

tract infection ($P < 0.05$), while elevated MOTS-c level was a protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined diagnosis of acute viral lower respiratory tract infection in children by serum LDH/ALB, TRAIL and MOTS-c was superior to that of each index alone ($P < 0.05$). The AUC for the combined assessment of severity of the children's condition by serum LDH/ALB, TRAIL and MOTS-c was superior to that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum LDH/ALB and TRAIL levels are significantly elevated, while MOTS-c level is significantly decreased in children with acute viral lower respiratory tract infections. The combination of the above three markers is of high value in diagnosing acute viral lower respiratory tract infections in children and assessing the severity of the disease.

Key words: lactate dehydrogenase; albumin; tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; mitochondrial-derived peptide; lower respiratory tract infection

急性下呼吸道感染是导致全球儿童死亡的主要原因^[1]。儿童急性下呼吸道感染的病原体主要为人呼吸道合胞病毒和人类偏肺病毒等^[2]。儿童急性下呼吸道感染主要引起肺炎、细支气管炎等疾病,症状包括咳嗽、发烧、鼻塞、红疹和肌痛等,病情严重时会造成患儿呼吸困难、语言困难,甚至呼吸衰竭^[3]。临床上对儿童急性下呼吸道感染的诊断主要基于病史、临床症状以及胸部 X 线片^[4]。但上述诊断方法无法准确判断引起急性下呼吸道感染的病原体是病毒还是细菌,且存在滞后性。因此,亟须寻找能够准确、快速对儿童急性病毒性下呼吸道感染进行诊断和监控的生物标志物。乳酸脱氢酶(LDH)可反映细胞的损伤程度,清蛋白(ALB)作为急性期蛋白,同样随着感染的加重而变化,但 ALB 受多种因素的影响,因此临床上通常以 LDH/ALB 作为综合指标对感染程度进行评估^[5]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)通过与受体结合,参与细胞凋亡过程,引起炎症反应,是一种炎症标志物,同时在慢性阻塞性肺疾病患者血清中高表达^[6]。线粒体衍生肽(MOTS-c)通过 AMPK 信号通路增强胰岛素信号和抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 等促炎症细胞因子的表达,从而起到抗氧化和抗炎作用^[7]。本研究拟通过对患儿血清 LDH/ALB,以及 TRAIL、MOTS-c 水平进行检测,以期儿童急性病毒性下呼吸道感染的诊断和病情的评估提供可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2023 年 1 月就诊于本院的 196 例急性病毒性下呼吸道感染患儿为急性病毒组,另选取同期在本院体检健康的儿童 182 例作为对照组。急性病毒组:男 94 例,女 102 例;年龄 3~9 岁,平均(5.93 \pm 1.95)岁;病程 1~5 d,平均(3.15 \pm 1.03)d;体质指数(BMI)为(20.25 \pm 2.16) kg/m²;过敏体质有 35 例。对照组:男 88 例,女 94 例;年龄 2~9 岁,平均(5.59 \pm 1.85)岁;BMI 为(20.29 \pm 2.31) kg/m²;过敏体质有 28 例。两组性别、年龄、病程、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意

义($P > 0.05$),具有可比性。以急性生理与慢性健康状况 II 评分(APACHE II 评分)为参考^[8],将急性病毒感染组分为轻中度组(APACHE II 评分 \leq 19 分,138 例)和重度组(APACHE II 评分 $>$ 19 分,58 例)。纳入标准:(1)急性病毒组患儿符合《诸福棠实用儿科学》^[9]对急性病毒性下呼吸道感染的诊断;(2)病程 $<$ 7 d。排除标准:(1)其他疾病引起的发热、咳嗽等症状;(2)合并呼吸衰竭、心力衰竭等多脏器衰竭;(3)有先天性疾病。参与本研究的所有患儿家属均签署知情同意书,本院医学伦理委员会对本研究进行审核并予以通过(批号:20181123)。

