

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.028

感染性腹泻患儿外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平 及鉴别诊断价值研究*

范三丽¹ 胡海燕¹ 原慧云¹ 金翠¹ 白静洁¹
董芳¹ 孙晋芳¹ 孟小玲¹ 康丽敏¹ 李文婷²
(山西省儿童医院 1 消化科; 2 检验科 山西太原 030013)

摘要 目的:探究感染性腹泻患儿外周血 Toll 样受体 2(TLR2)、中性粒细胞白细胞分化抗原 64(CD64)、可溶性髓系细胞触发受体-1(STREM-1)水平及其对感染性腹泻的鉴别诊断价值。**方法:**选取 2020 年 4 月-2023 年 7 月医院收治的 64 例感染性腹泻患儿作为研究对象,根据病原体类型分别细菌性腹泻组(n=33)与病毒性腹泻组(n=31),另选取同期 30 名入组前 1 周无腹泻症状的健康儿童作为对照组,三组均进行外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平测定,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析三种指标对于感染性腹泻患儿的诊断价值。**结果:**细菌性腹泻组、病毒性腹泻组 TLR2 水平高于对照组,细菌性腹泻组 CD64、STREM-1 水平高于病毒性腹泻组与对照组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 STREM-1 的曲线下面积(AUC)值最高,为 0.777,敏感度、特异度分别为 62.50%、93.33%;联合后 AUC 为 0.839,敏感度显著升高,为 84.37%,特异度为 83.33%。**结论:**外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平诊断感染性腹泻患儿时,以 STREM-1 的诊断效能最高,三者联合诊断后可显著提升诊断敏感度,具有良好的临床应用价值。

关键词:感染性腹泻; Toll 样受体 2; 中性粒细胞 CD64; 可溶性髓系细胞触发受体-1

中图分类号:R725.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3909-03

Peripheral Blood TLR2, CD64 and STREM-1 Levels in Children with Infectious Diarrhea and Their Value in Differential Diagnosis*

FAN San-li¹, HU Hai-yan¹, YUAN Hui-yun¹, JIN Cui¹, BAI Jing-jie¹,
DONG Fang¹, SUN Jin-fang¹, MENG Xiao-ling¹, KANG Li-min¹, LI Wen-ting²

(1 Department of Gastroenterology; 2 Department of Clinical Laboratory, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate peripheral blood Toll-like receptor 2 (TLR2), cluster of differentiation antigen 64 (CD64) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (STREM-1) in children with infectious diarrhea, and their value in differential diagnosis of infectious diarrhea. **Methods:** A total of 64 children with infectious diarrhea admitted to the hospital from April 2020 to July 2023 were selected, and divided into bacterial diarrhea group (n=33) and viral diarrhea group (n=31) according to the type of pathogen. Meanwhile, 30 healthy children were selected as the control group. Peripheral blood TLR2, CD64, and STREM-1 levels in all groups were measured. The diagnostic value of the three indicators in children with infectious diarrhea was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** TLR2 levels in the bacterial diarrhea group and the viral diarrhea group were higher than those in the control group. CD64 and STREM-1 levels in the bacterial diarrhea group were higher than those in the viral diarrhea group and the control group ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of STREM-1 was the largest, which was 0.777. Its sensitivity and specificity were 62.50% and 93.33%. The AUC of joint diagnosis was 0.839. The sensitivity and specificity were 84.37% and 83.33%. **Conclusion:** For diagnosing children with infectious diarrhea using peripheral blood TLR2, CD64, and STREM-1, the diagnostic efficacy of STREM-1 is the highest. Combination of the three can significantly improve the diagnostic sensitivity.

