

• 论 著 •

血清 Th1/Th2 型细胞因子、PCT、CRP 联合检测在老年社区获得性肺炎辅助诊断中的价值*

吴 洁, 彭扬洋, 朱功民, 邱 樊[△]

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院核医学科, 江苏南京 210006)

摘 要:目的 探讨 Th1/Th2 型细胞因子、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)联合检测在老年社区获得性肺炎(CAP)早期辅助诊断中的价值。方法 选取南京市第一医院 2018 年 3 月至 2019 年 2 月收治的老年 CAP 患者 226 例作为 CAP 组, 60 例体检健康者作为对照组。所有研究对象均采用流式细胞法定量检测血清中 Th1/Th2 型细胞因子, 采用电化学发光法检测 PCT, 免疫比浊法检测 CRP。结果 CAP 组 CRP、白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-4 水平较对照组均明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。预测老年 CAP, CRP 灵敏度最高, PCT 特异度最高。CRP 与 IL-6 联合检测预测老年 CAP 价值最高, 受试者工作特征曲线下面积为 0.961, 灵敏度为 92.20%, 特异度为 90.50%。结论 Th1/Th2 型细胞因子、PCT、CRP 联合检测可用于老年 CAP 的早期辅助诊断。

关键词:老年社区获得性肺炎; Th1/Th2 型细胞因子; 降钙素原; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.002 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2020)21-2566-04 **文献标识码:**A

The diagnostic role of Th1/Th2 cytokines, PCT and CRP in community-acquired pneumonia in the elderly*

WU Jie, PENG Yangyang, ZHU Gongmin, QIU Fan[△]

(Department of Nuclear Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: Objective To assess the role of Th1/Th2 cytokines, procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) in early diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) in the elderly. **Methods** A total of 226 cases of elder CAP admitted in Nanjing First Hospital from March 2018 to February 2019 were taken as CAP group and 60 cases of healthy persons were taken as control group. Flow cytometry was used to quantify the level of Th1/Th2 cytokines, electrochemiluminescence was used to quantify PCT level, and immunoturbidimetric assay was used to determine CRP level. **Results** PCT, CRP, interleukin (IL)-10, IL-6 and IL-4 were obviously increased in CAP group compared to control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). CRP had the highest sensitivity in predicting CAP in elderly and PCT had the highest specificity. Combination of IL-6 and CRP had the best predictive value and the area under curve was 0.961, sensitivity was 92.20% and specificity was 90.50%. **Conclusion** Combination of Th1/Th2 cytokines, PCT and CRP could be helpful for early diagnosis of CAP in elderly.

Key words: community-acquired pneumonia in the elderly; Th1/Th2 cytokines; procalcitonin; C reactive protein

社区获得性肺炎(CAP)是最常见的感染性疾病之一, 发病率为 2%~13%, 住院率为 20%~60%^[1-2]。有研究表明, 年龄 65 岁以上的老年 CAP 患者年发病率为 8%~48%, 占 CAP 患者的 50%, 病死率约为 30%^[3-4]。老年 CAP 已成为公共的健康问题。我国由于病原体的变化及抗菌药物的滥用, CAP

发病率和致死率逐年上升, 同时, 随着人口老龄化加剧, 老年 CAP 仍是我国老年人群的常见病和多发病^[5]。若患者免疫功能下降, CAP 病程进展快, 容易进展为重症 CAP^[6]。早期使用适当的抗菌药物与患者良好预后直接相关, 确诊后 4 h 内使用抗菌药物治疗, 可提高治愈率, 缩短治疗时间^[7]。因此, 对老年

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(11805104)。
作者简介: 吴洁, 女, 主管技师, 主要从事肺炎标志物的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: qiu fan0928@163.com。
本文引用格式: 吴洁, 彭扬洋, 朱功民, 等. 血清 Th1/Th2 型细胞因子、PCT、CRP 联合检测在老年社区获得性肺炎辅助诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2566-2569.