1.2 方法 采集急性病毒组患儿和对照组儿童的静脉血 5 mL,提取血清后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LDH(LDH ELISA 试剂盒,武汉博欧特生物科技有限公司,货号:orb776100)、ALB(ALB ELISA 试剂盒,上海联祖生物科技有限公司,货号:LZ-E030747)、TRAIL(TRAIL ELISA 试剂盒,上海威奥生物科技有限公司,货号:EH6516M)、MOTS-c(MOTS-c ELISA 试剂盒,武汉纽斯特生物技术有限公司,货号:NLH3567)水平。具体操作步骤:将血清 LDH、ALB、TRAIL 及 MOTS-c 分别结合酶标记的抗体,使用酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司,型号:SpectraMax iD5]检测抗原抗体结合物的吸光度,从而得到血清 LDH、ALB、TRAIL 及 MOTS-c 水平。收集急性病毒组患儿临床资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析重度急性病毒性下呼吸道感染发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 联合检测对急性病毒性下呼吸道感染的诊断价值,以及对病情严重程度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性病毒组和对照组血清 LDH/ALB、TRAIL、

MOTS-c 水平比较 急性病毒组血清 LDH/ALB、TRAIL 水平高于对照组,血清 MOTS-c 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 急性病毒组和对照组血清 LDH/ALB,以及 TRAIL、MOTS-c 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH/ALB	TRAIL (ng/mL)	MOTS-c (ng/mL)
急性病毒组	196	15.46±5.15	182.36±50.78	172.68±35.47
对照组	182	11.62±3.87	156.38±46.71	200.36±42.15
<i>t</i>		8.147	5.165	6.881
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合检测对急性病毒性下呼吸道感染的诊断价值 绘制 ROC 曲线,状态变量为患儿急性病毒性下呼吸道感染的发生情况(发生=1,未发生=0),检验变量为血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c(实测值)。结果显示,3 项指标联合诊断急性病毒性下呼吸道感染的曲线下面积(AUC)优于各指标单独诊断($Z_{\text{联合-LDH/ALB}}=4.102, P<0.001$; $Z_{\text{联合-TRAIL}}=5.894, P<0.001$;

$Z_{\text{联合-MOTS-c}}=2.029, P=0.043$)。见表 2、图 1。
2.3 急性病毒组不同病情严重程度患儿临床资料比较 轻中度组过敏体质人数占比少于重度组($P<0.05$),两组性别、年龄、BMI 及病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

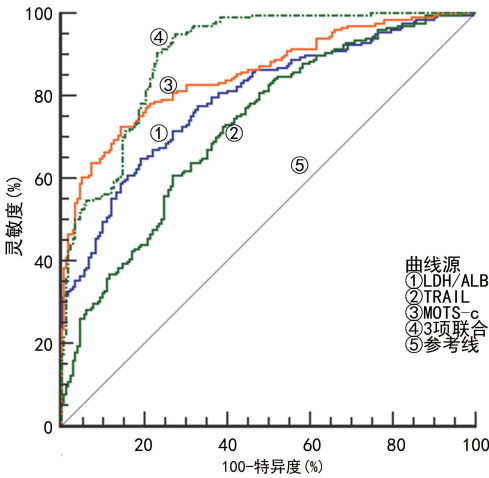


图 1 血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合检测诊断急性病毒性下呼吸道感染的 ROC 曲线

表 2 血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合检测对急性病毒性下呼吸道感染的诊断价值

项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LDH/ALB	13.45	0.795(0.750~0.834)	64.80	80.77	0.456
TRAIL	178.56 ng/mL	0.725(0.677~0.769)	60.71	73.09	0.338
MOTS-c	188.95 ng/mL	0.853(0.814~0.888)	72.45	85.71	0.582
3 项联合	—	0.898(0.863~0.927)	94.39	73.08	0.675

