

DOI:10.13350/j.cjpb.240319

• 临床研究 •

# 诺如病毒腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平检测及诊断价值分析

刘娜\*, 刘海军

(中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁沈阳 110000)

**【摘要】** 目的 探讨诺如病毒感染性腹泻患者血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )水平检测及诊断价值。方法 纳入本院收治的诺如病毒感染性腹泻患者90例(诺如组), 细菌感染性腹泻患者90例(细菌组)及健康志愿者90例(对照组)。酶联免疫吸附法检测血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平, 比较3组血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平差异。诺如组根据脱水分型将其分为: 无脱水(28例)、轻度脱水(37例)与严重脱水(25例), 分析不同脱水分型患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)、白介素(IL)-6水平。受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  对细菌感染性腹泻与诺如病毒感染性腹泻的鉴别价值, Pearson法分析血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平与炎症因子水平相关性, 多元线性回归分析诺如组血清 I-FABP 或 MIP-1 $\alpha$  水平的影响因素。结果 对照组、诺如组及细菌组患者血清 I-FABP[(2.57 $\pm$ 0.43)ng/mL, (4.29 $\pm$ 0.61)ng/mL, (5.22 $\pm$ 0.70)ng/mL], MIP-1 $\alpha$ 水平[(109.64 $\pm$ 17.88)pg/mL, (173.52 $\pm$ 19.05)pg/mL, (201.74 $\pm$ 18.46)pg/mL]逐次升高( $P$ <0.05)。ROC曲线显示, 血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  单独鉴别诺如病毒感染性腹泻与细菌性腹泻的截断值分别为4.97 ng/mL、191.59 pg/mL, AUC分别为0.836、0.884, 准确度分别为78.33%、80.00%, 而二者联合检测的AUC为0.950, 准确度为87.22%, 联合检测的AUC优于单独 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ ( $Z/P=4.453/0.000, 3.437/0.001$ )。与对照组相比, 诺如组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平升高, 与细菌组相比, 诺如组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平降低( $P$ <0.05)。无脱水患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 低于轻度脱水, 轻度脱水患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平低于严重脱水( $P$ <0.05)。相关性分析显示, 诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平均与 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 呈正相关( $P$ <0.01)。多元线性回归分析, 发现血清 TNF- $\alpha$  升高、IL-6 升高、CRP 升高均是 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  的影响因素( $P$ <0.05)。结论 诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平低于细菌性腹泻者, 可用于鉴别诺如病毒感染性腹泻与细菌性腹泻, 且二者均与炎症因子呈正相关, 可能通过调控炎症反应参与诺如病毒感染性腹泻发病过程。

**【关键词】** 诺如病毒; 感染性腹泻; 肠型脂肪酸结合蛋白; 巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ ; 炎症因子

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0345-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Mar.; 19(3): 345-350.]

## Detection and diagnostic value of serum I-FABP and MIP-1 $\alpha$ levels in patients with Norovirus infected diarrhea

LIU Na, LIU Haijun (*Department of Emergency, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, China*)\*

**【Abstract】** **Objective** To explore the detection and diagnostic value of serum intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) levels in patients with Norovirus infected diarrhea. **Methods** Ninety patients with Norovirus infected diarrhea (norovirus group), 90 patients with bacterial infectious diarrhea (bacterial group) and 90 healthy volunteers (control group) were enrolled in this hospital. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of I-FABP and MIP-1 $\alpha$ , and the differences in serum levels of I-FABP and MIP-1 $\alpha$  were compared among the three groups. According to the dehydration type, the norovirus group was separated into: no dehydration (28 cases), mild dehydration (37 cases), and severe dehydration (25 cases), the serum levels of I-FABP, MIP-1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 in patients with different dehydration types were analyzed. ROC curve was applied to evaluate the differential value of serum I-FABP and MIP-1 $\alpha$  in bacterial diarrhea and Norovirus diarrhea, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum I-FABP, MIP-1 $\alpha$  levels and inflammatory factor levels, multiple linear regression was applied to analyze the influencing factors of serum I-FABP or MIP-1 $\alpha$  levels in the norovirus group. **Results** The levels of serum I-FABP [(2.57 $\pm$ 0.43) ng/mL, (4.29 $\pm$ 0.61) ng/mL, (5.22 $\pm$ 0.70) ng/mL] and MIP-1 $\alpha$  [(109.64 $\pm$ 17.88) pg/mL, (173.52 $\pm$ 19.05) pg/

