

• 临床研究 •

不同炎症因子对糖尿病合并细菌性血流感染患者的早期诊断价值

徐君, 张劼

【摘要】目的 探讨血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)及白介素-10(IL-10)在糖尿病合并细菌性血流感染患者病原菌种类鉴别中的早期诊断价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 3 月至 2022 年 1 月在宁波市第二医院住院治疗糖尿病合并细菌性血流感染患者,根据血培养结果分为革兰阳性菌组和革兰阴性菌组,比较两组发生感染 24 h 内血清 CRP、PCT、IL-6 和 IL-10 水平差异,分析血清 PCT、IL-6 和 IL-10 水平的相关性,绘制 ROC 曲线并计算各指标对感染菌种的鉴别诊断效能。**结果** 革兰阴性菌组血清 PCT、IL-6、IL-10 水平均高于革兰阳性菌组(均 $P < 0.05$),糖尿病合并血流感染患者血清 PCT 与 IL-6、PCT 与 IL-10 及 IL-6 与 IL-10 均呈正相关(均 $P < 0.05$)。PCT、IL-6 和 IL-10 诊断革兰阴性菌所致血流感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.81、0.65 和 0.74;三者联合的 AUC 为 0.85,三者联合诊断效能最高。**结论** 对于糖尿病合并细菌性血流感染患者,血清 PCT、IL-6、IL-10 可作为早期辅助诊断指标,对区分革兰阳性菌与革兰阴性菌感染具有重要临床价值。

【关键词】 糖尿病;血流感染;病原学;降钙素原;白介素-6;白介素-10

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.006

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0301-04

糖尿病是由于长期慢性高血糖引起的代谢性疾病,损害机体免疫系统,影响中性粒细胞和多种细胞因子的功能,因此糖尿病患者感染风险增加,且易继发血流感染(bloodstream infection, BSI)^[1]。致病菌侵入血循环,并在血液中生长繁殖并产生毒素,引发急性全身性感染,导致脓毒症及多脏器功能衰竭,甚至死亡^[1]。在合并 BSI 的糖尿病患者中,耐药菌感染更为多见^[2],病死率更高^[3]。早期诊断、早期有效的抗生素治疗是降低病死率的关键^[4]。目前血培养是诊断细菌性 BSI 的“金标准”^[5],对鉴别病原菌种类、指导抗感染药物的使用具有重要作用,但存在耗时长、阳性率低等缺点。有研究发现,革兰阴性(G^-)菌 BSI 患者血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)及内毒素等炎症因子水平高于革兰阳性(G^+)菌 BSI 患者,因此可将其作为早期鉴别指标^[6-8]。然而,糖尿病被认为是一种慢性、低度炎性疾病,导致多种炎症因子水平异常^[9]。上述指标是否适

用于糖尿病患者的研究相对较少。因此本研究针对糖尿病合并 BSI 患者寻找快速、有效的炎症指标,辅助判断病原菌种类,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 3 月至 2022 年 1 月宁波市第二医院收治的糖尿病合并细菌性 BSI 患者的资料,包括性别、年龄、糖尿病病程、诊断、炎症因子指标(CRP、PCT、IL-6、IL-10)、血培养结果等。纳入标准:(1)糖尿病诊断依据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》:典型糖尿病症状,如烦渴多饮、多尿、多食和不明原因体质量下降,且随机静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L;或空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L;或葡萄糖负荷后 2 h 静脉血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ ^[10];(2)BSI 诊断依据血培养阳性,且为单种细菌感染。排除标准:(1)既往诊断为恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病或器官移植;(2)患有急、慢性传染病;(3)资料不全患者。本研究获得宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020RC105);宁波市科技计划项目(202003N4021)

