

病原学筛查及C-反应蛋白、降钙素原和白细胞介素-6在小儿下呼吸道感染诊断及疗效监测中的应用

刘丹¹ 秦焱¹ 余珍燕²

【摘要】目的 探讨病原学筛查以及C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)检测在小儿下呼吸道感染诊断及疗效监测中的应用价值。**方法** 选取成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院2016年12月至2019年6月收治的下呼吸道感染患儿共223例,根据患儿所感染病原体类型分为细菌感染组(64例)、病毒感染组(48例)、支原体感染组(51例)和混合感染组(60例)。入院后于患儿鼻孔中插入无菌吸痰管取下呼吸道分泌物进行细菌学检测,各组患儿入院后第2天空腹抽取血液样本进行病毒学及IL-6、PCT和CRP水平检测。采用配对 t 检验和LSD- t 检验分析各组患儿病原学,血清IL-6、CRP和PCT水平;并采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析IL-6、CRP和PCT对下呼吸道细菌感染、革兰阴性菌感染的诊断效能。**结果** 细菌感染组64例患儿中革兰阳性菌感染者29例(45.31%)、革兰阴性菌感染者35例(54.69%);病毒感染组48例患儿中致病病毒包括腺病毒(10例、20.83%)、呼吸道合胞病毒(15例、31.25%)、甲型流感病毒(6例、12.50%)、乙型流感病毒(12例、25.00%)和副流感病毒(5例、10.42%);混合感染组60例患儿中革兰阳性菌感染15例(25.00%)、革兰阴性菌感染8例(13.33%),病毒感染13例(21.67%),支原体感染24例(40.00%)。治疗前细菌感染组、病毒感染组、支原体感染组、混合感染组患儿血清IL-6、CRP和PCT水平差异有统计学意义($F = 47.286, 93.648, 83.277, P$ 均 < 0.001),治疗后各组患儿血清IL-6、CRP和PCT水平均较治疗前降低($t_{IL-6} = 13.864, 15.396, 12.378, 8.926, t_{CRP} = 29.262, 11.483, 14.869, 21.654, t_{PCT} = 33.735, 9.593, 11.276, 33.414, P$ 均 < 0.001),且治疗后各组患儿IL-6、CRP和PCT水平差异亦有统计学意义($F = 38.365, 50.072, 29.479, P$ 均 < 0.001)。革兰阳性菌感染患儿血清IL-6、CRP和PCT水平低于革兰阴性菌感染者($t = 2.598, P = 0.012, t = 2.593, P = 0.012, t = 2.791, P = 0.007$)。三指标联合诊断对下呼吸道感染敏感度(93.75%)、特异度(93.94%)和准确度(93.87%)、阴性预测值(93.10%)、阳性预测值(94.29%)高于IL-6(68.57%、58.62%、64.06%、60.71%、66.67%)、CRP(62.86%、62.07%、62.50%、58.06%、66.67%)和PCT(71.43%、68.97%、70.31%、66.67%、73.53%)单独诊断($\chi^2 = 10.470, 10.152, 20.213, 36.559, 27.559, P = 0.015, 0.017, 0.001, 0.001, 0.001$);联合诊断对下呼吸道感染诊断效能ROC曲线下面积(AUC)与IL-6、CRP、PCT单指标诊断差异均有统计学意义($Z = 21.350, 18.769, 9.341, P < 0.001, < 0.001, = 0.002$)。三指标联合诊断革兰阴性菌感染敏感度(94.29%)、特异度(93.10%)、准确度(93.75%)、阴性预测值(93.10%)、阳性预测值(94.29%)高于IL-6(68.57%、58.62%、64.06%、60.71%、66.67%)、CRP(62.86%、62.07%、62.50%、58.06%、66.67%)和PCT(71.43%、68.97%、70.31%、66.67%、73.53%)单独诊断($\chi^2 = 10.470, 10.152, 20.213, 36.559, 27.559, P = 0.015, 0.017, 0.001, 0.001, 0.001$);联合诊断对革兰阴性菌感染诊断效能ROC曲线AUC与IL-6、CRP、PCT单指标诊断差异均有统计学意义($Z = 56.446, 37.966, 20.746, P$ 均 < 0.001)。**结论** 小儿下呼吸道感染病原体种类较多,其中革兰阴性菌所占比例最高,可通过联合测定IL-6、CRP和PCT水平进行诊断及病原学筛查,且可通过动态监测上述指标评估疗效,并制定和调整治疗方案。

【关键词】 下呼吸道感染;病原学筛查;C-反应蛋白;降钙素原;白细胞介素-6

Diagnosis value and efficacy monitoring of pathogenic screening and detection of C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in pediatric lower respiratory tract infection Liu Dan¹, Qin Yao¹,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.04.004

作者单位: 610051 成都市, 成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院儿科¹; 610066 成都市, 成都市公共卫生临床医疗中心儿科²

通信作者: 刘丹, Email: woyxz_135001@163.com

Yu Zhenyan². ¹Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, The 416 Hospital of Nuclear Industry, Chengdu 610051, China; ²Department of Pediatrics, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610066, China

