

流式 CBA 检测 TH1/TH2 细胞因子谱在 细菌感染中的应用

陈葆国 沈芝颖 郑 瑞 章卫国 石卫武

摘 要 **目的** 探讨流式细胞术(FCM)微球芯片技术(CBA)分析 TH1/TH2 细胞因子谱在细菌感染中的应用价值。**方法** CBA方法检测 67 例健康对照,111 例细菌感染患者,42 例非细菌感染患者 TH1/TH2 细胞因子表达水平,同时对比各组 C 反应蛋白(CRP)水平,绘制各指标的受试者工作特征(ROC)曲线并评价 TH1/TH2 细胞因子谱用于诊断细菌感染的价值。**结果** TH1 细胞因子在 G^+ 细菌感染组和 G^- 细菌感染组表达水平略高于健康对照组。TH2 部分细胞因子在 G^+ 细菌感染组和 G^- 细菌感染组表达水平显著高于健康对照组。其中 IL-6 在 G^+ 细菌感染组和 G^- 细菌感染组表达水平显著高于健康对照组(P 均 <0.01),达 10 倍以上,IL-10 在 G^- 细菌感染组表达水平显著高于健康对照组($P <0.01$),达 10 倍以上。ROC 曲线下面积比较,IL-6/ G^+ 细菌感染组与 CRP G^+ 细菌感染组比较差异有统计学意义($z=4.49, P <0.01$)。IL-6/ G^- 细菌感染组与 CRP/ G^- 细菌感染组比较差异有统计学意义($z=4.64, P <0.01$)。IL-10/ G^- 细菌感染组与 CRP/ G^- 细菌感染组比较,差异有统计学意义($z=4.38, P <0.01$)。抗菌治疗后 7 天,IL-6、IL-10 在细菌感染患者中的表达水平基本恢复正常,而 CRP 表达水平仍高于正常(P 均 <0.01)。**结论** CBA 技术分析的 TH1/TH2 细胞因子谱早期诊断细菌感染性能优于 CRP,并能进一步辅助鉴别 G^+ 细菌和 G^- 细菌感染及临床疗效判断。

关键词 CBA TH1/TH2 CRP 细菌感染

中图分类号 R44

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.027

Analysis of TH1/TH2 Cytokine Profiles by Flow Cytometry CBA Technology in Bacterial Infection Patients. Chen Baoguo, Shen Zhiying, Zheng Rui, et al. Central Laboratory of Taizhou Hospital, Zhejiang 317000, China

Abstract **Objective** To investigate the application value of flow cytometry (FCM) microsphere microarray (CBA) technology in analysis of TH1/TH2 cytokine profiles in patients with bacterial infection. **Methods** CBA method was used to detect the expression of TH1/TH2 cytokines and C-reactive protein (CRP) levels in 42 patients with non-bacterial infection, 111 patients with bacterial infection, and 67 healthy controls. The value of TH1/TH2 cytokine profiles in the diagnosis of bacterial infection was evaluated by drawing the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of each index. **Results** The expression level of TH1 cytokines in G^+ bacterial infection group and G^- bacterial infection group was slightly higher than that in healthy control group. Partial TH2 cytokines expression level in G^+ bacterial infection group and G^- bacterial infection group were significantly higher than that in healthy control group. The expression level of IL-6 in G^+ bacterial infection group and G^- bacterial infection group was significantly higher than that in healthy control group ($P <0.01$), more than 10 times, and the level of IL-10 in G^- bacterial infection group was also more than 10 times higher than that in healthy control group ($P <0.01$). According to the area under the ROC curve, there was a significantly difference between the CRP/ G^+ group and the IL-6/ G^+ group ($z=4.49, P <0.01$), a significant difference between the IL-6/ G^+ group and the CRP/ G^- bacterial infection group ($z=4.64, P <0.01$), and a significant difference between CRP/ G^- bacterial infection group and IL-10/ G^- bacterial infection group ($z=4.38, P <0.01$). The level of IL-6 and IL-10 in bacterial infection patients returned to normal after 7 days treatment, but the expression of CRP was still higher than that of normal ($P <0.01$). **Conclusion** The TH1/TH2 cytokine profiles was superior to that of CRP in the early diagnosis of bacterial infection, and it could further assist in the identification of G^+ and G^- bacterial infections and the clinical efficacy.

