

• 论 著 •

流式细胞微球阵列技术检测血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子对感染性肝病患者合并细菌性血流感染的诊断价值研究*

吴云超, 朱 珍, 郑国军, 徐 昕[△]

常州市第三人民医院检验科, 江苏常州 213001

摘要:目的 探讨血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子谱联合检测在感染性肝病患者细菌性血流感染诊断中的应用价值。方法 分析 2022 年 11 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日该院检验科 111 例感染性肝病合并血流感染患者和 61 例单纯感染性肝病患者的血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子 12 项、C 反应蛋白 (CRP) 和降钙素原 (PCT) 的检查结果, 以感染性肝病合并血流感染患者为感染组, 其中革兰阳性 (G^+) 菌血流感染患者为 G^+ 菌感染组, 革兰阴性 (G^-) 菌血流感染患者为 G^- 菌感染组; 单纯感染性肝病者为对照组。采用二元 Logistic 回归分析和受试者工作特征 (ROC) 曲线比较组间各项指标差异, 评价血浆细胞因子对血流感染的诊断价值。结果 感染组白细胞介素 (IL)-6、IL-10、IL-8 水平高于对照组, 联合诊断曲线下面积 (AUC) 为 0.820, 灵敏度为 70.27%, 特异度为 90.16%, 准确度为 77.33%; G^+ 菌感染组 IL-8 水平高于对照组, 诊断 AUC 为 0.703, 灵敏度为 49.09%, 特异度为 91.80%, 准确度为 70.68%, 高于 CRP+PCT 联合诊断; G^- 菌感染组 IL-6、IL-17A 水平高于对照组, 联合诊断 AUC 为 0.888, 灵敏度为 80.00%, 特异度为 95.08%, 准确度为 88.29%, 高于 CRP+PCT 联合诊断的准确度; G^- 菌感染组 IL-6、IL-8 水平高于 G^+ 菌感染组, 联合诊断 AUC 为 0.726, 灵敏度为 76.00%, 特异度为 64.81%, 准确度为 70.19%, 灵敏度和准确度高于 CRP+PCT 联合诊断。结论 血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子联合检测, 对感染性肝病合并血流感染及进一步鉴别为 G^+ 菌血流感染或 G^- 菌血流感染具有重要参考价值, 可作为鉴别诊断的实验室评估指标, 对指导早期抗菌药物使用具有重要意义。

关键词: 感染性肝病; 细菌性血流感染; 细胞因子谱; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.008

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2026)07-0817-06

文献标志码: A

Application value of flow cytometric bead array in detecting plasma T lymphocyte-related cytokines for the diagnosis of bacterial bloodstream infections in patient with infectious liver disease*

WU Yunchao, ZHU Zhen, ZHENG Guojun, XU Xin[△]

Department of Clinical Laboratory, Changzhou Third People's Hospital,
Changzhou, Jiangsu 213001, China

Abstract: Objective To explore the application value of combined detection of plasma T lymphocyte-related cytokine profiles in the diagnosis of bacterial bloodstream infection in patients with infectious liver disease. **Methods** The test results of 12 plasma T lymphocyte-related cytokines, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in totally 111 patients with infectious liver disease complicated by bloodstream infection and 61 patients with simple infectious liver disease were collected at Department of Clinical Laboratory of this Hospital from November 1, 2022 to December 31, 2024 were analyzed. The patients with bloodstream infection combine with infectious liver disease were designated as the infection group, the patients with Gram-positive (G^+) cocci bloodstream infection were designated as the G^+ bacterial infection group, the patients with Gram-negative (G^-) bacilli bloodstream infection were designated as the G^- bacterial infection group, and the patients with simple infectious liver disease were designated as the control group. Binary Logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to compare the differences in various indicators between groups and evaluate the diagnostic value of cytokines for bloodstream infection. **Results** In the infection group, the levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and IL-8 were higher than those in the control

