

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.21.011

文章编号: 1005-8982(2017)21-0061-05

血清炎症因子水平在血流感染性疾病中的表达及与病原菌、病情程度及预后的相关性研究

王川林¹, 刘娇¹, 古雪¹, 梅怡晗², 李铃¹, 朱其荣¹

(1. 川北医学院附属医院 感染科, 四川 南充 637000; 2. 首都医科大学, 北京 100069)

摘要:目的 探讨血清炎症因子表达水平在血流感染性疾病中与病原菌、病情程度及预后的相关性。**方法** 采用回顾性分析 2015 年 1 月 -2016 年 5 月该院收治的 97 例血流感染性疾病患者作为研究对象, 根据患者病情、病原菌种类及治疗效果等来分析血清炎症因子降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞数(WBC)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达水平在血流感染性疾病中的变化。**结果** 血培养阳性的血流感染性疾病患者的血清炎症因子水平普遍高于血培养阴性患者的血清炎症因子水平, 两者比较差异有统计学意义[PCT($t=170.410, P=0.000$); IL-6($t=187.223, P=0.000$); WBC($t=19.244, P=0.000$); CRP($t=47.941, P=0.000$); TNF- α ($t=20.484, P=0.000$)]。血清炎症因子 PCT、IL-6、WBC、CRP 及 TNF- α 表达水平在革兰阴性菌组中最高, 真菌组最低, 三者间比较差异有统计学意义[PCT($F=5.367, P=0.019$); IL-6($F=10.321, P=0.001$); WBC($F=9.587, P=0.000$); CRP($F=15.894, P=0.000$); TNF- α ($F=13.254, P=0.000$)]。各组血清炎症因子表达水平有差异, 进一步两两比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗无效的血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平平均升高, 治疗前后两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗好转的血流感染性疾病患者血清炎症因子表达水平平均下降, 治疗前后两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗好转组与治疗无效组血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平在治疗前后差值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清炎症因子表达水平与血流感染性疾病的严重程度、病原菌种类等有一定相关性, 对治疗效果的早期判断有一定参考价值。

关键词: 炎症因子; 血流感染; 病原菌

中图分类号: R631

文献标识码: A

Expression levels of serum inflammatory cytokines in blood infectious diseases and their correlations with pathogenic bacteria, disease severity and prognosis

Chuan-lin Wang¹, Jiao Liu¹, Xue Gu¹, Yi-han Mei², Ling Li¹, Qi-rong Zhu¹

(1. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Capital Medical University, Beijing, 100069, China)

Abstract: Objective To explore the correlations between expression levels of serum inflammatory cytokines and pathogens, degree of disease and prognosis in blood infectious diseases. **Methods** A total of 97 cases of bloodstream infections were included in this retrospective analysis from January 2015 to May 2016. The expression levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), white blood cell count (WBC) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were analyzed according to patients' condition, types of pathogenic bacteria, and treatment effect. **Results** The levels of serum inflammatory cytokines of patients with positive blood culture were significantly higher than those with negative blood culture, the differences were statistically significant [PCT ($t=170.410, P=0.000$); IL-6 ($t=187.223, P=0.000$); WBC ($t=19.244, P=0.000$);

CRP ($t = 47.941, P = 0.000$); TNF- α ($t = 20.484, P = 0.000$)]。The levels of serum inflammatory factors PCT, IL-6, WBC, CRP and TNF- α were the highest in Gram-negative bacteria group, and the lowest in fungus group, of which the differences were statistically significant [PCT ($F = 5.367, P = 0.019$); IL-6 ($F = 10.321, P = 0.001$); WBC ($F = 9.587, P = 0.000$); CRP ($F = 15.894, P = 0.000$); TNF- α ($F = 13.254, P = 0.000$)]。There was significant difference between each compared group ($P < 0.05$)。Expression levels of serum inflammatory cytokines of blood flow infected patients in the ineffective group were significantly increased。There was significant difference between pre- and post-treatment group ($P < 0.05$)。Serum inflammatory cytokine expression levels of bloodstream infected patients in the effective group were significantly decreased, there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$)。Expression levels of serum inflammatory cytokines of blood flow infected patients were significantly different between the effective and the ineffective groups ($P < 0.05$)。Conclusions There are some correlations between the expression levels of serum inflammatory cytokines and the severity of blood infectious diseases or pathogenic bacteria species, which is of some value to early judgment of therapeutic effect。

