

## • 短篇论著 •

登革热患者血清 IL-17A 和 IL-22 水平与疾病的相关性分析<sup>\*</sup>李国华,麦东媚,彭桉平,陈炜烨,王 意,何 敏<sup>△</sup>

(广州中医药大学第二临床医学院检验科,广东广州 510120)

**摘要:**目的 探讨登革热患者血清白细胞介素(IL)-17A、IL-22 水平变化规律,分析其与登革热的关系,并探讨其意义。方法 采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别检测登革热组患者和对照组健康人血清 IL-17A、IL-22 水平,采用全自动血细胞分析仪检测 2 组白细胞计数(WBC)和血小板计数(PLT),并分析 IL-17A、IL-22 和 WBC、PLT 之间的相关性,通过 ROC 曲线分析 IL-17A、IL-22 的诊断截断点及其对登革热的诊断价值。结果

登革热组 IL-17A 和 IL-22 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),且两者之间呈正相关( $P=0.000$ );同时 IL-17A、IL-22 分别与 WBC、PLT 呈负相关( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析发现,血清 IL-17A、IL-22 最优截断点分别为 1.54、3.41 pg/mL,灵敏度分别为 95.52%、92.54%,特异度分别为 70.00%、100.00%,曲线下面积分别为 0.851、0.913。结论 在登革热患者中,血清 IL-17A 与 IL-22 表达上调,且与疾病的活动度呈正相关,两者的检测有助于登革热的诊断。

**关键词:**登革热; 白细胞介素-17A; 白细胞介素-22

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.032

**文章编号:**1673-4130(2018)16-2050-03

**中图法分类号:**R373.33

**文献标识码:**B

登革热(DF)是由登革病毒(DENV)引起的,通过埃及伊蚊或白蚊伊蚊传播的急性传染病。登革热发病机制至今尚未完全清楚,但近年来免疫应答及细胞因子风暴理论受到国内外学者的广泛关注。过量细胞因子、炎性分子的释放可激活补体系统与凝血系统,使血管通透性增加,严重时甚至出现出血和休克等<sup>[1-2]</sup>。白细胞介素(IL)-17A、IL-22 是 2 种新发现的细胞因子,由 T 辅助细胞产生<sup>[3]</sup>,具有促炎作用,可诱导促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )、趋化因子和基质金属蛋白酶表达,引起组织细胞浸润和破坏;亦参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化,对 T 细胞的活化起协同刺激作用。在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等免疫性疾病中明显升高<sup>[4-5]</sup>,也可在感染性疾病如乙型病毒肝炎感染中明显升高<sup>[6]</sup>,但在登革病毒感染中关于 IL-17A、IL-22 表达水平的研究较少。本研究通过比较登革热组及对照组血清 IL-17A、IL-22 水平,探讨血清 IL-17A、IL-22 水平与登革热的相关性;并将所有患者血清 IL-17A、IL-22 值绘制成 ROC 曲线,确定其诊断登革热的最佳临界值并评价其鉴别诊断意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 10—12 月广东省中医院登革热确诊患者 67 例(登革热组),男 35 例,女 32 例,年龄 20~78 岁,平均年龄 41.6 岁。所有病例均

符合 2014 年国家卫生计生委印发的登革热诊疗指南(2014 年第 2 版)<sup>[7]</sup>,确诊患者血清中检测出 NS1 抗原。对照组为 20 例健康体检者,其中男 9 例,女 11 例,年龄 23~69 岁,平均年龄 40.5 岁。2 组性别及年龄有可比性( $P>0.05$ )。

**1.2 仪器与试剂** IL-17A 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒购自美国 Biolegend 公司(Lot B169992);IL-22 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司(Lot 336914)。登革热 NS1 抗原 ELISA 试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司。MK3 酶标分析仪购自上海赛默飞世尔仪器有限公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清样本的准备** 登革热组与对照组均抽取空腹静脉血并分离血清,于-80 °C 保存。

