

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.19.019

基于病证诊断的 2445 例感染性疾病患者免疫特征研究

王连心¹, 谢雁鸣^{1*}, 常艳鹏^{1,2}, 尤 丽³, 卢鹏飞¹

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 沈阳市骨科医院; 3. 中国人民大学)

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目 (200907001-5-6)

摘要 **目的** 探讨感染性疾病患者的免疫特征。 **方法** 采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式研究方法, 采集感染性疾病患者血清进行免疫学指标检测, 包括环磷酸腺苷 (cAMP)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP-1 β)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 8 项指标, 并分析不同原患疾病、发病天数、发热情况及不同中医证候患者各指标特征。 **结果** 共采集 2445 份感染性疾病患者免疫指标, IL-6、cAMP、PGE-2 和 TNF- α 在不同体温层面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且中热组偏高; 除 PEG-2 外, 不同原患疾病患者其他 7 项免疫指标分布差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且肺炎组各指标值略高; IL-8 指标在不同发病天数分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 以发病 1 周最高; 风邪组患者各指标值略高 ($P < 0.01$)。 **结论** 感染性疾病患者免疫指标往往会升高, 并且患者体温、原患疾病、发病天数、中医证候对其有一定影响。

关键词 感染性疾病; 发热; 免疫特征; 中医证候

感染性疾病在临床的发生率高, 表现多样, 严重程度不等, 轻则发热, 重则危及生命, 因而对其进行早期诊断、及时治疗意义重大^[1-2]。传统的感染性疾病诊断指标如体温、白细胞计数等存在敏感性和特异性不高的缺陷, 而病原微生物检测作为金标准, 因耗时较长, 阳性率偏低, 对临床早期诊断和治疗的实用价值受到限制^[3]。近年来, 有关外周循环系统中生物标志物辅助诊断感染的研究亦不断增多^[4]。本研究采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式研究方法^[5], 对不同中医证候以及原患疾病、不同发热情况、发病天数的患者免疫毒理学指标进行检测及特征分析, 以期寻找感染性疾病诊断与治疗的便捷有效途径, 更好的为突发公共卫生事件的防控与诊治奠定科学基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2012 年 9 月至 2013 年 10 月长春中医药大学附属医院、首都医科大学附属北京佑安医院、成都市传染病医院、安徽中医药大学第一附属医

院、长沙市第一医院、福州市传染病医院、石家庄第五医院、辽宁中医药大学附属医院、大连市儿童医院、烟台毓璜顶医院 10 家医院使用喜炎平注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液 3 种清热解毒类中药注射剂的患者 2445 例, 这类注射剂用于肺部感染、手足口病、水痘、麻疹等急性传染病和结核、肝炎、慢性阻塞性肺病及哮喘伴感染等感染性疾病。

1.2 资料收集方法

填写《(喜炎平/热毒宁/痰热清)注射液基本信息表》, 包括患者基本信息、生命体征、原患疾病、中医诊断、医嘱、药物配置等情况, 并将数据录入到“(喜炎平/热毒宁/痰热清)注射液监测平台”。患者本人或其合法代理人签署知情同意书, 同时告知患者其供体的隐私权将被严格保密。血样采集后, 医生填写《采血卡》, 包括采血患者病历号、姓名缩写、原患疾病、采血日期、采血量等。

1.3 试剂、检测指标与方法

对所采集的患者血样进行离心, 分装, 并采用唯一的条形码标识, 立即置于 -20°C 或更低温度条件下并冷链运输至中心实验室统一检测。采用酶联

* 通讯作者: datamining5288@163.com, (010) 64014411 转 3302

免疫吸附法 (ELISA) 检测血清环磷酸腺苷 (cAMP, 检测范围 1 ~ 20 nmol/L, 批号: 201305)、白细胞介素 1 β (IL-1 β , 检测范围 1 ~ 20 ng/L, 批号: 201305)、白细胞介素 4 (IL-4, 检测范围 20 ~ 400 ng/L, 批号: 201305)、白细胞介素 6 (IL-6, 检测范围 0.4 ~ 9 ng/L, 批号: 201305)、白细胞介素 8 (IL-8, 检测范围 50 ~ 1000 ng/L, 批号: 201305)、巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP-1 β , 检测范围 3 ~ 70 ng/L, 批号: 201305)、前列腺素 E₂ (PGE₂, 检测范围 20 ~ 400 ng/L, 批号: 201305)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 检测范围 20 ~ 400 ng/L, 批号: 201305) 水平, 试剂盒均由上海达豪生物科技有限公司提供。酶标仪, 型号: RT6100, 深圳雷杜生命科学股份有限公司生产。

