

·临床研究·

趋化因子CCL3在感染性疾病中的诊断价值

吴昊天¹, 彭友谊², 龚彩平³, 杨敏^{1,2}

(1. 广东省心血管病研究所儿科, 广东广州, 510080; 2. 南方医科大学附属广东省人民医院儿科, 广东广州, 510080; 3. 南方医科大学附属广东省人民医院检验科, 广东广州, 510080)

摘要:【目的】探究血浆趋化因子CCL3水平在感染性疾病中的诊断价值。【方法】选择2023年7月至2023年10月在广东省人民医院住院/门诊就诊患者, 其中经临床诊断为感染性疾病患者纳入感染组, 健康体检或非感染性疾病患者纳入对照组, 剔除不符合要求样本, 取其血常规的残余血标本, 检测血浆中CCL3水平, 分析感染患者和对照组的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)等血常规指标及血浆CCL3水平, 评估CCL3在感染性疾病中的临床诊断价值。【结果】总计纳入257例, 其中感染组167例, 经临床症状、血常规、炎症指标或病原学检查明确为现症感染。对照组90例确定无现症感染。感染组的WBC、NEUT以及CCL3水平高于对照组, 感染组的淋巴细胞、EOS计数低于对照组, 单因素分析显示结果有统计学差异($P < 0.001$)。以上述有显著性差异的指标为自变量构建回归模型, 得出WBC、NEUT、EOS、CCL3水平是感染的独立危险因素。ROC曲线显示在所有差异指标中, CCL3水平检验效能优于WBC和NEUT, EOS则无检验效能, CCL3的AUC为0.844(95%CI: 0.795, 0.892), 敏感度84.4%, 特异性69.8%, 最佳阈值为106.405 ng/mL。【结论】血浆CCL3水平对预测感染性疾病有临床诊断价值, 可能成为感染性疾病的临床检测指标。

关键词: 趋化因子; CCL3; 感染性疾病; 诊断性试验; ROC曲线; 诊断价值

中图分类号: R446.11+9

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2025)03-0506-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0315

Diagnostic Value of Chemokine CCL3 in Infectious Diseases

WU Haotian¹, PENG Youyi², GONG Caiping³, YANG Min^{1,2}

(1. Department of Pediatrics, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Pediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: YANG Min; E-mail: yangmin1008@gdph.org.cn

Abstract: 【Objective】 To explore the diagnostic value of plasma C-C motif chemokine ligand 3 (CCL3) levels in infectious diseases. 【Methods】 The study enrolled patients in hospital or outpatient service and individuals undergoing health check-ups at Guangdong Provincial People's Hospital from July to October 2023. Patients clinically diagnosed with infectious diseases were assigned to the experimental group, while those who were healthy or diagnosed with non-infectious diseases were included in the control group. After non-qualifying samples were excluded, residual blood specimens from complete blood count (CBC) tests were collected to measure the plasma CCL3 levels. The CBC parameters including white blood cell count (WBC), neutrophils count (NEUT), eosinophils count (EOS), etc., and the plasma CCL3 levels were analyzed between the infectious and control groups to evaluate the clinical diagnostic value of CCL3 in infectious diseases. 【Results】 A total of 257 cases were enrolled, with 167 in the experimental group (active infections confirmed via clinical symptoms, CBC, inflammatory markers, or etiological examinations) and 90 in the control group

收稿日期: 2024-12-18

录用日期: 2025-04-02

基金项目: 国家自然科学基金(82070537)

作者简介: 吴昊天, 第一作者, E-mail: 834427702@qq.com; 杨敏, 通信作者, 主任医师, 教授, 研究方向: 黏膜免疫调控, E-mail: yangmin1008@gdph.org.cn;

