象与方法

1 病例

选取2015年6月-2018年11月本院收治的T2DM伴活动性肺结核患者75例,其中男55例,女20例,年龄33~82岁。

纳入标准:(1)符合2013年中国医学学会糖尿病学分会颁布的《中国2型糖尿病防治指南》中的诊断标准^[7];(2)符合肺结核诊断标准(WS288-2018)^[8],痰涂片阳性,分子生物学检查阳性或分枝杆菌培养阳性。

排除标准:(1)合并艾滋病、肿瘤等疾病;(2)空腹血糖调节受损,糖耐量异常,I型糖尿病;(3)伴随免疫、神经系统疾病;(4)有复治、耐药、既往肺结核病史者;(5)伴真菌、病毒、支原体、衣原体感染者。

入选患者自愿签署知情同意书。该研究获得医院伦理委员会批准。

2 方法

2.1 感染病原菌的培养及鉴定 患者入院后于次日晨起时用0.9%生理盐水漱口后采集深部痰液,或以生理盐水雾化诱导排痰,置于无菌痰杯中,按照第4版《全国临床检验操作规程》进行细菌的分离培养,采用VITEK-32微生物全自动分析仪(法国生物梅里埃公

司生产)进行病原菌的鉴定及药敏试验。

2.2 CD64和S100A9检测 抽取受试者清晨空腹肘静脉血约4ml,EDTA抗凝,采用淋巴细胞分离液分离单个核细胞,加入荧光素标记的CD64-FITC单抗(美国BD Biosciences公司生产),采用FACSCanto II型号流式细胞仪(美国BD Biosciences公司生产)检测荧光信号,经过信号转换、放大、处理,通过计算机计算细胞的百分比(%)。EDTA抗凝血经4000 r/min(离心半径10cm)离心10min,取上清,采用ELISA检测S100A9水平。S100A9 ELISA检测试剂盒购于英国Abcam公司,按说明书方法操作。

采用SPSS 20.0软件绘制CD64指数、S100A9诊断细菌感染的受试者工作特征(ROC)曲线,评估CD64指数、S100A9对肺部感染的诊断价值。

2.3 感染因素分析 收集患者相关临床资料,如空腹血糖水平、CD64指数以及S100A9等,分析其与合并感染发生的关系。

2.4 统计学处理 实验数据采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以例(株)数或百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。对患者发生感染的影响因素进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 病原菌感染情况

75例T2DM伴活动性肺结核患者中并发感染56例(74.67%),共检测出78株病原菌,其中革兰阳性菌36株,革兰阴性菌42株,主要感染病原菌为肺炎链球菌(16株)、肺炎克雷伯菌(15株)和金黄色葡萄球菌(14株)(表1)。

表1 病原菌感染情况
Table 1 Pathogenic bacteria infection

病原菌 Pathogen	株数 Cases	构成比(%) Composition ratio
革兰阳性菌	36	46.15
肺炎链球菌	16	20.51
金黄色葡萄球菌	14	17.9
溶血链球菌	2	2.56
表皮葡萄球菌	2	2.56
粪肠球菌	1	1.28
酿脓链球菌	1	1.28
革兰阴性菌	42	53.85
肺炎克雷伯菌	15	23.08
大肠埃希菌	10	12.82
鲍曼不动杆菌	8	10.26
铜绿假单胞菌	6	7.69
淋巴奈瑟菌	1	1.28
产气肠杆菌	1	1.28
沙门氏菌	1	1.28
合计 Total	78	

2 2组患者基线资料比较

合并肺部感染组患者与单纯肺结核组患者性别、年龄构成及 BMI 等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 两组患者空腹血糖水平、CD64 指数以及 S100A9 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 2组患者基线资料比较
Table 2 Comparison of baseline data of 2 groups

项目 Item	感染组(n=56) Non-Infection group	未感染组(n=19) Infection group	t 或 χ^2 值 tor χ^2 Value	P 值 P Value
性别(男/女)	43/13	12/7	1.777	0.183
年龄(岁)	55.31±8.82	53.13±7.69	0.960	0.30
BMI(kg/m ²)	23.21±3.12	23.43±3.36	0.616	0.540
肺结核家族史	16	5	0.277	0.589
心率(次/min)	74.46±6.12	72.21±5.69	1.408	0.163
总胆固醇(mmol/L)	4.35±0.66	4.18±0.61	0.988	0.326
甘油三酯(mmol/L)	1.51±0.37	1.41±0.39	1.004	0.139
糖尿病病程(年)	7.61±2.04	7.15±1.85	0.869	0.388
空腹血糖(mmol/L)	15.70±3.49	13.24±3.24	0.702	0.009
CD64 指数	3.78±0.53	2.44±0.44	9.910	0.000
S100A9(mg/ml)	13.62±4.24	11.04±3.28	2.415	0.018

3 细菌感染因素分析

以是否发生感染(是=1, 否=0)为因变量, 以表 2 中有统计学差异的变量为自变量, 空腹血糖水平、CD64 指数以及 S100A9 均以实际值赋值进行 Logistic 回归分析, 结果见表 3。空腹血糖水平、CD64 指数以及 S100A9 均是发生细菌感染的独立危险因素。