\* **【通讯作者(简介)】** 刘娜(1990-), 女, 吉林白山人, 本科, 护师, 从事急诊医学研究。E-mail: ln110837518@163.com

mL, (201.74±18.46) pg/mL] in the control group, norovirus group, and bacterial group patients gradually increased ( $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic showed that the cutoff values of serum I-FABP and MIP-1 $\alpha$  for distinguishing Norovirus infected diarrhea and bacterial diarrhea were 4.97 ng/mL and 191.59 pg/mL respectively, the AUC was 0.836 and 0.884 respectively, and the accuracy was 78.33% and 80.00% respectively, while the AUC of the combined detection of the two was 0.950, and the accuracy was 87.22%, the joint detection of AUC was superior to individual I-FABP and MIP-1 $\alpha$  ( $Z/P=4.453/0.000, 3.437/0.001$ ). Compared with the control group, the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP in the norovirus group increased, while compared with the bacterial group, the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP in the norovirus group decreased ( $P < 0.05$ ). The serum levels of I-FABP, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP in non dehydrated patients were lower than those in mild dehydrated patients, while the serum levels of I-FABP, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP in mild dehydrated patients were lower than those in severe dehydrated patients ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the serum levels of I-FABP and MIP-1 $\alpha$  in patients with Norovirus infected diarrhea were positively correlated with TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP ( $P < 0.01$ ). Multiple linear regression analysis showed that elevated serum TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP were all influencing factors for I-FABP and MIP-1 $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of I-FABP and MIP-1 $\alpha$  in patients with Norovirus infected diarrhea are lower than those in patients with bacterial diarrhea, which can be used to differentiate Norovirus infected diarrhea from bacterial diarrhea, and both are positively related to inflammatory factors, and may participate in the pathogenesis of Norovirus infected diarrhea by regulating inflammatory response.

**【Key words】** Norovirus; Infectious diarrhea; Intestinal fatty acid binding protein; Macrophage inflammatory protein-1; Inflammatory factors

诺如病毒又称为诺瓦克病毒,是一种具有遗传多样性的病毒,由于诺如病毒感染剂量低,在环境中稳定存在,具有较强的传染性,易于在学校、养老院、医院等人群密集处造成大爆发,且在所有年龄段均可引起感染<sup>[1]</sup>。对于健康成人来说,诺如病毒引起的腹泻和呕吐可几天后自行消退,然而在老年人、婴幼儿及免疫功能低的人群中,疾病持续时间和严重程度增加,症状可持续数月,甚至造成死亡<sup>[2]</sup>。据统计,全球每年有6亿多人因感染诺如病毒患有急性胃肠炎,每年造成约21万人死亡,而死亡病例中以婴幼儿及老人占比较高<sup>[3]</sup>。目前临床仍缺乏敏感、经济的临床诊断方法,快速检测诺如病毒可有效预防和控制病情。肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)是一种在小肠及胃粘膜表达为主的小分子可溶性蛋白,具有较强的细胞特异性,其正常生理状态下血清中几乎检测不到,但在肠道出现炎症、缺血、缺氧等时,I-FABP会快速释放入血,血清中I-FABP水平升高,能够反映小肠炎症坏死程度,还可作为评估肠损伤的敏感性指标<sup>[4-5]</sup>。以往研究证实,I-FABP在溃疡性结肠炎、坏死性小肠结肠炎(NEC)、急性腹泻等胃肠道疾病中异常表达,可能参与疾病发生发展<sup>[6]</sup>。巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )又称为CCL3,属于CC趋化因子家族,在炎症刺激下,单核细胞等成熟的造血细胞均可分泌MIP-1 $\alpha$ ,进而参与免疫炎症调节,已有多位学者指出MIP-1 $\alpha$ 与感染性疾病有关<sup>[7]</sup>。但关于I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 在诺如病毒感染性腹泻患者中表达及其检测价值尚无定论。

本研究通过检测诺如病毒感染性腹泻患者血清I-

FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平变化,探讨二者对细菌性腹泻及诺如病毒感染性腹泻鉴别价值,并分析其与患者脱水分型关系,以期对诺如病毒感染性腹泻诊断、病情监测提供帮助。

