

## · 临床研究 ·

# 炎症指标的动态变化在脓毒症进展及预后中的价值分析

姜燕 徐巍 章喜林 董朝晖

**[摘要]** 目的 研究白介素-6(IL-6)、IL-8联合降钙素原(PCT)在脓毒症进展及预后中的评估价值。方法 回顾性研究153例脓毒症患者,根据患者病情严重程度分为休克组58例和非休克组95例,比较两组患者入院第1天、入院第3天和入院第7天外周血中细胞炎症因子IL-6、IL-8、PCT和CRP的表达水平,并计算患者的急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分(APACHE Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(SOFA);根据入院28 d生存情况分为死亡组(36例)和存活组(117例),比较两组患者间IL-6、IL-8、CRP和PCT的水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析IL-6、IL-8和PCT联合对脓毒症进展及预后的评估价值,并分析影响脓毒症预后的危险因素。结果 入院第1天,休克组的IL-6、IL-8、CRP、PCT、APACHE Ⅱ评分和SOFA评分明显高于非休克组( $t$ 分别=9.56、3.18、13.52、11.12、2.31、2.97,  $P$ 均 $<0.05$ ),且入院第3天和第7天的CRP和PCT水平明显高于非休克组( $t$ 分别=3.25、3.47、2.78、3.13,  $P$ 均 $<0.05$ )。入院第1天,与存活组比较,死亡组的IL-6、IL-8和PCT水平明显升高( $t$ 分别=2.73、3.41、13.75,  $P$ 均 $<0.05$ )。IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症的AUC分别是0.73、0.67、0.63、0.80;IL-6、IL-8和PCT单独或联合检测对脓毒症预后的AUC分别是0.77、0.70、0.67、0.83,IL-6和三者联合检测对脓毒症预后价值明显高于PCT单独检测( $Z$ 分别=4.37、6.21,  $P$ 均 $<0.05$ )。脓毒症休克、入院第1天的高IL-6水平是脓毒症预后的危险因素( $OR$ 分别=2.30、1.74,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 IL-6、IL-8和PCT的动态变化可有效反映脓毒症患者的病情和预后,三者联合检测对脓毒症休克的诊断和预后具有较好的临床价值。

**[关键词]** 脓毒症; 休克; 炎症因子; 降钙素原; 诊断; 预后

**Value of dynamic changes of inflammatory factors in the progression and prognosis of sepsis** JIANG Yan, XU Wei, ZHANG Xilin, et al. Department of Emergency, The First People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China.

**[Abstract]** **Objective** To study the value of interleukin-6 (IL-6), IL-8 and procalcitonin (PCT) in the progression and prognosis of sepsis. **Methods** A total of 153 patients with sepsis were retrospectively analyzed and divided into septic shock group ( $n=58$ ) and non-shock group ( $n=95$ ) according to the degree of disease. The levels of IL-6, IL-8, PCT, CRP, and scores of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) were significantly calculated on first, third and seventh day of admission. According to whether died within 28 days, they were divided into death group ( $n=36$ ) and survival group ( $n=117$ ). The levels of IL-6, IL-8, CRP and PCT were measured. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of IL-6, IL-8 and PCT for the prognosis and progression of sepsis. The prognostic factors of sepsis were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results** On first day of admission, IL-6, IL-8, CRP and PCT levels, and scores

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.007.013

基金项目:浙江省自然科学基金探索一般项目(LY22H160026);湖州市科技局公益性应用研究项目(2021GZB03)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第一人民医院急诊科(姜燕),重症医学科(徐巍、董朝晖),中心实验室(章喜林)

通讯作者:董朝晖, Email: dongzh222@sohu.com

of APACHE II and SOFA in septic shock group were higher than those in non-shock group ( $t=9.56, 3.18, 13.52, 11.12, 2.31, 2.97, P<0.05$ ). In addition, CRP and PCT levels on third and seventh day in septic shock group were higher than those in non-shock group ( $t=3.25, 3.47, 2.78, 3.13, P<0.05$ ). Furthermore, the levels of IL-6, IL-8 and PCT in death group were higher than those in survival group on first day of admission ( $t=2.73, 3.41, 13.75, P<$

