· 论　　著 ·

白细胞介素 -6 和降钙素原在细菌性血流感染疾病诊断中的应用价值

任然　张灵玲

作者单位：610072　四川成都，成都中医药大学附属医院检验科
通信作者：张灵玲，Email：652451448@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.012

【摘要】 目的　探讨各炎症指标对细菌性血流感染疾病的诊断价值以及在不同革兰染色细菌感染鉴别诊断中的价值。**方法**　选择 2018 年 1—6 月在成都中医药大学附属医院住院且诊断为细菌性血流感染的 90 例患者作为细菌感染组，根据细菌革兰染色结果进一步将细菌感染组分为革兰阳性（G^+）菌感染组和革兰阴性（G^-）菌感染组。另选本院 50 例健康体检者作为健康对照组。分别检测白细胞介素 -6（IL-6）、降钙素原（PCT）、C- 反应蛋白（CRP）、白细胞计数（WBC）、中性粒细胞比例（NEU）、中性粒细胞平均体积（MNV）、中性粒细胞平均传导率（MNC）和中性粒细胞平均散射值（MNS）等炎症指标，统计各炎症指标在两组中的表达情况。绘制受试者工作特征曲线（ROC），分析各炎症指标对细菌性血流感染的诊断价值以及对不同革兰染色细菌感染的鉴别诊断价值。**结果**　细菌感染组的 IL-6、PCT、CRP、WBC、NEU、MNV 和 MNS 均明显高于健康对照组〔IL-6（ng/L）：321.65（726.03，104.05）比 6.80（15.08，5.60），PCT（ng/L）：0.93（9.30，0.22）比 0.03（0.04，0.02），CRP（mg/L）：87.00（149.00，46.00）比 1.50（2.75，1.00），WBC（$\times 10^9$/L）：8.80（12.20，6.70）比 5.70（8.00，4.60），NEU（%）：86.00（91.00，79.00）比 62.00（69.70，59.00），MNV：167.90（187.10，151.55）比 140.70（148.90，137.40），MNS：157.6（158.7，155.5）比 122.0（139.9，117.1），均 $P<0.05$〕。G^- 菌感染组的 IL-6、PCT、CRP 和 NEU 明显高于 G^+ 菌感染组〔IL-6（ng/L）：375.50（717.80，240.00）比 115.80（551.90，70.60），PCT（ng/L）：1.61（16.71，-0.43）比 0.35（1.74，0.15），CRP（mg/L）：101.00（158.00，66.00）比 55.00（102.00，26.00），NEU（%）：88.00（91.25，80.00）比 83.00（88.50，76.50），均 $P<0.05$〕；两组的其余炎症指标比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。PCT 对细菌感染性疾病的诊断价值最高，其次为 IL-6，两者的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.996〔95% 可信区间（95%*CI*）=0.980 ~ 1.000〕、0.988（95%*CI*=0.972 ~ 1.000）；CRP 对 G^- 菌感染的诊断价值最高，其次为 PCT，两者的 AUC 分别为 0.683（95%*CI*=0.571 ~ 0.772）、0.667（95%*CI*=0.579 ~ 0.778）。**结论**　IL-6 和 PCT 对细菌性血流感染的诊断价值较高，还可辅助鉴别 G^- 菌和 G^+ 菌感染，指导临床早期使用抗菌药物，有效控制病情及降低病死率。

【关键词】　白细胞介素 -6；　降钙素原；　炎症指标；　细菌性血流感染

Application values of interleukin-6 and procalcitonin in diagnosis of bacterial bloodstream infectious diseases

Ren Ran, Zhang Lingling.　Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China
Corresponding author: Zhang Lingling, Email: 652451448@qq.com

【Abstract】 Objective　To investigate the value of each one of inflammatory indexes in diagnosis of bacterial bloodstream infections and in differential diagnosis of bacterial infections with different Gram staining results. **Methods**　Ninety patients (48 males and 42 females) were hospitalized in the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine and diagnosed as bacterial bloodstream infections from January to June 2018 and they were assigned in the bacterial infection group; according to the results of Gram staining of the blood bacterial infection group was further subdivided into two subgroups, Gram-positive (G^+) bacteria and Gram-negative (G^-) bacteria, and another 50 healthy subjects (25 males and 25 females) served as a healthy control group. Simultaneously the inflammatory indexes such as interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), C-reactive protein-α (CRP), white blood cell count (WBC), neutrophile percentage (NEU), mean neutrophile volume (MNV), mean neutrophile conductivity (MNC), mean neutrophile scattering value (MNS), etc were detected in various groups, and the expression situations of inflammatory indexes in the two groups were recorded and statistically analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of each inflammatory index for the bacterial blood stream infection and the differential diagnosis value for different Gram staining bacterial infections. **Results**　Compared with the control group, the levels of IL-6, PCT, CRP, WBC, NEU, MNV and MNS