## 材料与方法

### 1 一般资料

选择2022年10月至2023年4月本院收治的90例诺如病毒感染性腹泻患者为研究对象(诺如组),男58例,女32例,年龄18~60(35.45±6.02)岁,体质指数(BMI)(22.72±1.98)kg/m<sup>2</sup>。选取同时间本院细菌感染性腹泻患者90例(细菌组),均在发病急性期,并经粪便培养确定病原菌为细菌,其中致病沙门菌29例,大肠埃希菌35例,空肠弯曲杆菌26例,男55例,女35例,年龄19~60(35.06±6.53)岁,BMI(22.51±2.14)kg/m<sup>2</sup>。

纳入标准:(1)诺如病毒感染性腹泻患者均经病原抗原检测为诺如病毒,且无致病细菌;(2)知情同意;(3)无过敏性疾病;(4)发病2d内就诊。排除标准:(1)慢性腹泻者;(2)血液系统疾病;(3)入组前已接受抗菌治疗;(4)其他急慢性感染疾病;(5)器质性疾病;(6)病原学混合感染。同时选择健康志愿者90例作为对照组,均无腹泻症状,男51例,女39例,年龄18~60(35.94±6.35)岁,BMI(22.66±2.28)kg/m<sup>2</sup>。三组间基线资料具有可比性( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

根据诺如病毒感染性腹泻患者脱水分型<sup>[8]</sup>将其分组,无脱水:皮肤弹性好,无眼球凹陷,无口干,意识正

常;轻度脱水:皮肤弹性差,眼球凹陷,口干,脉搏加快,烦躁;严重脱水:皮肤皱褶试验 2 s 不恢复,眼球凹陷,嗜睡或倦怠,无尿或少尿,血压下降或休克。

## 2 标本采集及检测

**2.1 粪便标本** 入院后均收集新鲜粪便标本,送至检验科,首先进行粪便常规检测,包括寄生虫卵、滋养体、包囊、黏液、隐血试验、真菌、脂肪滴等;并对粪便按照标准方法进行细菌培养;同时,利用利用病毒 ELISA 试剂盒进行检测标本中病毒抗原<sup>[8]</sup>。

**2.2 血清指标检测** 所有患者均在入院当天采集静脉血,以 3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 10 min,半径 8 cm,吸取上层血清,贮存在 -20 °C 备用。利用酶联免疫吸附法检测血清 I-FABP(货号:CSB-E08024h)、MIP-1 $\alpha$ (货号:CSB-E04662h)水平,检测试剂盒均由武汉华美生物公司提供。

分别利用 ELISA 试剂盒检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )(货号:ZY-CRS-A002)、白介素(IL)-6(货号:ZY-CRS-A005)、C 反应蛋白(CRP)(货号:ZY0099EH),试剂盒均购自上海泽叶生物科技有限公司。严格按照说明书操作。

## 3 观察指标

(1)观察和比较 3 组患者 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平差异;(2)分析血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平对细菌组与诺如组的鉴定价值;(3)诺如组不同脱水程度患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平差异;(4)各组血清炎症因子水平差异;(5)诺如组血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平与炎症因子水平相关性;(6)影响诺如组血清 I-FABP 或 MIP-1 $\alpha$  水平的多元线性回归分析。

## 4 统计学分析

统计分析为 SPSS 25.0。计数资料如性别以  $n$  (%)表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料如 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,三组间比较用 one-way ANOVA 检验,两两比较为 SNK- $q$  检验;采用 Pearson 法分析血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平与炎症因子水平相关性;多元线性回归分析诺如组血清 I-FABP 或 MIP-1 $\alpha$  水平的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  对细菌性腹泻与诺如病毒感染性腹泻的鉴别价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 3 组患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平比较

与对照组相比,细菌组、诺如组血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平升高,与细菌组相比,诺如组血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平较低( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2 血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平对诺如病毒感染性腹泻与细菌性腹泻的鉴别诊断价值

ROC 曲线显示,血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  单独鉴别诺如病毒感染性腹泻与细菌性腹泻的截断值分别为 4.97 ng/mL、191.59 pg/mL, AUC 为 0.836、0.884,而二者联合检测的 AUC 为 0.950,联合检测的效能优于单独 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ ( $Z/P = 4.453/0.000$ 、 $3.437/0.001$ )。见图 1、表 2。

