

论著·临床研究

血清 γ 干扰素诱导蛋白 10 与 C 反应蛋白对儿童急性感染的诊断价值*

黎村艳¹, 张 晓², 陆建国¹, 曹友德¹, 谭黎明¹, 马欣萍^{1△}

(1. 湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院检验科, 长沙 410005;

2. 湖南师范大学医学院检验系, 长沙 410005)

摘要:目的 探讨急性细菌和病毒感染患儿血清 γ 干扰素诱导蛋白 10(IP-10)的水平变化及临床价值。方法 选取 2013 年 1 月至 2016 年 4 月湖南省人民医院住院的急性病毒感染患儿 51 例、急性细菌感染患儿 52 例为研究对象,对照组选取同期该院体检未发现感染疾病者 51 例。采用酶联免疫吸附法检测血浆 IP-10 水平。采用西门子 BN II 特定蛋白分析仪测定血清 C 反应蛋白(CRP)。结果 病毒感染组的 IP-10 水平明显高于细菌感染组和对照组($P<0.05$)。细菌感染组 IP-10 明显高于对照组($P<0.05$)。病毒感染组的 CRP 水平明显低于细菌感染组($P<0.05$),但高于对照组($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析,IP-10 和 CRP 在区分急性病原体感染患者和对照组人群的曲线下面积分别为 0.688 和 0.873,灵敏度分别为 35.0%、79.6%,特异度分别为 96.1%、98.0%。IP-10 与 CRP 联合检测的灵敏度和特异度分别提高到 82.5%和 100.0%。结论 高水平血浆 IP-10 可能对患儿发生急性感染有一定的预测价值。IP-10 和 CRP 联合检测提高急性病原体感染诊断效能。

关键词: γ 干扰素诱导蛋白 10; 急性病毒感染; 急性细菌感染; C 反应蛋白; 受试者工作特征曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.018

中图分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)09-1083-04

文献标识码:A

The levels of serum interferon gamma-induced protein 10 in patients with acute pathogen infection*

LI Cunyan¹, ZHANG Xiao², LU Jianguo¹, CAO Youde¹, TAN Liming¹, MA Xingping^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Hu'nan Province/the Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunnan 410005, China;

2. Hu'nan Normal University School of Medicine, Changsha, Hu'nan 410005, China)

Abstract: **Objective** To observe the levels of interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) in children with acute viral and bacterial infection. **Methods** There were three groups: acute viral infection group (51 cases), acute bacterial infection group (52 cases), and healthy control group (51 cases). Serum IP-10 levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and serum C reactive protein (CRP) were determined with BN II automatic protein analyzer. **Results** The level of serum IP-10 and CRP were significantly different in different groups ($P<0.05$). Compared with control group, the level of IP-10 and CRP were higher in acute viral infection group or in acute bacterial infection group ($P<0.05$). The level of IP-10 was higher in acute viral infection group than that in acute bacterial infection group ($P>0.05$). The level of CRP was higher in bacterial infection group than that in acute viral infection group ($P<0.05$). The IP-10 levels in viral infection patients were not correlated with the CRP levels. The area under curve (AUC), sensitivity and specificity of IP-10 and CRP were 0.688 and 0.873, 35.0% and 79.6%, 96.1% and 98.0%. When cut-off value of predictive probability was 0.713, sensitivity and specificity were increased to 82.5% and 100.0%. **Conclusion** Serum IP-10, CRP and predictive probability are valuable in the diagnosis of acute pathogen infection in children.

Key words: interferon gamma-induced protein 10; acute viral infection; acute bacterial infection; C reactive protein; receiver operating characteristic curve

趋化因子是微生物感染时由单核细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞等产生的一类具有化学趋化功能的多

* 基金项目:湖南省科技厅技术创新指导计划临床医疗技术创新引导项目(2017SK50509);湖南省卫生和计划生育委员会科研计划课题(B2016028)。

作者简介:黎村艳,女,副主任技师,主要从事抗感染免疫的研究。△ 通信作者, E-mail: zjjley_123@163.com。

本文引用格式:黎村艳, 张晓, 陆建国, 等. 血清 γ 干扰素诱导蛋白 10 与 C 反应蛋白对儿童急性感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1083-1086.