* 基金项目: 江苏省常州市卫健委项目 (ZD202443; QN202238), 江苏省常州市科技局项目 (CJ20241023)。

作者简介: 吴云超, 女, 主管技师, 主要从事免疫微生物检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: xuxin0325@whu.edu.cn。

group($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined diagnosis was 0.820, with a sensitivity of 70.27%, a specificity of 90.16%, and an accuracy of 77.33%. In the G^+ bacterial infection group, the level of IL-8 was higher than that in the control group($P < 0.05$). The AUC of the diagnosis was 0.703, with a sensitivity of 49.09%, a specificity of 91.80%, and an accuracy of 70.68%, the sensitivity and the accuracy were higher than in the combined diagnosis of CRP and PCT. In the G^- bacterial infection group, the levels of IL-6 and IL-17A were higher than those in the control group, the AUC of combined diagnosis was 0.888, with a sensitivity of 80.00%, a specificity of 95.08%, and an accuracy of 88.29%, which was higher than the accuracy of the combined diagnosis of CRP and PCT. In the G^- bacterial infection group, the levels of IL-6 and IL-8 were higher than those in the G^+ bacterial infection group. The AUC of combined diagnosis was 0.726, with a sensitivity of 76.00%, a specificity of 64.81%, and an accuracy of 70.19%, and the sensitivity and accuracy were higher than the combined diagnosis of CRP and PCT. **Conclusion** The combined detection of plasma T lymphocyte-related cytokines has important reference value for identifying bloodstream infections in patients with infectious liver disease, and for further differentiating into G^+ cocci bloodstream infections or G^- bacilli bloodstream infections. It can serve as laboratory evaluation indicator for diagnosis/differential diagnosis and holds significant value in guiding the early use of antibiotics.

Key words: infectious liver disease; bacterial bloodstream infection; cytokine profile; combined detection

血流感染是病原微生物通过各种途径侵入血液并繁殖,引发全身性炎症反应的严重感染性疾病,部分患者甚至可进展为脓毒症、脓毒性休克及多器官功能损害,具有高发病率、高病死率(可达 20%~40%)及高医疗负担的特点^[1]。肝病患者为血流感染多发人群,早期、快速、准确的诊断成为临床实践中的迫切需求^[2],其对精准指导抗感染治疗、改善患者预后至关重要。细胞因子作为具有广泛生物活性的小分子蛋白或多肽,它们相互级联构成了复杂而精密的细胞信号网络,是先天性与适应性免疫应答的核心调控者^[3]。当血流感染发生时,病原体相关分子模式(pPAMPs)迅速激活模式识别受体,触发免疫细胞大量释放特定谱系的细胞因子,其血浆浓度的动态变化可直接灵敏地反映机体抗感染免疫状态^[4]。因此,定量分析关键细胞因子的水平,为实时解码宿主对血流感染的免疫应答状态提供了强有力的支持。

近年来,利用细胞因子谱辅助血流感染的早期识别与鉴别诊断已成为研究热点,并积累了显著的循证支持。YANG 等^[5]的研究显示,降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 是区分血流感染和局部细菌感染(LBI)的有效生物标志物。NIU 等^[6]的研究则表明中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、PCT 和 IL-6 联合检测可提高区分不同病原体引起的血流感染的诊断能力。LI 等^[7]的队列研究,创新性地提出基于多种细胞因子(如 IL-3、IL-4、IL-12p70、IL-17A)组合构建的诊断模型,不仅能高精度区分革兰阳性(G^+)菌与革兰阴性(G^-)菌血流感染,还为早期经验性抗菌药物的选择提供了潜在指导方向。这些研究共同表

明,细胞因子作为宿主免疫应答的直接产物,在血流感染的快速辅助诊断、病原学初步推断及预后评估方面展现出重要的临床转化潜力,是突破现有诊断瓶颈的有力补充。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 11 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日本院经微生物培养并确认的 111 例感染性肝病合并血流感染患者(感染组),以及 61 例单纯感染性肝病患者(对照组)的病历资料,以及血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子 12 项的检测数据,采纳检测时间为血培养阳性标本采样前后 3 d 内且临床具有体温升高记录的报告数据。本研究已通过本院伦理委员会审批(编号:02A-B20220002)。排除标准:(1)年龄 ≤ 18 岁和 ≥ 90 岁者;(2)严重基础疾病如恶性肿瘤、移植状态等者;(3)其他基础感染(病毒、寄生虫)或混合感染者;(4)资料不全者。