注:—表示无数据。

表 3 急性病毒组不同病情严重程度患儿临床资料比较 [n (%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(d)	过敏体质	
		男	女				是	否
轻中度组	138	64(46.38)	74(53.62)	5.92±1.76	20.24±2.06	3.16±1.01	10(7.25)	128(92.75)
重度组	58	30(51.72)	28(48.28)	5.96±1.82	20.28±2.11	3.13±0.98	25(43.10)	33(56.90)
χ^2/t		0.468		0.144	0.123	0.191	35.795	
<i>P</i>		0.494		0.886	0.902	0.848	<0.001	

2.4 急性病毒组不同病情严重程度患儿血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 水平比较 轻中度组血清 LDH/ALB、TRAIL 水平低于重度组,血清 MOTS-c 水平高于重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 重度急性病毒性下呼吸道感染发生的影响因素分析 多因素 Logistic 回归模型中,因变量为重度急性病毒性下呼吸道感染(否=0,是=1),自变量为血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c(实测值),以及过敏体质(否=0,是=1)。结果显示,血清 LDH/ALB、

TRAIL 水平升高是重度急性病毒性下呼吸道感染发生的危险因素($P<0.05$),MOTS-c 水平升高是保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 急性病毒组不同病情严重程度患儿血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH/ALB	TRAIL(ng/mL)	MOTS-c(ng/mL)
轻中度组	138	14.81±2.23	170.27±30.25	189.36±32.14
重度组	58	17.02±2.62	211.12±33.78	132.99±28.33
<i>t</i>		−6.006	−8.333	11.594
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合检测对急性病毒性下呼吸道感染严重程度的评估价值 绘制 ROC 曲线,状态变量为患儿病情的严重程度(轻中度=0,重度=1),检验变量为血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c(实测值)。结果显示,血清

LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 联合评估患儿病情严重程度的 AUC 优于各指标单独评估($Z_{\text{联合-LDH/ALB}}=5.867, P<0.001$; $Z_{\text{联合-TRAIL}}=3.769, P<0.001$; $Z_{\text{联合-MOTS-c}}=2.134, P=0.033$)。见表 6、图 2。

表 5 Logistic 分析重度急性病毒性下呼吸道感染发生的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
过敏体质	0.945	0.528	3.206	0.073	2.574(0.914~7.245)
LDH/ALB	0.781	0.229	11.622	0.001	2.183(1.394~3.420)
TRAIL	0.864	0.312	7.641	0.006	2.369(1.285~4.367)
MOTS-c	-0.324	0.112	8.387	0.004	0.723(0.582~0.900)

表 6 血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合检测对急性病毒性下呼吸道感染严重程度的评估价值

项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LDH/ALB	14.87	0.702(0.633~0.765)	75.86	60.87	0.367
TRAIL	171.32 ng/mL	0.808(0.745~0.860)	81.03	68.12	0.492
MOTS-c	185.10 ng/mL	0.891(0.839~0.931)	89.66	72.46	0.621
3 项联合	—	0.932(0.888~0.963)	94.83	72.46	0.745

注:—表示无数据。

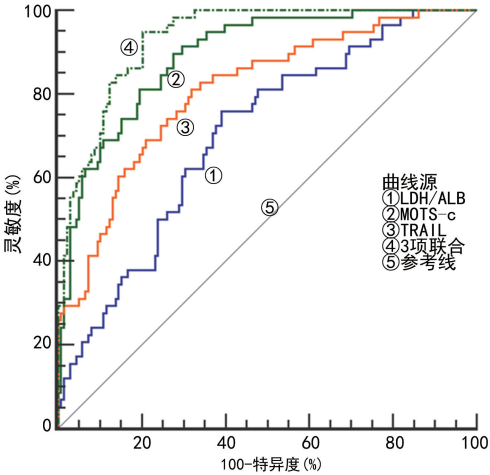


图 2 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 单独及联合评估急性病毒性下呼吸道感染严重程度的 ROC 曲线