CAP 患者进行早期诊断是老年 CAP 诊断与治疗急需解决的问题。炎症生物标志物降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及 Th1/Th2 型细胞因子[即由 Th1 细胞和 Th2 细胞分泌的细胞因子,包括干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10]是 CAP 研究的热点,但研究主要集中在儿童 CAP 与成人 CAP。本研究通过比较老年 CAP 患者与体检健康者血清中 Th1/Th2 型细胞因子、PCT、CRP 水平差异,评估上述指标用于老年 CAP 早期辅助诊断的价值,为老年 CAP 的早期诊断提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月本院收治的老年 CAP 患者 226 例作为 CAP 组,年龄 65~94 岁,中位年龄 75 岁,其中男 142 例,女 84 例;另选取体检健康者 60 例作为对照组,年龄 65~86 岁,中位年龄 75 岁,其中男 34 例,女 26 例。两组受试者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得南京市第一医院伦理委员会批准。本研究中所有受试者或其监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 CAP 根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)》诊断标准诊断^[8], (1)社区发病。(2)肺炎相关临床表现:①新近出现咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重,并出现脓性痰,伴或不伴胸痛;②发热;③肺实变体征和(或)湿性啰音;④WBC $>10\times10^9/L$ 或 WBC $<4\times10^9/L$,伴或不伴核左移。(3)胸部影像学检查显示新出现的斑片状浸润影、叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。符合上述(1)、(3)及(2)项中任何一项,并排除肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管

炎等,即可诊断为 CAP。

1.3 方法 老年 CAP 患者入院 24 h 内抽取静脉血 4 mL 至含有惰性分离胶的真空采血管中,37℃放置 30 min 后,以 1 000 $\times g$ 离心力离心 10 min,立即分离血清。将分离好的血清冻存于-80℃,用于检测 PCT、CRP 及细胞因子。采用罗氏 Cobas E601 全自动电化学发光免疫分析仪检测 PCT,所用试剂由罗氏公司提供,批号为 30297501;采用免疫比浊法于雅培 C16000 全自动生化仪上检测 CRP,所用试剂为雅培 CRP 测定试剂盒,批号为 80132Y600。细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 及 IFN- γ 采用 BD 公司生产的 CBA 人类 Th1/Th2 型细胞因子检测试剂盒在贝克曼库尔特流式细胞仪 Navios 上进行检测,具体操作按试剂说明书执行。每一种细胞因子对应一条标准曲线,标准曲线通过试剂盒中提供的标准品进行绘制,每一次测试可获得 6 种细胞因子水平。检测范围为 1~5 000 pg/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的连续变量以 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,两组间比较用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)用于分析细胞因子对诊断老年 CAP 的截断值、灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)及阴性预测值(NPV)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 Th1/Th2 型细胞因子、PCT 及 CRP 水平比较 CAP 组 CRP、IL-10、IL-6、IL-4 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 CRP、IL-6 水平升高尤为明显。CAP 组 PCT、IL-2、TNF- α 及 IFN- γ 水平较对照组虽有所升高,但升高不明显,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 对照组及 CAP 组 Th1/Th2 型细胞因子、PCT 及 CRP 水平比较 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$