1.2 方法 收集所有研究对象的细胞因子检测结果及细菌质谱鉴定结果。血培养采用法国梅里埃 Bact/ALERT 3D 全自动细菌/分枝杆菌培养监测系统及其配套血培养瓶,培养瓶购自南京源恒生物科技有限公司。质谱仪采用安图 MS1000 全自动微生物质谱检测系统和元汇吉 EXS3600 全自动微生物质谱检测系统,基质液购自江苏英科新创医学科技有限公司和常州国药控股股份有限公司。细胞因子采用美国 BD FACSCanto II 流式细胞分析仪进行检测,试剂盒 BD 流式细胞仪七色设置微球购自常州极光医疗器械有限公司。PCT 采用新产业生物医学工程股份有限公司全自动化学发光免疫分析仪 MAGLUMI 4000 Plus

及配套试剂进行检测, C 反应蛋白(CRP)采用深圳普门科技股份有限公司 PA-990 pro 特定蛋白分析仪及配套试剂进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0、Graphpad10.12 统计学软件进行数据分析。所有呈正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 呈非正态分布数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用二元 Logistic 回归分析将各项指标与血流感染早期诊断作用进行拟合, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标单独和联合检测诊断血流感染的价值。从约登指数最大的点作为截断值。上述数据在统计学分析前均已去除离群值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病原菌分布 感染组共 111 例, 其中 G^+ 菌 56 例(50.45%)为 G^+ 菌感染组, G^- 菌 50 例(45.05%)为 G^- 菌感染组, 真菌 5 例(4.50%)。 G^+ 菌中链球菌 14 例(12.61%), 人葡萄球菌 13 例(11.71%), 溶血葡萄球菌 11 例(9.91%); G^- 菌中大肠埃希菌 19 例(17.12%), 肺炎克雷伯菌 12 例(10.81%)。见表 1。

表 1 感染组患者病原菌分布情况

病原菌	株数	百分比(%)
G^+ 菌		
金黄色葡萄球菌	3	2.70
人葡萄球菌	13	11.71
溶血葡萄球菌	11	9.91
头状葡萄球菌	4	3.60
表皮葡萄球菌	8	7.21
链球菌属	14	12.61
单核增生李斯特菌	1	0.90
其他阳性球菌	2	1.80
G^- 菌		
大肠埃希菌	19	17.12
肺炎克雷伯菌	12	10.81
阴沟肠杆菌复合群	3	2.70
鲍曼不动杆菌	2	1.80
铜绿假单胞菌	2	1.80
黏质沙雷菌	1	0.90
其他阴性杆菌	11	9.91
真菌		
新型隐球菌	3	2.70
马尔尼菲篮状菌	1	0.90
白假丝酵母菌	1	0.90

2.2 各组基本信息及血浆细胞因子水平比较 感染组细胞因子谱中 IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-17A、IL-8 细

胞因子水平较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。 G^- 菌感染组细胞因子谱中 IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-17A、IL-1 β 、IL-8 细胞因子水平较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。 G^+ 菌感染组细胞因子谱中 IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A、IL-8 细胞因子水平较对照组升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。 G^- 菌感染组细胞因子谱中 IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-8 细胞因子水平较 G^+ 菌感染组升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血浆细胞因子相关性分析