Key words CBA; TH1/TH2; CRP; Bacterial infection

基金项目:浙江省 151 人才工程基金资助项目(台人社发[2011]121 号)

作者单位:317000 浙江省台州医院中心实验室

通讯作者:陈葆国,主任技师,电子信箱:baoguo.chen@126.com

细菌感染是当前临床患者发病和死亡的主要原因之一,早期快速、敏感、特异地诊断细菌感染对临床治疗尤为重要。诊断细菌感染的金标准是细菌培养,但因其培养周期长、阳性率低等原因,不利于细菌感

染的早期诊断和临床用药。目前常规检测感染的指标如外周血白细胞计数、C反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)等,包括近年应用较多的降钙素(PCT)均属于非特异性指标,对细菌感染的诊断特异性不高^[1-3]。近年来,Tang等^[4]报道,在儿童血液肿瘤患者中TH1/TH2细胞因子谱检测对细菌性感染有较高的敏感度和特异性。本研究通过检测病原学检验明确的细菌感染患者、非细菌感染者和健康对照者外周血TH1/TH2细胞因子谱表达特征,与CRP的检测结果进行比较,探讨TH1/TH2细胞因子谱在诊断细菌感染患者中的临床应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:健康对照组为2017年8月~2018年8月参加浙江省台州医院健康体检者67名,其中男性44名、女性23名,年龄22~61岁,中位年龄50岁,外周血WBC计数为 $(5.9 \sim 9.9) \times 10^9/L$,Neu%为53.0%~68.7%,无肝功能、肾功能和心血管异常。患者组为2017年8月~2018年8月来浙江省台州医院就诊的住院患者153例,其中男性82例,女性71例,患者年龄21~75岁,中位年龄55岁。根据临床诊断及病原体分离明确为细菌感染患者111例,细菌感染组又根据细菌培养结果分为革兰阳性(G^+)菌组(55例)和革兰阴性(G^-)菌组(56例)。非细菌感染组42例,分别为病毒感染27例,真菌感染15例。

2. 细胞因子检测:检测所需试剂和仪器主要是细胞微球芯片技术(CBA)TH1/TH2细胞因子试剂盒(BD CBA Human Th1/Th2 CytokineKit,美国BD公司)和FACSCanto流式细胞仪(美国BD公司)。具体步骤为以5ml注射器抽取患者外周静脉血3ml,37℃水浴1h后分离血清备用。试剂于室温放置30min后将IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 捕获微球混合,200×g离心5min弃上清,同体积加入血清样本增强缓冲液,重悬微球避光反应30min,每FACS管加入50 μ l混合捕获微球,50 μ l待检血清和标准品,50 μ l PE标记荧光抗体混匀。室温避光反应2.5h,每管加1ml洗液,200×g离心5min,每管加300 μ l洗液,于3h内在流式细胞仪上进行检测。根据检测获取的数据,用CBA软件FCAP Array v3自动绘制标准曲线,根据标准曲线自动计算出样本中各细胞因子含量。

3. 超敏CRP检测:5ml注射器抽取患者外周EDTA抗凝血2ml,按试剂说明进行检测。

4. 诊断价值的测定:根据健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组IL-6、IL-10、CRP的检测结果绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,得出IL-6、IL-10、CRP的最佳阈值、敏感度、特异性及约登指数。并对 G^+ 细菌感染组和 G^- 细菌感染组IL-6、IL-10、CRP的检测结果绘制的ROC曲线下面积进行比较,做出诊断性能评价。

5. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析,各组数据经检验为非正态性分布,用中位数[M(P2.5~P97.5)]表示,各组间的比较采用Mann-Whitney U检验。ROC曲线应用Medcalc 17.9.7软件计算,组间ROC曲线下面积大小比较采用z检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 细菌感染组与健康对照组及非细菌感染组TH1/TH2细胞因子谱和CRP比较:IFN- γ 在健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组4组间表达水平比较差异有统计学意义($H = 59.1, P < 0.01$)。与健康对照组比较, G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组IFN- γ 表达水平明显增高(P 均 < 0.01)。非细菌感染组IFN- γ 表达水平高于 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组(P 均 < 0.01)。TNF- α 在健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组4组间表达水平比较差异有统计学意义($H = 69.4, P < 0.01$)。与健康对照组比较, G^- 细菌感染组、非细菌感染组TNF- α 表达水平明显增高(P 均 < 0.01)。非细菌感染组和 G^- 细菌感染组TNF- α 表达水平高于 G^+ 细菌感染组(P 均 < 0.01)。IL-2在健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组4组间表达水平比较差异有统计学意义($H = 32.7, P < 0.01$)。与健康对照组比较, G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组IL-2表达水平明显增高(P 均 < 0.01 ,表1、表2)。

IL-4在健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组4组间表达水平比较差异有统计学意义($H = 26.5, P < 0.01$)。 G^+ 细菌感染组、非细菌感染组IL-4表达水平高于健康对照组(P 均 < 0.05)。IL-6在健康对照组、 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组及非细菌感染组4组间表达水平比较差异有统计学意义($H = 176.8, P < 0.01$)。 G^+ 细菌感染组、 G^- 细菌感染组IL-6表达水平显著高于对照组

表1 细菌感染组与健康对照组及非细菌感染组 TH1 细胞因子谱比较 [M(P2.5 ~ P97.5), pg/ml]

组别	n	IFN- γ	TNF- α	IL-2
对照组	67	6.5(2.5 ~ 15.6)	2.1(0.3 ~ 5.2)	3.4(1.1 ~ 8.1)
非细菌感染组	42	15.3(6.1 ~ 77.6) *	7.0(1.8 ~ 41.4) *	3.5(1.4 ~ 12.5)
G ⁺ 细菌感染组	55	9.5(5.6 ~ 22.8) *#	2.4(0.8 ~ 5.4) #	5.1(2.0 ~ 10.9) *
G ⁻ 细菌感染组	56	9.8(5.3 ~ 40.8) *#	4.8(0.8 ~ 12.3) * Δ	6.4(2.3 ~ 12.5) *
H		59.1	69.4	32.7
P		<0.01	<0.01	<0.01

与对照组比较, * P < 0.01; 与非细菌感染组比较, # P < 0.01; 与 G⁺ 细菌感染组比较, Δ P < 0.01

(P 均 < 0.01)。IL-6 在 G⁻ 细菌感染组表达水平高于 G⁺ 细菌感染组及非细菌感染组 (P 均 < 0.01)。IL-6 在 G⁺ 细菌感染组表达水平高于非细菌感染组 (P < 0.01)。IL-10 在健康对照组、G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组及非细菌感染组 4 组间表达水平比较差异有统计学意义 (H = 145.1, P < 0.01)。G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组及非细菌感染组的 IL-10 表达水平均高于对照组 (P 均 < 0.01)。G⁻ 细菌感染组的 IL-10 表达水平显著高于 G⁺ 细菌感染组及非

菌感染组 (P 均 < 0.01)。CRP 在健康对照组、G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组及非细菌感染组 4 组间表达水平比较差异有统计学意义 (H = 141.4, P < 0.01)。G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组、非细菌感染组 CRP 表达水平显著高于健康对照组 (P 均 < 0.01), G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组 CRP 表达水平高于非细菌感染组 (P 均 < 0.01), G⁻ 细菌感染组 CRP 表达水平低于 G⁺ 细菌感染组 (P < 0.01)。

表2 细菌感染组与健康对照组及非细菌感染组 TH2 细胞因子谱和 CRP 比较 [M(P2.5 ~ P97.5)]