in bacterial bloodstream infection group were obviously higher in the bacterial infection group, the differences being statistically significant [IL-6 (ng/L): 321.65 (726.03, 104.05) vs. 6.80 (15.08, 5.60), PCT (ng/L): 0.93 (9.30, 0.22) vs. 0.03 (0.04, 0.02), CRP (mg/L): 87.00 (149.00, 46.00) vs. 1.50 (2.75, 1.00), WBC ($\times 10^9$/L): 8.80 (12.20, 6.70) vs. 5.70 (8.00, 4.60), NEU (%): 86.00 (91.00, 79.00) vs. 62.0 (69.7, 59.0), MNV: 167.90 (187.10, 151.55) vs. 140.70 (148.90, 137.40), MNS: 157.6 (158.7, 155.5) vs. 122.0 (139.9, 117.1), all $P < 0.05$]; the levels of IL-6, PCT, CRP and NEU in G^- bacterial infection group were higher than those in G^+ bacteria group [IL-6 (ng/L): 375.50 (717.80, 240.00) vs. 115.80 (551.90, 70.60), PCT (ng/L): 1.61 (16.71, -0.43) vs. 0.35 (1.74, 0.15), CRP (mg/L): 101.00 (158.00, 66.00) vs. 55.00 (102.00, 26.00), NEU (%): 88.00 (91.25, 80.00) vs. 83.00 (88.50, 76.50), all $P < 0.05$], the differences of other inflammatory indexes in G^+/G^- blood bacterial infection between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). PCT had the highest diagnostic value for bacterial infectious diseases, followed by IL-6, the areas under the curve (AUC) of the 2 indexes were 0.996 [95% confidential interval (95%*CI*) = 0.980-1.000], and 0.988 (95%*CI* = 0.972-1.000), respectively; CRP had the highest diagnostic value for G^- bacterial infection, followed by PCT, the AUC of the above 2 indexes were 0.683 (95%*CI* = 0.571-0.772) and 0.667 (95%*CI* = 0.579-0.778), respectively. **Conclusion** IL-6 and PCT have high diagnostic value in the diagnosis of blood stream bacterial infection, and they also can help differentiate the G^- from G^+ bacterial infections, use of early clinical antibiotics, effectively control the disease situation and reduce the mortality.

【Key words】 Interleukin-6; Procalcitonin; Inflammatory index; Bacterial bloodstream infection

随着临床上抗菌药物大量、广泛、持续且不适当的使用，许多之前可治的细菌感染如今却难以治疗。由细菌感染伴随全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）的脓毒症，多引起急性肾损伤、休克或多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）而导致患者死亡[1-2]。血培养是诊断细菌性血流感染的金标准，但国内医院的血培养阳性率较低（17.8%～18.4%），且假阳性率较高，培养周期较长，不利于疾病的快速诊断[3-4]。炎症指标是近年来研究的新方向，以降钙素原（procalcitonin，PCT）和 C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）为主，在细菌性血流感染的诊断和治疗中发挥着重要的作用。本研究旨在探讨白细胞介素 -6（interleukin-6，IL-6）和 PCT 等炎症指标与不同革兰染色菌种细菌性血流感染诊断的相关性及其鉴别诊断效能，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选择 2019 年 1—6 月在本院经临床诊断为细菌性血流感染的 90 例患者，排除使用抗菌药物或免疫抑制剂、恶性肿瘤和病毒感染患者。

1.2　诊断标准　病原学诊断标准为检验科微生物室血培养阳性者；临床诊断标准为相关影像学和内镜检查结合患者临床症状和体征，经临床感染病学证实为细菌感染者。

1.3　研究分组　90 例确诊为细菌性血流感染的患者作为细菌感染组，根据细菌革兰染色培养鉴定结果，再将细菌感染组分为革兰阴性（G^-）菌感染组（50 例）和革兰阳性（G^+）菌感染组（40 例）。另选择 50 例健康体检者作为健康对照组。