作者单位: 315010 宁波,宁波市第二医院

通信作者: 张劼, Email: hongdou0322@yahoo.com

1.2 研究方法 对发热、怀疑 BSI 患者行血培养，并在 24 h 内抽取静脉血，测定血清 CRP、PCT、IL-6、IL-10 等炎症因子。血标本的培养与鉴定按实验室标本接种标准操作规程，采用 VITEK-2 Compact 全自动微生物分析鉴定系统(法国生物梅里埃公司)鉴定菌株。CRP 测定应用 ADVI2400 全自动生化分析仪(西门子公司)测定，试剂盒购自宁波普瑞柏生物技术股份有限公司。PCT 测定应用酶联免疫吸附(ELISA) 试验，采用 Multiskan GO 酶标仪(美国 Thermo 公司)检测，试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司。IL-6、IL-10 测定应用流式荧光法，采用贝克曼 Navios 流式仪检测，试剂盒购自江西赛基生物技术有限公司。

1.3 统计方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁, *Q*₃) 表示，采用秩和检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用 Spearman 相关性分析研究不同炎症因子之间的相关性，采用受试者工作特征曲线(ROC)比较各炎症指标的诊断效能。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入糖尿病合并细菌性 BSI 患者共 88 例，其中男 52 例，女 36 例；年龄 33 ~ 93 岁，平均(68±14)岁；平均糖尿病病程 5(1, 10)年。

2.2 病原菌构成情况 共检测出 88 株病原菌，其中 *G*⁻菌 51 株(58.0%)，*G*⁺菌 37 株(42.0%)。*G*⁻菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主，*G*⁺菌以金黄色葡萄球菌为主，见表 1。

2.3 *G*⁻菌组和 *G*⁺菌组炎症因子水平比较 *G*⁻菌组血清 PCT、IL-6 和 IL-10 水平均高于 *G*⁺菌组(均 *P* < 0.05)，两组 CRP 差异无统计学意义(*P* > 0.05)，见表 2。

2.4 PCT、IL-6 和 IL-10 水平的相关性 Spearman 相关分析结果显示，糖尿病合并 BSI 患者血清 PCT 与 IL-6(*r*=0.52, *P* < 0.05)、PCT 与 IL-10(*r*=0.654, *P* < 0.05)以及 IL-6 与 IL-10(*r*=0.78, *P* < 0.05)均呈正相关。

2.5 ROC 曲线分析 血清 PCT、IL-6 和 IL-10 及三者联合诊断 *G*⁻菌所致 BSI 的 *AUC* 分别为 0.81、0.65、0.74、0.86，血 PCT 的临界值为 5.93 ng/ml 时，灵敏度和特异度分别为 76.5%和 75.7%。血 IL-6 的临界值为 23.45 pg/ml 时，灵敏度和特异度分别为 88.2%和 40.5%。血 IL-10 的临界值为 8.24 pg/ml 时，灵敏度和特异度分别为 68.6%和 73.0%，见表 3。

表 1 糖尿病合并 BSI 血症患者病原菌分布			
病原菌		例数	构成比(%)
革兰阳性菌(<i>n</i> =37)	金黄色葡萄球菌	15	17.0
	人葡萄球菌	9	10.2
	头状葡萄球菌	4	4.5
	屎肠球菌	2	2.3
	无乳链球菌	2	2.3
	其他	5	5.7
革兰阴性菌(<i>n</i> =51)	肺炎克雷伯菌	22	25.0
	大肠埃希菌	17	19.3
	鲍曼不动杆菌	3	3.4
	洋葱假单胞菌	2	2.3
	阴沟肠杆菌	2	2.3
	其他	5	5.7

表 2 <i>G</i> ⁻ 菌组和 <i>G</i> ⁺ 菌组炎症因子水平比较				
指标	<i>G</i> ⁺ 菌组(<i>n</i> =37)	<i>G</i> ⁻ 菌组(<i>n</i> =51)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
CRP(mg/L)	130.03(40.20, 244.84)	178.88(97.96, 305.00)	1.28	> 0.05
PCT(ng/ml)	1.59(0.26, 6.34)	18.59(6.41, 41.67)	4.92	< 0.05
IL-6(pg/ml)	34.46(13.53, 450.71)	292.18(33.78, 1436.41)	2.38	< 0.05
IL-10(pg/ml)	5.34(3.22, 15.44)	19.76(5.76, 80.54)	3.90	< 0.05