表 1 3 组患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平比较  
Table 1 Serum I-FABP and MIP-1 in three groups of patients  $\alpha$  Horizontal comparison

组别 Group	例数 $n$	I-FABP (ng/mL)	MIP-1 $\alpha$ (pg/mL)
细菌组	90	5.22 $\pm$ 0.70 <sup>ab</sup>	201.74 $\pm$ 18.46 <sup>ab</sup>
诺如组	90	4.29 $\pm$ 0.61 <sup>a</sup>	173.52 $\pm$ 19.05 <sup>a</sup>
对照组	90	2.57 $\pm$ 0.43	109.64 $\pm$ 17.88
$F$		466.152	587.447
$P$		0.000	0.000

注:a 与对照组相比,b 与诺如组相比, $P < 0.05$ 。

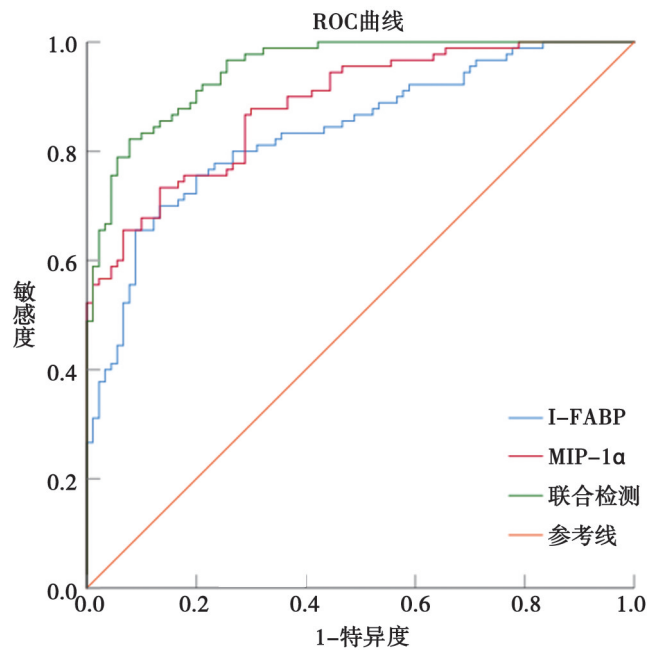


图 1 血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  鉴别诊断诺如病毒腹泻与细菌性腹泻的 ROC 曲线

Fig. 1 Serum I-FABP and MIP-1 $\alpha$  ROC curve for differential diagnosis of Norovirus diarrhea and bacterial diarrhea

### 3 诺如病毒感染性腹泻不同脱水程度患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平比较

经比较诺如病毒感染性腹泻患者不同脱水分型血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平差异,无脱水患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平低于轻度脱水,而轻度脱水者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平低于严重脱水( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平对诺如病毒腹泻与细菌性腹泻的鉴别诊断价值

Table 2 Serum I-FABP and MIP-1  $\alpha$  The diagnostic value of horizontal differentiation between norovirus diarrhea and bacterial diarrhea

指标 Index	AUC	95% CI	截断值 Truncation value	敏感度(%) Sensitivity	特异度(%) Specificity	准确度(%) Accuracy	阴性预测值(%) Negative predictive value	阳性预测值(%) Positive predictive value
I-FABP	0.836	0.778-0.894	4.97 ng/mL	70.00	86.70	78.33	74.28	84.00
MIP-1 $\alpha$	0.884	0.837-0.930	191.59 pg/mL	73.30	86.70	80.00	84.61	76.47
联合诊断	0.950	0.922-0.977	-	82.20	92.20	87.22	91.35	83.83

表 3 诺如病毒腹泻不同脱水程度患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平比较

Table 3 Serum I-FABP and MIP-1 levels in patients with Norovirus diarrhea of different degrees of dehydration  $\alpha$  Horizontal comparison