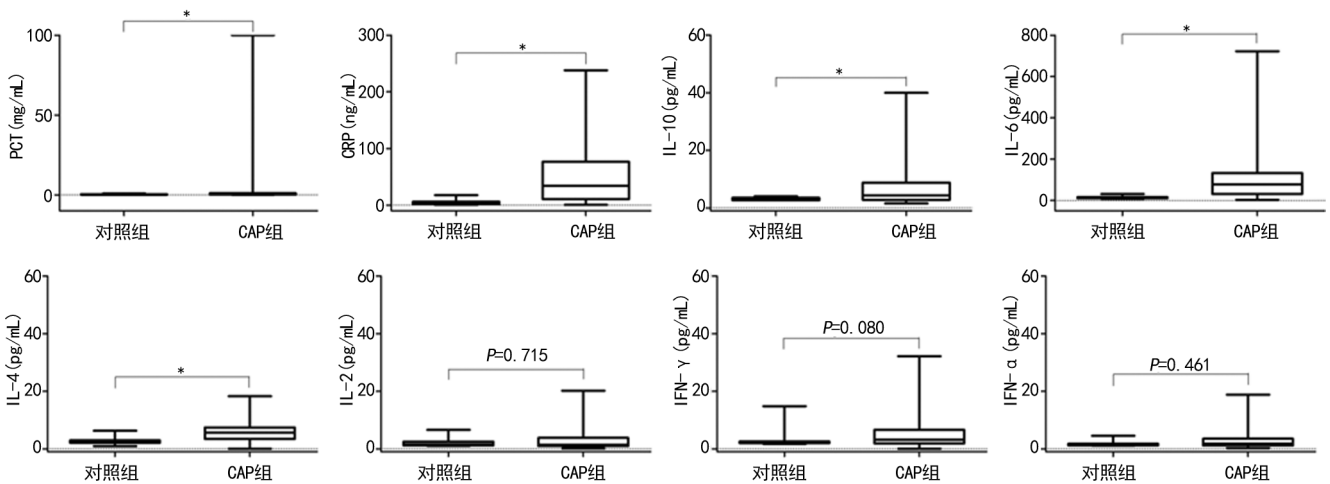
组别	<i>n</i>	PCT(mg/mL)	CRP(ng/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
对照组	60	0.32(0.06~0.42)	3.39(1.50~6.13)	2.78(2.68~3.54)	11.09(9.96~13.09)
CAP 组	226	0.52(0.20~1.01)	21.79(7.15~68.60)	3.77(2.71~7.54)	62.65(17.77~121.73)
<i>P</i>		0.060	<0.001	0.003	<0.001
组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)
对照组	60	1.33(1.25~1.74)	2.14(2.01~2.53)	1.42(1.18~2.49)	2.74(2.09~2.94)
CAP 组	226	1.50(1.19~3.40)	2.95(1.99~5.89)	1.48(1.01~3.73)	5.45(2.88~6.87)
<i>P</i>		0.461	0.080	0.715	<0.001

2.2 ROC 曲线分析 Th1/Th2 型细胞因子、PCT、CRP 在老年 CAP 诊断中的作用 PCT、CRP、IL-10、IL-6、IL-4 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为:0.710、0.933、0.707、0.870、0.779($P<0.05$),上述 5 项指标均可用于区分老年 CAP 患者与健康人群。PCT、CRP、IL-10、IL-6、IL-4 的截断值分别为 0.63 mg/mL、7.65

ng/mL、4.13 pg/mL、31.81 pg/mL、3.12 pg/mL 时其对老年 CAP 的诊断效能见表 2。Logistic 回归分析显示,CRP 与 IL-6 的 $P<0.05$,OR 分别为 1.421、1.073,95%CI 分别为 1.131~1.786、1.015~1.313,可有效预测老年 CAP。CRP 与 IL-6 联合检测时,AUC 为 0.961、 $P<0.001$ 、95%CI 为 0.927~0.995,

灵敏度为 92.20%，特异度为 90.50%，见图 2。上述结果显示，CRP 与 IL-6 联合检测对老年 CAP 的辅助

诊断价值最佳。



注：与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

图 1 对照组与 CAP 组血清 PCT、CRP 及 Th1/Th2 型细胞因子比较

表 2 血清 Th1/Th2 型细胞因子、PCT 及 CRP 对老年 CAP 的辅助诊断价值

项目	AUC	P	95%CI	cut off	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
PCT	0.710	0.003	0.606~0.813	0.63 mg/mL	48.70	93.50	97.41	25.64
CRP	0.933	0.001	0.887~0.980	7.65 ng/mL	85.70	81.00	98.26	43.38
IL-10	0.707	0.027	0.624~0.791	4.13 pg/mL	54.90	88.60	98.12	28.17
IL-6	0.870	0.001	0.811~0.929	31.81 pg/mL	75.20	86.30	99.12	41.67
IL-4	0.779	0.006	0.690~0.867	3.12 pg/mL	67.90	85.00	97.41	36.36