1.4 指标评价及质量控制

对不同原患疾病、中医证候和不同体温、发病天数的患者 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE-2、TNF- α 进行特征分析。诊断信息规范化参照《内科学》^[4] 对原患疾病的西医诊断进行规范化, 参照《中医内科学》^[5]、《中医儿科学》^[6] 对中医证候等诊断进行规范化。登陆中药上市后临床再评价公共服务平台 (<http://www.crpcm.com/>), 录入患者基本信息及诊断信息, 研究团队给每个采血单位统一发放用户名与密码, 并采用双人、双录入, 以保证录入质量。

1.5 统计学方法

采用 R 2.15.3 软件中的 Epicalc 和 Twang 程序包, 对患者基本情况描述性统计分析。采用通过 Friedman 非参数检验方法分析各因素不同水平的生物标记物是否有差异。

2 结果

2.1 患者基本特征

共收集 2445 例患者的体温、原患疾病、中医证候及发病天数等基本特征, 具体见表 1。发现患者体温多数在正常范围内; 以肺炎、支气管炎及肺部感染等呼吸系统感染性疾病占绝大多数; 西医医院未进行中医辨证, 在有中医证候判定的 1342 例患者中, 以风热犯肺证居多; 发病天数多集中在 3 日内, 其次为 1 周内, 符合感染性疾病的病程一般为 3 ~ 7 天的特征。

2.2 不同体温患者免疫指标特征分析

在对各项指标分析前, 首先剔除异常值患者。表 2 示, 正常组、低热组、中热组、高热组患者的

表 1 2445 例感染性疾病患者基本特征

指标	分类	例数	百分比
体温	正常 (35.3 ~ 37.2℃)	1457	59.59
	低热 (37.3 ~ 38.0℃)	465	19.02
	中热 (38.1 ~ 39.0℃)	397	16.24
	高热 (39.1 ~ 41.0℃)	125	5.11
	剔除	1	0.04
原患疾病	肺部 + 呼吸道感染	382	15.62
	肺炎 + 支气管炎	1052	43.03
	其他疾病	1011	41.35
发病天数	0 ~ 3.0 天	1640	67.10
	3.1 ~ 7.0 天	671	27.40
	7.1 ~ 20.0 天	129	5.30
	剔除	5	0.20
中医证候	风热犯肺证	892	66.48
	风邪犯肺证	23	1.71
	痰热蕴肺证	178	13.26
	其他证候	249	18.55

免疫指标组间比较, IL-6、cAMP、PGE-2 和 TNF- α 在不同体温层面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中热组与正常组在 IL-6、cAMP、PGE-2 和 TNF- α 分布上差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且中热组指标水平偏高。

2.3 不同原患疾病患者免疫指标特征分析

将肺炎、支气管炎合为“肺炎组”, 肺部感染及呼吸道感染合为“肺部感染组”, 其余原患疾病归为“其他疾病组”。表 3 示, 除 PEG-2 外, 各组患者其他 7 项免疫指标分布差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且肺炎组各指标水平略高。

2.4 不同发病天数患者免疫指标特征分析

将发病 3 天内患者纳入“3 日组”, 发病 4 天至 1 周内患者纳入“1 周组”, 发病 1 周以上患者纳入“1 周以上组”。表 4 示, IL-8 指标在各组的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各指标各组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 不同中医证候患者免疫指标特征分析

将风热犯肺证与风邪犯肺证合为“风邪组”, 将其他证候合为“非风组”。表 5 示, 两组比较, IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE-2、TNF- α 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 风邪组的各指标值略高。

3 讨论

感染对机体免疫功能的影响有两种可能, 一种是增强机体免疫功能, 另一种是使机体免疫功能减低, 进而导致其他传染病、自身免疫病及超敏反应性疾病等的发生, 这两种情况都会引起感染性疾病