Keywords: inflammatory factor; bloodstream infections; pathogenic bacteria

血流感染是指各种病原菌和毒素侵入血液循环,引起全身炎症反应,是临床上危及患者生命的全身感染性疾病^[1]。而血培养成为菌血症和败血症等血流感染性疾病诊断和病情监测的依据,对临床精准性抗菌治疗至关重要^[2]。目前,病原菌培养及药敏试验周期 >72 h 才能准确提供应用抗菌药物的依据,因此抗菌药物的合理、及时应用已成为医学界的一大难题。近年来有研究认为,降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等血清炎症因子能够有效地指导抗菌药物的合理应用;其中, PCT 优于其他细菌感染的诊断指标^[3],对系统性细菌感染、血流感染等诊断具有较高的敏感性和特异性。因此,作者开展 PCT 等系列血清炎症因子指标在血流感染性疾病中的表达及与病原菌关系的相关性研究,旨在了解 PCT 等 5 项血清炎症因子指标在血流感染性疾病中的表达水平以及及与病原菌的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析医院 2015 年 1 月-2016 年 5 月本院收治的血流感染性疾病患者 97 例作为研究对象。其中,男性 58 例,女性 39 例;年龄 11~85 岁,中位年龄 47 岁;送血培养标本 205 份,97 例血流感染性疾病患者血培养结果均为阳性标本。随机选择同时段血培养阴性患者 88 例。其中,男性 56 例,女性 32 例;年龄 10~89 岁,中位年龄 51 岁,送血培养标本 200 份,88 例血培养阴性患者的血培养结果均为阴性标本。

1.2 研究方法

1.2.1 血培养 血培养标本置于 BDBACTE 9240 全自动血培养仪进行培养,如有阳性报警,将血培养标本转至培养基(肺炎链球菌培养基加用 5% 脱纤维羊血)继续培养,鉴定用 VITEK32 全自动分析仪(法国 Bio Merieux 公司)。

1.2.2 菌株分离、鉴定 菌株分离与鉴定按全国临床检验操作规程^[4]进行分离,鉴定用 VITEK32 全自动分析仪(法国 Bio Merieux 公司)。

1.2.3 质控菌株 大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)及肺炎链球菌(ATCC49619)。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)试验检测质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC700603。

1.2.4 血清炎症因子检测 在治疗第 1 天和抗感染治疗第 4 天采集患者外周血, PCT、IL-6 及 TNF- α 采用 Roche Cobas E601 电化学发光分析仪检测,参考值分别为 0~0.05 ng/ml、0~7 pg/ml 及 0~8.0 pg/ml。CRP 采用 AU 5400 全自动生化仪及配套试剂(日本 Olympus 公司),胶乳免疫比浊法检测,正常参考值 0~10 mg/L。WBC 检测采用全自动血细胞分析仪检测, WBC 参考值为 $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9$ 个/L。

1.3 疗效判断

患者经抗感染治疗,一般情况好转、体温下降与 WBC 水平降低者为好转,否者为无效。疗效判断标准主要依据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较用 t 检验或配对 t 检验,3 个或以上样本均数比较用方差分

析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流感染性疾病患者病原菌构成比

血培养阳性的 97 例血流感染性疾病患者共送检血培养标本 205 份,剔除同一患者的重复菌株以及混合感染菌株,获得临床分离病原体 115 株,检出革兰阴性菌(G^-)67 株(58.25%),革兰阳性菌(G^+)36 株(31.30%),真菌 12 株(10.45%)。其病原菌构成分布(见表 1)。

2.2 血培养阴性与血培养阳性患者血清炎症因子水平比较

97 例血培养阳性的血流感染患者与同期 88 例血培养阴性患者的炎症因子水平比较,血培养阳性患者的血清炎症因子水平高于血培养阴性患者的血清炎症因子水平,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同病原菌血流感染性疾病患者的血清炎症因子水平表达比较