组别	n	IL-4 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	CRP (mg/L)
对照组	67	2.1(0.3 ~ 3.3)	8.2(2.4 ~ 16.4)	3.4(2.2 ~ 4.7)	4.1(0.7 ~ 7.9)
非细菌组	42	2.3(1.2 ~ 4.1) *	3.55(1.6 ~ 233.5) *	6.7(1.8 ~ 226.1) *	8.1(1.4 ~ 45.1) *
G ⁺ 细菌组	55	2.4(1.4 ~ 5.1) *	121(48.3 ~ 168.9) *#	4.6(3.5 ~ 6.9) *	36.4(9.8 ~ 123.8) *#
G ⁻ 细菌感染组	56	2.2(1.2 ~ 3.5)	857(232.9 ~ 3750.0) *# Δ	751(135.8 ~ 1521.0) *# Δ	32.25(12.4 ~ 143.0) *# Δ
H		26.0	176.8	145.1	141.4
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与对照组比较, * P < 0.01; 与非细菌感染组比较, # P < 0.01; 与 G⁺ 细菌感染组比较, Δ P < 0.01

2. IL-6、IL-10、CRP 诊断细菌感染的性能比较: 根据健康对照组、G⁺ 细菌感染组、G⁻ 细菌感染组及非细菌感染组 IL-6、IL-10、CRP 的数据绘制 ROC 曲线(图 1、表 3)。曲线下面积比较显示, IL-6/G⁺ 细菌感染组 ROC 曲线面积明显大于 CRP/G⁺ 细菌感染组 (z = 4.49, P < 0.01)。IL-6/G⁻ 细菌感染组 ROC 曲线面积明显大于 CRP/G⁻ 细菌感染组 (z = 4.64, P < 0.01)。IL-10/G⁻ 细菌感染组 ROC 曲线面积明显大于 CRP/G⁻ 细菌感染组 (z = 4.38, P < 0.01)。其余各组间 ROC 曲线面积比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。IL-6/G⁺ 细菌感染组、IL-6/G⁻ 细菌感染组及 IL-10/G⁻ 细菌感染组的敏感度、特异性、约登指数均高于 CRP/G⁺ 细菌感染组和 CRP/G⁻ 细菌感染组。上述研究结果显示 IL-6、IL-10 诊断细菌感染的性能明显优于 CRP。

3. 细菌感染组治疗后 IL-6、IL-10、CRP 表达水

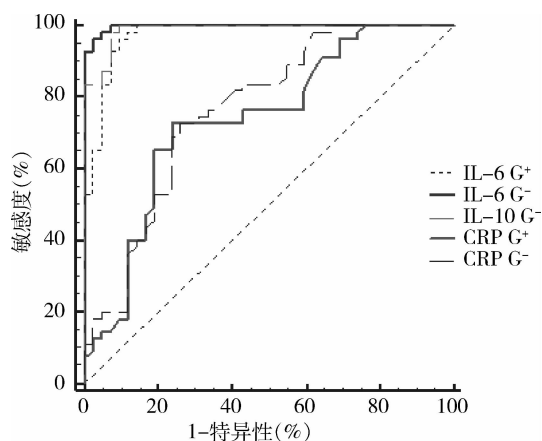


图1 IL-6、IL-10、CRP 诊断细菌感染的 ROC 曲线

平变化: 对 41 例资料比较完整的细菌感染组患者进行治疗前后 IL-6、IL-10、CRP 数据分析显示, G⁺ 细菌组 IL-6 在初诊 0 天、治疗后 1 天、治疗后 2 天、

表 3 IL-6、IL-10、CRP 诊断细菌感染的性能比较

组别	最佳阈值	ROC 曲线下面积(95% CI)	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
IL-6/G ⁺ 细菌感染组	56.3	0.974(0.919~0.995) [*]	96.36	90.48	0.868
IL-6/G ⁻ 细菌感染组	235.4	0.997(0.957~1.000) [#]	96.43	97.62	0.941
IL-10/G ⁻ 细菌感染组	125.2	0.989(0.943~1.000) [#]	98.21	92.86	0.911
CRP/G ⁺ 细菌感染组	23.1	0.736(0.637~0.821)	72.73	76.19	0.489
CRP/G ⁻ 细菌感染组	19.5	0.763(0.666~0.843)	71.43	73.81	0.452