3 讨 论

急性病毒性下呼吸道感染常发生于儿童,据统计我国下呼吸道感染患儿的就诊率和住院率分别为 40% 以上和 25% 以上,该病是导致我国儿童死亡的主要原因之一^[10]。细菌、病毒和非典型病原体都能造成儿童急性下呼吸道感染,其中病毒是最主要的病原体,但不同病原体引起的下呼吸道感染症状相似,临床极难辨别儿童下呼吸道感染是否由病毒引起,给下呼吸道感染的治疗带来诸多不便^[11]。寻找快速且准确的生物标志物对急性病毒性下呼吸道感染患儿进行诊断和病情严重程度评估,对急性病毒性下呼吸道感染患儿的治疗具有积极作用。为此,本研究通过检测患儿血清 LDH/ALB,以及 TRAIL、MOTS-c 水平,

以期找到新的标志物对儿童急性病毒性下呼吸道感染进行诊断及病情评估。

研究表明,LDH 在儿童下呼吸道感染中异常表达,与下呼吸道感染患儿的病情严重程度呈正相关^[11]。由于感染和组织损伤引起细胞坏死,糖苷化途径的氧化减少,催化 L-乳糖酯和丙酮酸的可逆转化,LDH 被大量释放^[12]。血清 ALB 被认为是反映感染程度的标志物,也是营养物质的载体,ALB 水平下降可增加感染的风险^[13]。本研究结果显示,急性病毒组 LDH/ALB 高于对照组,重度组 LDH/ALB 高于轻中度组,LDH/ALB 升高是重度急性病毒性下呼吸道感染的危险因素,LDH/ALB 评估急性病毒性下呼吸道感染的 AUC 为 0.702。该结果与之前关于 LDH 和 ALB 的研究结果一致^[12-13],提示在炎症反应较严重的疾病中,LDH 表达上升,ALB 表达下降,因此血清 LDH/ALB 较高。TRAIL 是一种凋亡诱导因子,与感染性疾病的严重程度有关。在儿童下呼吸道病毒感染过程中,TRAIL、TRAIL 受体 (TRAILR1) 表达水平均上调,TRAIL 途径可能与病毒感染引起的细胞凋亡有关^[14]。本研究结果显示,急性病毒组血清 TRAIL 水平高于对照组,重度组血清 TRAIL 水平高于轻中度组,血清 TRAIL 水平升高为重度急性病毒性下呼吸道感染的危险因素,TRAIL 评估急性病毒性下呼吸道感染的 AUC 为 0.808。该结果与 BRAITHWAITE 等^[15]的研究结果一致,提示在呼吸道感染疾病患者中,血清 TRAIL 水平升高。

MOTS-c 可通过细胞核-线粒体穿梭对糖脂代谢、

炎症反应以及血管内皮功能进行调节^[16-17]。MOTS-c 可抑制炎症反应,促进巨噬细胞的吞噬作用,在抗感染反应中发挥重要作用^[18]。本研究结果显示,急性病毒组血清 MOTS-c 水平低于对照组,重度组低于轻中度组,血清 MOTS-c 水平升高是重度急性病毒性下呼吸道感染的保护因素,MOTS-c 评估急性病毒性下呼吸道感染的 AUC 为 0.891。推测 MOTS-c 抗病毒作用可能是通过激活 AMPK 途径和抑制丝裂原活化蛋白(MAP)激酶/c-Fos 途径,MOTS-c 的增加可有效控制炎症反应的发生^[19-20],提示 MOTS-c 作为急性病毒性下呼吸道感染的诊断指标是可行的。ROC 曲线分析结果显示,血清 LDH/ALB、TRAIL 以及 MOTS-c 联合检测对急性病毒性下呼吸道感染患儿的诊断效能优于各血清指标单独诊断,血清 LDH/ALB、TRAIL 以及 MOTS-c 联合检测对病情严重程度的评估效能高于各指标的单独评估,提示 3 项指标联合对急性病毒性下呼吸道感染的诊断以及病情严重程度的评估价值较高,可为患儿的临床治疗提供可靠依据。