对 115 株病原菌按 G^- 菌、 G^+ 菌、真菌进行分组,采用单因素方差分析比较 3 组血清炎症因子表达水平,结果显示,血清炎症因子 PCT、IL-6、WBC、CRP

及 TNF- α 表达水平在 G^- 菌组中最高,真菌组最低,三者间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 3)。各组血清炎症因子表达水平有差异,用 LSD- t 检验进一步两两比较, G^- 菌组中 PCT、IL-6、WBC、CRP 及 TNF- α 表达水平分别与 G^+ 菌组中相应血清因子表达水平比较,差异有统计学意义[PCT($t=18.521, P=0.000$);IL-6($t=12.114, P=0.000$);WBC($t=32.154, P=0.000$);CRP($t=17.936, P=0.000$);TNF- α ($t=12.647, P=0.000$)]; G^- 菌组中 PCT、IL-6、WBC、CRP 及 TNF- α 表达水平分别与真菌组中相应血清因子表达水平比较,差异有统计学意义[PCT($t=20.412, P=0.000$);IL-6($t=78.404, P=0.000$);WBC($t=40.947, P=0.000$);CRP($t=32.356, P=0.000$);TNF- α ($t=13.287, P=0.000$)]; G^+ 菌组中 PCT、IL-6、WBC、CRP 及 TNF- α 表达水平分别与真菌组中相应血清因子表达水平比较,差异有统计学意义[PCT($t=20.412, P=0.000$);IL-6($t=78.404, P=0.000$);WBC($t=40.947, P=0.000$);CRP($t=32.356, P=0.000$);TNF- α ($t=13.287, P=0.000$)]]。

2.4 血清炎症因子水平与血流感染疾病转归的关系

97 例血流感染性疾病患者在抗感染治疗第 4 天时,好转者有 58 例,无效者有 39 例。治疗无效的

表 1 97 例血流感染患者病原菌构成比比较

病原菌	株数	百分比/%	病原菌	株数	百分比/%
G^- 性菌	67	58.25	表皮葡萄菌	9	7.83
大肠埃希菌	18	15.65	人葡萄球菌	4	3.48
鲍曼不动杆菌	12	10.43	溶血性葡萄球菌	3	2.61
肺炎克雷伯菌	11	9.56	粪肠球菌	3	2.61
铜绿假单胞菌	7	6.08	屎肠球菌	1	0.86
阴沟肠杆菌	6	5.22	真菌	12	10.45
产气肠杆菌	4	3.48	近平滑假丝酵母菌	4	3.49
洋葱伯克霍尔德菌	3	2.61	白色假丝酵母菌	3	2.61
变形菌属	4	3.48	新型隐球菌	2	1.74
产碱杆菌	2	1.74	其他	3	2.61
G^+ 性菌	36	31.30	合计	115	100.00
金黄色葡萄球菌	16	13.91			

表 2 血培养阳性与阴性患者的血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT/(ng/ml)	IL-6/(pg/ml)	WBC/($\times 10^9$ 个/L)	CRP/(mg/L)	TNF- α /(pg/ml)
血培养阳性	97	5.81 \pm 0.31	597.01 \pm 20.22	11.34 \pm 1.83	135.21 \pm 14.32	25.62 \pm 5.62
血培养阴性	88	0.31 \pm 0.11	89.7.02 \pm 16.62	7.54 \pm 0.91	48.61 \pm 10.17	12.51 \pm 2.82
t 值		170.410	187.223	19.244	47.941	20.484
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平均有升高,治疗前后两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗好转的血流感染性疾病患者血清炎症因子表达水平均有下降,治疗前后两者比较差异有统