Corresponding author: Liu Dan, Email: woyxz_135001@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the value and application of pathogenic screening and C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) detection in diagnosis and efficacy monitoring of children with lower respiratory tract infection. **Methods** Total of 223 children with lower respiratory tract infection admitted at The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, The 416 Hospital of Nuclear Industry from December 2016 to June 2019, were selected and divided into bacterial infection group (64 cases), viral infection group (48 cases), mycoplasma infection group (51 cases) and mixed infection group (60 cases) according to different pathogen type. After admission, a sterile suction tube was inserted into the nostrils of child to remove the respiratory tract secretions for bacteriological examination. Blood samples of children in three groups were taken on the 2nd day after admission for virological examination and IL-6, PCT and CRP detection. Pathogen distribution, serum levels of IL-6, CRP and PCT of children in each group were analyzed by paired *t* test and LSD-*t* test; the diagnostic efficacy of IL-6, CRP and PCT on bacterial infection of the lower respiratory tract, and Gram-negative bacteria were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Among the 64 children in bacterial infection group, 29 cases (45.31%) were with Gram-positive bacteria infection and 35 cases (54.69%) with Gram-negative bacteria infection; among the 48 children in viral infection group, the causative viruses included adenovirus (10 cases, 20.83%), respiratory syncytial virus (15 cases, 31.25%), influenza A virus (6 cases, 12.50%), influenza B virus (12 cases, 25.00%), parainfluenza virus (50 cases, 10.42%). Among the 60 children in mixed infection group, 15 cases (25.00%) were with Gram-positive bacteria infection, 8 cases (13.33%) with Gram-negative bacteria infection, 13 cases (21.67%) with viruses infection, and 24 cases (40.00%) with mycoplasma infection. The levels of serum IL-6, CRP and PCT levels of children in bacterial infection group, viral infection group, mycoplasma infection group and mixed infection group before treatment were significantly different ($F = 47.286, 93.648, 83.277$; all $P < 0.001$), and serum IL-6, CRP, and PCT levels decreased in the four groups after treatment compared with those of before treatment ($t_{IL-6} = 13.864, 15.396, 12.378, 8.926$; $t_{CRP} = 29.262, 11.483, 14.869, 21.654$, $t_{PCT} = 33.735, 9.593, 11.276, 33.414$; all $P < 0.001$), and levels of IL-6, CRP and PCT were significantly different among the four groups after treatment ($F = 38.365, 50.072, 29.479$, all $P < 0.001$). The levels of serum IL-6, CRP, and PCT were significantly lower of cases with Gram-positive bacteria infection than those with Gram-negative bacteria infection ($t = 2.598, P = 0.012$; $t = 2.593, P = 0.012$; $t = 2.791, P = 0.007$). The combined diagnosis had higher sensitivity (93.75%), specificity (93.94%) and accuracy (93.87%), negative predictive value (93.10%) and positive predictive value (94.29%) for lower respiratory tract infection than IL-6 (68.57%, 58.62%, 64.06%, 60.71%, 66.67%), CRP (62.86%, 62.07%, 62.50%, 58.06%, 66.67%) and PCT (71.43%, 68.97%, 70.31%, 66.67%, 73.53%) alone ($\chi^2 = 10.470, 10.152, 20.213, 36.559, 27.559$, $P = 0.015, 0.017, 0.001, 0.001, 0.001$); The area under the ROC curve (AUC) of three indexes combined diagnosis of lower respiratory tract infection were significantly different compared with IL-6, CRP, PCT single index ($Z = 21.350, 18.769, 9.341$; $P < 0.001, < 0.001, = 0.002$). The combined diagnosis had higher sensitivity (94.29%), specificity (93.10%), accuracy (93.75%), negative predictive value (93.10%) and positive predictive value (94.29%) for Gram-negative bacteria than IL-6 (68.57%, 58.62%, 64.06%, 60.71%, 66.67%), CRP (62.86%, 62.07%, 62.50%, 58.06%, 66.67%) and PCT (71.43%, 68.97%, 70.31%, 66.67%, 73.53%) diagnosed alone ($\chi^2 = 10.470, 10.152, 20.213, 36.559, 27.559$, $P = 0.015, 0.017, 0.001, 0.001, 0.001$); The area under the ROC curve (AUC) of three indexes combined diagnosis of Gram-negative bacteria infection were significantly different compared with IL-6, CRP, PCT single index ($Z = 56.446, 37.966, 20.746$; all $P < 0.001$). **Conclusions** There were many types of pathogens in children's lower respiratory tract infection, among which, Gram-negative bacteria accounted for the highest proportion. Clinical diagnosis and etiological screening could be carried out by combined determination of levels of IL-6, CRP and PCT. Dynamic monitoring of the above indicators could evaluate the treatment of the disease, and accordingly formulate and adjust the treatment regimen.