1.4　仪器与试剂　IL-6 检测采用化学发光免疫分析法，使用 Beckman Coulter DXI 800 及原装配套试剂；PCT 检测采用电化学发光免疫分析法，使用 Roche cobas e 411 及 cobas 配套试剂；CRP 检测采用散射比浊法，使用 Goldsite Aristo 及配套试剂；血常规检测采用电阻抗法，使用 Beckman Coulter LH-780 五分类血细胞分析仪及原装配套试剂。

1.5　检测方法　抽取两组的肝素抗凝静脉血用于 PCT 检测，同时分离血浆于 EP 管中，置于 -80 ℃冰箱保存待测 IL-6。抽取两组的乙二胺四乙酸二钾（ethylenediaminetetraacetic acid K_2，EDTA-K_2）抗凝静脉全血用于血细胞参数〔白细胞计数（white blood cell count，WBC）、中性粒细胞比例（neutrophil granulocyte，NEU）、中性粒细胞平均传导率（mean neutrophils conductivity，MNC）、中性粒细胞平均散射值（mean neutrophil scatter，MNS）、中性粒细胞平均体积（mean neutrophil volume，MNV）〕和 CRP 检测。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）〔$M(Q_L, Q_U)$〕表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。绘制受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC），以 ROC 曲线下面积（area under curve，AUC）评价各炎症指标对细菌性血流感染的诊断价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料　共纳入 140 例受检者的血液样本。细菌感染组和健康对照组的性别、年龄比较差异均

无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1～2。

2.2 细菌感染组与健康对照组各炎症指标水平比较 细菌感染组的 PCT、CRP、IL-6、NEU 等炎症指标水平均明显高于健康对照组(均 $P<0.05$)。见表 1。

2.3 G^+ 菌感染组与 G^- 菌感染组各炎症指标水平比较 G^- 菌感染组 PCT、CRP、IL-6 水平和 NEU 均明显高于 G^+ 菌感染组(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.4 ROC 曲线分析 PCT 对细菌感染性疾病的诊断价值最高,其次为 IL-6。见图 1,表 3。CRP 对 G^- 菌感染的诊断价值最高,其次为 PCT。见图 2,表 4。

表 1 细菌感染组与健康对照组各炎症指标水平的比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	IL-6 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	PCT 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	CRP 〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$〕
		男性	女性				
健康对照组	50	25	25	63.47±8.32	6.80(15.08, 5.60)	0.03(0.04, 0.02)	1.50(2.75, 1.00)
细菌感染组	90	48	42	65.32±6.80	321.65(726.03, 104.05)	0.93(9.30, 0.22)	87.00(149.00, 46.00)
检验值		2.746		3.217	6.735	56.620	21.139
P 值		0.098		0.073	0.008	0.001	0.012

组别	例数(例)	WBC 〔$\times10^9$/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	NEU 〔%, $M(Q_L, Q_U)$〕	MNV 〔$M(Q_L, Q_U)$〕	MNC 〔$M(Q_L, Q_U)$〕	MNS 〔$M(Q_L, Q_U)$〕
健康对照组	50	5.700(8.00, 4.60)	62.00(69.70, 59.00)	140.70(148.90, 137.40)	162.5(163.2, 162.1)	122.0(139.9, 117.1)
细菌感染组	90	8.800(12.20, 6.70)	86.00(91.00, 79.00)	167.90(187.10, 151.55)	153.8(161.7, 148.1)	157.6(158.7, 155.5)
检验值		3.758	5.392	2.031	1.605	2.172
P 值		0.035	0.021	0.041	0.037	0.039

表 2 G^+ 菌感染组与 G^- 菌感染组各炎症指标水平的比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	IL-6 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	PCT 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	CRP 〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$〕
		男性	女性				
G^+ 菌感染组	40	22	18	65.11±6.42	115.80(551.90, 70.60)	0.35(1.74, 0.15)	55.00(102.00, 26.00)
G^- 菌感染组	50	26	24	65.54±7.13	375.50(717.80, 240.00)	1.61(16.71, -0.43)	101.00(158.00, 66.00)
检验值		1.337		1.005	-1.980	-3.372	-2.633
P 值		0.872		0.083	0.048	0.001	0.008