(confirmed absence of active infections). The experimental group exhibited higher levels of WBC, NEUT and CCL3 than the control group, while the lymphocytes count (LYMPH), EOS in the experimental group were lower, with statistical significance ($P < 0.001$) in univariate analysis. By using these significantly different indicators as independent variables, logistics regression modeling identified WBC, NEUT and CCL3 as independent risk factors for infection. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed superior diagnostic performance of CCL3 over WBC and NEUT, while LYMP and EOS showed no diagnostic performance. The area under the curve (AUC) for CCL3 was 0.844 (95% CI: 0.795, 0.892), with a sensitivity of 84.4%, a specificity of 69.8%, and an optimal threshold of 106.405 ng/mL. 【Conclusion】 Plasma CCL3 levels have clinical diagnostic value in predicting infectious diseases and may serve as a potential clinical biomarker for detecting infectious diseases.

Key words: chemokine; CCL3; infectious diseases; diagnostic test; receiver operating characteristic (ROC) curve; diagnostic value

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(3): 506-511]

感染性疾病是全球范围内高发病率和死亡率的重要因素之一,严重威胁人类健康,并对经济发展造成重大影响。因此,感染性疾病的早期诊断对精准治疗和改善预后至关重要。目前,临床上对感染性疾病的检测方法主要包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等,这些检测方法在临床的广泛应用中仍存在一定的局限性,如特异性不足或对某些感染类型的敏感性较低。因此,有必要开发新型的临床检测指标,促进感染性疾病的早期诊断,为治疗提供依据。近年来,趋化因子作为炎症反应的重要调节因子,能够吸引免疫细胞到达感染部位,从而参与机体的免疫反应,逐渐引起了研究者的关注。趋化因子根据作用的不同分为平衡型趋化因子和炎症型趋化因子。前者在特定组织或器官中持续表达,涉及细胞迁移的特定功能;在免疫刺激或炎症反应时,炎症型趋化因子显著上调,参与免疫或炎症反应的发展。目前已证实在感染性疾病中白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介素-17(interleukin-17, IL-17)等趋化因子表达上调^[1-3]。本研究检测血浆趋化因子C-C基元配体3(C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)水平,评估其在感染性疾病中的临床诊断价值,报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2023年7月至2023年10月在广东省人民医院住院或门诊/急诊治疗,确诊为感染性疾病的

患者为感染组,选择同期在该院进行健康检查或确定为非感染性疾病的患者为对照组,年龄性别不限。纳入标准:①由主治医师及以上职称的临床医师根据临床表现及实验室结果做出感染性疾病的诊断。包括呼吸系统感染、消化系统感染、泌尿系统感染、神经系统感染、败血症、浅表皮肤及深部结缔组织感染等;②病原学检查阳性或炎症指标升高,至少有一项阳性结果;满足以上其中之一且临床资料完整。排除血液系统疾病、风湿免疫系统疾病及肿瘤性疾病。本研究已申请豁免知情同意书,并通过广东省人民医院医学伦理委员会批准(伦理号:KY2023-866-02)。

1.2 临床资料收集

收集病例当次血样留取时的相关临床资料如:性别、年龄、症状、体征、当次血常规检验结果。其中血常规检验结果包括:WBC、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYMPH)、单核细胞计数(monocyte count, MONO)、嗜酸性粒细胞计数(eosinophil count, EOS)、嗜碱性粒细胞计数(basophil count, BASO)、血小板计数(platelet count, PLT)。

1.3 样本收集及趋化因子检测

当天于检验科取得血常规残余血标本,使用湘仪L400离心机,离心速度为3 000 r/min(离心机半径 $r = 13.5$ cm),离心15 min后收取上清液,保存至 -80 °C冰箱。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测CCL3水平。

1.4 统计分析

采用统计学软件 SPSS 25.0 进行分析。计量资料行正态性检验(采用 K-S 检验法),符合正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的变量以 $[M (P_{25}-P_{75})]$ 表示,组间比较采用 U 检验。分类变量以频数 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验。采用二分类 logistic 回归分析法(向后-LR 法)分析影响感染发生的临床危险因素,结果采用比值比(odds ratio, OR)表示。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各危险因素对感染的诊断能力,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)和最佳截断值(cut-off value)。所有统计均采用双侧检验,显著性水平设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