**1.3.2 NS1 水平检测** 采用双抗体夹心 ELISA 法,严格按试剂说明书操作,检测 DENV NS1 抗原。

**1.3.3 细胞因子测定** 用 ELISA 法测定各组 IL-22、IL-17A 水平,具体实验步骤按 ELISA 检测试剂盒说明书进行。显色后即刻用酶标仪检测 450 nm 波长的吸光度值,根据标准曲线定量 IL-22、IL-17A。

**1.3.4 外周血细胞检测** 采用迈瑞 BC-6800 血液细胞分析仪及其配套试剂对外周血白细胞计数(WBC)和血小板计数(PLT)进行测定。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 和 Prime prism

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81503317);广东省科技计划资助项目(2014A020212502);广东省中医院院内专项(YN2015QN06)。

△ 通信作者,E-mail:13570381886@163.com。

本文引用格式:李国华,麦东媚,彭桉平,等.登革热患者血清 IL-17A 和 IL-22 水平与疾病的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(16):2050-2052.

5.0 软件进行统计学处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 均数间比较采用方差分析和 *t* 检验, 相关性分析采用 Spearman 线性相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。IL-17A、IL-22 诊断价值采用 ROC 曲线分析, 计算曲线下面积(AUC)得到最佳诊断断点。

## 2 结 果

**2.1 登革热组和对照组各指标比较** 登革热组 WBC、PLT 水平低于对照组, IL-17A、IL-22 明显高于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 登革热组和对照组各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	WBC ( $\times 10^9/L$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ )	IL-17A (pg/mL)	IL-22 (pg/mL)
登革热组	3.93 $\pm$ 2.17*	146.36 $\pm$ 49.27*	7.95 $\pm$ 5.93*	11.03 $\pm$ 8.04*
对照组	6.41 $\pm$ 1.28	219.10 $\pm$ 37.78	2.63 $\pm$ 4.02	2.03 $\pm$ 0.93

注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$

**2.2 IL-22、IL-17A 与 WBC、PLT 的相关分析** IL-17A 与 IL-22 呈正相关( $r = 0.376, P = 0.000$ ), 与 WBC、PLT 呈负相关( $r$  分别为  $-0.441, -0.408, P$  均为  $0.000$ ); IL-22 与 WBC、PLT 也呈负相关( $r$  分别为  $-0.269, -0.416, P$  分别为  $0.012, 0.000$ ); WBC 与 PLT 之间呈正相关( $r = 0.600, P = 0.000$ )。

**2.3 血清 IL-17A、IL-22 诊断登革热的 ROC 曲线分析** IL-17A 界值取 A 点( $1.54 \text{ pg/mL}$ )时, 灵敏度为 95.52%, 特异度为 70.00%。IL-22 界值取 B 点( $3.41 \text{ pg/mL}$ )时, 灵敏度为 92.54%, 特异度为 100.00%。IL-17A、IL-22 的 AUC 分别为 0.851, 0.973, 见表 2、图 1。

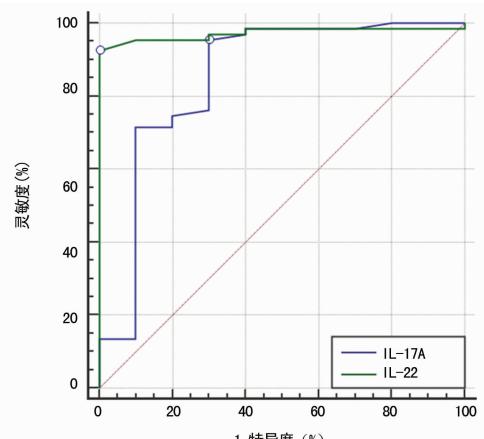


图 1 IL-17A、IL-22 诊断登革热的 ROC 曲线图

表 2 血清 IL-17A、IL-22 对登革热的诊断价值

指标	诊断阈值 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% 可信区间
IL-17A	1.54	95.52	70.00	0.851	0.759~0.919
IL-22	3.41	92.54	100.00	0.913	0.914~0.996