肽,分为 CXC、CC、C 及 C3XC 4 个亚族,参与机体炎症、肿瘤、变态反应、自身免疫性疾病等多种病理生理过程。 γ 干扰素诱导蛋白 10(IP-10)是由 77 个氨基酸残基组成的 CXC 趋化因子家族成员之一,主要由 T 细胞、单核细胞和巨噬细胞等分泌。体外实验证实,禽流感病毒感染的小鼠肺部 IP-10 水平明显增高^[1],且 IP-10 对流感病毒感染所致的小鼠肺部炎症的严重程度有重要影响^[2],但鲜有研究说明 IP-10 在人体病毒和细菌感染中的意义。本研究旨在评估急性病原体感染患儿血清 IP-10 水平,探讨其与急性病毒和细菌感染的关系。同时检测 CRP,比较 IP-10 与 CRP 对于诊断儿童急性病毒和细菌感染的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入研究者共三组:病毒感染组(51 例)、细菌感染组(52 例)和对照组(51 例)。前二组人群均来自 2013 年 1 月至 2016 年 4 月湖南省人民医院住院的患儿,年龄 1 月至 11 岁。所有患儿均以出院诊断为急性病原体感染作为筛选标准。对照组为同期本院体检的健康体检儿童。本研究标本收集纳入标准为:(1)实验室检查发现致病菌或致病病毒;(2)患者体温峰值大于 37.5℃;(3)伴有明显全身感染症状体征或者存在明显的感染灶;(4)症状持续时间小于 12 d。细菌感染组 52 例以细菌培养阳性,病毒组 51 例以明确呼吸道合胞病毒、麻疹、肠道病毒 EV71 型、巨细胞病毒、EB 病毒感染和流行性病毒性感冒疾病诊断患者作为检测对象。标本收集排除标准:(1)同时有急性病毒感染和细菌感染;(2)近期有过感染;(3)出现症状天数 ≥ 12 d;(4)发热患者体温低于临界值;(5)免疫缺陷;(6)正在活动的恶性肿瘤;(7)血液标本溶血。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入院后空腹采集静脉血 3 mL,30 min 内 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-80℃冰箱保存待测。

1.2.2 检测 血清 IP-10 ELISA 定量测试剂盒由 eBioscience 公司提供,操作流程按试剂盒说明书进行。血清 CRP 为西门子 BN II 特定蛋白分析仪检测。

1.3 统计学处理 使用 SPSS18.0 统计软件处理数据,对数据进 Kolmogorov-Smirnov 正态性分布检验。正态分布计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Kruskal-Wallis 检验平均秩多重比较。相关性分析采用 Spearman 法。多因素分析采用两分类 Logistic 回归分析,利用受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC)判断对急性病原体感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者一般资料比较 各组间年龄($F=0.$

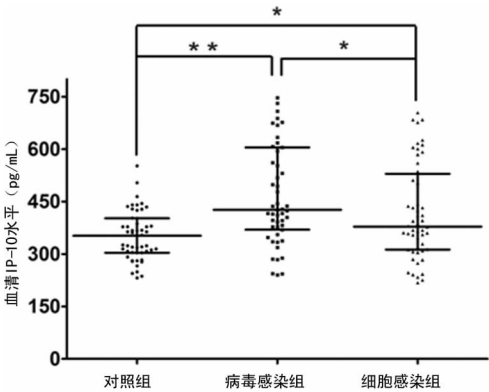
892, $P=0.412$)、性别($\chi^2=1.528, P=0.466$)比较,差异均无统计学意义。三组患者一般资料见表 1。

2.2 三组的 IP-10 水平比较 Kruskal-Wallis 检验显示,不同组别中的 IP-10 水平比较差异有统计学意义($\chi^2=19.05, P=0.000$)。病毒感染组的 IP-10 水平[426.65(369.73~604.95)pg/mL]高于细菌感染组[378.51(312.62~529.58)pg/mL];差异有统计学意义($P=0.035$)和对照组[352.27(303.50~401.90)pg/mL],差异有统计学意义($P=0.000$);细菌感染组高于对照组,差异有统计学意义($P=0.030$),见图 1。