与 CRP/G⁺ 细菌感染组比较,^{*} $P<0.01$;与 CRP/G⁻ 细菌感染组比较,[#] $P<0.01$

治疗后 7 天表达水平差异有统计学意义($H=146.5$, $P<0.01$),各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。G⁻ 细菌感组 IL-6 在初诊 0 天、治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天表达水平差异有统计学意义($H=142.0$, $P<0.01$),各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。G⁺ 细菌感组 IL-10 在初诊 0 天、治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天表达水平比较差异有统计学意义($H=85.8$, $P<0.01$),0 天与治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天表达水

平比较差异有统计学意义(P 均 <0.01),其余各组间差异无统计学意义。初诊组与治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天比较差异有统计学意义(P 均 <0.01)。G⁻ 细菌感组 IL-10 在初诊 0 天、治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天表达水平比较差异有统计学意义($H=118.7$, $P<0.01$),各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。提示细菌感患者治疗 7 天后 IL-6 和 IL-10 表达水平迅速恢复。

表 4 治疗后细菌感染组 IL-6、IL-10 表达水平比较 [$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$, pg/ml]

时间	<i>n</i>	IL-6/G ⁺ 细菌感染组	IL-6/G ⁻ 细菌感染组	IL-10/G ⁺ 细菌感染组	IL-10/G ⁻ 细菌感染组
初诊 0 天	41	121.0(68.0~170.0)	782.0(198.0~4500.0)	4.6(3.5~7.1)	751.0(142.0~1523.0)
治疗后 1 天	41	65.4(28.6~88.0) [*]	289.6(56.7~1200.0) [*]	2.6(2.1~5.1) [*]	320.0(89.0~785.0) [*]
治疗后 2 天	41	19.5(9.5~36.9) ^{*#}	78.2(9.8~112.1) ^{*#}	2.3(1.6~4.2) [*]	141.6(23.1~654.0) ^{*#}
治疗后 7 天	41	6.2(1.5~11.3) ^{*#Δ}	4.3(1.6~11.2) ^{*#Δ}	2.2(1.6~4.0) [*]	3.5(2.4~4.8) ^{*#Δ}
<i>H</i>		146.5	142.0	85.8	118.7
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与 0 天比较,^{*} $P<0.01$;与 1 天比较,[#] $P<0.01$;与 2 天比较,^Δ $P<0.01$

G⁺ 细菌感染组,CRP 在 0 天、治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天 4 组间表达水平有统计学意义($H=72.3$, $P<0.01$)。CRP 分别在 0 天与治疗后 1 天、2 天、7 天,治疗后 1 天与治疗后 7 天表达水平比较差异有统计学意义(P 均 <0.01)。G⁻ 细菌感染组,CRP 在初诊、治疗后 1 天、治疗后 2 天、治疗后 7 天 4 组间表达水平比较差异有统计学意义($H=69.8$, $P<0.01$)。CRP 分别在 0 天与治疗后 2 天、7 天,治疗后 1 天与治疗后 2 天、7 天、治疗后 2 天与治疗后 7 天表达水平比较差异有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗后 7 天,IL-6 在 G⁺ 细菌感染组和 G⁻ 细菌感染组表达水平与健康对照组比较差异无统计学意义($U=1.21$ 、 1.71 , P 均 >0.05),IL-10 在 G⁻ 细菌感染组表达水平与健康对照组比较差异无统计学意义($U=0.09$, $P>0.05$),CRP 在 G⁺ 细菌感染组和 G⁻ 细菌感染组表达水平与健康对照组比较差异有统计学意义($U=6.37$ 、 6.01 , P 均 <0.01)。细菌

感染患者治疗后 7 天,IL-6 和 IL-10 表达水平恢复较 CRP 表达水平恢复快。

表 5 治疗后细菌感染组 CRP 表达比较

[$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$, mg/L]