【Key words】 Lower respiratory tract infection; Pathogenic screening; C-reactive protein; Procalcitonin; Interleukin-6

下呼吸道感染为小儿多发疾病,包括支气管哮喘伴感染、迁延性支气管炎、肺炎、急性支气管炎等,可对患儿成长发育产生威胁^[1-2]。下呼吸道感染病原谱较复杂,病原学诊断存在一定难度,同时临床上抗菌药物的不合理应用,也可导致机体耐药,影响疾病良好转归^[3-4]。因此,明确小儿下呼吸道感染的病原学,利于指导临床针对性治疗。此外,早期病原学诊断也是保证患儿及早得到有效治疗的重要前提,而血清学检测为下呼吸道感染常用诊断途径^[5]。C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和降钙素原(procalcitonin, PCT)均为临床常用的血清检测指标,当机体发生损伤及感染后均异常增高,且与病情密切相关^[6-7]。本研究选取成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院收治的呼吸道感染患儿共223例,探讨其病原学及CRP、PCT、IL-6联合检测的诊断效能,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院2016年12月至2019年6月收治的下呼吸道感染患儿223例,根据患儿感染病原体类型分为细菌感染组(64例)、病毒感染组(48例)、支原体感染组(51例)和多种病原体混合感染组(简称混合感染组)(60例)。本研究经成都医学院第二附属医院伦理委员会审批通过(批号:2016037)。

二、纳入和排除标准

1. 纳入标准:①符合《下呼吸道感染实验诊断规范》^[8]中下呼吸道感染诊断标准;②研究对象家属知晓本研究,签署同意书。

2. 排除标准:①合并轮状病毒肠炎、化脓性扁桃体炎、脑炎脑膜炎者;②纳入研究前采取抗病毒及抗菌药物治疗者;③合并心力衰竭、呼吸衰竭者;④合并其他感染性疾病者;⑤依从性差,无法配合完成本研究者。

三、方法

1. 病原学筛查:入院后经鼻腔插入无菌吸痰管,插入约7~8 cm,利用负压吸引装置及时清理并收集下呼吸道分泌物,分泌物与生理盐水2 ml混合均匀、分为2份,送实验室行细菌学检验。所采集标本接种于麦康凯琼脂培养基8 h后,移至二氧

化碳孵化箱中,维持孵化箱温度至35℃,二氧化碳浓度维持于5%,实施24 h培养,经全自动生化分析仪进行检测。

2. 病毒学检:4组患儿入院后第2天空腹状态下抽取血液样本3 ml,主要仪器:Olympus CX22RFS1荧光显微镜(日本Olympus公司);主要试剂:9项呼吸道感染病原体IgM抗体检测试剂盒(西班牙VIRCELL公司产品)。以3 500 r/min离心10 min(离心半径 $r = 5$ cm)后分离血清备用;采用间接免疫荧光法检测免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)抗体,同时检测腺病毒(adenovirus, ADV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)、乙型流感病毒(influenza B virus, IBV)和副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)等呼吸道病原体。严格按照操作说明书进行,每次试验均设立阳性和阴性对照,以保证结果准确有效。

3. 血清肺炎支原体IgM抗体检测:各组患儿入院后第2天空腹抽取静脉血3 ml同时进行血清肺炎支原体IgM抗体检测,采用颗粒凝集法检测抗-MP-IgM(应用Serodia-Myco II试剂盒),血清抗体滴度 $\geq 1:160$ 或恢复期抗体滴度4倍以上升高或降低则为阳性。

4. 血清指标检测:各组患儿入院后第2天空腹状态下抽取3 ml肘静脉血,离心处理(3 000 r/min、10 min,离心半径 $r = 5$ cm),取上清液置于-20℃环境中储存待检;经罗氏Cobas6000-E601免疫分析仪通过电化学发光免疫分析法分析IL-6和PCT水平,经Lifotronic普门特定蛋白分析仪PA-990通过免疫透射比浊法测定血清CRP水平;阳性评定标准:IL-6 > 20 ng/L、CRP > 10 mg/L、PCT > 0.25 μ g/L。

四、观察指标

1. 分析病原学筛查情况。

2. 各组患儿治疗前后血清IL-6、CRP和PCT水平。

3. 细菌感染组革兰阳性及阴性菌感染者血清IL-6、CRP和PCT水平。

4. IL-6、CRP、PCT、联合诊断对下呼吸道感染以及革兰阴性菌感染诊断敏感度、特异度、准确度。敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$,特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100\%$,准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

五、统计学处理

应用SPSS 25.0统计学软件对数据进行分析,血清IL-6和年龄为符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后组内血清学指标和不同感染类型患者血清学指标比较采用配对样本 t 检验;治疗前及治疗后多组间血清学指标比较采用方差分析,整体比较后组间两两比较采用LSD- t 检验。患者的性别分布,治疗前后IL-6、CRP、PCT以及多项指标联合诊断检测敏感度、特异度和准确度、阴性预测值、阳性预测值采用率等诊断效能利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,采用Pearson χ^2 检验进行比较;应用MedCalc软件比较曲线下面积(area under the curve, AUC)值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组患儿的基线资料