脱水分型 Dehydration classification	例数 <i>n</i>	I-FABP (ng/mL)	MIP-1 $\alpha$ (pg/mL)
无脱水	28	3.65 $\pm$ 0.58	160.09 $\pm$ 18.66
轻度脱水	37	4.37 $\pm$ 0.60 <sup>a</sup>	174.43 $\pm$ 18.95 <sup>a</sup>
严重脱水	25	4.89 $\pm$ 0.66 <sup>ab</sup>	187.21 $\pm$ 19.63 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		27.716	13.454
<i>P</i>		0.000	0.000

注: a 与无脱水相比, b 与轻度脱水相比,  $P < 0.05$ 。

#### 4 各组血清炎症因子水平比较

诺如组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平高于对照组, 但低于细菌组 ( $P < 0.05$ ) (见表 4)。无脱水患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 低于轻度脱水, 轻度脱水患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平低于严重脱水 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 三组血清炎症因子水平比较

Table 4 Comparison of serum inflammatory factor levels among three groups

组别 Group	例数 <i>n</i>	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)
细菌组	90	251.33 $\pm$ 28.96 <sup>ab</sup>	20.95 $\pm$ 3.07 <sup>ab</sup>	11.70 $\pm$ 1.55 <sup>ab</sup>
诺如组	90	209.54 $\pm$ 26.13 <sup>a</sup>	17.58 $\pm$ 2.89 <sup>a</sup>	5.63 $\pm$ 0.91 <sup>a</sup>
对照组	90	140.12 $\pm$ 15.08	10.99 $\pm$ 1.52	3.46 $\pm$ 0.73
<i>F</i>		487.170	344.962	1308.705
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注: a 与对照组相比, b 与诺如组相比,  $P < 0.05$ 。

表 5 诺如病毒腹泻不同脱水程度患者血清炎症因子水平比较

Table 5 Comparison of serum inflammatory factor levels in patients with norovirus diarrhea of different degrees of dehydration

脱水分型 Dehydration classification	例数 <i>n</i>	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)
无脱水	28	184.39 $\pm$ 23.57	26.03 $\pm$ 4.19	4.91 $\pm$ 0.77
轻度脱水	37	203.22 $\pm$ 26.91 <sup>a</sup>	15.85 $\pm$ 3.07 <sup>a</sup>	5.68 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>
严重脱水	25	247.05 $\pm$ 27.83 <sup>ab</sup>	10.66 $\pm$ 1.24 <sup>ab</sup>	6.35 $\pm$ 1.19 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		39.640	169.207	16.032
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注: a 与无脱水相比, b 与轻度脱水相比,  $P < 0.05$ 。

#### 5 诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平与炎症因子的相关性

相关性分析显示, 诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP 水平均与 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 呈正相关 ( $r = 0.517, 0.603, 0.594, P < 0.01$ ), 且血清 MIP-1 $\alpha$  也与

TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 呈正相关 ( $r = 0.495, 0.557, 0.582, P < 0.01$ )。

#### 6 影响诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$ 水平的多元线性回归分析

分别以诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平为因变量, 以 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 为自变量进行多元线性回归分析, 发现血清 IL-6 升高、TNF- $\alpha$  升高、CRP 升高均是 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 6、7。

表 6 影响 I-FABP 水平的多元线性回归分析

Table 6 Multiple linear regression analysis of the impact on I-FABP levels

因素 Factor	$\beta$	SE	标准化 $\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
常量	0.572	0.124		4.902	<0.001	0.329~0.814
TNF- $\alpha$	0.014	0.007	0.316	3.249	0.001	0.012~0.137
IL-6	0.190	0.058	0.274	3.015	0.003	0.059~0.316
CRP	0.031	0.022	0.246	2.982	0.005	0.014~0.059

表 7 影响 MIP-1 $\alpha$  水平的多元线性回归分析

Table 7 Impact on MIP-1  $\alpha$  Horizontal multiple linear regression analysis

因素 Factor	$\beta$	SE	标准化 $\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
常量	1.273	0.390		5.008	<0.001	1.049~6.537
TNF- $\alpha$	0.104	0.051	0.166	2.819	0.014	0.131~1.429
IL-6	0.097	0.189	0.207	2.064	0.022	0.074~1.226
CRP	0.081	0.117	0.183	2.476	0.018	0.064~1.208