注:CRP 为 C 反应蛋白,PCT 为降钙素原,IL-6 为白介素-6,IL-10 为白介素-10

表 3 各指标鉴别糖尿病合并 BSI 血症患者病原菌种类的 ROC 曲线分析							
指标	<i>AUC</i>	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
PCT	0.81	0.05	< 0.05	0.71 ~ 0.90	5.93 ng/ml	76.5	75.7
IL-6	0.65	0.06	< 0.05	0.53 ~ 0.77	23.45 pg/ml	88.2	40.5
IL-10	0.74	0.05	< 0.05	0.64 ~ 0.85	8.24 pg/ml	68.6	73.0
三者联合	0.86	0.04	< 0.05	0.78 ~ 0.94			

注:CRP 为 C 反应蛋白,PCT 为降钙素原,IL-6 为白介素-6,IL-10 为白介素-10

3 讨论

BSI 是一种严重感染性疾病,病原菌在血液中繁殖和释放毒素,引起全身性炎症反应,导致脓毒症或脓毒性休克。目前,BSI 已成为导致患者死亡的主要原因之一。根据国内文献报道,BSI 患者的病死率约为 30%^[11]。由于糖尿病损害机体免疫系统,糖尿病患者更易发生 BSI^[1]。对 BSI 患者的早期诊断及合理的抗感染治疗对改善预后具有重要作用^[12]。

血培养是诊断 BSI 的“金标准”,也是指导合理使用抗生素的重要依据。本研究对 88 例糖尿病合并 BSI 患者进行血培养,结果显示 G⁻菌占 58.0%,G⁺菌占 42.0%,居前 5 位的病原菌分别为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、人葡萄球菌和头状葡萄球菌。这与全国细菌耐药监测网对 2014—2019 年 BSI 患者病原菌分布的监测数据略有差异(G⁻菌占 51.8%,G⁺菌占 48.2%,前 5 位分别为大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、人葡萄球菌和金黄色葡萄球菌)^[13],可能与研究样本量及纳入标准差异有关。

虽然血培养在 BSI 诊疗中具有重要作用,但存在分离培养耗时长、阳性率不高及标本易污染等不利因素。因此寻找更为快速、理想的实验室指标,早期鉴别 BSI 的病原菌种类,具有重要的临床意义。PCT 作为细菌感染的经典指标,是降钙素的前体物质。在全身感染时,细菌内毒素、炎性细胞因子等刺激甲状腺外组织释放大量 PCT。在 G⁻菌所致的 BSI 中,PCT 升高更为明显,这是由于 G⁻菌细胞壁产生内毒素,直接刺激机体细胞产生大量 PCT^[14]。IL-6 和 IL-10 在感染性炎症疾病中同样起重要作用,也可作为鉴别细菌感染的早期标志物。IL-6 是一种致炎细胞因子,在炎症急性期具有激活中性粒细胞、促进体液免疫和自然杀伤细胞溶解等作用。G⁻菌的内毒素是 IL-6 产生、释放的有效诱导剂^[15],因此在 G⁻菌所致的 BSI 中 IL-6 升高更为明显。IL-10 是一种内源性抗炎细胞因子,能抑制 IL-6 的生成,减轻炎症反应程度,避免机体免疫过度从而导致损伤^[16]。研究发现,BSI 患者的血清 PCT、IL-6 及 IL-10 水平升高^[17-18]。在 G⁻菌所致的 BSI 中,这些炎症因子水平升高更为明显。Niu 等^[6]对 BSI 患者研究发现,G⁻

菌感染患者血清 PCT、IL-6 水平高于 G⁺菌感染患者。Guan 等^[7]比较 55 例 G⁺菌所致 BSI 患者和 64 例 G⁻菌所致 BSI 患者后发现,G⁻菌患者血清 IL-6、IL-10 水平高于 G⁺菌感染患者。可见,血清 PCT、IL-6 及 IL-10 的产生和释放与 BSI 的发生发展关系密切,可作为早期诊断、致病菌种分类的重要指标,对临床制定相应的抗感染措施具有重要意义。