0.05).The AUC values of IL-6,IL-8,PCT and combined detection for diagnosing sepsis were 0.73,0.67,0.63 and 0.80, respectively.The AUC of IL-6,IL-8,PCT and combined detection for predicting prognosis of sepsis were 0.77,0.70,0.67 and 0.83, respectively.The values of IL-6 and combined diagnosis of IL-6,IL-8 and PCT were higher than that of PCT in predicting the prognosis of sepsis ( $Z=4.37,6.21, P<0.05$ ).Logistic analysis showed that septic shock and IL-6 level on admission were the risk factors for the prognosis of sepsis ( $OR=2.30,1.74, P<0.05$ ). **Conclusion** IL-6,IL-8,PCT and their combined detection have a useful clinical application value in the assessment of sepsis severity and a higher predictive value for the prognosis of sepsis,which may provide theoretical support for taking positive treatment of sepsis.

**[Key words]** sepsis; shock; inflammatory factors; procalcitonin; diagnosis; prognosis

脓毒症是一种宿主因感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)导致的全身性器官功能障碍疾病<sup>[1]</sup>,其中脓毒症休克是脓毒症的危重阶段,病死率更高<sup>[2]</sup>。既往研究表明,患者体内炎症指标不同时间差异较大,以降钙素原(procalcitonin,PCT)<sup>[3]</sup>、C反应蛋白(C reactive protein,CRP)<sup>[4]</sup>或细胞因子<sup>[5]</sup>的某一特定时间的水平作为脓毒症的诊断指标,往往特异性差、灵敏度低,无法满足临床诊断需求。故本次研究旨在探讨脓症患者炎症指标的动态变化在脓毒症进展及预后中的价值。现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2018年2月至2020年8月期间湖州市第一人民医院诊治的脓症患者153例,其中男性92例、女性61例;年龄34~90岁,平均(66.32±11.25)岁;根据美国重症医学会和欧洲重症医学会共同发布的诊断标准,患者序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA)≥2分,诊断为疑似脓毒症;患者伴有持续性低血压,需要血管加压药以维持平均动脉压≥65 mmHg且血清乳酸水平>2 mmol/L(>18 mg/dl),诊断为疑似脓毒症休克<sup>[6]</sup>,本次研究经医院伦理委员会审查通过,所有患者或家属都已签署知情同意书。并剔除:年龄<18岁;入住时间<24h;既往存在恶性肿瘤、免疫性疾病和严重的精神疾病患者。根据病情严重程度患者分为脓毒症休克组( $n=58$ )和非休克组( $n=95$ )。两组患者的一般资料比较见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料的比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	感染部位/例		
				肺部	腹部	其它
休克组	58	35/23	67.50±11.81	32	8	18
非休克组	95	57/38	65.97±10.53	60	13	22

1.2 观察指标 收集患者入院时的急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)和SOFA评分。在患者入院第1天、入院第3天和入院第7天采取静脉血2 ml,室温静置30 min,速度3 500 g离心5 min,收集上清,存在-80℃保存待用;CRP水平由日立7060型全自动生化分析仪经免疫比浊法测定;PCT水平由Mini Vidas全自动免疫荧光分析仪测定;IL-6和IL-8水平由流式细胞仪测定。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。组间计量资料比较采用t检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析炎症指标对脓毒症进展和预后的价值,多因素logistic回归分析患者预后因素。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组患者的APACHE Ⅱ和SOFA评分比较见表2

表2 两组患者的APACHE Ⅱ和SOFA评分比较/分

组别	n	APACHE Ⅱ评分	SOFA评分
休克组	58	20.07±1.60*	7.86±1.06*
非休克组	95	14.73±1.63	3.55±0.92

注:\*与非休克组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,两组患者入院第1天APACHE Ⅱ和SOFA评分比较,差异均有统计学意义( $t$ 分别=2.31、2.97, $P$ 均<0.05)。

2.2 两组患者的炎症指标动态变化比较见表3

由表3可见,入院第1天,休克组患者的IL-6、IL-8、CRP和PCT水平均明显高于非休克组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=9.56、3.18、13.52、11.12, $P$ 均<0.05),入院第3天和第7天,休克组患者的CRP和PCT水平均明显高于非休克组,差异均有统计学

意义( $t$ 分别=3.25、3.47、2.78、3.13,  $P$ 均 $<0.05$ )。

入院第1天,死亡组的IL-6、IL-8和PCT水平均明显高于存活组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=2.73、3.41、13.75,  $P$ 均 $<0.05$ ),但两组的CRP水平比