表 3 细菌感染影响因素 Logistic 回归分析
Table 3 Analysis of the factors of bacterial infection

影响因素 Influencing factor	β 值 β value	S.E	Wald χ^2	P 值 P Value	OR	95%CI
空腹血糖(mmol/L)	0.513	0.237	4.685	0.030	1.670	1.050 2.658
CD64 指数	0.752	0.304	6.119	0.013	2.121	1.169 3.849
S100A9(mg/ml)	0.625	0.265	5.562	0.018	1.868	1.111 3.141

4 CD64 指数以及 S100A9 对合并细菌感染的诊断价值

ROC 曲线分析 CD64 指数以及 S100A9 诊断合并细菌感染的截断值分别为 3.24 和 12.58 mg/ml, 曲线下面积分别为 0.809(95% CI = 0.714 ~ 0.904) 和 0.788(95% CI = 0.670 ~ 0.907)(图 1)。

讨论

结核病是我国发病率、病死率较高的慢性传染性疾病之一, 以肺结核最为常见, 一般认为是由于吸入含有结核杆菌的飞沫而引起, 主要临床症状为低热、潮热、咳嗽、乏力、盗汗等, 早期诊疗是控制传染以及影响治疗结局的重要因素^[9]。近年来越来越多的研究发现, 糖尿病患者具有更高的活动性肺结核的发生风险, 且合并活动性肺结核患者的治疗失败率、死亡率较单纯性活动性肺结核患者更高^[10]。对于糖尿病和结核

病的共同发生机制尚未完全证实, 可能为长期高糖状态通过刺激机体氧化应激反应、炎症反应而诱导活性氧、炎症因子的释放, 进而导致细胞坏死、分枝杆菌向细胞外释放等, 故而糖尿病增加了结核病感染风险^[11]。同时, 糖尿病可损伤机体免疫应答(巨噬细胞、单核细胞等免疫细胞功能受损), 增加结核分枝杆菌感染风险, 进而破坏支气管、肺部结构, 出现肺组织纤维化、空洞, 气道扭曲变形、阻塞等, 结核分枝杆菌感染后滞留于巨噬细胞内, 损伤固有免疫功能, 最终增加肺结核患者合并肺部细菌感染风险。若无针对性治疗, 肺结核合并肺部细菌感染患者则容易出现耐药结核病, 导致迁延不愈, 因此对于合并肺部细菌感染的诊断并及时给予针对性治疗具有重要意义。

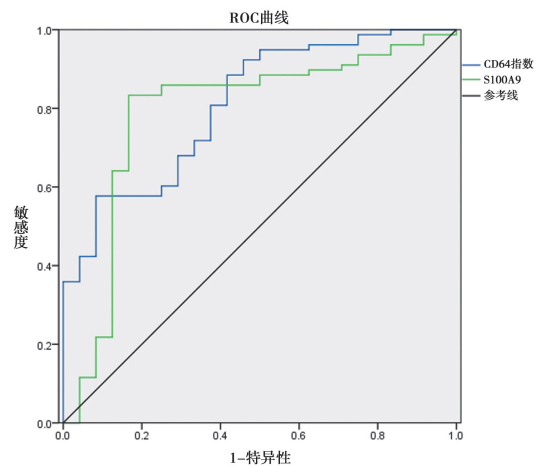


图 1 CD64 指数以及 S100A9 诊断合并细菌感染的 ROC 曲线
Fig. 1 CD64 index and ROC curve of S100A9 for diagnosis of combined bacterial infections

本组 75 例 T2DM 伴活动性肺结核患者中并发感染 56 例(74.67%), 共检出 78 株病原菌, 以革兰阴性菌(42 株)为主, 主要感染病原菌为肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌, 与程国栋等^[12]的研究结果相近。革兰阳性菌感染占比较低可能为抗结核药物对于该类细菌具有更强的杀灭效果。临床上应及时监测感染菌株分布情况, 并根据耐药性及时调整治疗方案, 特别是重点关注多药耐药菌株, 并对药物使用进行规范。本研究通过单因素、多因素 Logistic 回归分析, 空腹血糖水平、CD64 指数以及 S100A9 均是 T2DM 伴活动性肺结核患者发生细菌感染的独立危险因素。曾旋等^[10]研究认为, 空腹血糖水平与结核杆菌痰培养阳性呈正相关性, 提示临床控制空腹血糖的重要性。糖尿病患者的肝酶和转运体活性降低, 胃肠蠕动减弱, 影响肺结核治疗药物的药代动力学变化, 进而导致治疗失败, 增加疾病严重程度和肺部感染风险。采用二甲双胍控制空腹血糖后, 通过激活 AMP-活化蛋白激酶而产生线粒体活性氧, 增强巨噬细胞效应而增强自