## 3 讨 论

登革热广泛流行于热带及亚热带的 100 多个国家和地区, 已成为日益严重的全球性公共卫生问题。

由于没有特异性针对登革热的药物和疫苗, 无法确切有效地针对病原体进行治疗, 并且受气候变暖、城市化扩张、蚊虫控制困难等因素影响, 登革热流行趋势不断上升。据世界卫生组织最新统计数据表明, 全球每年约 3.9 亿人感染 DENV, 其中近 1 亿人出现临床症状, 且导致 2.5 万人死亡。2014 年全球登革热疫情形势严峻, 我国主要在广东、云南等地区出现暴发流行<sup>[8]</sup>。登革出血热由于症状严重, 病死率高而受到人们的关注。

细胞因子介导的炎症学说在登革热发病机制中的作用备受关注。一方面 DENV 感染能诱导宿主细胞产生细胞因子, 另一方面过量的细胞因子(包括炎性因子)的释放可激活补体系统与凝血系统, 使血管通透性增加, 形成弥散性血管内凝血(DIC), 导致出血和休克<sup>[9]</sup>。IL-17A 和 IL-22 是 T 辅助细胞所产生的 2 种重要的细胞因子, 在感染性疾病、自身免疫性疾病中发挥重要的炎症调节功能<sup>[4-6]</sup>。本研究发现, 登革热患者外周血血清中 IL-17A、IL-22 水平明显升高, 与对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 IL-17A、IL-22 诊断登革热的 ROC 曲线 AUC 均大于 0.8, 根据 Swets 的判断标准(AUC 在 0.7~0.9 有一定的准确性, AUC > 0.9 则有较高的准确性), 说明 IL-17A 与 IL-22 对登革热的诊断具有一定的准确性。其中 IL-22 的 AUC > 0.9, 准确性较高。

IL-17A 和 IL-22 均是双向调控因子, 依据其所处的炎症微环境不同, 发挥促炎致病或防御保护作用<sup>[10]</sup>。本研究结果表明, 在登革热患者外周血中 IL-17A 与 IL-22 水平高于对照组, 且两者之间呈正相关, 提示两者在 DENV 感染中可能起协同作用。这与文献报道在 DENV 感染的动物模型中, IL-22 能够诱导 IL-17A 的产生, 从而导致炎症和组织损伤的结果一致<sup>[11]</sup>。但是在人体内是否存在类似的机制, 还有待进一步实验来证明。

WBC、PLT 是辅助诊断重症登革热的实验室指标。世界卫生组织发表指南指出, WBC 或 PLT 下降程度大, 可能增加患者出现登革出血热及登革休克综合征的危险性, 提示临床医生应根据患者 PLT 和 WBC 减少的程度, 及时做好临床治疗和预防准备<sup>[12]</sup>。本研究发现 IL-17A、IL-22 与 WBC、PLT 都呈负相关, 提示 IL-17A、IL-22 水平与登革热的严重程度呈正相关, 具有一定的临床诊断应用价值。

## 4 结 论

DENV 感染的检测手段主要包括病毒分离、基于病毒抗原和抗体的血清学检测, 以及核酸检测等方法<sup>[13]</sup>。病毒分离耗时, 核酸检测由于技术要求高、费用贵等因素限制了该方法的应用。而本研究发现, 登革热患者外周血血清中 IL-17A、IL-22 水平较健康人显著升高, 且与疾病的活动度呈正相关, 提示其有可能作为疾病严重程度的一个辅助诊断指标, 但其参与登革热发病

和疾病进展的机制还有待更进一步的研究。

## 参考文献

- [1] GUABIRABA R, RYFFEL B. Dengue virus infection: current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models[J]. Immunology, 2014, 141(2): 143-156.
- [2] GREEN S, ROTHMAN A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever[J]. Curr Opin Infect Dis, 2006, 19(5): 429-436.
- [3] TRIFARI S, KAPLAN C D, TRAN E H, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(8): 864-871.
- [4] QU N, XU M, MIZOGUCHI I, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 968549.
- [5] 孙奇. IL-22——炎症性疾病关键因子[J]. 免疫学杂志, 2011(9): 821-825.
- [6] 刘家秀, 许国莹, 徐彬, 等. IL-17、IL-22 与乙型病毒性肝病的相关性分析[J]. 山东医药, 2012, 52(39): 62-64.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊疗指南(2014 年第 1 版)[M]. 短篇论著.