表 1 三组患者一般资料

指标	病毒感染组 (n=51)	细菌感染组 (n=52)	对照组 (n=51)
男/女(n/n)	29/22	25/27	23/28
年龄(岁)	2.7 $\pm$ 2.4	2.2 $\pm$ 2.3	2.8 $\pm$ 2.4
体温分布(n)			
<37.5℃	0	0	51
37.5~<38.5℃	13	14	0
38.5~39.5℃	21	18	0
>39.5℃	17	20	0
症状持续时间分布(n)			
0~<4 d	18	22	—
4~<6 d	15	17	—
6~<9 d	11	8	—
9~12 d	7	5	—

注:—表示该项无数据



注:*表示 $P < 0.05$; **表示 $P < 0.01$

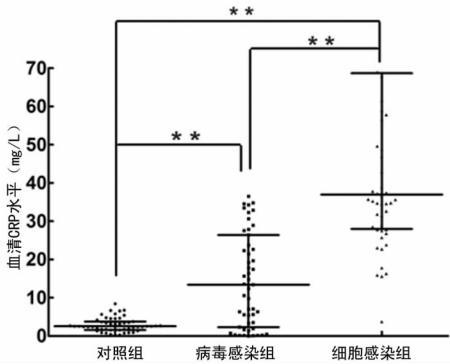
图 1 三组间的 IP-10 水平比较

2.3 三组间的 CRP 水平比较 Kruskal-Wallis 检验显示,不同组别的 CRP 水平明显不同($\chi^2=91.76, P=0.000$)。病毒感染组的 CRP 水平[13.4(2.34~26.40)mg/L]明显低于细菌感染组[36.95(27.98~68.65)mg/L],差异有统计学意义($P=0.000$),但高于对照组[2.56(1.56~3.38)mg/L],差异有统计学意义($P=0.000$),见图 2。

2.4 IP-10 水平与 CRP 的 Spearman 相关分析 Spearman 相关分析显示,IP-10 水平与 CRP 水平无

相关性($\gamma = -0.077, P = 0.681$)。

2.5 诊断急性病原体感染的 ROC 曲线 IP-10 在区分急性病原体感染患者和对照组人群的 AUC 为 0.688,以 471.27 pg/mL 为诊断界值时,灵敏度为 35.0%,特异度为 96.1%。将 IP-10 与 CRP 组合,建立 Logistic 回归模型,计算预测概率 P。预测概率 P 的诊断界值为 0.713 时,灵敏度和特异度分别提高到 82.5%和 100.0%,见表 2、图 3。



注: ** 表示 $P < 0.01$

图 2 三组间 CRP 水平的比较

表 2 三组 ROC 曲线分析结果

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	诊断界值	95%CI
CRP	79.6	98.0	0.777	0.873	6.870 mg/L	0.814~0.932 mg/L
IP-10	35.0	96.1	0.412	0.688	471.27 pg/mL	0.605~0.771 pg/mL
预测概率 P	82.5	100.0	0.825	0.927	0.713	0.885~0.968

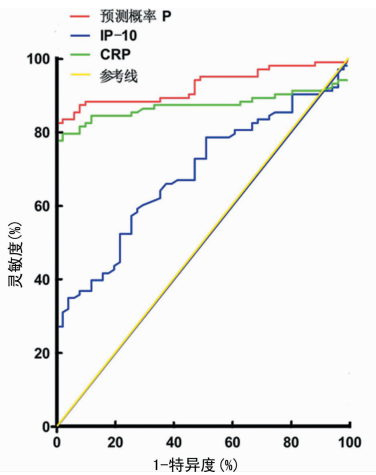


图 3 IP-10、CRP 及由 Logistic 回归所得预测概率 P 的 ROC 曲线

3 讨 论

趋化因子通过与其受体相互作用而参与白细胞在血管内皮上的黏附以及白细胞穿过血管内皮细胞间隙迁徙到特定的组织等过程。IP-10 属于趋化因子中 CXC 亚家族,又称为 CXCL10,CXC 趋化因子受体 3(CXCR3)是其唯一的受体,可趋化单核细胞、T 细胞和 NK 细胞等多种特异表达 CXCR3 受体的炎性细胞进入炎症部位,进而介导 Th1 型炎症疾病^[3-5]。