综上所述,血清 LDH/ALB、TRAIL、MOTS-c 联合检测对儿童急性病毒性下呼吸道感染的诊断效能较高,可作为患儿病情评估的重要指标。本研究的不足之处:由于受条件限制,研究的样本量较少,且分组较为简单,后续的研究中,应增加样本量,将急性病毒性下呼吸道感染患儿和非病毒性下呼吸道感染患儿进行分组,以保证研究的合理性和科学性,为急性病毒性下呼吸道感染的诊断和治疗提供帮助。

参考文献

[1] CLAASSEN-WEITZ S, LIM K Y L, MULLALLY C, et al. The association between bacteria colonizing the upper respiratory tract and lower respiratory tract infection in young children: a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(9): 1262-1270.

[2] KAFINTU-KWASHIE A A, NI-TREBI N I, OBODAI E, et al. Molecular epidemiological surveillance of viral agents of acute lower respiratory tract infections in children in Accra, Ghana[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 364.

[3] BUONSENSO D, MUSOLINO A, FERRO V, et al. Role of lung ultrasound for the etiological diagnosis of acute lower respiratory tract infection (ALRTI) in children: a prospective study [J]. J Ultrasound, 2022, 25(2): 185-197.

[4] 李静,柳鸿敏,侯程程,等.长春市儿童急性下呼吸道感染的病原学分析[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(5): 553-556.

[5] JEON S Y, RYU S, OH S K, et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor for patients with severe infection requiring intensive care [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(41): e27538.

[6] 张长洪,张志华,姬泽萱.血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、半乳糖素 3、摄食抑制因子-1 与慢性阻塞性肺疾病合并抑郁的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(29): 116-120.

[7] 庞笑丽,李顺昌.线粒体衍生肽 MOTS-c 生物学特性及病理生理功能[J]. 生命的化学, 2021, 41(9): 1927-1934.

[8] LIU G B, CUI X Q, WANG Z B, et al. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(5): 1165-1169.

[9] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002.

[10] 李东秀,黄健.血清 sICAM-1 和 hs-CRP 水平在儿童急性病毒性下呼吸道感染病情监测中的意义[J]. 检验医学, 2022, 37(3): 226-229.

[11] PENELA S D, ROCAFORT M, HENARES D, et al. Impact of the bacterial nasopharyngeal microbiota on the severity of genus enterovirus lower respiratory tract infection in children: a case-control study [J]. Pediatr Pulmonol, 2023, 58(6): 1728-1737.

[12] 于琴. α -SMA、CK-MB、LDH 在上呼吸道感染患儿中的表达及相关性分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(11): 1686-1688.

[13] HARIYANTO T I, JAPAR K V, KWENANDAR F, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Emerg Med, 2021, 41: 110-119.

[14] 张廷华,胡友元. C 反应蛋白与白蛋白比值在 COVID-19 患者中的预后价值研究 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3069-3072.

[15] BRAITHWAITE A T, MARRIOTT H M, LAWRIE A. Divergent roles for TRAIL in lung diseases [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 212.

[16] 王昕莉. 冠心病患者血清 ANGPTL3、MOTS-c 水平与糖脂代谢及 Gensini 积分的关系 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(20): 108-112.

[17] LAU J L, DUNN M K. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions [J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(10): 2700-2707.

[18] 王文文,邓乐乐,柏永全,等.线粒体源性肽 MOTS-c 的功能及作用机制研究进展 [J]. 河南大学学报(自然科学版), 2021, 51(2): 161-168.

[19] ZHENG Y J, WEI Z L, WANG T Hi. MOTS-c: a promising mitochondrial-derived peptide for therapeutic exploitation [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1120533.

[20] BAHAR M R, TEKIN S, BEYTUR A, et al. Effects of intracerebroventricular MOTS-c infusion on thyroid hormones and uncoupling proteins [J]. Biol Futur, 2023, 74(1/2): 159-170.