噬作用,抑制胞内结核分枝杆菌的生长,降低炎症反应和预防肺损伤,增强机体抵抗力^[13]。

机体中性粒细胞受到细菌脂多糖、白细胞介素、机体粒细胞集落刺激因子的刺激后,可在24 h内大量分泌CD64,进而激活中性粒细胞的吞噬及杀菌作用,同时CD64介导中性粒细胞、单核巨噬细胞识别免疫球蛋白Fc段,进一步增强机体的免疫球蛋白抗菌能力和调控抗炎反应^[14]。王珏等^[15]报道,CD64指数可在肺结核、肺结核合并细菌感染患者中高表达,特别是合并肺部细菌感染患者更甚,结合本次研究结果进一步证实CD64指数可用于评估肺结核患者合并细菌感染发生情况。S100A9属于先天性免疫中的损伤相关分子模式分子,在细胞内可通过钙传感、转运花生四烯酸、激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶而维持细胞内稳态,在细胞外主要为调控机体免疫应答、促进炎症修复^[16]。结核分枝杆菌感染后机体可大量分泌S100A9蛋白,从而阻止结核分枝杆菌黏附于黏膜上皮细胞,负性调控其感染。Gopal等^[17]和Liu等^[18]报道,S100A9蛋白进一步诱导体内细胞因子、炎症趋化因子的产生,调控中性粒细胞聚集蛋白表达水平,其中中性粒细胞聚集蛋白与结核杆菌感染、肺部细菌感染等炎症状态密切相关,是引起肺部组织损伤的重要调控因子。另外,本研究通过ROC曲线分析CD64指数以及S100A9诊断T2DM伴活动性肺结核患者合并细菌感染的曲线下面积分别为0.809(95%CI=0.714~0.904)和0.788(95%CI=0.670~0.907),表明两指标对于合并细菌感染的诊断具有较高效能,其中CD64指数诊断特异度接近于90%。已有研究证实CD64对细菌感染具有较好的稳定性,且不受人种、疾病活动性的影响,适宜于感染性疾病的早期诊断^[15]。

对于T2DM伴活动性肺结核患者合并肺部感染目前尚无统一的临床诊断标准以及确切的影像学特征和实验室检查结果,容易发生漏诊、误诊,导致抗生素的滥用。CD64指数和S100A9是合并肺部感染的危险因素,采用CD64指数、S100A9作为T2DM伴活动性肺结核患者合并肺部感染的诊断指标具有一定临床鉴别意义。

【参考文献】

[1] Workneh B, Bjune GA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review

[J]. Plos One, 2017, 12(4): e0175925.

- [2] Chin-Hsiao T. Metformin decreases risk of tuberculosis infection in type 2 diabetes patients[J]. J Clin Med, 2018, 7(9): 264.
- [3] 王晓君, 李月华, 易凤莲, 等. 1990-2017年中国结核病流行与控制情况[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(6): 856-860.
- [4] 赵婷, 孙长峰, 肖科, 等. 肺结核患者合并其他病原菌肺部感染的临床特点及危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 113(3): 22-27.
- [5] Hu BQ, Yang Y, Zhao CJ, et al. Accuracy of neutrophil CD64 expression in diagnosing infection in patients with autoimmune diseases: a meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(5): 1319-1328.
- [6] Scott NR, Swanson RV, Al-Hammadi N, et al. S100A8/A9 regulates CD11b expression and neutrophil recruitment during chronic tuberculosis[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3098-3112.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(8): 893-942.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 肺结核诊断标准(WS288-2008)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1-3.
- [9] 方伟明, 汤春梅, 肖海浩, 等. 肺结核治愈但致肺结构性损坏后咳嗽咳痰患者的综合特征[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(9): 88-93.
- [10] 曾旋, 陆坚, 胡豪飞, 等. 2型糖尿病合并活动性肺结核患者空腹血糖水平与痰培养的相关性[J]. 中国热带医学, 2020, 20(2): 171-173.
- [11] Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K, et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes: Part 1: epidemiology and clinical management [J]. Chest, 2017, 152(1): 165-180.
- [12] 程国栋, 王海玲, 王玉清. 肺结核患者合并肺部感染病原菌的种类, 血清蛋白水平及分枝杆菌耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 158(2): 99-102.
- [13] 李青, 贾俊楠, 安军, 等. 二甲双胍对肺结核合并2型糖尿病患者辅助治疗的横断面研究[J]. 中国热带医学, 2018, 18(6): 609-613.
- [14] 蒋远文, 姚婉玉, 唐秀生, 等. 外周血粒细胞CD64指数对系统性红斑狼疮患者病情活动期与细菌感染的鉴别诊断效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 194-197.
- [15] 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.
- [16] 李晓丹, 曹贵方, 杨宏新, 等. S100A8和S100A9的天然免疫作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(11): 95-98.
- [17] Gopal R, Monin L, Torres D, et al. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(9): 1137-1146.
- [18] Liu Q, Pan L, Han F, et al. Proteomic profiling for plasma biomarkers of tuberculosis progression[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1551-1559.

【收稿日期】 2021-09-11 【修回日期】 2021-12-16