### 讨论

目前, 诺如病毒尚无药物有效治疗。感染诺如病毒的免疫缺陷症患者有 5%~20% 可出现严重和长时间腹泻, 由于病毒清除能力下降, 可持续 4 个月以上, 此外, 疾病可恶化, 导致死亡风险增加<sup>[2,9]</sup>。诺如病毒感染还可伴有多种并发症, 如脑病、良性婴儿惊厥、NEC、肠神经和免疫系统失调、炎症性肠病加重等<sup>[10]</sup>。与其他国家相比, 中国的诺如病毒感染患病率更高 (19.8%~21.0%), 快速实验室诊断对于促进执行适当的控制措施以减少病毒的传播和暴发至关重要<sup>[11]</sup>。目前, 诺如病毒诊断的金标准是逆转录-PCR (RT-PCR) 或实时 RT-PCR (rRT-PCR), 然而, 由于技术要求高、耗时且昂贵, 它们的使用仅限于患者病房或门诊, 其他检测方法, 如酶免疫测定, 免疫层析侧流测定和滴微流体测定也受到相对较高的成本的限制<sup>[12]</sup>。

诺如病毒感染性腹泻致病关键基因的检测可以成为指导疫苗开发及早期疾病诊断的工具,尽早切断传播途径,可以有效预防和控制疾病暴发。

I-FABP 促进长链脂肪酸的细胞间代谢和转运,为肠道损伤潜在生物标志物,是一种特异性定位在小肠和大肠肠细胞中的胞质蛋白,从受损的肠细胞中释放到血液,因此外周血 I-FABP 升高可能提示肠细胞损伤和肠屏障功能障碍<sup>[4]</sup>。在健康人群中,肠细胞发生细胞凋亡时,细胞内蛋白(蛋白水解酶和其他 DAMP 释放)的细胞外释放,外周血 I-FABP 水平非常低,甚至检测不到<sup>[13]</sup>。以往研究证实,I-FABP 可作为诊断 NEC、肠系膜缺血、绞窄性小肠梗阻、克罗恩病以及腹部创伤的重要标志物,并且肠道灌注不足也与外周血 I-FABP 水平有关<sup>[14]</sup>。例如,Hoofien 等<sup>[15]</sup>发现,I-FABP 在乳糜泻患者中水平升高,并可用于区分乳糜泻与阴性对照者,并且在长期随访期间显著降低。本研究中,诺如组血清 I-FABP 水平高于非腹泻体检健康者,表明 I-FABP 可能参与诺如病毒感染过程,血清 I-FABP 水平越高,诺如病毒对肠道黏膜细胞损伤越严重。但诺如组 I-FABP 水平低于细菌组,提示可将血清 I-FABP 水平用于区分鉴别细菌性腹泻与诺如病毒感染性腹泻。近期有研究显示,早产儿肠道感染并发 NEC 患儿尿 I-FABP 水平升高,且尿 I-FABP 对 NEC 有较高预测价值<sup>[16]</sup>。进一步 ROC 结果显示,血清 I-FABP 检测的 AUC 为 0.836,敏感度为 70.00%,特异度为 86.70%,表明血清 I-FABP 对诺如病毒感染性腹泻及细菌性腹泻有一定的鉴别价值<sup>[17-18]</sup>。相关研究亦证实,溃疡性结肠炎患者血清 I-FABP 水平升高,并与严重程度、预后关系确切,可为病情诊断提供依据<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,血清 I-FABP 水平随诺如组患者脱水分型加重而升高,表明检测血清 I-FABP 水平变化可反映诺如病毒感染性腹泻患者的病情程度,从而有助于及时预防严重脱水。

MIP-1 $\alpha$  属于促炎性趋化因子,通过其受体趋化因子受体 1 和 CCR5 结合并激活淋巴细胞和单核细胞。在炎症发作期间,CCL3 的合成对于维持炎症细胞的募集、激活嗜酸性粒细胞和 T 细胞非常重要<sup>[19]</sup>。CCL3 表达与炎症严重程度之间的相关性,CCL3 表达水平的升高与疾病活动性的增加相关<sup>[20]</sup>。已证实,MIP-1 $\alpha$  与急性纤维化肝损伤、NEC、慢性粒细胞白血病等炎症性疾病进展有关<sup>[7]</sup>。前期研究表明,HIV 感染后患者血浆 CCL3 升高 1.215 倍,急性期血浆 CCL3 水平升高,HIV 感染者病毒载量较高,疾病进展更快<sup>[21]</sup>。本研究发现,相较于非腹泻体检者,诺如组血清 MIP-1 $\alpha$  水平升高,表明 MIP-1 $\alpha$  可能与诺如病毒引起的腹泻发生有关。最新研究证实,MIP-1 $\alpha$  在艰难梭