共选取 2023 年 7 月至 2023 年 10 月期间广东省

人民医院门诊/急诊或住院治疗以及进行健康检查的 257 例为研究对象。感染组 167 例,其中男性 102 例(61.1%),女性 65 例(38.9%),年龄 1 至 85 岁 $[60(42 \sim 70.5)]$ 。按照感染部位分为呼吸系统感染 37 例(22.2%),消化系统感染 25 例(15.0%),泌尿系统感染 5 例(3.0%),神经系统感染 2 例(1.2%),其他局部感染 32 例(19.2%),多系统感染 66 例(39.5%)。对照组有 90 例,其中男女各 45 例(50%),年龄 5 至 82 岁 $[55(34 \sim 66)]$,包含健康体检 40 例(44.4%),非感染性疾病患者 50 例(55.6%)。两组的年龄($z = -1.887, P = 0.059$)及性别构成($\chi^2 = 2.932, P = 0.087$)差异均无统计学意义。

2.2 血常规指标及血浆 CCL3 水平

血常规各项指标及血浆 CCL3 水平均为计量资料,经正态检验,除对照组的 PLT 属于正态分布外,其余指标均为偏态分布。与对照组相比,感染组的 WBC、NEUT、LYMP、EOS、血浆趋化因子 CCL3 水平的差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组 PLT、MONO、BASO 的差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1 257 例样本的血常规结果及血浆 CCL3 水平

Table 1 Complete blood count results and plasma CCL3 levels of 257 samples $[M (P_{25}-P_{75}), \bar{x} \pm s]$

Variable	Patient	Control	Z	P
Volume/n	167	90	-	-
WBC/ ($\times 10^9/L$)	8.51 (6.59-12.22)	6.20 (5.50-7.90)	-5.251	<0.001
PLT /($\times 10^9/L$)	213.00 (121.50-317.00)	232.00 (197.75-278.50)	-1.281	0.200
NEUT/ ($\times 10^9/L$)	6.33 (4.29-10.83)	3.66 (2.85-5.00)	-6.749	<0.001
LYMP/ ($\times 10^9/L$)	0.96 (0.53-1.48)	1.87 (1.40-2.21)	-7.444	<0.001
MONO/ ($\times 10^9/L$)	0.57 (0.38-0.80)	0.50 (0.40-0.60)	-1.794	0.073
EOS / ($\times 10^9/L$)	0.09 (0.01-0.20)	0.10 (0.10-0.20)	-2.822	0.005
BASO/ ($\times 10^9/L$)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.00-0.04)	-1.198	0.231
CCL3/ (pg/mL)	235.31 (126.35-446.72)	81.02 (57.09-130.87)	-9.089	<0.001

WBC: white blood cell count; PLT: platelet count; NEUT: neutrophil count; LYMP: lymphocyte count; MONO: monocyte count; EOS: eosinophil count; BASO: basophil count.

2.3 构建 Logitics 回归模型分析感染发生的危险因素

为研究感染性疾病发生的危险因素,采用病例-对照研究方法,调查了感染病例 167 例,非感染对照 90 例。采用二元 logistic 回归分析数据,以是否发生感染为因变量(0= 是,1= 否),用向后-LR 法

筛选单因素分析有统计学差异的变量(WBC、NEUT、LYMP、EOS、趋化因子 CCL3 水平)。结果见表 2。WBC、NEUT、CCL3 水平这 3 个变量有统计学意义($P < 0.05$),OR 的估计值分别为 1.348、0.545、0.990,OR 的 95% 置信区间分别为 (1.011, 1.797)、(0.395, 0.751)、(0.987, 0.994)。

表2 257例样本的差异性指标Logistics回归分析结果

Table 2 Logistic regression analysis results of the 257 sample cases' difference indicators