Key words: Infectious diarrhea; Toll-like receptor 2; Cluster of differentiation antigen 64; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1

Chinese Library Classification (CLC): R725.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3909-03

前言

感染性腹泻主要临床表现为腹痛、腹泻、恶心,易导致患儿出现电解质紊乱、脱水等症状,对其生长发育造成严重影响^[1,2]。

不同类型的感染性腹泻症状较为相似^[3],临床易出现误诊情况,故需采用高效的指标明确诊断。Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)主要表达于中性粒细胞、单核细胞以及巨噬细胞,调控与介导病毒与细菌的感染^[4]。一旦机体发生细菌感染,中性

* 基金项目:山西省卫生健康委课题(2021133)

作者简介:范三丽(1980-),女,本科,副主任医师,研究方向:小儿消化,E-mail: 13994259994@163.com

(收稿日期:2024-02-20 接受日期:2024-03-25)

粒细胞白细胞分化抗原 64(cluster of differentiation antigen 64, CD64)水平显著升高^[9]。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, STREM-1)是一种跨膜糖蛋白,主要在中性粒细胞膜与单核细胞膜表面表达,参与炎症反应。有研究分别将三项指标应用于难治性支原体肺炎^[9]、细菌性腹膜炎^[7]以及呼吸道细菌感染^[8]的诊断,结果显示三种指标均具有较好的诊断价值。本研究检测了感染性腹泻患儿外周血中以上三项指标水平,并探讨了其对于感染性腹泻患儿的诊断价值,以期临床鉴别诊断感染性腹泻提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经山西省儿童医院伦理委员会批准(批准号:IRB-KY-2019-001)。选取2020年4月-2023年7月医院收治的64例感染性腹泻患儿作为研究对象。纳入标准:(1)符合相关指南中的诊断标准^[9];(2)年龄6个月~7岁;(3)入院前14日内未使用抗生素进行相关治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并有严重脏器疾病或其他部位感染;(2)非感染性腹泻;(3)消化道肿瘤或消化道畸形。感染性腹泻患儿根据病原体类型分别细菌性腹泻组(n=33)与病毒性腹泻组(n=31)。另选取同期30名入组前1周无腹泻症状的健康儿童作为对照组。

1.2 方法

所有均于入院后次日清晨进行TLR2、CD64、STREM-1水平检测:(1)TLR2:清晨抽取患儿3 mL空腹静脉血,采用流式细胞仪与双色免疫荧光直标法对外周血TLR2水平进行检测(试剂盒购自德国Qiagen公司,货号:BJP100026);(2)CD64:抽取患儿静脉血,离心10分钟取上清液,采用流式细胞仪对CD64水平进行检测(试剂盒购自美国Becton Dickinson公司,货号:YYB1125);(3)STREM-1:抽取患儿2 mL静脉血,抗凝离心15分钟后将血浆吸取放入离心管中,于-80℃下保存,采用酶联免疫吸附法对STREM-1水平进行测定(试剂盒购自美国R&D公司,货号:ML-Elisa-0210)。所有指标测定均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法

数据统计与分析采用SPSS 28.0,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述与t检验、方差分析;计数资料采用n(%)表示与 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析外周血TLR2、CD64、STREM-1对于感染性腹泻的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组一般资料比较

三组性别、年龄、病程比较未见显著性差异($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 三组一般资料比较(%、 $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of general information among the three groups(%、 $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Gender(n)		Age(year)	Course of disease(day)
		Male	Female		
Bacterial Diarrhea Group	33	19(57.58)	14(42.42)	3.69±1.21	5.73±1.18
Viral Diarrhea Group	31	16(51.61)	15(48.39)	3.51±1.35	6.11±1.06
Control Group	30	17(56.67)	13(43.33)	3.77±1.14	-
$\chi^2/F/t$			0.262	0.356	1.352
<i>P</i>			0.877	0.702	0.181

2.2 三组外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平比较

三组外周血TLR2、CD64、STREM-1水平比较具有显著性差异($P<0.05$)。细菌性腹泻组、病毒性腹泻组TLR2水平显著高于对照组,且细菌性腹泻组TLR2水平显著高于病毒性腹泻组($P<0.05$),细菌性腹泻组CD64、STREM-1水平显著高于病毒性腹泻组与对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平及联合对感染性腹泻患儿的诊断价值

ROC曲线分析结果显示:STREM-1的曲线下面积(area under the curve, AUC)值最高,为0.777,联合后AUC为0.839,敏感度显著升高,为84.37%,特异度为83.33%,与单一CD64指数诊断比较差异具有统计学意义($P<0.05$),与单一TLR2、