菌感染(CDI)感染患者的结肠中增加,抑制 MIP-1 $\alpha$  水平可有效抑制小鼠原发性和复发性 CDI 感染,降低结肠 IL-1 $\beta$  表达,与 CDI 结肠炎逆转有关<sup>[22]</sup>。Yuan 等<sup>[7]</sup> 研究显示,NEC 小鼠模型肠道组织中 CCL3 水平显著升高,通过 CCL3-CCR4-ERK1/2-NFKB-BAX/BCL2 信号轴促进肠上皮细胞凋亡,加剧 NEC 相关肠道损伤。结合文献推测,MIP-1 $\alpha$  可能在诺如病毒感染过程中,通过某种炎症通路,加重诺如病毒所致肠粘膜细胞损伤及炎症反应,促进肠吸收功能的损伤,进而引起腹泻,但具体机制仍有待明确。本研究发现,相较于细菌组,诺如组血清 MIP-1 $\alpha$  水平较低,且血清 MIP-1 $\alpha$  鉴别两种腹泻类型的 AUC 为 0.884,准确度为 80.00%,表明血清 MIP-1 $\alpha$  可辅助临床鉴别细菌性与诺如病毒感染性腹泻。为进一步提高鉴别价值,将血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  联合检测,结果显示 AUC 明显优于单一指标,且敏感度、特异度分别为 82.20%、92.20%,整体判断效能提高,提示可将二者联合应用于临床。本研究还发现,随诺如组脱水程度加重,血清 MIP-1 $\alpha$  水平升高,表明血清 MIP-1 $\alpha$  可反映诺如病毒感染严重程度。

TNF- $\alpha$  为内源性炎症因子,可调节机体内环境动态平衡,当发生细菌或病毒感染时,其水平升高,加强宿主炎症反应<sup>[23]</sup>。IL-6 是早期炎症反应的关键介质之一,可以与具有广泛生物学效应的多细胞因子发生反应,并可刺激肝脏产生 CRP<sup>[24]</sup>。CRP 是由肝细胞分泌的内源性血浆蛋白,CRP 水平因感染和创伤而急剧上升,外周血 CRP 水平被广泛用于评估各种类型的炎症反应<sup>[25]</sup>。本研究中,诺如组 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平高于对照组,但低于细菌组,这与以往研究一致<sup>[23,25]</sup>。本研究结果显示,无脱水、轻度脱水、严重脱水患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平依次升高,表明血清炎症因子与脱水程度有关,提示诺如病毒感染性腹泻患者出现脱水症状后可能对炎症因子表达造成影响。相关性分析显示,血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平均与 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 呈正相关,且 TNF- $\alpha$  升高、IL-6 升高、CRP 升高是血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平的影响因素,表明 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  异常表达与炎症反应有关,在诺如病毒感染过程中可能通过促进炎症反应加重肠道损伤,有望作为诺如病毒感染性腹泻临床治疗的生物标志物。

综上,诺如病毒感染性腹泻患者血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  水平低于细菌性腹泻者,可用于鉴别诺如病毒感染性腹泻与细菌性腹泻,且二者均与炎症因子呈正相关,可能通过调控炎症反应参与诺如病毒感染性腹泻发病过程。但尚未明确血清 I-FABP、MIP-1 $\alpha$  参与诺如病毒感染性腹泻的具体机制,仍有待后续通过基