各组患儿性别和年龄等基线资料差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,见表1。

二、各组患儿的病原学筛查

细菌感染组64例患儿中革兰阳性菌感染者29例(45.31%)、革兰阴性菌感染者35例(54.69%);病毒感染组48例患者中致病病毒包括ADV、RSV、IAV、IBV、PIV;混合感染组60例中革兰阳性菌感染者15例(25.00%)、革兰阴性菌感染者8例(13.33%),病毒感染者13例(21.67%),支原体感染者24例(40.00%)。见表2。

三、各组患儿治疗前后血清IL-6、CRP和PCT水平

治疗前4组患儿血清IL-6、CRP、PCT水平差异有统计学意义($F = 47.286$ 、 93.648 、 83.277 , P 均 < 0.001),治疗后4组患儿血清IL-6、CRP和PCT水平较治疗前均显著降低,差异有统计学意义($t_{IL-6} = 13.864$ 、 15.396 、 12.378 、 8.926 , $t_{CRP} = 29.262$ 、 11.483 、

14.869 、 21.654 , $t_{PCT} = 33.735$ 、 9.593 、 11.276 、 33.414 , P 均 < 0.001);治疗后4组患儿血清IL-6、CRP和PCT水平差异亦具有统计学意义($F = 38.365$ 、 50.072 、 29.479 , P 均 < 0.001)。见表3。

四、细菌感染组革兰阳性菌和革兰阴性菌感染患儿治疗前血清IL-6、CRP和PCT水平

革兰阳性菌感染者血清IL-6、CRP和PCT水平均显著低于革兰阴性菌感染者,差异有统计学意义($t = 2.598$ 、 2.593 、 2.791 , $P = 0.012$ 、 0.012 、 0.007)。见表4。

五、血清指标对下呼吸道感染诊断效能

IL-6、CRP、PCT和联合检测对下呼吸道感染诊断的敏感度(93.75%)、特异度(93.94%)、准确度(93.87%)、阴性预测值(95.88%)、阳性预测值(90.91%)均显著高于IL-6(64.06%、82.83%、75.46%、78.10%、70.69%)、CRP(71.88%、

表2 各组患儿的病原学筛查

组别	株(%)
细菌感染组	64 (28.70)
革兰阳性菌	29 (45.31)
肺炎链球菌	14 (21.88)
金黄色葡萄球菌	12 (18.75)
表皮葡萄球菌	1 (1.56)
粪肠球菌	1 (1.56)
路邓葡萄球菌	1 (1.56)
革兰阴性菌	35 (54.69)
流感嗜血杆菌	12 (18.75)
肺炎克雷伯菌	8 (12.50)
大肠埃希菌	5 (7.81)
鲍曼不动杆菌	4 (6.25)
阴沟肠杆菌	3 (4.69)
铜绿假单胞菌	2 (3.13)
产气肠杆菌	1 (1.56)
病毒感染组	48 (21.52)
RSV	15 (31.25)
IBV	12 (25.00)
ADV	10 (20.83)
IAV	6 (12.50)
PIV	5 (10.42)
支原体感染组	51 (22.87)
混合感染组	60 (26.91)
革兰阳性菌感染	15 (25.00)
革兰阴性菌感染	8 (13.33)
病毒感染	13 (21.67)
支原体感染	24 (40.00)

注: RSV: 呼吸道合胞病毒; IBV: 乙型流感病毒; ADV: 腺病毒;

IAV: 甲型流感病毒; PIV: 副流感病毒

表1 各组患儿的基本资料

组别	例数	性别(男/女, 例)	平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
细菌感染组	64	34/30	4.39 ± 1.81
病毒感染组	48	25/23	4.19 ± 1.68
支原体感染组	51	26/25	4.22 ± 1.76
混合感染组	60	32/28	4.28 ± 1.77
统计量	$\chi^2 = 1.003$		$F = 2.015$
P值	0.225		0.137

79.80%、76.69%、81.44%、69.70%) 和 PCT (79.69%、83.84%、82.21%、86.46%、76.12%) 单独诊断 ($\chi^2 = 17.566$ 、8.823、23.447、14.487、16.150, $P = 0.001$ 、0.032、0.001、0.002、0.001); 联合诊断对下呼吸道感染诊断效能 ROC 曲线 AUC 与 IL-6、CRP、PCT 单指标诊断差异均有统计学意义 ($Z = 21.350$ 、18.769、9.341, $P < 0.001$ 、 < 0.001 、 $= 0.002$)。见表5和图1。

六、血清指标对革兰阴性菌感染诊断效能

IL-6、CRP 和 PCT 联合检测对革兰阴性菌感染诊断的敏感度 (94.29%)、特异度 (93.10%)、

准确度 (93.75%)、阴性预测值 (93.10%)、阳性预测值 (94.29%) 均显著高于 IL-6 (68.57%、58.62%、64.06%、60.71%、66.67%)、CRP (62.86%、62.07%、62.50%、58.06%、66.67%)、PCT (71.43%、68.97%、70.31%、66.67%、73.53%) 单独诊断 ($\chi^2 = 10.470$ 、10.152、20.213、36.559、27.559, $P = 0.015$ 、0.017、0.001、0.001、0.001); 联合诊断对革兰阴性菌感染诊断效能 ROC 曲线 AUC 与 IL-6、CRP、PCT 单指标诊断差异均有统计学意义 ($Z = 56.446$ 、37.966、20.746, P 均 < 0.001)。见表6和图2。