表2 三组外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of peripheral blood TLR2, CD64 and STREM-1 levels among the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TLR2($\mu\text{g/L}$)	CD64 index	STREM-1(ng/mL)
Bacterial Diarrhea Group	33	73.51±17.11*#	9.55±3.16*#	35.46±15.33*#
Viral Diarrhea Group	31	65.64±15.96*	4.36±1.81	7.46±3.19
Control Group	30	56.13±13.25	3.91±1.65	6.72±2.84
<i>F</i>		10.325	57.717	97.312
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the viral diarrhea group, # $P<0.05$.

表 3 外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平对于感染性腹泻患儿的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of peripheral blood TLR2, CD64 and STREM-1 levels for children with infectious diarrhea

Indices	AUC value	95%CI		Z, P	Youden index	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity(%)
		Upper limit	Lower limit					
TLR2	0.768	0.669	0.849	5.554/<0.001	0.541	65.7 μ g/L	64.06	90.00
CD64 index	0.682	0.577	0.774	3.342/<0.001	0.359	7.08	35.94	100.00
STREM-1	0.777	0.679	0.856	5.937/<0.001	0.558	9.05 ng/mL	62.50	93.33
Combination	0.839	0.748	0.906	8.162/<0.001	0.677	0	84.37	83.33

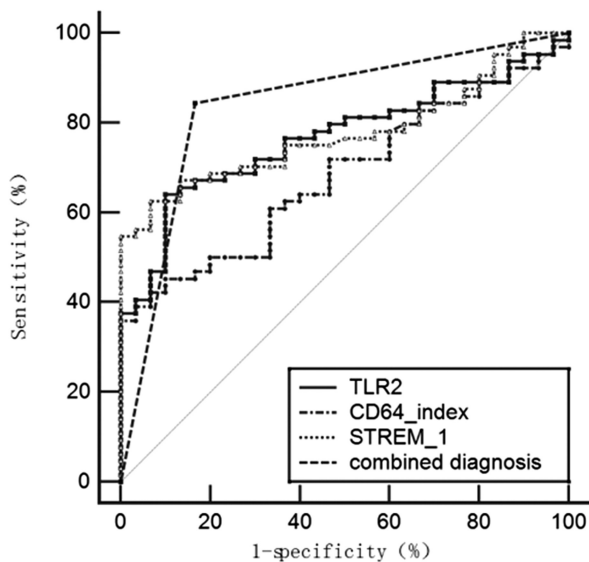


图 1 外周血 TLR2、CD64 指数、STREM-1 及联合诊断感染性腹泻的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of peripheral blood TLR2, CD64, STREM-1, and their combination for diagnosing infectious diarrhea

STREM-1 诊断比较未见显著差异 ($P>0.05$), 见表 3、图 1。

3 讨论

感染性腹泻为一种肠道传染疾病,具有传播快、发病率高等特点,在儿童中较为常见。流行病学调查^[10]显示儿童每年至少出现 3 次腹泻,严重影响其日常生活。临床根据病原类型将感染性腹泻主要分为细菌性腹泻与病毒性腹泻,二者的治疗方式存在差异,前者主要采用抗生素进行治疗,后者采用抗生素治疗则无显著效果^[11]。细菌感染性腹泻的诊断标准为细菌培养,但由于细菌培养时间较长,临床应用受限,且部分医院缺乏针对病毒感染检测的试剂盒。为使患儿获得更具针对性的治疗,临床应选择合适的生化指标对感染性腹泻患儿进行鉴别诊断。

TLR2 为一种局限型受体,主要在髓系单核细胞、外周血白细胞中分布广泛,可对肽聚糖、脂蛋白进行识别并通过激活免疫细胞促进炎症因子释放,对免疫炎症损伤进行介导,既往有研究^[12]发现 TLR2 在川崎病、病毒性脑炎等感染相关性疾病中存在过度表达。CD64 为 IgG Fc 段受体 I,主要在巨噬细胞与单核细胞表面表达,其可对细胞免疫与体液免疫进行连接,参与炎症介质释放、细胞吞噬等病理生理过程。本研究对不同感染性腹泻患儿及健康儿童的外周血 TLR2、CD64、STREM-1 水平进行测定,结果显示细菌性腹泻组、病毒性腹泻组 TLR2 水