Variable	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	\widehat{OR}	OR 95%CI
Constant term	1.958	0.576	11.565	0.001	-	-
WBC/($\times 10^9/L$)	0.299	0.147	4.135	0.042	1.348	(1.011, 1.797)
NEUT/($\times 10^9/L$)	-0.608	0.164	13.758	<0.001	0.545	(0.395, 0.751)
CCL3/(pg/mL)	-0.010	0.002	24.632	<0.001	0.990	(0.987, 0.994)

OR: odds ratio; CI: confidence interval; WBC: white blood cell count; NEUT: neutrophil count.

2.4 ROC 曲线分析危险因素的诊断效能

对上述单因素分析有差异的变量(WBC、NEUT、EOS、CCL3水平)绘制ROC曲线并计算AUC。本模型中,CCL3和WBC和NEUT的AUC依

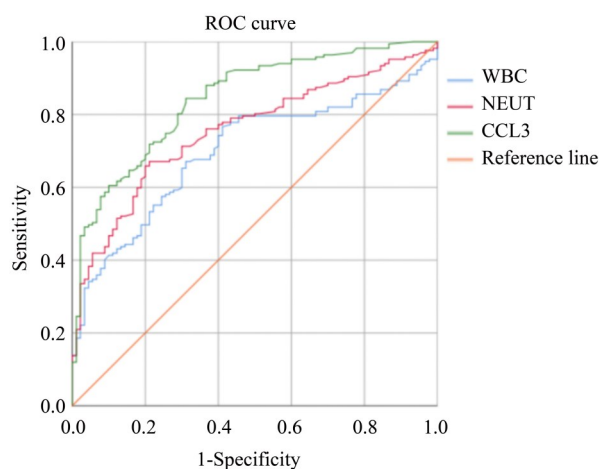
次为0.844、0.755和0.699,提示CCL3的大于WBC和NEUT的预测能力,而嗜酸性粒细胞计数无预测能力(AUC= 0.394)。结果见表3,ROC曲线见图1。

表3 257例样本的差异性指标的ROC曲线结果

Table 3 ROC curve results of the differential indicators in 257 sample cases

Variable	AUC (95% CI)	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Youden index	<i>P</i>
WBC/($\times 10^9/L$)	0.699(0.635, 0.762)	7.21	0.671	0.689	0.36	<0.001
NEUT/($\times 10^9/L$)	0.755(0.697, 0.814)	5.17	0.671	0.789	0.46	<0.001
CCL3/(pg/mL)	0.844(0.795, 0.897)	106.41	0.844	0.698	0.54	<0.001
EOS/($\times 10^9/L$)	0.394(0.325, 0.462)	0.31	0.12	0.922	0.042	0.005

WBC: white blood cell count; NEUT: neutrophil count; EOS: eosinophil count; AUC: area under the curve; CI: confidence interval.



WBC: white blood cell count; NEUT: neutrophil count.

图1 257例样本的差异性指标的ROC曲线

Fig. 1 The ROC curve of the differential indicators in 257 cases

3 讨论

传统指标如血常规、CRP等经过长期的临床验证,具有较高的接受度。这些检测方法简单、相对

经济,适合大多数医疗机构,易于推广。相比之下,高通量测序技术(next generation sequencing, NGS)和定量聚合酶链式反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)通常需要昂贵的设备和试剂,限制了其在基层医疗中的普及。然而,鉴于其高灵敏度及多样化检测能力,新技术在临床中的地位愈发重要。在国情需求的背景下,方便快捷的检验手段仍然是不可或缺的部分。