2.3.1 细胞因子二元 Logistic 单因素回归分析 将 12 项细胞因子谱诊断血流感染作用分别进行方程拟合, 感染组与对照组 IL-6、IL-10、IL-17A、IL-8 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 G^+ 菌感染组与对照组 IL-6、IL-10、IL-17A、IL-8 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 G^- 菌感染组与对照组 IL-6、IL-10、IL-17A、IL-8 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 G^- 菌感染组与 G^+ 菌感染组 IL-6、IL-8 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3.2 细胞因子二元 Logistic 回归分析 将二元 Logistic 单因素回归分析后的差异因子进行逐步回归, 采用多因素 Logistic 回归分析, 获取联合诊断因子。在感染组与对照组间, IL-6、IL-10、IL-8 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; $P < 0.05$; $P < 0.05$)。在 G^+ 菌感染组与对照组间, 仅 IL-8 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 G^- 菌感染组与对照组 IL-6、IL-17A 水平比较, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 细胞因子诊断细菌性血流感染的价值分析 将组别设为因变量, 各具有诊断价值的细胞因子作为检验变量, 绘制 ROC 曲线, 选取最佳截断值并鉴别灵敏度、特异度和准确度。在区分感染组和对照组时, IL-6、IL-10、IL-8 单独检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.700 (95% CI: 0.622 ~ 0.777)、0.670 (95% CI: 0.591 ~ 0.748)、0.776 (95% CI: 0.707 ~ 0.844), IL-6 + IL-8 的 AUC 为 0.782 (95% CI: 0.714 ~ 0.849), IL-6 + IL-10 的 AUC 为 0.745 (95% CI: 0.672 ~ 0.817); IL-8 + IL-10 的 AUC 为 0.814 (95% CI: 0.751 ~ 0.878); IL-6、IL-10、IL-8 三项联合检测的 AUC 最大, 为 0.820 (95% CI: 0.758 7 ~ 0.882 1), 灵敏度为 70.27%, 特异度为 90.16%, 准确度为 77.33%。见表 4。在区分 G^+ 菌感染组和对照组时, 仅 IL-8 可作为诊断因素, 其 AUC 为 0.703 (95% CI: 0.604 ~ 0.803), 特异度为 91.80%, 准确度为 70.68%, 高于 CRP + PCT 的准确度(63.82%), 其灵敏度仅为 49.09%, 但仍高于 CRP + PCT 灵敏度(42.00%)。见表 5。在区分 G^- 菌感染组和对照组

时,IL-6 和 IL-17A 可作为诊断因素,AUC 分别为 0.829(95%CI:0.736~0.924)、0.676(95%CI:0.575~0.778),联合诊断 AUC 为 0.888(95%CI:0.814~0.962),灵敏度为 80.00%,特异度为 95.08%,准确度为 88.29%,高于 CRP+PCT 的准确度(81.91%)。见表 6。在区分 G⁻ 菌感染组和 G⁺ 菌感染组时,IL-6 和 IL-8 可作为诊断因素,AUC 分别

为 0.686(95%CI:0.583~0.789)、0.668(95%CI:0.565~0.771),联合诊断 AUC 为 0.726(95%CI:0.629~0.823),灵敏度为 76.00%,高于 CRP+PCT 灵敏度(38.64%),特异度为 64.81%,准确度为 70.19%,高于 CRP+PCT 准确度(68.18%)。各组联合诊断效能均优于单项指标诊断效能。见表 7。

表 2 各组基本信息及细胞因子水平比较[M(P₂₅~P₇₅)或 n(%)]

项目	感染组(n=111)	G ⁻ 感染组(n=50)	G ⁺ 感染组(n=55)	对照组(n=61)
年龄(岁)	63.2(53.0~74.0)	62.7(55.0~73.0)	64.5(53.0~75.0)	59.4(52.0~71.5)
男性	66(59.5)	32(64.0)	31(56.4)	34(67.2)
IL-2(pg/mL)	0.49(0.04~0.83)	0.44(0.06~0.97)	0.49(0.00~0.76)	0.31(0.00~1.34)
IL-4(pg/mL)	0.52(0.00~1.07)	0.56(0.05~1.09)	0.36(0.00~1.03)	0.30(0.00~0.81)
IL-6(pg/mL)	33.01(10.28~96.18) ^a	56.09(27.21~168.40) ^{ab}	16.22(8.73~55.30) ^a	13.54(9.47~17.45)
IL-10(pg/mL)	5.74(2.17~10.72) ^a	7.26(3.60~12.81) ^{ab}	2.95(1.64~7.56) ^a	2.83(1.905~4.125)
TNF-α(pg/mL)	0.60(0.21~1.25)	0.65(0.33~1.34)	0.54(0.01~1.12) ^a	0.80(0.42~1.37)
IFN-γ(pg/mL)	1.28(0.62~2.67) ^a	1.86(0.78~5.51) ^{ab}	1.11(0.47~2.16) ^a	0.55(0.17~1.32)

续表 2 各组基本信息及细胞因子水平比较[M(P₂₅~P₇₅)或 n(%)]