研究发现,在 Th1 型免疫应答占优势的抗结核免疫中,IP-10 在胸腔积液和肺结核患者血清显著升高,可作为一个潜在的生物标志物用于治疗监测疾病的进展^[6-7]。其诊断结核性脑膜炎诊断效能与 IFN- γ 相近^[8]。HIV 感染者的血清 IP-10 水平明显高于健康体检者,且比 CD4⁺ T 细胞计数或病毒载量 IP-10 水平更早出现异常,对疾病的进展有一定的预测价值^[9-10]。急性单纯疱疹病毒 1 型感染通过 IP-10 表达增加而促进局部炎症反应,造成病毒的扩散,IP-10 抗体治疗能显著增加 HSV 感染小鼠的存活率,同时 CXCR3 缺失小鼠 HSV 感染率明显降低^[11]。

本研究显示,病毒感染患儿的 IP-10 水平明显高于细菌感染组,与文献报道一致^[12]。趋化因子信号是调节宿主对病毒感染产生免疫反应的重要因子,IP-10 等趋化表达 CXCR3 的 T 细胞到达局部,并通过与受体相互作用诱导抗病毒细胞免疫应答。趋化因子的异常增高可引起强烈的炎症反应而导致局部组织免疫病理损伤,这可能是病毒感染继发性疾病进展的促动因素。因此,控制 IP-10 的活性,降低它与受体的相互作用,可能增强清除病毒,治疗病毒感染后引起的继发性疾病。

本研究结果也发现,病毒感染组的 IP-10 水平明显高于细菌感染组,可能与 IP-10 不同于其他 CXC 类趋化因子(大部分作用于中性粒细胞),主要作用于高表达 CXCR3 的 Th1 细胞以及自然杀伤细胞、巨噬细胞和树突状细胞,其详尽的机制还有待于进一步探讨。但也有文献报道,细菌感染组的水平高于病毒感染组^[13]。这可能与检测的对象、检测的标本数量、和检测试剂等不同有关。

CRP 属于急性时相反应蛋白,当组织损伤、炎症及感染时,IL-6、TNF 等细胞因子分泌增加,刺激肝脏、神经细胞、单核细胞、淋巴细胞及动脉粥样硬化斑块内等合成 CRP。血清 CRP 水平是指示细菌感染的一项敏感而客观的指标,细菌感染时血清 CRP 的水平可以中等度至明显升高,阳性率可达 90%以上,而病毒等感染时 CRP 水平多正常或轻度升高,因此可以帮助细菌感染与非细菌感染的鉴别诊断^[14]。本研究结果与文献一致^[15],病毒感染和细菌感染患儿 CRP 水平都升高,但细菌感染者明显高于病毒感染者。

本研究 ROC 曲线分析显示,IP-10 水平用于诊断急性病原体感染有显著意义($P = 0.000$),IP-10 水平越高,发生感染可能性越大。以 471.27 pg/mL 为诊断界值点时,特异度为 96.1%,灵敏度为 35.0%,IP-10 对儿童急性感染的诊断时特异度优于 CRP (88.2%),但敏感度低于 CRP (灵敏度为 70.0%)。IP-10 与 CRP 联合应用可提高诊断效能(灵敏度和特异度分别提高到 82.5%和 100.0%),且在感染早期就升高,对判断患儿早期病原体感染具有重要价值。但本研究仅比较儿童患者血清 IP-10 的变化,且研究标本量

较少,有待进一步加大标本量和多中心合作验证。

综上所述,IP-10 和 CRP 对诊断急性感染性疾病有很高的特异度,联合检测 IP-10 和 CRP,能同时提高诊断试验的各项性能,为临床对患儿作出早期干预和合理利用抗生素提供依据。