目前认为糖尿病是一种慢性、低度炎性疾病,可导致炎症因子 IL-6 和 IL-10 生成、释放异常。相比于正常人群,糖尿病患者血清 IL-6 水平升高,而 IL-10 水平降低^[19]。本研究结果显示,在糖尿病患者中,G⁻菌组血清 PCT、IL-6、IL-10 水平高于 G⁺菌组。ROC 曲线分析进一步显示,血清 PCT 和 IL-10 水平对于区分感染菌种具有较高的早期诊断价值。血清 IL-6 诊断 G⁻菌感染的 AUC 为 0.65,界值定为 23.45 pg/ml 时,敏感度为 88.2%,特异度为 40.5%,这提示 IL-6 作为感染菌种的早期鉴别指标时,具有较高的敏感度,但特异度较差。PCT、IL-6 和 IL-10 这三项指标存在相关性,联合诊断的 AUC 比单一指标的 AUC 更大,这提示在临床上采用 PCT、IL-6 和 IL-10 联合检测可提高菌种鉴别的效能。而且,这些炎症因子的检测方便快捷,克服了血培养检测耗时长、阳性率不高和易污染等缺点,有助于区分 G⁻菌或 G⁺菌感染,对抗生素的选择具有指导意义。

综上所述,PCT、IL-6 和 IL-10 可作为糖尿病合并 BSI 患者感染菌种鉴别的指标。但这类指标也存在缺陷,无法确定何种病原菌感染,更无法提示细菌药敏结果,因此不能完全代替血培养。临床医师还需结合患者临床表现、影像学检查及血培养等资料,进行综合分析,才能作出准确的临床决策。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐君:论文撰写、数据整理、统计学分析、论文修改;张劼:研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] COSTANTINI E, CARLIN M, PORTA M, et al. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(9): 1139-1151.
- [2] STACEY H J, CLEMENTS C S, WELBURN S C, et al. The prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus among diabetic patients: A meta-analysis[J]. Acta Diabetol, 2019, 56(8): 907-921.
- [3] FRYDRYCH L M, BIAN G, O'LONE D E, et al. Obesity and type

- 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(3):525-534.
- [4] THOMPSON K, VENKATESH B, FINFER S. Sepsis and septic shock: current approaches to management[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(2):160-170.
- [5] LAMY B, SUNDQVIST M, IDELEYICH E A, et al. Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2):142-150.
- [6] NIU D G, 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). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001360>.
- [7] GUAN J J, WANG Z Y, LIU X Y, et al. IL-6 and IL-10 closely correlate with bacterial bloodstream infection[J]. *Iran J Immunol*, 2020, 17(3): 185-203.
- [8] 陈炜,赵磊,牛素平,等.不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(3): 165-170.
- [9] HALIM M, HALIM A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes) [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2):1165-1172.
- [10] 中华医学会糖尿病分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):317-411.
- [11] 刘韶瑜,李妹,马青变,等.急诊血流感染患者的临床特征及预后分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(12):1595-1600.
- [12] LEHMAN K D. Evidence-based updates to the 2016 surviving sepsis guidelines and clinical implications[J]. *Nurse Pract*, 2019, 44(2):26-33.
- [13] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网 2014—2019 年血标本病原菌耐药性变迁[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2):124-133.
- [14] BASSETTI M, RUSSO A, RIGHI E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(2):99-105.
- [15] THORSTEDH A, BOUCHENE S, TANO E, et al. A non-linear mixed effect model for innate immune response: In vivo kinetics of endotoxin and its induction of the cytokines tumor necrosis factor alpha and interleukin-6[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211981.
- [16] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1):e20190418.
- [17] SONG J, PARK D W, MOON S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 968.
- [18] WANG Q, PENG G X, GAN L B, et al. The value of interleukin-10 in the early diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22(9):e492-e501.
- [19] BLOHER M, FASSHAUER M, TONJES A, et al. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(9): 534-537.

收稿日期:2023-09-15

(本文编辑:陈志翔)