项目	感染组(n=111)	G ⁻ 感染组(n=50)	G ⁺ 感染组(n=55)	对照组(n=61)
IL-17A(pg/mL)	2.59(0.00~8.67) ^a	3.06(0.00~10.42) ^a	2.36(0.00~6.45) ^a	0.00(0.00~4.72)
IL-1β(pg/mL)	0.59(0.17~1.40)	0.75(0.30~1.62) ^a	0.42(0.04~1.29)	0.47(0.00~1.11)
IL-5(pg/mL)	0.28(0.00~0.59)	0.27(0.02~0.55)	0.21(0.00~0.70)	0.33(0.05~0.54)
IL-12P70(pg/mL)	0.60(0.00~1.55)	0.59(0.00~1.58)	0.59(0.00~1.21)	0.59(0.00~1.16)
IFN-α(pg/mL)	0.50(0.00~1.14)	0.52(0.10~1.47)	0.40(0.00~0.92)	0.49(0.03~0.95)
IL-8(pg/mL)	35.96(18.07~155.80) ^a	65.26(24.56~228.00) ^{ab}	28.50(11.93~65.92) ^a	13.44(6.86~21.08)
CRP(mg/L)	71.73(19.58~151.20) ^a	119.50(50.83~192.00) ^{ab}	43.98(6.46~101.10) ^a	5.69(0.50~16.88)
PCT(ng/mL)	0.65(0.22~3.69) ^a	3.44(0.652~13.50) ^{ab}	0.29(0.12~0.62) ^a	0.10(0.07~0.15)

注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,IFN-α 为 α 干扰素;与对照组比较,^aP<0.05;与 G⁺ 感染组比较,^bP<0.05。

表 3 细胞因子相关性分析二元 Logistic 单因素回归分析[P(95%CI)]

项目	感染组 & 对照组	G ⁺ 菌感染组 & 对照组	G ⁻ 菌感染组 & 对照组	G ⁻ 菌感染组 & G ⁺ 菌感染组
IL-2(pg/mL)	0.442(0.981~1.213)	0.476(0.969~1.216)	0.948(0.760~1.273)	—
IL-4(pg/mL)	0.757(0.980~1.141)	0.475(0.970~1.135)	0.743(0.781~1.129)	—
IL-6(pg/mL)	<0.001(1.028~1.082)	0.004(1.021~1.086)	<0.001(1.057~1.164)	0.016(1.002~1.014)
IL-10(pg/mL)	<0.001(1.111~1.395)	0.031(1.026~1.305)	<0.001(1.237~1.744)	0.391(0.996~1.037)
TNF-α(pg/mL)	0.623(0.978~1.065)	0.720(0.964~1.065)	0.568(0.826~1.063)	—
IFN-γ(pg/mL)	0.189(0.997~1.106)	0.439(0.977~1.074)	0.151(0.999~1.144)	—
IL-17A(pg/mL)	0.003(1.046~1.218)	0.040(1.011~1.195)	0.004(1.046~1.229)	0.558(0.994~1.015)
IL-1β(pg/mL)	0.508(0.971~1.111)	0.612(0.956~1.099)	0.968(0.886~1.108)	—
IL-5(pg/mL)	0.370(0.942~1.503)	0.296(0.943~1.622)	0.441(0.358~1.366)	—
IL-12P70(pg/mL)	0.104(0.992~1.133)	0.474(0.983~1.107)	0.425(0.955~1.171)	—
IFN-α(pg/mL)	0.695(0.974~1.019)	0.709(0.966~1.019)	0.512(0.945~1.015)	—
IL-8(pg/mL)	0.006(1.016~1.053)	0.004(1.011~1.046)	0.001(1.017~1.059)	0.006(1.002~1.010)