表3 各组患儿治疗前后血清学指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

指标	细菌感染组 (64例)	病毒感染组 (48例)	支原体感染组 (51例)	混合感染组 (60例)	F值	P值
IL-6 (ng/L)						
治疗前	6.35 ± 2.51	1.63 ± 0.47	1.75 ± 0.64	2.78 ± 0.88	47.286	< 0.001
治疗后	3.43 ± 0.86	0.83 ± 0.25	0.97 ± 0.26	1.91 ± 0.63	38.365	< 0.001
t值	13.864	15.396	12.378	8.926		
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
CRP (mg/L)						
治疗前	21.37 ± 4.58	7.75 ± 2.39	8.26 ± 1.83	15.70 ± 3.94	93.648	< 0.001
治疗后	9.72 ± 1.79	5.04 ± 0.88	4.71 ± 1.58	8.18 ± 1.44	50.072	< 0.001
t值	29.262	11.483	14.869	21.654		
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
PCT (μg/L)						
治疗前	2.48 ± 0.65	0.26 ± 0.09	0.35 ± 0.12	1.69 ± 0.39	83.277	< 0.001
治疗后	0.73 ± 0.18	0.17 ± 0.04	0.20 ± 0.07	0.59 ± 0.12	29.479	< 0.001
t值	33.735	9.593	11.276	33.414		
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

注: 整体比较后的两两比较采用 LSD-t 检验。IL-6: 治疗前: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 12.847$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 12.751$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 10.430$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 1.058$ 、 $P = 0.293$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 8.165$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 6.941$ 、 $P < 0.001$; 治疗后: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 20.292$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 19.707$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 11.166$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 2.728$ 、 $P = 0.008$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 11.185$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 9.954$ 、 $P < 0.001$ 。

CRP: 治疗前: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 18.762$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 19.241$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 6.967$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 1.196$ 、 $P = 0.235$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 12.282$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 12.391$ 、 $P < 0.001$; 治疗后: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 16.654$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 15.698$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 5.257$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 1.273$ 、 $P = 0.206$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 13.250$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 12.099$ 、 $P < 0.001$ 。

PCT: 治疗前: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 23.468$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 23.071$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 8.139$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 4.201$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 24.858$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 23.592$ 、 $P < 0.001$; 治疗后: 细菌感染组 vs. 病毒感染组: $t = 21.144$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 支原体感染组: $t = 19.851$ 、 $P < 0.001$, 细菌感染组 vs. 混合感染组: $t = 5.061$ 、 $P < 0.001$, 病毒感染组 vs. 支原体感染组: $t = 2.596$ 、 $P = 0.011$, 病毒感染组 vs. 混合感染组: $t = 23.220$ 、 $P < 0.001$, 支原体感染组 vs. 混合感染组: $t = 20.434$ 、 $P < 0.001$ 。

表4 细菌感染组革兰阳性菌和革兰阴性菌感染患儿血清 IL-6、CRP 和 PCT 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	PCT (μg/L)
革兰阳性菌感染组	29	5.73 ± 1.28	19.89 ± 3.84	2.29 ± 0.36
革兰阴性菌感染组	35	6.86 ± 2.03	22.60 ± 4.41	2.64 ± 0.59
t值		2.598	2.593	2.791
P值		0.012	0.012	0.007

表5 血清学指标对下呼吸道感染诊断效能 [株 (%)]

诊断方式	敏感度 ($n=64$)	特异度 ($n=99$)	准确度 ($n=163$)	AUC	阴性预测值	阳性预测值
IL-6单独诊断	41 (64.06)	82 (82.83)	123 (75.46)	0.6746	78.10	70.69
CRP单独诊断	46 (71.88)	79 (79.80)	125 (76.69)	0.6960	81.44	69.70
PCT单独诊断	51 (79.69)	83 (83.84)	134 (82.21)	0.7836	86.46	76.12
联合诊断	60 (93.75)	93 (93.94)	153 (93.87)	0.9344	95.88	90.91
χ^2 值	17.566	8.823	23.447		14.487	16.150
P 值	0.001	0.032	0.001		0.002	0.001

注: 敏感度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.897$ 、 $P=0.344$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=3.865$ 、 $P=0.049$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=16.945$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.064$ 、 $P=0.302$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=10.758$ 、 $P=0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=5.494$ 、 $P=0.019$ 。

特异度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.299$ 、 $P=0.584$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.036$ 、 $P=0.849$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=5.952$ 、 $P=0.015$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.543$ 、 $P=0.461$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=8.678$ 、 $P=0.003$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=5.114$ 、 $P=0.024$ 。