平显著高于对照组,提示 TLR2 水平可有助于区分感染性腹泻患儿与健康儿童。TLRs 家族参与机体对感染病原进行识别,包括 11 种亚型,其中 TLR2 为表达范围最广的一种受体,其包含多个白介素同源胞内段以及亮氨酸重复序列,可促进炎症介质与免疫介质释放进而引发级联反应。相关研究^[13]表明 TLR2 与感染性疾病的存在密切联系,TLR2 水平升高对中性粒细胞免疫功能产生抑制,导致机体防御功能下降,促炎因子释放进而加重病情。细菌性腹泻患儿 CD64、STREM-1 水平显著高于病毒性腹泻患儿与健康儿童,提示其对鉴别诊断细菌性腹泻与病毒性腹泻患儿具有一定的参考价值。有研究^[14]表明 TLR2 可在抗原提呈细胞、黏膜上皮细胞中表达,与 TLR6 相结合形成异源二聚体进而对外来病原菌进行识别,由此可认为当机体受到病原菌刺激时可显著表达 TLR2,与本研究结果相似。当机体发生感染与受到炎症因子刺激时,CD64 水平显著升高,而当炎症得到控制后其水平显著下降。郑瑶等^[15]检测感染性腹泻患儿 CD64 水平,结果与本研究一致。STREM-1 为一种促炎因子,主要由免疫细胞分泌,其在感染性炎症级联反应中具有重要作用,细菌性腹泻患儿 STREM-1 水平显著上升的原因可能为细菌感染过程中单核细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞结合 STREM-1 导致其表达上调。细菌感染引起 STREM-1 表达上调,促炎细胞因子在其刺激下分泌增加,宿主对于微生物的反应被放大进而导致病情加重。因此,STREM-1 可作为诊断与评估细菌性腹泻患儿病情的辅助指标。进一步对三种指标的诊断价值进行分析,STREM-1 的 AUC 值最高,为 0.777,联合后敏感度显著升高,提示 STREM-1 及联合在感染性腹泻患儿中具有良好的诊断价值,三种指标均可作为诊断感染性腹泻的指标。

综上所述,外周血 TLR2、CD64 指数、STREM-1 水平对感染性腹泻患儿进行诊断时以 STREM-1 的诊断效能最高,临床可将三种指标作为感染性腹泻的辅助诊断方式,以便临床采取针对性措施对患儿进行治疗,节约医疗资源的同时提升治疗有效率。

参考文献 (References)

- [1] 林声,宫霄欢,肖文佳,等. 2016-2021 年上海市儿童感染性腹泻哨点监测分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 243-249.
- [2] 李水红,龙毅,彭剑桥,等. 轮状病毒感染性腹泻患儿外周血 STING、TBK1 基因表达及肠道微环境变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1): 147-151.
- [3] 杨建军,上官小容,梁舒,等. 2009-2020 年甘肃省 5 岁以下儿童感染性腹泻监测结果分析及模型预测 [J]. 疾病监测, 2023, 38(7): 835-841.

疗方案,进一步预防患者预后不良情况的发生。

综上所述,sCD276、CDF15、TK1 对浆液性卵巢癌的高、低级别鉴定具有重要意义,且三者联合灵敏度、特异度较高,可进一步预测浆液性卵巢癌的预后水平。

参考文献(References)