注:—表示无数据。

表 4 各指标及组合对细菌性血流感染的诊断效能

项目	AUC	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)
IL-6	0.700	<0.001	21.64 pg/mL	96.72	58.56	97.01	56.19	72.09
IL-8	0.776	<0.001	21.63 pg/mL	77.05	70.27	92.42	52.83	67.84
IL-10	0.670	<0.001	6.45 pg/mL	45.95	93.44	92.72	48.72	62.79
IL-6+IL-8	0.782	<0.001	0.63	63.96	93.44	94.66	48.72	74.42
IL-6+IL-10	0.745	<0.001	0.66	59.46	96.72	92.96	56.73	72.67
IL-8+IL-10	0.814	<0.001	0.61	68.47	90.16	92.68	61.11	76.16
IL-6+IL-8+IL-10	0.820	<0.001	0.57	70.27	90.16	92.86	62.50	77.33
CRP+PCT	0.895	<0.001	0.44	92.00	85.23	94.93	76.36	87.31

表 5 各指标及组合对血流感染 G⁺ 菌感染的诊断效能

项目	AUC	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)
IL-8	0.703	<0.001	31.44 pg/mL	49.09	91.80	83.87	65.88	70.68
CRP+PCT	0.809	<0.001	0.21	42.00	88.64	57.35	80.76	63.82

表 6 各指标及组合对血流感染 G⁻ 菌感染的诊断效能

项目	AUC	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)
IL-6	0.829	<0.001	25.80 pg/mL	78.00	98.36	97.05	84.51	89.19
IL-17A	0.676	0.001	8.20 pg/mL	34.00	95.08	90.00	63.74	76.58
IL-6+IL-17A	0.888	<0.001	0.48	80.00	95.08	93.02	85.29	88.29
CRP+PCT	0.982 3	<0.001	0.06	78.00	97.73	72.88	97.14	81.91

表 7 各指标及组合对血流感染 G⁺ 菌/G⁻ 菌感染的鉴别诊断效能

项目	AUC	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)
IL-6	0.686	0.001	27.15 pg/mL	76.00	61.82	64.41	73.91	68.57
IL-8	0.668	0.003	23.73 pg/mL	80.00	46.30	57.97	71.43	62.50
IL-6+IL-8	0.726	<0.001	0.74	76.00	64.81	66.67	74.47	70.19
CRP+PCT	0.799	<0.001	0.27	38.64	97.45	61.42	91.44	68.18

3 讨 论

本研究揭示了感染性肝病合并血流感染时血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子谱的应答差异,其差异可能源于病原体相关分子模式(PAMPs)的免疫识别特异性、下游信号通路的激活强度以及宿主效应细胞的差异化调控机制。

IL-6 在 G⁻ 菌血流感染中的优势升高与其外膜脂多糖(LPS)的强效免疫激活作用密切相关。文献表明,LPS 通过 TLR4 受体激活 MyD88 依赖/非依赖的经典 NF-κB 通路及 TRIF 依赖的干扰素调节因子(IRF3)通路,诱导单核巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞大量分泌 IL-6^[9-10]。相比之下,G⁺ 菌的肽聚糖(PGN)和脂磷壁酸(LTA)主要依赖 TLR2 激活免疫,其信号强度较 TLR4 通路弱^[11]。此外,LPS 可能通

过激活 caspase 蛋白家族,触发细胞因子级联放大效应,释放预存 IL-6^[12]。这与本研究结果相互印证。

IL-8 在 G⁺ 菌血流感染和 G⁻ 菌血流感染中的差异可能反映病原体对中性粒细胞募集策略的适应性。G⁻ 菌的 LPS 通过 TLR4 激活内皮细胞,直接促进 IL-8 转录^[13],同时建立“趋化因子正反馈环路”,持续放大 IL-8 分泌。而 G⁺ 菌的 LTA 虽能激活 TLR2 诱导 IL-8 产生,但其诱导的中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)可通过降解细胞表面的 Toll 样受体和髓样分化蛋白 2(MD2),抑制下游信号通路,下调细胞因子基因转录,减轻炎症反应,影响 IL-8 的最终释放效率^[14]。此外,G⁻ 菌感染常伴随内毒素血症引起的全身性内皮损伤,导致血管内皮储存池中的 IL-8 大量释放,这可能进一步扩大其血浆水平差异。