计学意义($P < 0.05$)。治疗好转组与治疗无效组血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平在治疗前后差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同病原菌血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT/(ng/ml)	IL-6/(pg/ml)	WBC/($\times 10^9$ 个/L)	CRP/(mg/L)	TNF- α /(pg/ml)
G ⁻ 菌组	67	6.42 \pm 1.11	546.72 \pm 23.44	10.73 \pm 0.31	147.11 \pm 16.52	27.97 \pm 6.15
G ⁺ 菌组	36	3.51 \pm 0.52	489.46 \pm 18.12	9.12 \pm 0.24	90.64 \pm 14.75	18.22 \pm 4.37
真菌组	12	1.21 \pm 0.43	153.73 \pm 14.31	7.94 \pm 0.23	57.43 \pm 8.17	12.56 \pm 3.17
F值		5.367	10.321	9.587	15.894	13.254
P值		0.019	0.001	0.000	0.000	0.000

表 4 血清炎症因子水平与血流感染疾病转归的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT/(ng/ml)		IL-6/(pg/ml)		CRP/(mg/L)		TNF- α /(pg/ml)	
	无效组	好转组	无效组	好转组	无效组	好转组	无效组	好转组
第 1 天	5.20 \pm 0.71	4.92 \pm 0.60	454.90 \pm 21.20	475.90 \pm 22.22	97.14 \pm 2.74	91.10 \pm 3.30	15.85 \pm 1.75	18.24 \pm 1.84
第 4 天	5.91 \pm 0.92	1.80 \pm 0.32	467.91 \pm 23.42	199.51 \pm 16.43	100.13 \pm 2.43	33.17 \pm 2.46	29.73 \pm 2.27	8.58 \pm 0.92
t_1 值	3.828	35.228	2.572	73.531	5.024	208.244	31.247	36.787
P_1 值	0.000	0.000	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_2 值	-23.604		-47.384		-70.991		-46.969	
P_2 值	0.000		0.000		0.000		0.000	

注: t_1 、 P_1 为组内与第 1 天比较; t_2 、 P_2 为组间与第 1 天差值比较

3 讨论

本研究结果显示,血培养阳性的血流感染性疾病患者主要的感染菌为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌等,以 G⁻菌多见,这与敬雪明等报道基本一致^[5]。笔者认为与 G⁺菌比较,G⁻菌感染引起的病例在逐渐增多,其病理过程和结果更为严重,患者病情发展迅速,预后也较差,这与古雪等研究结果基本一致^[6]。本研究结果表明,97 例血培养阳性的血流感染患者与同期 88 例血培养阴性患者的炎症因子表达水平比较,血培养阳性的血流感染性疾病患者的血清炎症因子表达水平高于血培养阴性患者的炎症因子水平($P < 0.05$)。血培养阴性的患者血清炎症因子表达水平较高可能是由于感染早期或不是最佳检测时机等原因导致病原菌未被检测而出现血培养阴性。在血流感染存在而病原菌血培养阴性,但血清炎症因子表达水平高于常规值时,应结合临床症状及其他检测结果进行综合判断来决定抗生素使用情况。因此,临床上在对疑似存在血流感染的患者进行血培养的同时也应将 CRP、PCT 等血清炎症因子进行常规检测,以达到进一步提高诊断准确率、准确评估病

情和预判治疗效果的目的。

病原菌种类的差异决定着发病机制的不同,因而对抗生素的敏感程度也不相同,对病原菌种类的鉴别有利于抗生素的合理运用。结果显示,血清炎症因子 PCT、IL-6、WBC、CRP 及 TNF- α 表达水平在 G⁻菌组中最高,真菌组最低。这是因为 G⁻菌与 G⁺菌细胞壁成分不同,G⁻菌特殊的细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)更易产生内毒素,内毒素可以在无炎症因子的情况下从体外直接诱导进入机体靶细胞产生高水平的 PCT 等,而 G⁺菌的细胞壁无此成分。因此,G⁻菌在内毒素和细胞因子的双重影响和诱导下使 PCT 等炎症因子的释放水平增加,从而导致 PCT 炎症因子表达水平高于 G⁺菌组病例的血清炎症因子水平^[7]。加之 G⁺菌的细胞壁由肽聚糖组成,主要产生外毒素,影响或抑制 PCT 炎症因子的产生与释放^[8];另外,还可能与 G⁻菌和 G⁺菌分别激活不同的炎症信号通路有关,G⁻菌感染患者后释放大量内毒素,其主要成分为 LPS,LPS 与 TOLL 样受体-4(TLR-4)结合,激活炎症信号转导通路,诱导机体大量合成并释放 PCT、IL-6 和 TNF- α 等炎症