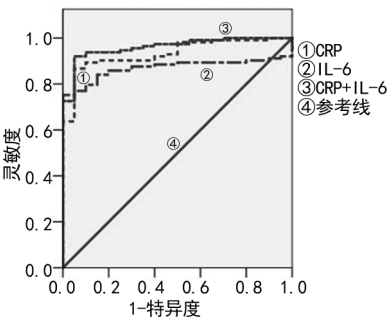


图 2 CRP、IL-6 及 CRP 与 IL-6 联合检测预测老年 CAP 的 ROC 曲线

3 讨论

CAP 是导致感染性疾病死亡的重要原因，也是全球第 6 大致死性疾病^[9]。有研究表明，约 20% 的 CAP 患者需要住院治疗，5%~40% 的住院 CAP 患者需要在 ICU 进行治疗，而 ICU 中的 CAP 患者病死率高达 50%^[10]。由于生理组织结构的变化、通常伴有多种慢性疾病、肺功能损伤等原因，老年 CAP 患者较年轻患者发病率和病死率进一步增高。

抗菌药物是治疗老年 CAP 的主要方法，病原学检查是指导抗菌药物使用的金标准，但老年 CAP 患者病原学检查容易受标本质量、接种条件等影响，细菌培养所需时间长，病原菌培养阳性率低，往往延误治疗，造成病情恶化，甚至死亡^[11]。本研究 226 例老

年 CAP 患者中，痰培养病原菌阳性比例较低，仅为 19.03%，若仅依靠痰培养结果制订抗菌药物治疗方案，则会延误大部分患者的治疗，造成病情恶化。寻找高灵敏度和高特异度的生物标志物并结合临床检查，辅助老年 CAP 患者早期诊断、及时治疗，对提高生存率、改善生活质量有重要意义。

Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-10、IL-6、TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4 在抗感染免疫中发挥重要作用。因此，本研究主要同时分析老年 CAP 患者血清中 PCT、CRP 及 Th1/Th2 型细胞因子的表达情况，探讨上述指标联合检测在老年 CAP 早期辅助诊断中的价值，旨在发现对老年 CAP 早期辅助诊断有高灵敏度和高特异度的生物标志物。老年 CAP 患者血清 Th1/Th2 型细胞因子水平采用流式细胞法检测，该方法通过一系列不同荧光强度的微球同时对同一标本中的多种可溶性细胞因子进行定量检测，5 h 内可获得检测结果，相对于 ELISA 而言，所需标本量少，且更省时、省力，有助于医生和患者在短时间内获得检测结果，及时对患者进行诊断，制订治疗方案，因此，该方法有较好的临床应用前景。

本研究结果显示，老年 CAP 患者 CRP、IL-10、IL-6、IL-4 水平均明显高于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，而两组 PCT、TNF-α、IFN-γ、IL-2 水平比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。CRP、IL-10、IL-6、IL-4 均可辅助早期诊断老年 CAP ($AUC>0.70$, $P<0.05$)。就辅助诊断价值而言,CRP 辅助诊断价值最高, AUC 为 0.933, 其次为 IL-6, AUC 为 0.870。CRP 是一种急性时相蛋白,对机体炎性反应有较高的灵敏度,临床上常用于评估感染,炎症发生 4~6 h 内其水平迅速升高,当感染被有效控制时,CRP 水平迅速下降^[12]。然而,CRP 是一种非特异性炎症指标,机体任何部位的感染或损伤均可引起其水平升高^[13]。在本研究中,84.96% 的老年患者 CRP 水平明显升高,仅 15.04% 的老年 CAP 患者 CRP 水平低于参考值,因此,CRP 在老年 CAP 的早期辅助诊断中有较好的价值。PCT、IL-10、IL-4 的辅助诊断价值次于 CRP 和 IL-6,其中 PCT 的灵敏度仅为 48.70%。PCT 由甲状腺 C 细胞分泌产生,在机体正常代谢状况下表达水平很低;当细菌感染时,单核细胞、巨噬细胞大量产生,在 2~3 h 内 PCT 水平迅速升高,6 h 达到峰值,其随感染程度变化而变化^[14]。本研究仅有 49.56% 的老年 CAP 患者 PCT 水平高于参考值,50.44% 的老年 CAP 患者 PCT 水平无升高,因此, PCT 在辅助诊断老年 CAP 时的灵敏度低于 CRP、IL-10、IL-6、IL-4。有文献报道,PCT 对感染性疾病的诊断及病情严重程度的评估有较好的灵敏度和特异度^[15],本研究结果与上述文献报道结果存在差异的原因是,PCT 在大部分老年重症 CAP 患者中其水平明显升高,而在大部分中低危患者中其水平无明显升高。本研究未区分老年重症 CAP 患者与中低危患者,同时,本研究中老年重症 CAP 患者占比少于中低危患者。在将来的研究中,计划将老年 CAP 患者分为重症组及中低危组进行分析,探讨 PCT、CRP、Th1/Th2 型细胞因子辅助诊断及病情评估的价值。