## 础实验证实。

## 【参考文献】

- [1] Mirabelli C, Santos-Ferreira N, Gilliland MG, et al. Human norovirus efficiently replicates in differentiated 3D-human intestinal enteroids[J]. *J Virol*, 2022, 96(22):e0085522.
- [2] Moral MP, Cabanero-Navalon D, Garcia-Bustos V, et al. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2022, 35(Suppl 3):63-66.
- [3] Wei N, Ge J, Tan C, et al. Epidemiology and evolution of norovirus in China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(11):4553-4566.
- [4] Diaz JN, Dulience SJL, Wolthausen N, et al. Choline, DHA, and diarrheal disease associated with growth faltering in a case-control study[J]. *Curr Dev Nutr*, 2022, 6(10):nzac140.
- [5] 王梅叶, 冯彩团, 符春梅. 溃疡性结肠炎患者血清 I-FABP、miR-223、IRF5 的表达水平及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(7):719-722.
- [6] Wang Y, Ding L, Yang J, et al. Intestinal fatty acid-binding protein, a biomarker of intestinal barrier dysfunction, increases with the progression of type 2 diabetes[J]. *PeerJ*, 2021, 9:e10800.
- [7] Yuan X, Xiong Z, Liu W, et al. Novel Therapeutic targeting of CCL3-CCR4 axis mediated apoptotic intestinal injury in necrotizing enterocolitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:859398.
- [8] 缪晓辉, 冉陆, 张文宏, 等. 2013 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(12):793-802.
- [9] Zhang M, Zhang B, Chen R, et al. Human norovirus induces aquaporin 1 production by activating NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Viruses*, 2022, 14(4):842.
- [10] Lu MC, Lin SC, Hsu YH, et al. Epidemiology, clinical features, and unusual complications of norovirus infection in Taiwan: What we know after rotavirus vaccines[J]. *Pathogens*, 2022, 11(4):451.
- [11] Ai J, Zhu Y, Fu J, et al. Study of risk factors for total attack rate and transmission dynamics of norovirus outbreaks, Jiangsu Province, China, From 2012 to 2018 [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8:786096.
- [12] Yoon SH, Kim HR, Ahn JG. Diagnostic accuracy of immunochromatographic tests for the detection of norovirus in stool specimens: A systematic review and meta-analysis[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(1):e0046721.
- [13] Tyszkowski M, Lemanska-Perek A, Smiechowicz J, et al. Citrulline, intestinal fatty acid-binding protein and the acute gastrointestinal injury score as predictors of gastrointestinal failure in patients with sepsis and septic shock[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9):2100.
- [14] Voth M, Lustenberger T, Relja B, et al. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14:49.
- [15] Hoofien A, Guz-Mark A, Zevit N, et al. Intestinal fatty acid binding protein levels in pediatric celiac patients in transition from active disease to clinical and serological remission [J]. *JPGN Rep*, 2021, 2(2):e070.
- [16] 李玉峰, 李海英, 季卫刚, 等. 血清 CRP 和 FC 与尿 I-FABP 联合检测对早产儿肠道感染并发 NEC 的早期预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(10):1577-1580.
- [17] 林璧慧, 戴迎春, 朱翠娟, 等. 儿童诺如病毒急性胃肠炎肠道菌群特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(5):519-524.
- [18] 赵香菊, 史瑞崎, 吕秋艳, 等. 北京市门头沟区诺如病毒急性胃肠炎疫情分子流行特征分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(5):546-549, 567.
- [19] Berghi O, Dumitru M, Carageorghopol R, et al. The relationship between chemokine ligand 3 and allergic rhinitis[J]. *Cureus*, 2020, 12(4):e7783.
- [20] Pan Z, Lin H, Fu Y, et al. Identification of gene signatures associated with ulcerative colitis and the association with immune infiltrates in colon cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1086898.
- [21] 葛泓池, 尹晓婉, 王卓, 等. HIV 感染前后血浆 CCL3 水平变化与疾病进展的关系[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(10):1052-1058.
- [22] Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. Therapeutic mechanism of macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$  neutralizing antibody (CCL3) in clostridium difficile infection in mice[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(10):1623-1635.
- [23] 路钰夏, 杨辉, 王向辉, 等. 病毒感染性腹泻对儿童人群肠道菌群及 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IFN- $\gamma$  水平的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(6):842-846.
- [24] 鲁智英, 王美芬, 彭俊超, 等. 小儿轮状病毒和诺如病毒性肠炎血清 PCT、IL-6、SAA 水平测定及临床特征的差异[J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(8):138-144.
- [25] 周莲莲, 陶洪群, 郭晶晶, 等. 降钙素原、C-反应蛋白和白细胞计数在儿童感染性腹泻鉴别诊断中的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(8):959-961, 967.

【收稿日期】 2023-10-16 【修回日期】 2024-01-05