组别	例数(例)	WBC 〔$\times10^9$/L, $M(Q_L, Q_U)$〕	NEU 〔%, $M(Q_L, Q_U)$〕	MNV 〔$M(Q_L, Q_U)$〕	MNC 〔$M(Q_L, Q_U)$〕	MNS 〔$M(Q_L, Q_U)$〕
G^+ 菌感染组	40	9.01(12.70, 7.00)	83.00(88.50, 76.50)	168.60(194.00, 151.00)	153.8(166.5, 141.1)	127.5(146.6, 108.5)
G^- 菌感染组	50	8.68(12.04, 6.78)	88.00(91.25, 80.00)	167.10(179.80, 151.40)	152.9(162.4, 143.3)	126.2(142.9, 109.5)
检验值		-0.185	-2.208	-1.065	-0.057	-0.228
P 值		0.853	0.027	0.287	0.955	0.820

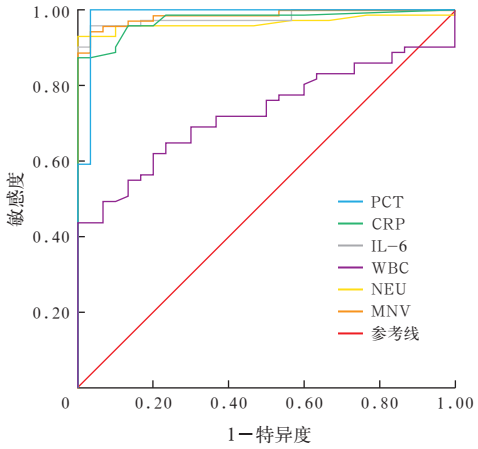

图 1 IL-6、PCT、CRP、WBC、NEU 和 MNV 对细菌感染性疾病诊断价值的 ROC 曲线

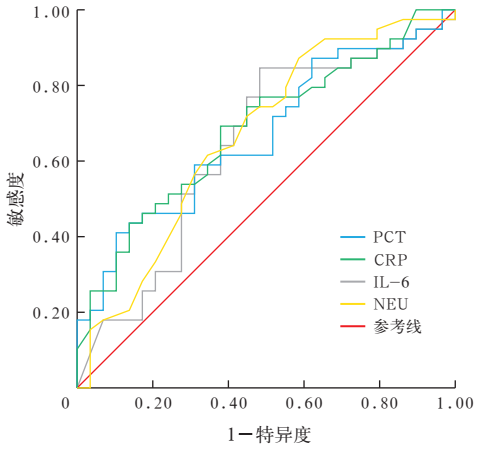

图 2 IL-6、PCT、CRP 和 NEU 对 G^- 菌感染诊断价值的 ROC 曲线

表 3 各炎症指标对细菌性血流感染的诊断价值

指标	AUC	95%*CI*	指标	AUC	95%*CI*
IL-6	0.988	0.972 ～ 1.000	WBC	0.728	0.632 ～ 0.823
PCT	0.996	0.980 ～ 1.000	NEU	0.966	0.929 ～ 1.000
CRP	0.985	0.963 ～ 1.000	MNV	0.985	0.966 ～ 1.000

表 4 各炎症指标对 G^- 菌感染的诊断价值

指标	AUC	95%*CI*
IL-6	0.641	0.549 ～ 0.746
PCT	0.667	0.579 ～ 0.778
CRP	0.683	0.571 ～ 0.772
NEU	0.666	0.559 ～ 0.764

3 讨论

目前，细菌性血流感染易感人群增加、菌种改变、耐药菌株增多等现象日趋严重，若治疗不及时可发展为脓毒症，涉及复杂的全身炎症反应网络效应，与机体多器官、多系统病理生理改变密切相关，病死率较高。因此，早期辅助诊断和治疗细菌性血流感染是临床和实验室关注的重点。

IL-6 可作为脓毒症早期诊断指标。机体受到外部刺激时，体内炎症细胞分泌 IL-6，产生双重效应：① 调动机体的防御机制，对肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等引起的炎症反应有分化和降低作用；② 促进巨噬细胞产生转化生长因子 -β，抑制损伤后的免疫功能，导致免疫失调[5]。PCT 作为目前实验室常用炎症标志物，是降钙素的前肽糖蛋白，组成成分为降钙素、下钙素和含 57 个氨基酸的 N- 末端碎片，11 号染色体上有其编码基因（Calc-I），该编码基因首先选择性剪接生成 Calc-I mRNA，经转录后翻译成 PCT 前体，在体内稳定存在。当机体发生慢性非特异性炎症、局部感染、移植物宿主排斥反应、癌性发热或自身免疫性疾病时，PCT 变化不大，仅在严重全身系统性感染时才明显增加[6-8]。