时间	<i>n</i>	CRP G ⁺ 细菌感染组	CRP G ⁻ 细菌感染组
初诊 0 天	41	39.0(9.5~110.0)	26.4(12.4~162.4)
治疗后 1 天	41	34.6(8.5~104.1) [*]	25.1(11.2~158.2)
治疗后 2 天	41	32.6(8.5~102.5) ^{*#}	22.6(9.5~142.3) ^{*#}
治疗后 7 天	41	31.2(7.2~89.6) ^{*#}	19.8(6.5~87.1) ^{*#Δ}
<i>H</i>		72.3	69.8
<i>P</i>		<0.01	<0.01

与 0 天比较,^{*} $P<0.01$;与 1 天比较,[#] $P<0.01$;与 2 天比较,^Δ $P<0.01$

讨 论

目前诊断细菌感染的金标准是细菌培养,但是其培养周期长,不利于临床早期诊断和治疗,此外细菌培养的阳性率不尽理想^[5]。当前临床用来快速诊断

细菌感染的检测指标主要是 PCT 和 CRP 等。CRP 是急性时相反应蛋白,在应激反应如急性创伤、肿瘤、心肌梗死等情况下也会增高,诊断细菌感染的特异性不足^[6]。Jones 等^[7]对 349 项 PCT 研究的 Meta 分析结果显示,PCT 对于急诊室菌血症诊断的敏感度和特异性分别仅为 76% 和 70%,且非细菌感染导致的炎症也会使 PCT 增高。因此探寻一种能够早期、快速、特异的检测方法鉴别细菌感染和非感染,显得尤为迫切。

辅助性 T 细胞 (TH 细胞) 是机体内最重要的 CD4⁺T 细胞亚群,在机体抵抗外界感染中起到了重要的作用。TH 细胞根据功能不同可分为 TH1/TH2 两个亚群,TH1/TH2 平衡变化是体内炎症反应与抗炎反应免疫平衡变化的基础^[8-11]。TH1 细胞主要分泌 IL-2、TNF- α 、IFN- γ ,促进 CTL 的增殖、分化和杀伤作用,TH2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10,增强 B 细胞的增殖、分化和抗体的产生^[12,13]。传统检测细胞因子多用 ELISA 方法,速度慢、操作繁琐、结果变异大,不利于临床常规检测。本研究基于流式细胞术 CBA 技术检测 TH1/TH2 细胞因子,包括 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-6、IL-10。该技术具有高通量、快速、重复性好的特点,适宜临床大样本分析。

Kitanovshi 等^[14]研究报道,IL-6 在细菌感染中性粒细胞减少症患者中具有高敏感度和特异性,并且与患者预后相关。Tang 等^[15,16]在儿童血液肿瘤治疗中发现细菌感染患儿 IL-6 和 IL-10 显著增高,G⁺细菌感染组 IL-6 增高 2~10 倍以上,G⁻细菌感染组 IL-6 和 IL-10 同时增高 10 倍以上,并且可以据此鉴别 G⁺细菌感染或 G⁻细菌感染。本研究结果显示,TH1 细胞因子谱较健康对照组,非细菌感染组、G⁺细菌感染组及 G⁻细菌感染组均有不同程度的增高,但是中位数不超过 10 倍。而 TH2 细胞因子谱则显著增高,其中 IL-6 在 G⁺细菌感染组表达水平较健康对照组中位数增高 10 倍以上[14.7 倍(121/8.2)]。IL-6 和 IL-10 在 G⁻细菌感染组表达水平较对照组中位数增高远超 10 倍,达到 100 倍以上[分别为 104.5 倍(857/8.2),220.9 倍(751/3.4)]。同期 CRP 在 G⁺细菌感染组及 G⁻细菌感染组虽然亦明显增高,但中位数均不超过 10 倍[分别为 8.9 倍(36.4/4.1),7.9 倍(32.3/4.1)]。本研究结果显示,成人组细菌感染患者也有类似的结论。