趋化因子水平检测通常采用ELISA法,这是一种简单而灵敏的抗体定量分析技术,随着检测技术的发展,ELISA的准确性和检验速度均得到了显著提升。根据现有文献,ELISA技术凭借其高灵敏度、强特异性及广泛的应用范围,在疾病诊断、食品安全等多个领域发挥着重要作用^[4-6]。趋化因子CCL3最初是从巨噬细胞上清液中分离出的一种炎性蛋白,近年来研究发现CCL3在固有免疫中的作用被认为与多种免疫细胞的相互作用密切相关,使其能在感染初期即可发挥作用^[7-8]。本研究结果显示,感染组患者的血浆CCL3水平显著高于对照组,

提示CCL3的上调可能与在感染发生时机体的免疫反应密切相关。

绘制ROC曲线计算得出WBC及NEUT的截断值处于正常的范围。广东省人民医院血常规参考的正常范围为WBC $3.5 \times 10^9/L$ 至 $9.5 \times 10^9/L$; NEUT $1.8 \times 10^9/L$ 至 $6.3 \times 10^9/L$ 。尽管其数值处于正常范围,该两项指标的AUC>0.5,提示其在诊断感染性疾病中仍有较好的预测能力,这与我们一贯的临床经验相仿。但仅凭WBC和NEC的变化并不能准确反映疾病的严重程度,比如在病毒感染或重症感染中,WBC的增高可能不明显甚至表现为降低,这容易导致漏诊或误诊。本研究中,血浆CCL3的AUC为0.844,敏感度为0.844,特异性为0.698,在特异度与白细胞计数相仿的情况下,敏感度更优。其良好的敏感度提示CCL3在感染性疾病的早期诊断中具有较好的预测能力,该指标有作为筛查指标的潜能。然而,其特异度相对较低,提示在临床应用中应结合其他指标,以提高诊断准确性。文献报道CCL3水平联合其他炎症标志物可以提高感染性疾病的诊断率^[9]。遗憾的是,在临床数据收集过程中,门诊或非感染组患者的常规检测项目未包括CRP、PCT、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症指标。因此,本研究未能与这些传统检测指标进行诊断效能的对比。

在不同病原体感染中,趋化因子CCL3表现出不同的作用。曾有学者发现在HIV感染患者中,高CCL3水平可能作为HIV疾病进展的保护性标志物和某些特定群体HIV治疗效果及预后的预测指标^[10-12]。在病毒感染时,CCL3水平升高可能与血小板活化相关^[13]。在COVID-19的研究中,CCL3

水平与疾病的严重程度以及多种并发症和不良预后的发生存在相关性^[14]。在细菌性肺炎中,血清或支气管肺泡灌洗液中的CCL3水平与社区获得性肺炎患者的疾病严重程度相关^[15-16]。此外,在寄生虫感染中,CCL3的表达上调与疾病严重程度及宿主免疫反应相关^[17]。综上所述,CCL3水平在多种病原体感染中均有可能升高,与疾病的严重程度、进展及预后密切相关。

遗憾的是,本研究虽然包含了常见的呼吸系统、消化系统的感染,局部感染,还纳入了近40%的多系统感染患者,但泌尿系统感染和神经系统感染的病例数太少,未进行组间比较,CCL3的普适性作用尚有待进一步研究。而且,由于纳入的研究对象中仅小部分进行了病原菌的检测,病原体的检测项目呈现高度异质性,无法进行统计学分析。所收集的呼吸道感染的病例也未进行轻症和重症分级。因此,血浆CCL3水平能否预测轻症或重症肺炎、区别细菌和病毒感染、感染是否与某些特异性的病原体感染有关等问题,有待进一步深入研究。

此外,由于个体间免疫状态的差异,不同人群的CCL3基线水平可能存在显著差异。未来的研究应考虑大规模、多中心的临床试验,以进一步验证CCL3在不同感染类型和不同人群中的应用价值,并探索其与其他炎症指标如CRP、PCT的联合检测策略,以期提高感染性疾病的早期诊断率。

综上所述,CCL3作为一种新兴的炎症标志物,具有感染性疾病诊断指标的潜力,但其临床应用仍需进一步验证和优化。为提高感染性疾病的诊断准确性,多指标联合评估将是本研究未来的一个重要方向。