本研究发现,CRP 与 IL-6 联合检测时 AUC 进一步增加为 0.961,灵敏度升高为 92.20%,特异度升高为 90.50%。CRP 与 IL-6 联合检测时 AUC 、灵敏度、特异度均高于 CRP、IL-6 单项检测。

4 结 论

综上所述,CRP 及 Th1/Th2 型细胞因子 IL-10、IL-6、IL-4 对辅助早期诊断老年 CAP 有重要价值,其中 CRP 辅助诊断价值最高,其次为 IL-6,当 CRP 与 IL-6 联合检测时辅助诊断价值高于其单项检测。

参考文献

[1] LOPARDO G D, FRIDMAN D, RAIMONODO E, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in adult: a population-based prospective active surveillance study in three cities in South America[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(4): 1051-1059.

[2] KARA S, AKCAY M S, EKICI U Z, et al. Comparative analysis of the patients with community-acquired pneumo-

nia(CAP) and health care-associated pneumonia(HCAP) requiring hospitalization[J]. *Tuberk Toraks*, 2019, 67(2): 608-614.

[3] SIMONETTI A F, VIASUS D, GARCIA-VIDAL C, et al. Management of community-acquired pneumonia in older adults[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2014, 2(1): 3-16.

[4] TORNER N, IZQUIERDO C, SOLDEVILA N, et al. Factors associated with 30-day mortality in elderly inpatients with community acquired pneumonia during 2 influenza seasons[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(2): 450-455.

[5] 陈灵珊, 方莉萍. 肺炎链球菌致老年社区获得性肺炎的危险因素与临床耐药性[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4): 454-457.

[6] WONGSURAKIAT P, CHITWARAKORN N. Severe community-acquired pneumonia in general medical wards: outcomes and impact of initial antibiotic selection[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 1796-1801.

[7] MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-72.

[8] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 1-27.

[9] GARNACHO M J, BARRERO G I, GOMEZ M G, et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(9): 926-930.

[10] JAIN S, SELF W H, WUNDERINK R G, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 415-427.

[11] 王琳琳, 祝程诚, 张庆五, 等. 血清 PCT、IL-6、CRP 水平在老年社区获得性肺炎鉴别诊断中的价值[J]. *诊断学理论与实践*, 2017, 16(5): 532-536.

[12] VAN DIEPEN S, ROE M T, LOPES R D, et al. Baseline NT-proBNP and biomarkers of inflammation and necrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1): 106-113.

[13] 王春喜, 张纳新, 陶丝煦, 等. 老年社区获得性肺炎病情评估系统和预后的相关性研究及药物治疗新进展[J]. *天津药学*, 2018, 30(6): 57-63.

[14] PRUCHA M, BELLINGAN G, ZAZULA R. Sepsis biomarkers[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 97-103.

[15] LEISTNER D M, KLOTSCHKE J, PIEPER L, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(4): 259-268.