- [1] Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1222-1245.
- [2] 刘璐雯,邓思思,周晴晴,等.NLR、PLR 与高级别浆液性卵巢癌分期、BRCA 突变及淋巴结转移、HRD 状态的关系[J].*临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(3): 261-264+270.
- [3] Funston G, Hardy V, Abel G, et al. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3686.
- [4] Sieviläinen M, Almahmoudi R, Al-Samadi A, et al. The prognostic value of immune checkpoints in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(6): 1435-1445.
- [5] 范宏杰,涂生柯,宋奎.生长分化因子 15 在多发性骨髓瘤发病机制中的作用研究进展[J].*肿瘤药理学*, 2024, 14(3): 314-319.
- [6] 梅序桥,胡建达,杨婷,等.核仁素通过调控胸苷激酶 1 影响淋巴瘤增殖的研究[J].*中国实验血液学杂志*, 2023, 31(03): 699-706.
- [7] Reed N, Millan D, Verheijen R,等. 欧洲肿瘤内科协会对非上皮性卵巢癌的诊断、治疗和随访所制定的临床实践指南[J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(4): 339-342.
- [8] 周叶,邢秀月,李晓丽,等. 晚期高级别浆液性卵巢癌患者血清 sCD276 水平与肿瘤免疫浸润及预后的关系[J].*东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(4): 484-490.
- [9] 严攀,范文涛,宋晓艳,等.超声血流参数变化与卵巢癌患者临床分期及血清 B7H4、TK-1 的关系[J].*中国性科学*, 2023, 32(9): 103-107.
- [10] 杨铎琦,敬敏,杨堃,等.血清 TK1、CA125、HE4 对卵巢癌诊断的价值研究[J].*河北医药*, 2022, 44(15): 2350-2353.
- [11] 周叶,邢秀月,李晓丽,等. 晚期高级别浆液性卵巢癌患者血清 sCD276 水平与肿瘤免疫浸润及预后的关系[J].*东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(04): 484-490.
- [12] Alcázar JL, Rodriguez-Guzman L, Vara J, et al. Gynecologic Imaging and Reporting Data System for classifying adnexal masses [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2023, 75(1): 69-79.
- [13] 吕磊,黄遂斌,吴维,等.沉默 TK1 对前列腺癌 PC3 细胞增殖及侵袭的影响[J].*中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(19): 1456-1461.
- [14] Claudine U, Kim JY, Kim EM, et al. Association between Sociodemographic Factors and Diarrhea in Children Under 5 Years in Rwanda[J]. *Korean J Parasitol*, 2021, 59(1): 61-65.
- [15] Wang H, Jiang B, Zhao Q, et al. Temperature extremes and infectious diarrhea in China: attributable risks and effect modification of urban characteristics[J]. *Int J Biometeorol*, 2023, 67(10): 1659-1668.
- [16] YANG CA, HUANG Y L, CHIANG B L, et al. Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals mis- c predictors[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(3): 623-632.
- [17] 黄蕾,杨春艳,陈艺华,等. TLR2 和 TLR4 在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1357-1361.
- [18] 刘江玲,陈琼. Toll 受体及下游基因和 T 细胞亚群在新生儿感染性疾病中的变化及相关性[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(3): 331-334, 338.
- [19] 郑瑶,周兴辉,金慧英,等. PCT CRP 及 CD64 检测在儿童感染性腹泻诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(19): 4481-4483.

(上接第 3911 页)

- [1] 马永梅,樊荣. 传染性单核细胞增多症患者血清 Toll 样受体 2、Toll 样受体 9 与外周血 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(11): 1416-1419.
- [2] 陈红梅,余艳艳,方喆,等. 中性粒细胞白细胞分化抗原 64 指数联合可溶性髓样细胞触发受体 1 对肺结核合并肺部细菌感染患者的诊断价值[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1539-1542.
- [3] 魏琳,刘志红,张洪芝,等. 儿童难治性支原体肺炎外周血 TLR2 信号通路表达及其对疗效的诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(4): 613-617.
- [4] 段树静,何志伟,郭楠楠,等. 外周血中性粒细胞 CD64 和血清纤维蛋白原对肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值 [J]. *国际消化病杂志*, 2023, 43(2): 103-107.
- [5] 王莉,杨红霞,郑飞彦,等. 外周血 sTREM-1、CD64、HBP 检测对支气管哮喘合并呼吸道细菌感染的诊断价值[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(7): 814-817.
- [6] Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65