2 版)[J]. 中药新药与临床药理, 2016(1): 221-224.

- [8] CHEN B, LIU Q. Dengue fever in China[J]. Lancet, 2015, 385(9978): 1621-1622.
- [9] HOTTZ ED, MEDEIROS-DE-MORAES IM, VIEIRA-DE-ABREU, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue[J]. J Immunol, 2014, 193(4): 1864-1872.
- [10] KRISTIN J, NESSSCHWICKERATH, CRAIG T, MORTA. Regulation and function of IL-17A- and IL-22-producing  $\gamma\delta$  T cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(14): 2371-2390.
- [11] GUABIRABA R, BESNARD A G, MARQUES R E, et al. IL-22 modulates IL-17A production and controls inflammation and tissue damage in experimental dengue infection[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(6): 1529-1544.
- [12] WHO. Dengue Guideline for diagnosis, treatment, prevention and control[M]. Geneva: WHO, 2009.
- [13] 王艳红, 宝福凯, 柳爱华. 登革病毒感染的检测技术研究进展[J]. 生命科学研究, 2013, 17(1): 78-85.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-05-02)

## 中医院重症监护病房呼吸道感染患者病原菌分布及耐药性分析<sup>\*</sup>

刘光忠<sup>1</sup>, 倪维<sup>1</sup>, 杨柳<sup>1</sup>, 肖明中<sup>2</sup>

(湖北省中医院/湖北省中医药研究院:1 检验科;2. 感染科, 湖北武汉 430074)

**摘要:**目的 调查湖北省中医院与其他西医院、中医院间 ICU 呼吸道感染患者标本分离病原菌及耐药的差异, 探讨中医院 ICU 防控医院感染中存在的问题, 并提出有效的措施以供参考。方法 将 2016 年 6 月至 2017 年 6 月湖北省中医院 ICU 呼吸道感染患者的标本进行分离培养、细菌鉴定和药敏分析, 并收集个人资料。结果 湖北省中医院 ICU 呼吸道感染患者以男性居多, 其病原菌检出率为 54.14%; 草兰阴性杆菌、草兰阳性球菌和真菌分别占比 50.13%、32.17% 和 17.69%, 且以肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和白色假丝酵母菌最为常见; 草兰阴性杆菌对头孢类抗生素耐药比较严重, 但对头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南等高级别抗菌药物基本敏感; 草兰阳性球菌对青霉素完全耐药, 但对喹诺酮类抗菌药物和万古霉素敏感率较高; 真菌对常用抗菌药物耐药率较低。结论 与其他西医院和中医院相比, 湖北省中医院 ICU 呼吸道感染患者病原菌检查率较低, 大部分抗菌药物耐药率控制较好, 但应加强多药耐药菌的监测, 着重发挥祖国医学治疗手段在防控医院感染中的作用。

**关键词:**中医院; 重症监护病房; 呼吸道感染;

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.033

**文章编号:**1673-4130(2018)16-2052-04

抗菌药物; 耐药

**中图法分类号:**R446.5

**文献标识码:**A

重症监护病房(ICU)主要收治各临床科室转治的急危重症患者, 其具有免疫力低下、侵入性治疗频繁、长时间使用广谱抗菌药物等特点, 从而较易遭受各类致病菌感染<sup>[1]</sup>。在实施侵入性治疗过程中, 尤以气管切开、气管插管等有创操作居多, 一旦接触定植菌或条件致病菌, 患者极易引发下呼吸道感染<sup>[2]</sup>。近年

来, 随着西医综合医院 ICU 患者感染病原菌的多中心横断面调查越来越广泛, 医院感染问题也逐步受到重视, 但鲜有综合中医院的类似报道<sup>[3]</sup>。本研究对湖北省中医院重症监护病房患者下呼吸道感染病原菌的分布及耐药性进行回顾性研究, 以期为中医院防控医院感染提供参考。

\* 基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2012055)。

本文引用格式:刘光忠, 倪维, 杨柳, 等. 中医院重症监护病房呼吸道感染患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 2052-2055.