值得注意的是,本研究中,IL-17A 在 G^- 菌血流感染中升高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 Th17 细胞的差异化激活。其可能原因为, G^- 菌细胞壁的 LPS 通过 TLR4/CD14/MD2 受体复合物激活巨噬细胞和树突状细胞,促进 Th17 细胞分化,导致 IL-17A 分泌增加。另外,有研究表明,与黏膜免疫相关的 IL-17A 缺失会导致小鼠的细菌负荷增加^[15]。而在未区分病原菌类型时,IL-10 可作为差异因素,但其在不同类型细菌性血流感染中的水平在本研究中无差异,其释放特点有待进一步研究。

综上所述,IL-6、IL-10、IL-17A、IL-8 水平均对细菌性血流感染具有诊断价值,其在细菌性血流感染组、 G^+ 菌感染组、 G^- 菌感染组中均可作为诊断因子。而在 G^- 菌感染组与 G^+ 菌感染组间,仅有 IL-6、IL-8 作为诊断因子,而与 IL-10 和 IL-17A 水平相关性不高,即不同的细菌性血流感染类型可用不同的血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子组合进行联合诊断。但本研究因样本量所限及集本采样时机所处的血流感染状态难以一致,未能将感染状态进行阶段性动态分析,只能反映细菌性血流感染期间总体血浆 T 淋巴细胞相关细胞因子的水平,对于早期、中期及恢复期血浆细胞因子的水平难以区分,具有一定局限性,未来可扩充样本量后细化采样时机,进一步构建血流感染细胞因子谱动态模型,为临床应用提供依据。

参考文献

- [1] YU D, UNGER D, UNGE C, et al. Correlation of clinical sepsis definitions with microbiological characteristics in patients admitted through a sepsis alert system: a prospective cohort study[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2022, 21(1): 1-9.
- [2] 任会均, 马小涵, 彭若玉, 等. 血浆 Th1/Th2 细胞检测在血流感染诊断中的应用价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(4): 539-544.
- [3] LIU S, HUR Y H, CAI X, et al. A tissue injury sensing and repair pathway distinct from host pathogen defense[J]. *Cel*, 2023, 186(10): 2127-2143.
- [4] 刘玉鑫, 韩迎香, 包爱玲, 等. 流式微球阵列法检测 Th1/Th2 细胞因子谱在细菌性血流感染中的临床应用[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(11): 812-816.
- [5] YANG X, ZENG J, YU X, et al. PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1): 103:1-13.
- [6] NIU D, HUANG Q, YANG F, et al. Serum biomarkers to differentiate Gram-negative, Gram-positive and fungal infection in febrile patients[J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(7): 1-11.
- [7] LI X, YUAN X, WANG C. The clinical value of IL-3, IL-4, IL-12p70, IL17A, IFN- γ , MIP-1 β , NLR, P-selectin, and TNF- α in differentiating bloodstream infections caused by gram-negative, gram-positive bacteria and fungi in hospitalized patients: an observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(38): 1-10.
- [8] 张洲, 徐元宏, 李涛, 等. 细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 在细菌性血流感染中的诊断价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(9): 1079-1081.
- [9] 全凯, 聂玉茹, 高远, 等. 细胞因子对血流感染的早期预测价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(9): 1608-1612.
- [10] JOUYBARI H B, VALADAN R, MIRZAEI B H E. Immunomodulatory activity of polysaccharide from *trametes gibbosa* (Pers.) Fr (Basidiomycota, Fungi) mediated by TLR4 signaling pathway[J]. *Adv Biomed Res*, 2023, 12(1): 1-7.
- [11] CHEN M, YU S, GAO Y, et al. TRAF6-TAK1-IKK β pathway mediates TLR2 agonists activating "one-step" NLRP3 inflammasome in human monocytes[J]. *Cytokine*, 2023, 169: 156302.
- [12] CHEN S, LI S, CHEN H, et al. Caspase-mediated LPS sensing and pyroptosis signaling in Hydra[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(29): 13.
- [13] LIU X, YIN S, CHEN Y, et al. LPS-induced proinflammatory cytokine expression in human airway epithelial cells and macrophages via NF- κ B, STAT3 or AP-1 activation[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5484-5491.
- [14] 姚璐, 徐继前, 杨小博. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症中作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(11): 1209-1212.
- [15] YE P, RODRIGUEZ F H, KANALY S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(4): 519-527.

(收稿日期: 2025-08-02 修回日期: 2025-11-16)