准确度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.067$ 、 $P=0.795$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=2.224$ 、 $P=0.136$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=21.350$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.522$ 、 $P=0.217$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=19.153$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=10.514$ 、 $P=0.001$ 。

AUC: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $Z=0.106$ 、 $P=0.745$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $Z=2.993$ 、 $P=0.084$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=21.457$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $Z=1.983$ 、 $P=0.159$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=18.769$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=9.341$ 、 $P=0.002$ 。

阳性预测值: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.346$ 、 $P=0.557$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=2.397$ 、 $P=0.122$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=13.966$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.935$ 、 $P=0.334$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=10.370$ 、 $P=0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=5.511$ 、 $P=0.019$ 。

阴性预测值: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.023$ 、 $P=0.878$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.755$ 、 $P=0.385$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=13.177$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.043$ 、 $P=0.307$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=14.222$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=7.944$ 、 $P=0.005$ 。

表6 血清学指标对革兰阴性菌感染诊断效能 [株 (%)]

诊断方式	敏感度 ($n=35$)	特异度 ($n=29$)	准确度 ($n=64$)	AUC	阴性预测值	阳性预测值
IL-6单独诊断	24 (68.57)	17 (58.62)	41 (64.06)	0.4390	60.71	66.67
CRP单独诊断	22 (62.86)	18 (62.07)	40 (62.50)	0.5512	58.06	66.67
PCT单独诊断	25 (71.43)	20 (68.97)	45 (70.31)	0.6777	66.67	73.53
联合诊断	33 (94.29)	27 (93.10)	60 (93.75)	0.9333	93.10	94.29
χ^2 值	10.470	10.152	20.213		36.559	27.559
P 值	0.015	0.017	0.001		0.001	0.001

注: 敏感度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.254$ 、 $P=0.615$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.068$ 、 $P=0.794$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=7.652$ 、 $P=0.006$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.583$ 、 $P=0.445$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=10.267$ 、 $P=0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=6.437$ 、 $P=0.011$ 。

特异度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.072$ 、 $P=0.788$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.672$ 、 $P=0.412$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=9.416$ 、 $P=0.002$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.305$ 、 $P=0.581$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=8.031$ 、 $P=0.005$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=5.497$ 、 $P=0.019$ 。

准确度: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.034$ 、 $P=0.822$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.567$ 、 $P=0.451$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=16.945$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.876$ 、 $P=0.349$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=18.286$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=11.925$ 、 $P=0.001$ 。

AUC: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $Z=2.505$ 、 $P=0.113$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $Z=11.495$ 、 $P=0.001$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=56.446$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $Z=3.361$ 、 $P=0.067$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=37.966$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $Z=20.746$ 、 $P<0.001$ 。

阳性预测值: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.146$ 、 $P=0.703$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=0.768$ 、 $P=0.381$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=29.534$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.579$ 、 $P=0.209$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=33.262$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=21.736$ 、 $P<0.001$ 。

阴性预测值: IL-6 单独诊断 vs. CRP 单独诊断: $\chi^2=0.000$ 、 $P=1.000$, L-6 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.123$ 、 $P=0.289$, IL-6 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=24.280$ 、 $P<0.001$, CRP 单独诊断 vs. PCT 单独诊断: $\chi^2=1.123$ 、 $P=0.289$, CRP 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=24.280$ 、 $P<0.001$, PCT 单独诊断 vs. 联合诊断: $\chi^2=15.961$ 、 $P<0.001$ 。