参考文献

- [1] Ponglertnapagorn P, Oishi K, Iwagaki A, et al. Airway interleukin-8 in elderly patients with bacterial lower respiratory tract infections [J]. *Microbiol Immunol*, 1996, 40(2): 177-182.
- [2] 欧芬, 杨涛毅, 李红霞, 等. 支原体肺炎患儿血清白细胞介素-17、核因子- κ B水平检测及其与疾病严重程度关系研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2024, 53(9): 1245-1248.
Ou F, Yang TY, Li HX, et al. Detection of serum interleukin-17 and nuclear factor- κ B levels in children with mycoplasma pneumonia and their relationship with disease severity [J]. *Shaanxi Med J*, 2024, 53(9): 1245-1248.
- [3] 苟紫菱, 王永俊, 卢放根, 等. IL-23/Th17炎症轴在克罗恩病中的意义 [J]. *中华炎性肠病杂志(中英文)*, 2024, 8(6): 473-479.
Gou ZL, Wang YJ, Lu FG, et al. Significance of the IL-23/Th17 inflammatory axis in Crohn's disease [J]. *Chin J Inflamm Bowel Dis*, 2024, 8(6): 473-479.
- [4] Lin J, Shewry PR, Archer DB, et al. The potential allergenicity of two 2S albumins from soybean (*Glycine max*): a protein microarray approach [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006, 141(2): 91-102.
- [5] Tabatabaei MS, Ahmed M. Enzyme-linked immunosorbent

- assay (ELISA)[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2508: 115-134.
- [6] Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, et al. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(8): 879-884.
- [7] Schaller TH, Batich KA, Suryadevara CM, et al. Chemokines as adjuvants for immunotherapy: implications for immune activation with CCL3[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(11): 1049-1060.
- [8] Maurer M, Von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(10): 1882-1886.
- [9] 袁振兴, 孙文菲, 王卫东. hs-CRP、CCL2、CCL3与新生儿细菌感染病情关系及疗效预测价值[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(7): 119-125.
- Yuan ZX, Sun WF, Wang WD. Relationship between hs-CRP, CCL2, CCL3 and neonatal bacterial infection and their predictive value for efficacy[J]. *J Kunming Med Univ*, 2024, 45(7): 119-125.
- [10] Ka'e AC, Nanfack AJ, Ambada G, et al. Inflammatory profile of vertically HIV-1 infected adolescents receiving ART in Cameroon: a contribution toward optimal pediatric HIV control strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239877.
- [11] Pierdominici M, Giovannetti A, Ensoli F, et al. Changes in CCR5 and CXCR4 expression and beta-chemokine production in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(2): 122-131.
- [12] Cocchi F, Devoico AL, Yarchoan R, et al. Higher macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels from CD8+ T cells are associated with asymptomatic HIV-1 infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13812-13817.
- [13] Singh A, Bisht P, Bhattacharya S, et al. Role of platelet cytokines in dengue virus infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 561366.
- [14] Hamza AM, Ali WDK, Hassanein N, et al. Relation between macrophage inflammatory protein-1 and intercellular adhesion molecule-1 and computed tomography findings in critically-ill saudi covid-19 patients [J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(12): 1497-1502.
- [15] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 673-679.
- [16] Mao R, Trajtman A, Head B, et al. Inflammatory cell differentiation and chemotaxis and extracellular tissue repair markers are correlated with pulmonary dysfunction in HIV infected individuals presenting with community-acquired pneumonia [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(2): 106-115.
- [17] Gibaldi D, Vilar-Pereira G, Pereira IR, et al. CCL3/Macrophage inflammatory protein-1 α is dually involved in parasite persistence and induction of a TNF- and IFN γ -enriched inflammatory milieu in trypanosoma cruzi-induced chronic cardiomyopathy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 306.

(编辑 孙慧兰)