本研究显示，细菌感染组 PCT 和 IL-6 水平较健康对照组明显升高，提示 IL-6 和 PCT 对细菌性血流感染的早期辅助诊断有一定价值。为进一步探讨 IL-6 和 PCT 与细菌性血流感染的相关性，本研究根据感染病原菌的革兰染色将细菌感染组患者分为与 G^+ 菌组和 G^- 菌组，G^- 菌组 IL-6、PCT、CRP 和 NEU 均较 G^+ 菌组明显升高，表明 IL-6 和 PCT 可作为鉴别 G^- 菌感染的炎症反应指标。探索其发生机制，G^- 菌细胞壁特有脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）可能作为一个较强的外界诱因，刺激内皮细胞、单核巨噬细胞和淋巴样细胞产生炎性因子，从而影响 IL-6 在细菌感染性疾病中的表达[9-10]；且 IL-6 作为合成 CRP 的主要刺激因子，在 mRNA 水平影响 CRP 的合成；同时，即使细胞因子不存在，LPS 仍可促进 PCT mRNA 的表达和蛋白翻译过程，在较短时间内即可诱导 PCT 大量产生，从而使患者体内 PCT 水平迅速升高。而 G^+ 菌的细胞壁无 LPS 成分，故 G^- 菌感染患者的 IL-6、CRP 和 PCT 浓度较 G^+ 菌感染患者高[11-14]。

ROC 曲线分析显示，IL-6 和 PCT 对细菌感染性疾病的早期诊断有较高的价值，其 AUC 分别为 0.980 和 0.986；同时 IL-6 和 PCT 也可初步鉴别诊断 G^- 菌和 G^+ 菌感染，其 AUC 分别为 0.641 和 0.667，诊断价值中等，因此必须结合临床综合判断，再选择合适的抗菌药物进行治疗。

综上所述，IL-6 和 PCT 对细菌感染性疾病的早期辅助诊断具有较高的价值。由于 G^- 菌细胞壁特有的 LPS 成分影响，IL-6、PCT、CRP 和 NEU 在 G^- 菌感染时表达上调，可作为临床鉴别 G^+ 和 G^- 菌感染、选择抗菌药物治疗的辅助指标，提高早期诊断和治疗效能。从精准医疗的角度指导早期临床抗菌药物的选择，有效控制病情。

参考文献

1 Vesteinsdottir E, Karason S, Sigurdsson SE, et al. Severe sepsis and septic shock: a prospective population-based study in Icelandic intensive care units [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(6): 722-731. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02437.x.

2 Uchil S, Ravi KV, Thimmaiah AK, et al. Significance of serum procalcitonin in sepsis [J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(1): 1-5. DOI: 10.4103/0972-5229.78214.

3 Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et at. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement [J]. J Infect, 2012, 65(4): 292-301. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.06.004.

4 Mardi D, Fwity B, Lobmann R, et al. Mean cell volume of neutrophils and monocytes compared with C-reactive protein, interleukin-6 and white blood cell count for prediction of sepsis and nonsystemic bacterial infections [J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(4): 410-418. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2009.01202.x.

5 姚永明，盛志勇. 脓毒症防治学[M]. 北京：科学技术文献出版社，2008.

6 Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis [J]. Annu Rev Pathol. 2011, (6): 19-48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327.

7 朱德胜，曾方玲，罗兰. 脓毒症危重患儿血清降钙素原水平变化及临床意义[J]. 实用检验医师杂志，2017, 9(4): 241-243. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.014.

8 朱星成，段勇，王冬菊，等. PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒血症早期诊断的临床应用价值[J]. 实用检验医师杂志，2014, 6(1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.

9 Xu N, Dahlback B. A novel human apolipoprotein (apoM)[J]. J Biol Chem, 1999, 274(44): 31286-31290. DOI: 10.1074/jbc.274.44.31286.

10 Cervin C, Axler O, Holmkvist J, et al. An investigation of serum concentration of apoM as a potential MODY3 marker using a novel ELISA [J]. J Intern Med, 2009, 267(3): 316-321. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02145.x.

11 Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes [J]. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1715-1721. DOI: 10.1097/01.CCM.0000134404.63292.71.

12 Linscheid P, Seboek D, Nylen E, et al. *In vitro* and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. [J]. Endocrinology, 2003, 144(12): 5578-5584. DOI: 10.1210/en.2003-0854.

13 Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation [J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12(4): 393-396. DOI: 10.3923/pjbs.2009.393.396.

14 Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis [J]. J Intensive Care Med, 2009, 24(1): 63-71. DOI: 10.1177/0885066608327095.

（收稿日期：2019-08-01）
（本文编辑：张耘菲）