表 2 不同体温感染性疾病患者免疫指标比较

指标	组别	例数	剔除	实际例数	均值	标准差	中位数	W 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	正常组	1457	2	1455	4.33	3.60	3.13	0.26	0.968
	低热组	465	0	465	4.52	3.95	3.15		
	中热组	397	0	397	4.63	3.97	3.05		
	高热组	125	0	125	4.34	3.82	2.98		
IL-4 (ng/L)	正常组	1457	0	1457	76.24	62.56	55.39	7.39	0.060
	低热组	465	2	463	81.57	69.40	57.88		
	中热组	397	0	397	84.83	72.60	57.22		
	高热组	125	0	125	80.92	73.78	55.37		
IL-6 (ng/L)	正常组	1457	1	1456	1.44	1.20	1.04	8.73	0.033
	低热组	465	0	465	1.57	1.44	1.08		
	中热组	397	0	397	1.67	1.53	1.10		
	高热组	125	0	125	1.49	1.38	1.05		
IL-8 (ng/L)	正常组	1457	8	1449	224.56	177.34	169.59	0.87	0.833
	低热组	465	4	461	231.51	193.60	171.32		
	中热组	397	2	395	239.69	203.08	166.38		
	高热组	125	1	124	210.14	163.80	166.73		
cAMP (nmol/L)	正常组	1457	6	1451	4.34	3.65	3.11	14.32	0.003
	低热组	465	5	460	4.43	3.63	3.21		
	中热组	397	3	394	4.93	4.14	3.35		
	高热组	125	1	124	4.57	3.75	3.27		
MIP-1 β (ng/L)	正常组	1457	2	1455	15.88	12.25	11.59	7.66	0.054
	低热组	465	2	463	17.30	13.46	11.93		
	中热组	397	1	396	18.10	14.33	12.25		
	高热组	125	0	125	16.47	13.72	11.99		
PGE-2 (ng/L)	正常组	1457	14	1443	85.73	67.20	63.86	20.04	<0.01
	低热组	465	3	462	92.13	70.55	68.56		
	中热组	397	7	390	96.04	74.64	70.82		
	高热组	125	2	123	88.31	70.02	65.18		
TNF- α (ng/L)	正常组	1457	4	1453	75.73	63.06	53.42	9.67	0.022
	低热组	465	1	464	82.81	70.97	56.76		
	中热组	397	3	394	84.88	72.95	58.89		
	高热组	125	0	125	80.77	73.60	54.90		

表 3 不同原患疾病感染性疾病患者免疫指标比较

指标	组别	例数	剔除	实际例数	均值	标准差	中位数	W 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	4.77	3.85	3.34	47.3	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	4.23	3.8	2.92		
	其他疾病组	1011	0	1011	4.12	3.57	2.93		
IL-4 (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	84.28	69.24	58.78	26.02	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	74.14	68.19	53.12		
	其他疾病组	1011	0	1011	75.05	61.82	55.09		
IL-6 (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	1.58	1.35	1.11	18.19	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	1.49	1.35	1.04		
	其他疾病组	1011	0	1011	1.42	1.26	1.01		
IL-8 (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	242.75	192.37	176.95	26.32	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	209.89	175.86	162.32		
	其他疾病组	1011	0	1011	218.5	177.54	165.74		
cAMP (nmol/L)	肺炎组	1052	1	1051	4.86	3.88	3.52	67.77	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	4.00	3.12	3.09		
	其他疾病组	1011	0	1011	4.22	3.76	2.96		
MIP-1 β (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	17.50	13.28	12.39	22.10	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	16.43	13.50	11.57		
	其他疾病组	1011	0	1011	15.58	12.24	11.23		
PGE-2 (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	90.19	69.92	66.15	0.74	0.691
	肺部感染组	382	1	381	86.26	66.44	66.01		
	其他疾病组	1011	0	1011	88.19	69.73	65.22		
TNF- α (ng/L)	肺炎组	1052	1	1051	83.60	67.04	60.16	52.10	<0.01
	肺部感染组	382	1	381	75.87	64.46	54.05		
	其他疾病组	1011	0	1011	74.95	67.43	51.05		