介质,使机体出现不同程度的炎症反应;G⁺菌细胞壁主要由肽聚糖构成,G⁺菌感染患者时肽聚糖与TLR-2结合,激活不同的信号通路,诱导PCT合成和释放的程度不如LPS强烈^[9]。笔者及其他学者认为,血清炎症因子PCT、IL-6、WBC、CRP及TNF- α 表达水平可作为临床早期判断血流感染存在与否的重要指标,并作为鉴别G⁺菌和G⁻菌血流感染的重要参考指标之一。笔者认为,多血清炎症因子联合应用,可能会提高诊断和判定治疗效果等的敏感性。

本研究结果显示,治疗无效的血流感染者的血清炎症因子表达水平均有升高,治疗有效的血流感染者血清炎症因子表达水平均有明显下降。并且在经治疗后,PCT、IL-6、CRP及TNF- α 水平波动与病情变化趋势基本一致。可见PCT、IL-6、CRP及TNF- α 表达水平高低有助于病情监测及治疗效果评价。笔者所提到的PCT、IL-6、WBC、CRP及TNF- α 几种血清炎症因子是有利于血流感染性疾病的诊断,但对感染性疾病的诊断不具有独有的特异性,目前临床上尚无感染性炎症的全能型的独立诊断指标,金指标是各种无污染标本致病病原菌培养的阳性结果,但对标本培养阴性的血流感染还是不能否定感染的存在。不过血清炎症因子在预判血流感染的存在、病原菌种类的鉴定、病情严重程度的推测、治疗效果和预后的预测还是有十分重要的临床价值。血清炎症因子间关系密切,其联合使用可能对血流感染性疾病的诊断、治疗及预后判断的价值更高。

综上所述,PCT、CRP、WBC、IL-6及TNF- α 可作为病原菌感染诊断指标之一,对病原菌种类的鉴

定也有一定临床参考价值,同时也有助于细菌性感染的诊断与预后评估,指导临床合理正确的治疗,不过作为鉴别诊断能力相对较弱,这与李铃等研究的结果相似^[10]。本研究尚有不足之处,研究中由于对感染患者分离的菌株量相对较少,因此血清炎症因子作为血流感染病原菌的鉴别诊断价值还需更深入的临床研究来验证。

参 考 文 献:

- [1] 苏群志,唐荣德,梁剑宁,等. 5项炎症指标在血流感染性疾病中的表达及其与血培养的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12): 1621-1624.
- [2] 廖忠,叶杰,陈振南,等. 全自动血液培养仪阳性病原菌种类及报警时间分析[J]. 中华医学创新杂志, 2013, 10(4): 6-8.
- [3] ASHRA A E, ADEL A, TAYSER Z, et al. The diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin among ventilator associated pneumonia patients[J]. Open J Resp Dis, 2013, 3(2): 73-78.
- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第3版. 南京:东南大学出版社, 2006: 715-923.
- [5] 敬雪明,李铃,古雪,等. 恶性血液病患者导管相关血流感染的临床特点及危险因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 119-121.
- [6] 古雪,敬雪明,李铃,等. 慢性重型乙型肝炎患者医院感染特点及危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(7): 518-520.
- [7] 温妙云,方明,邓医宇,等. 降钙素原在鉴别重症监护病房血流感染患者菌种中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(7): 783-785.
- [8] 孟良. 炎症反应标志物区分革兰阳性菌和革兰阴性菌所致血流感染的价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 810-812.
- [9] 戴莉,李道学,杨炯. 炎症指标鉴别血流感染致病菌类型的临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(3): 489-492.
- [10] 李铃,古雪,敬雨佳,等. 人类免疫缺陷病毒、艾滋病病毒-1型艾滋病患者CD4⁺T淋巴细胞水平与机会感染及病毒载量的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2): 13-16.