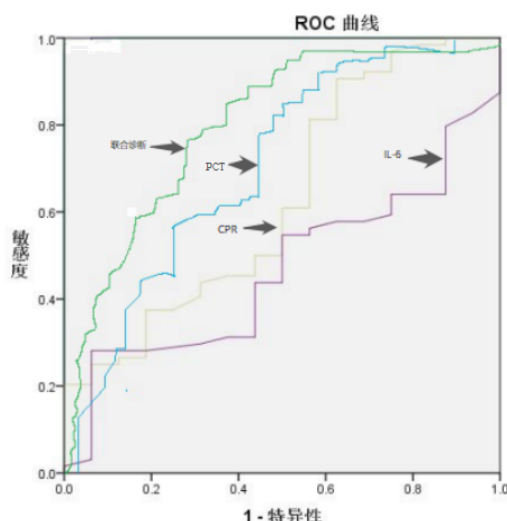


图1 血清指标对下呼吸道感染诊断效能ROC曲线

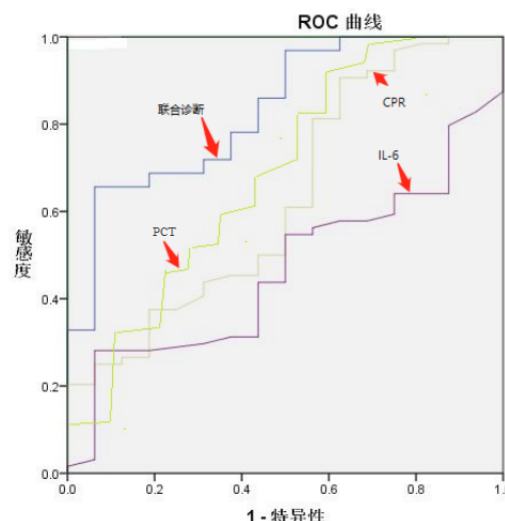


图2 血清指标对革兰阴性菌感染诊断效能ROC曲线

讨 论

下呼吸道感染为小儿呼吸系统常见病,且若患儿未及时得到有效干预,则随病情进展可增加疾病诊疗难度,影响良好转归^[9-10]。下呼吸道感染多为致病细菌及病毒所致,经空气传播,而小儿群体自身抵抗力及免疫力较弱,故成为疾病高发人群。随着抗菌药物不合理应用增多,耐药菌株增加,故明确下呼吸道感染致病原对指导临床合理应用药物治疗具有重要意义^[11-12]。王向文^[13]研究显示,下呼吸道细菌感染患儿病原菌主要以革兰阴性菌为主,可达59.57%,革兰阳性菌则占40.43%。陈小茹^[14]研究也表明,急性下呼吸道感染主要为革兰阴性菌。包庆洋等^[15]研究表明,下呼吸道感染患儿致病菌株中革兰阳性菌及革兰阴性菌所占比例分别为70.19%和28.45%。本研究结果显示,细菌感染组的64例患者中革兰阳性菌感染者29例(45.31%)、革兰阴性菌感染者35例(54.69%),表明在细菌感染中革兰阴性菌为引发下呼吸道感染的最主要致病菌,而分析本研究结果与包庆洋等^[15]研究存在差异、而与其他学者研究结果一致的原因可能在于病例选取不同、病情不同。但临床上小儿最为常见的致病因素多为支原体及病毒感染,如流感病毒,有研究表明有70%的流感病毒感染者为5岁以下儿童,其中5.6%患儿继发肺炎;且小儿支原体肺炎亦较为常见。

早期准确诊断下呼吸道感染也是保证患儿得到及时治疗的关键,而血清学检测为当前临床常用诊

断方式^[16]。CRP为机体遭受组织损伤及感染时发生炎性反应刺激肝细胞所合成的急性蛋白类型,生理状态下其血清含量极低,但若发生炎性反应,则其表达水平可于48 h内增至峰值,并于治疗后随病情缓解而逐渐降低至正常水平,故多用于感染性疾病的诊断及抗菌疗效观察、预后评估等^[17-18]。赵雪梅等^[19]研究表明,CRP可用于鉴别细菌及病毒感染,但手术创伤、心血管系统病变、急性排异反应、病毒感染等也可导致CRP表达水平增高,故其对感染诊断特异性较差,需联合其他指标进行综合检测。PCT为降钙素前体,健康小儿机体中通常几乎无法检出PCT,但若发生真菌、细菌、寄生虫感染,则其水平异常增高。细菌及毒素为刺激PCT生成的重要物质,动态监测其表达水平可有效评估抗病原微生物药物的疗效^[20-21]。由于小儿群体细胞免疫及体液免疫均尚未发育成熟,缺乏母体抗体,加之皮肤屏障功能不佳,对感染抵抗力较弱,故易发生感染,且感染后PCT血清水平可显著增高。刘俊芬等^[22]研究表明,局部感染发生后,PCT可于较短时间内调节单核细胞聚集,局部生成、充当趋化因子,趋化激活单核细胞穿透组织,其可于自身内皮平滑肌细胞中抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)激活,并于炎性反应发生时引发受iNOS调节的血管扩张。IL-6为机体出现炎性反应后,机体中单核细胞被TNF- α 、IL-1等细胞因子活化后生成的一类急性时相炎性因子。李大登等^[23]研究显示,IL-6既可直接活化血管内皮细胞与炎性因子,同时可加速、提升机体中炎性

反应速度及程度,损伤组织和器官,故测定IL-6血清含量可准确评估机体感染程度。

杨夏等^[24]研究显示,联合检测IL-6、CRP和PCT表达水平,可将新生儿肺部感染诊断敏感性、特异性及阳性、阴性预测率提升至98.7%、89.7%、85.5%和90.9%。伊忻等^[25]研究表明,细菌性肺炎患儿IL-6、CRP、PCT联合检测阳性率高达98.44%。本研究细菌感染组患儿IL-6、CRP、PCT血清水平高于病毒感染组及支原体感染组,三指标联合对细菌感染、革兰阴性菌感染的诊断敏感度、特异度、准确度、AUC、阳性预测值、阴性预测值显著高于各指标单独诊断,与上述学者研究结果具有一致性,提示临床可首先通过联合检测IL-6、CRP和PCT水平对下呼吸道感染实施诊断,随后进行病原学筛查。此外,本研究还在既往研究基础上对IL-6、CRP、PCT在小儿下呼吸道感染治疗前后血清含量变化进行探究,结果显示治疗后各组患儿IL-6、CRP、PCT水平显著低于治疗前,提示临床可通过动态监测上述指标水平评估疗效,据此制定、调整治疗方案,保证患儿及早得到有针对性的合理干预。