表 4 不同发病天数感染性疾病患者免疫指标比较

指标	组别	例数	剔除	实际例数	均值	标准差	中位数	W 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	4.32	3.65	3.07	2.14	0.343
	1 周组	671	1	670	4.59	3.88	3.15		
	1 周以上组	129	0	129	4.60	4.03	3.28		
IL-4 (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	76.87	64.62	55.58	5.36	0.068
	1 周组	671	1	670	83.08	69.01	56.93		
	1 周以上组	129	0	129	83.26	71.69	58.38		
IL-6 (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	1.47	1.29	1.05	1.71	0.425
	1 周组	671	1	670	1.55	1.35	1.07		
	1 周以上组	129	0	129	1.57	1.48	1.04		
IL-8 (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	222.41	180.94	166.93	6.77	0.034
	1 周组	671	1	670	238.63	189.46	173.37		
	1 周以上组	129	0	129	235.46	197.83	168.48		
cAMP (nmol/L)	3 日组	1640	1	1639	4.41	3.68	3.20	2.3	0.317
	1 周组	671	1	670	4.57	3.82	3.21		
	1 周以上组	129	0	129	4.50	3.99	2.94		
MIP-1 β (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	16.50	12.93	11.79	0.83	0.661
	1 周组	671	1	670	16.62	12.82	11.78		
	1 周以上组	129	0	129	16.48	13.80	11.17		
PGE-2 (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	88.41	69.54	65.97	0.28	0.871
	1 周组	671	1	670	88.06	66.62	65.67		
	1 周以上组	129	0	129	92.82	75.99	65.44		
TNF- α (ng/L)	3 日组	1640	1	1639	78.49	67.07	54.99	1.52	0.467
	1 周组	671	1	670	78.57	66.21	53.39		
	1 周以上组	129	0	129	82.93	68.30	58.65		

表 5 不同证候感染性疾病患者免疫指标比较

指标	组别	例数	剔除	实际例数	均值	标准差	中位数	W 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	风邪组	915	1	914	4.86	4.04	3.31	49.61	<0.01
	非风组	427	0	427	3.78	3.31	2.73		
IL-4 (ng/L)	风邪组	915	1	914	88.57	72.54	60.86	64.00	<0.01
	非风组	427	0	427	65.10	51.07	50.58		
IL-6 (ng/L)	风邪组	915	1	914	1.65	1.44	1.14	66.94	<0.01
	非风组	427	0	427	1.23	1.16	0.89		
IL-8 (ng/L)	风邪组	915	1	914	250.32	204.16	178.19	51.30	<0.01
	非风组	427	0	427	187.55	148.93	151.02		
cAMP (nmol/L)	风邪组	915	1	914	5.09	3.97	3.62	104.93	<0.01
	非风组	427	0	427	3.56	2.75	2.80		
MIP-1 β (ng/L)	风邪组	915	1	914	18.32	14.26	12.58	33.55	<0.01
	非风组	427	0	427	14.06	10.13	10.95		
PGE-2 (ng/L)	风邪组	915	1	914	94.66	72.90	69.91	22.31	<0.01
	非风组	427	0	427	79.82	60.92	61.72		
TNF- α (ng/L)	风邪组	915	1	914	86.32	70.62	60.99	56.43	<0.01
	非风组	427	0	427	65.47	54.79	50.91		

患者炎症指标及相关生物活性物质的变化^[9]。如 IL-4 能阻滞单核细胞产生细胞因子、释放炎症介质 TNF、IL-1 等^[9]。IL-6 在炎症过程中发挥募集白细胞的作用,促进细胞毒 T 细胞、NK 细胞、TNF- α 、IL-1 β 等免疫效应功能,其异常升高可能面对病原微生物的感染而增强机体防御免疫的体现^[10]。外周血中 TNF- α 和 IL-8 的升高能预测巨细胞病毒引起的疾病,同时,炎症因子促进了树突细胞动态平衡的调整,这也许是感染引发患者免疫调节的一个重要部分,IL-1 β 和 TNF- α 也能诱导一些细胞产生

IL-8^[11]。TNF- α 已经被证实与早期脏器损害过程及失血、凝血、免疫防御和炎症等过程有密切关系,可通过激活细胞因子网络系统而诱发全身性炎症反应^[12]。另外,感染性疾病患者往往由于 PGE₂ 和 cAMP 等中枢发热介质发挥致热作用而引起发热^[13]。

中医学认为感染性疾病是毒邪内侵、正气虚损所致,其演变过程同时也是一个邪正交争的过程^[14]。病原体与患者机体相互作用同样会引起患者生物样本的变化^[15]。因而,本文对不同原患疾