ROC 曲线分析显示,IL-6/G⁺细菌感染组,IL-

6 最佳 cut off 值 56.3pg/ml,其敏感度为 96.36%,特异性为 90.48%,约登指数 0.868。IL-6/G⁻细菌感染组,IL-6 最佳 cut off 值 235.4pg/ml,其敏感度为 96.43%,特异性为 97.62%,约登指数 0.941。IL-10/G⁻细菌感染组,IL-10 最佳 cut off 值 125.2pg/ml,其敏感度为 98.21%,特异性为 92.86%,约登指数 0.911。上述结果表明,IL-6、IL-10 在细菌感染组的曲线下面积(图 1)、敏感度、特异性、约登指数均显著高于 CRP 在细菌感染组的敏感度、特异性、约登指数。结果提示,IL-6、IL-10 总体诊断细菌感染的性能明显优于 CRP;IL-6、IL-10 不仅有助临床判断是否细菌感染,而且能够进一步鉴别 G⁺细菌感染和 G⁻细菌感染。

为了深入探讨 IL-6 和 IL-10 在细菌感染患者中的临床应用价值,本研究比较了 41 例 G⁺细菌感染组和 41 例 G⁻细菌感染组患者治疗前后 IL-6、IL-10 及 CRP 表达水平变化。结果显示,抗菌治疗后第 1 天,IL-6 在 G⁺细菌感染组,IL-6、IL-10 在 G⁻细菌感染组患者中的表达水平均较初诊大幅度降低(中位数降幅在 50% 以上),至治疗后第 2 天,IL-6、IL-10 继续快速回落,直至第 7 天基本恢复至正常水平。而 CRP 在细菌感染患者中表达水平回落则要慢得多,抗菌治疗后第 1 天与初诊比较差别并不明显,至第 7 天差异才有统计学意义,但是其表达水平仍远高于正常表达水平。究其原因,可能与 IL-6、IL-10 在血液中的半衰期较 CRP 半衰期短有关。上述结果表明,细菌感染患者只要抗菌治疗有效 IL-6 和 IL-10 就会迅速降低,有助于临床疗效判断。

综上所述,本研究初步显示,流式细胞术 CBA 技术检测 TH1/TH2 细胞因子谱诊断细菌感染的性能优于 CRP,而且根据其表达谱的不同有助于鉴别细菌感染和非细菌感染以及 G⁺细菌和 G⁻细菌感染,有助于判断临床疗效。

参考文献

- 1 Zhang J, Zhao C, Wu T, et al. Procalcitonin may not be a differential diagnostic marker for bacterial infection in febrile patients with chronic gouty arthritis[J]. J Int Med Res, 2018, 46(10):4197-4206
- 2 Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and Meta-analysis[J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(7):e6783
- 3 Dymicka-Piekarska, Wasiluk A. Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69(1):723-728

(下转第 130 页)

“中高黏度”的骨水泥,最终变为高黏度状态。研究表明,仅 1 例患者出现骨水泥渗漏,发生率为 2.08%,组间比较发现,观察组相比对照组疼痛和功能障碍得到更多缓解,表现为 VAS 和 ODI 均下降更为明显。患者术后 CT 扫描显示分次灌注骨水泥之间无明显线性分解,说明此方法注射骨水泥未影响骨水泥椎体内绞索功能,并且能有效稳定椎体,消除骨小梁结构的不稳定,起到良好的镇痛效果。

综上所述,经 PKP 分次和温度梯度灌注骨水泥疗法在治疗骨质疏松性椎体骨坏死方面效果明显好于保守治疗,能有效镇痛,极大提高患者的生存质量,同时骨水泥渗漏发生率低,不良反应轻,并发症相对较少,兼具高效和安全的特点,值得在临床工作中进一步推广。

参考文献

- 1 张智海,张智若,刘忠厚,等. 中国大陆地区以 -2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8
- 2 梁德,唐永超,江晓兵,等. 骨质疏松性椎体骨折分期、分型及治疗研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(3): 276-278
- 3 杨惠林,刘昊,殷国勇,等. 我国经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体骨折现状与创新[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(1): 12-19
- 4 张凡,杨惠林,管华清. 经皮椎体后凸成形分次和温度梯度灌注骨水泥治疗胸腰椎转移性肿瘤[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(26): 4206-4211
- 5 Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry disability index[J]. Spine, 2000, 25(22): 2940-2953