参考文献

- [1] STROPKOVSKÁ A, MIKUŠKOVÁ T, BOBIŠOVÁ Z, et al. Immune response of mice to non-adapted avian influenza A virus[J]. Acta Virol, 2015, 59(4): 350-359.
- [2] 车海龙, 王冬, 金红, 等. IP-10 对流感病毒致肺细胞病变作用的影响. 微生物学杂志[J], 2009, 29(4): 32-35.
- [3] WANG X, LU X, ZHAO H, et al. A novel recombinant protein of IP10-EGFRvIIIscFv and CD8(+) cytotoxic T lymphocytes synergistically inhibits the growth of implanted glioma in mice[J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(7): 1261-1272.
- [4] SAXENA A, BUJAK M, FRUNZA O, et al. CXCR3-independent actions of the CXC chemokine CXCL10 in the infarcted myocardium and in isolated cardiac fibroblasts are mediated through proteoglycans [J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(2): 217-227.
- [5] LIU M, GUO S, HIBBERT J M, et al. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(3): 121-130.
- [6] SUTHERLAND J S, MENDY J, GINDEH A, et al. Use of lateral flow assays to determine IP-10 and CCL4 levels in pleural effusions and whole blood for TB diagnosis[J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 96(1): 31-36.
- [7] SYED A K B, RAMAN B, THOMAS A, et al. Role of QuantiFERON-TB Gold, interferon gamma inducible pro-

tein-10 and tuberculin skin test in active tuberculosis diagnosis[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9051.

- [8] 杨红, 杨建蓉, 陈碧桃, 等. 干扰素诱导蛋白 10 在结核性脑膜炎诊断中的应用[J]. 西部医学, 2015, 27(4): 531-533.
- [9] NOEL N, BOUFASSA F, LÉCURoux C, et al. Elevated IP10 levels are associated with immune activation and low CD4+ T-cell counts in HIV controller patients[J]. AIDS, 2014, 28(4): 467-476.
- [10] LIOVAT A S, REY-CUILLÉ M A, LÉCURoux C, et al. Acute plasma biomarkers of T cell activation set-point levels and of disease progression in HIV-1 infection[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46143.
- [11] LUNDBERG P, OPENSHAW H, WANG MINGWU, et al. Effects of CXCR3 signaling on development of fatal encephalitis and corneal and periocular skin disease in HSV-infected mice are mouse-strain dependent[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(9): 4162-4170.
- [12] OVED K, COHEN A, BOICO O, et al. A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120012.
- [13] 宋玲妹, 赵建美. 干扰素诱导 IP-10, 血清 SAA, hs-CRP 检测在早产感染性疾病中的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(2): 144-147.
- [14] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74-79.
- [15] 郭梓伟, 陈泽杰. 血清 C 反应蛋白浓度在小儿呼吸道病毒感染中的变化及临床意义[J]. 当代医学, 2013, 36(2): 47-48.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2017-12-22)

(上接第 1082 页)

- [5] 王艳海. 血栓弹力图在急性脑梗死患者凝血监测中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(22): 3312-3313.
- [6] OTANI Y, TOKUNAGA K, KAWAUCHI S, et al. Cerebral infarction arising from Takotsubo cardiomyopathy: case report and literature review[J]. NMC Case Rep J, 2016, 3(4): 119-123.
- [7] 江秀龙, 张旭, 赵振华, 等. 血栓弹力图在急性脑梗死患者抗血小板治疗效果评价中的应用[J]. 内科, 2014, 27(2): 148-151.
- [8] 周熙琳, 梁辉, 黄洁杰, 等. 急性脑梗死患者血栓弹力图与血小板聚集率和 D-二聚体相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(4): 459-462.
- [9] 陈彦如, 罗海彦. 血栓弹力图与急性脑梗死后出血性转化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8): 1040-1042.
- [10] 汪新荣, 张凤丽, 曹奇志, 等. 血栓弹力图在急性脑梗死中

的临床研究[J]. 中国保健营养, 2016, 26(33): 75.

- [11] 李园园, 刘改玲. 急性脑梗死病人血栓弹力图与脂蛋白(a)和凝血功能相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9): 1113-1115.
- [12] 蔡松泉, 张慧君. 急性脑梗死患者血栓弹力图与血小板聚集率、D-二聚体水平的相关性[J]. 中外医学研究, 2017, 15(3): 42-43.
- [13] 张瑜. 急性脑梗死患者血栓弹力图与凝血功能相关性分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(8): 246-247.
- [14] 何凤娥, 刘依霜, 段春艳, 等. ACI 患者 TEG 各项参数与 PAgt 和 D-二聚体之间的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 134-137.
- [15] 郑建华, 王碰治. 急性脑梗死患者血栓弹力图检测及其与血清学指标的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 23(1): 101-104.

(收稿日期: 2017-11-22 修回日期: 2018-01-06)