病、发热情况、发病天数以及不同中医证候患者的 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、cAMP、MIP-1 β 、PGE-2、TNF- α 等指标进行检测及特征分析,结果显示,IL-6、cAMP、MIP-1 β 、PGE-2 和 TNF- α 在正常、低热、中热、高热等不同体温层间的分布具有显著差异,且中热组偏高;肺炎和支气管炎患者除 PEG-2 外的其他 7 项指标皆高于其他疾病患者;发病 3 日内上述各指标略低,1 周内往往逐渐有所升高,较为符合感染性疾病患者自身免疫的基本特点;风热犯肺证与风邪犯肺证等风邪入侵的患者与其他证候患者比较,各指标值略高,说明“外风”可能是导致感染性疾病发生的根本原因。

参考文献

- [1] (德)考夫曼,(美)谢尔,(美)艾哈迈德. 感染性疾病免疫学 [M]. 北京:化学工业出版社,2005:1-30.
- [2] 彭文伟. 现代感染性疾病与传染病学 [M]. 北京:科学出版社,2000:3.
- [3] 谢尹晶,段晋燕,兰晓梅. 临床常用感染性炎症指标的研究进展 [J]. 临床检验杂志(电子版),2013,2(2):327-329.
- [4] 赵玉斌,肖颖,谢雁鸣,等. 清开灵注射液过敏反应患者血清免疫毒理学指标变化规律的巢式病例对照研究 [J]. 中成药,2011,33(05):746-751.
- [5] 杨薇,谢雁鸣,王永炎. 中医药临床实效研究:中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读 [J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2683-2685.

- [6] 陆再英,钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:11-150.
- [7] 田德禄. 中医内科学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2011:63-119.
- [8] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2002:50-150.
- [9] 张晖,栾兆鸿. 现代感染性疾病病原学特点及对策 [J]. 中国误诊学杂志,2002,2(7):1107-1108.
- [10] Majori M, Corradi M, Caminati A, et al. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(3 Pt 1):458-462.
- [11] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(22):2263-2270.
- [12] Varani S, Rossini G, Mastroianni A, et al. High TNF- α and IL-8 levels predict low blood dendritic cell counts in primary cytomegalovirus infection [J]. J Clin Virol, 2012, 53(4):360-363.
- [13] 赵红艳. 黄芩苷对发热大鼠下丘脑 PGE2 和 cAMP 含量的影响 [J]. 中国应用生理学杂志,2002,18(2):139-141.
- [14] 王秀莲. 再论中医治疗感染性疾病的优势 [J]. 天津中医药大学学报,2011,30(4):193-195.
- [15] 赵玉斌,肖颖,谢雁鸣,等. 双黄连注射液过敏原研究进展及其重要致敏原的易感基因研究策略 [J]. 中国中药杂志,2011,36(8):1106-1108.

Research on Immunity Characteristics of 2445 Patients with Infectious Diseases: Based on Disease and Syndrome Diagnosis

WANG Lianxin¹, XIE Yanming¹, CHANG Yanpeng^{1,2}, YOU Li³, LU Pengfei¹

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Shenyang Orthopaedic Hospital; 3. Renmin University of China)

ABSTRACT Objective To research the immunity characteristics of patients with infectious diseases. **Methods**

A prospective, multi-center, large sample and registration method was used. The serums of patients with infectious diseases were collected and the immunological parameters such as cyclic adenosine monophosphate (cAMP), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), prostaglandin E₂ (PGE₂) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. The primary disease, disease duration, fever situation and different characteristics of TCM syndromes were analyzed. **Results** Totally 2445 patients with infectious diseases were collected and their immunological parameters were detected. There were significant differences between different body temperatures in the levels of IL-6, cAMP, PGE-2 and TNF- α ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of IL-6, cAMP, PGE-2 and TNF- α were slightly higher in the moderate heat group. There were significant differences between different primary diseases in the distribution of 7 immune parameters except PEG-2 ($P < 0.01$). The immune parameters were slightly higher in the pneumonia group. There was a significant difference between different disease duration in the IL-8 level ($P < 0.05$). The IL-8 level was the highest in the 1st week of onset. The immune parameters were slightly higher in the wind pathogen group ($P < 0.01$). **Conclusion** The immune parameters in patients with infectious diseases are often increased and with a certain relationship between body temperature, primary diseases, disease duration and TCM syndromes.

Keywords infectious diseases; fever; immunity characteristics; TCM syndrome

(收稿日期: 2014-04-25; 修回日期: 2014-06-25)

[编辑: 邓媛]