(上接第 126 页)

- 4 Tang Y, Xu X, Song H, *et al.* Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome[J]. Br J Haematol, 2008, 143(1): 84-91
- 5 Kirt J, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(6): 513-520
- 6 Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit[J]. Med Mal Infect, 2014, 44(4): 139-145
- 7 Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, *et al.* Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a Meta-analysis[J]. Ann Emerg Med, 2007, 50(1): 34-41
- 8 Rodrigues VF, Bahia MPS, Candido NR, *et al.* Acute infection with Strongyloides venezuelensis increases intestine production IL-10, reduces Th1/Th2/Th17 induction in colon and attenuates Dextran Sulfate Sodium-induced colitis in BALB/c mice[J]. Cytokine, 2018, 111: 72-83
- 9 Rostami-Rad S, Jafari R, Yousofi Darani H. Th1/Th2-type cytokine profile in C57 black mice inoculated with live Echinococcus granulosus protoscolices[J]. J Infect Public Health, 2018, 11(6): 834-839
- 10 Ghasemnejad-Berenji H, Ghaffari Novin M, Hajshafahi M, *et al.* Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance

- 6 杨惠光,刘勇,张云庆,等. 骨质疏松性椎体骨折后骨坏死的诊断和治疗策略[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(7): 379-380
- 7 Muratore M, Ferrera A, Masse A, *et al.* Osteoporotic vertebral fractures: predictive factors for conservative treatment failure. A systematic review[J]. Eur Spine J, 2017(4): 1-12
- 8 叶小伟,王华锋,刘伯龄,等. 骨质疏松性椎体骨折塌陷伴迟发性神经损害的治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(6): 566-569
- 9 王根林,杨惠林,孟斌,等. 椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体骨折的随访分析[J]. 苏州大学学报:医学版, 2012, 32(6): 865-867
- 10 尹晓红,邓俊豪,武颢,等. 经皮椎体成形术或椎体后凸成形术联合术后唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体骨折疗效的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017(8): 964-972
- 11 吴四军,刘正,姚洪春,等. 应用高黏度骨水泥 PVP 治疗骨质疏松性椎体压缩骨折与传统 PKP 的临床疗效比较[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(2): 74-79
- 12 许正伟,贺宝荣,郝定均,等. 胸腰椎骨质疏松性骨折经皮椎体成形术后骨水泥渗漏的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(17): 1142-1148
- 13 王大寿,陈黔,潘奇,等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体成形术后骨水泥外漏原因分析及应对措施[J]. 贵州医药, 2016, 40(9): 963-965
- 14 刘滔,张志明,史金辉,等. 骨水泥温度梯度灌注技术在经皮椎体后凸成形术中的应用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(12): 1073-1078
- 15 Zhu J, Jiang G, Qiu Z, *et al.* Modification of poly(methyl methacrylate) bone cement for vertebroplasty[J]. J Biomater Tissue Eng, 2018, 8(5): 607-616 (收稿日期: 2018-12-10)
(修回日期: 2018-12-27)

in women with repeated implantation failure[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1277-1285

- 11 Liu QQ, Zhong D, Zhang X, *et al.* IL-10 targets Th1/Th2 balance in vascular dementia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5614-5619
- 12 Kaur RP, Vasudeva K, Singla H, *et al.* Analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9716-9723
- 13 Wu QJ, Zheng XC, Wang T, *et al.* Effects of oridonin on immune cells, Th1/Th2 balance and the expression of BLys in the spleens of broiler chickens challenged with Salmonella pullorum[J]. Res Vet Sci, 2018, 119: 262-267
- 14 Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, *et al.* Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(6): 413-415
- 15 Tang Y, Liao C, Xu X, *et al.* Th1/Th2 cytokine profiles in G⁺/G⁻ bacteremia in pediatric hematology/oncology patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58(1): 50-54

(收稿日期: 2018-12-20)

(修回日期: 2018-12-29)