综上,小儿下呼吸道感染致病病原体类型较多,其中革兰阴性菌所占比最高,临床可通过联合测定IL-6、CRP、PCT水平进行诊断和病原学筛查,且可通过监测IL-6等水平评估疗效。

参 考 文 献

- [1] 王赛红. IL-6, WBC, hs-CRP, PCT在儿童急性呼吸道感染中的诊断价值[J]. 现代实用医学, 2018, 30(4): 431-432, 438.
- [2] Zhu G, Zhu J, Song L, et al. Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral etiologies in pediatric lower respiratory tract infections[J]. Infect Dis(Lond), 2018, 47(5): 289-293.
- [3] 林应荣, 江金彪, 罗玲玲, 等. 应用CRP和PCT检测对儿童下呼吸道感染早期诊断的价值[J]. 中国医药导报, 2014, 11(8): 88-90.
- [4] 周亚楠. 氨溴索雾化吸入联合激光治疗下呼吸道感染患儿的护理措施及效果[J]. 医疗装备, 2020, 33(10): 175-176.
- [5] Kim HS, Won S, Lee EK, et al. Pentraxin 3 as a clinical marker in children with lower respiratory tract infection[J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 51(1): 42-48.
- [6] 盛红玲, 姜元培, 马燕, 等. 血清降钙素原, 超敏C反应蛋白及白细胞介素-6在小儿急性上呼吸道感染中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 37(9): 1207-1209.
- [7] Hoshina T, Nanishi E, Kanno S, et al. The utility of biomarkers in differentiating bacterial from non-bacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: Difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis[J]. J Infect Chemother, 2018, 20(10): 616-620.
- [8] 胡必杰主编. 下呼吸道感染实验诊断规范[M]. 6版. 上海科学技术出版社, 2017: 36-38.
- [9] 关海燕, 高彪. 肺炎支原体肺炎患儿外周血CD64指数, NLR水平与血清MP-IgM抗体滴度的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(4): 308-315.
- [10] 王小明. 下呼吸道感染婴幼儿重症肺炎发生的影响因素探究[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(5): 538-540.
- [11] 彭俊争, 邓力, 卢根, 等. 秋冬季小儿呼吸道感染的病原学检测及其分布特点分析[J]. 中国医药科学, 2018, 6(16): 21-24.
- [12] 王诗红, 龙盛双, 蒋倩, 等. 2017-2019年医院感染现患率调查分析[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(7): 138-139.
- [13] 王向文. 小儿下呼吸道感染的病原菌谱及耐药性分析[J]. 河北医学, 2018, 21(3): 457-461.
- [14] 陈小茹. 300例小儿急性下呼吸道感染的病原学研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 27(24): 4733-4734.
- [15] 包庆洋, 李昌崇, 张冰, 等. 2011-2015年小儿下呼吸道感染病原学分布及药敏分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 31(16): 3282-3285.
- [16] Dusemund F, Bucher B, Meyer S, et al. Influence of procalcitonin on decision to start antibiotic treatment in patients with a lower respiratory tract infection: insight from the observational multicentric ProREAL surveillance[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 32(1): 51-60.
- [17] Qu JY, Lv XJ, Liu YB, et al. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients[J]. Indian J Med Res, 2018, 141(3): 315-321.
- [18] 余东阳, 李真, 余卉, 等. 降钙素原和超敏C-反应蛋白检测在小儿支气管肺炎中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(6): 703-707.
- [19] 赵雪梅, 任丽峰, 曹学征, 等. PCT, IL-6, CRP及WBC分析在新生儿感染性疾病诊断中的应用[J]. 新疆医学, 2017, 43(5): 58-59.
- [20] 石群, 闫修香, 叶海燕. 血清CRP, PCT水平指导小儿呼吸道感染抗生素治疗的价值[J]. 现代医学, 2018, 44(2): 191-194.
- [21] Dai BQ, Yuan XT, Liu JM. Value of serum procalcitonin for the guidance of antibiotic therapy in children with lower respiratory tract infection[J]. Chin J Contem Ped, 2019, 17(12): 1292-1296.
- [22] 刘俊芬, 哈达. PCT, CRP在不同病原体引起的小儿下呼吸道感染中的变化[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(5): 13-15.
- [23] 李大登, 魏小妹. 血清降钙素原, 超敏C反应蛋白及白细胞介素-6在小儿急性上呼吸道感染中的诊断价值[J]. 微循环学杂志, 2018, 24(2): 61-63.
- [24] 杨夏, 吴宏伟. PCT, CRP, IL-6对新生儿肺部感染的检测诊断意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 25(6): 947-948, 981.
- [25] 伊忻, 靳晶, 陈纳纳, 等. 血清降钙素原联合C反应蛋白和IL-6检测在小儿感染性肺炎诊断中的应用效果[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(14): 1045-1048.

(收稿日期: 2020-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

刘丹, 秦焱, 余珍燕. 病原学筛查及C-反应蛋白、降钙素原和白细胞介素-6在小儿下呼吸道感染诊断及疗效监测中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(4): 235-242.