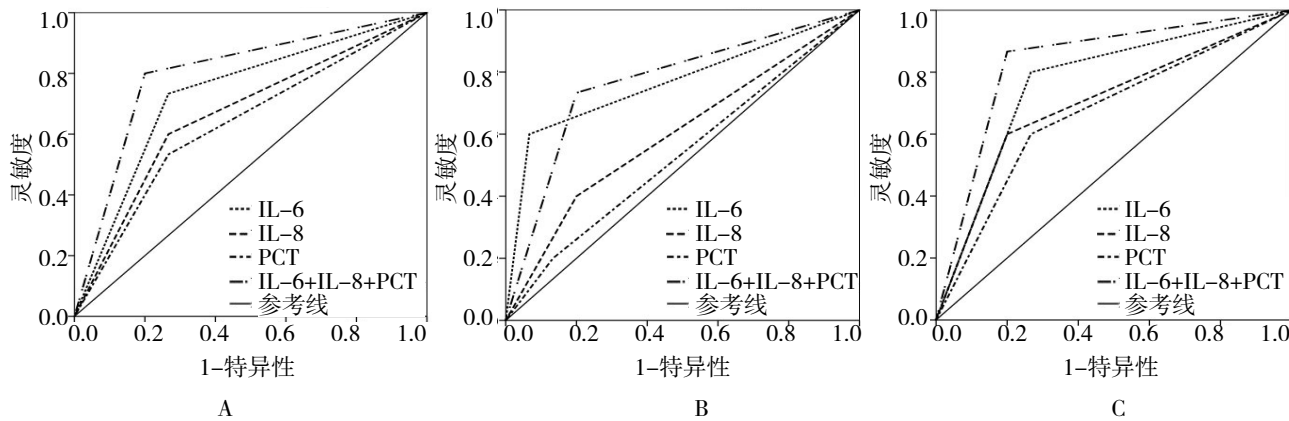
较,差异无统计学意义( $t=1.43, P>0.05$ ),且入院第3天和第7天的IL-6、IL-8、PCT和CRP水平比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=1.82、0.37、1.05、1.22、0.86、0.29、0.52、0.76,  $P$ 均 $>0.05$ )。

表3 两组患者的炎症指标动态变化比较

组别		IL-6/pg/ml	IL-8/pg/ml	PCT/ $\mu$ g/L	CRP/mg/L
休克组	第1天	607.50 $\pm$ 75.72*	149.50 $\pm$ 55.31*	17.31 $\pm$ 1.55*	89.74 $\pm$ 6.54*
	第3天	43.40 $\pm$ 14.09	39.86 $\pm$ 14.92	10.55 $\pm$ 0.23*	62.14 $\pm$ 1.22*
	第7天	30.33 $\pm$ 6.10	21.38 $\pm$ 11.77	6.97 $\pm$ 0.24*	31.65 $\pm$ 1.20*
非休克组	第1天	119.76 $\pm$ 38.00	20.52 $\pm$ 4.68	8.40 $\pm$ 0.60	34.37 $\pm$ 1.95
	第3天	18.92 $\pm$ 1.94	14.61 $\pm$ 4.84	5.13 $\pm$ 0.13	22.38 $\pm$ 1.29
	第7天	11.14 $\pm$ 1.40	7.22 $\pm$ 0.60	3.28 $\pm$ 0.17	10.93 $\pm$ 0.63
存活组	第1天	94.32 $\pm$ 21.01	31.76 $\pm$ 10.11	9.81 $\pm$ 0.84	57.82 $\pm$ 5.91
	第3天	25.14 $\pm$ 10.26	19.51 $\pm$ 7.28	6.37 $\pm$ 1.13	33.52 $\pm$ 3.70
	第7天	16.81 $\pm$ 3.66	12.38 $\pm$ 4.65	3.74 $\pm$ 0.62	18.71 $\pm$ 2.84
死亡组	第1天	455.40 $\pm$ 102.12 <sup>#</sup>	169.20 $\pm$ 21.13 <sup>#</sup>	21.30 $\pm$ 1.76 <sup>#</sup>	73.70 $\pm$ 8.52
	第3天	41.83 $\pm$ 12.55	26.03 $\pm$ 10.92	8.92 $\pm$ 0.94	49.85 $\pm$ 5.53
	第7天	26.20 $\pm$ 8.73	15.52 $\pm$ 7.03	6.28 $\pm$ 0.53	23.17 $\pm$ 3.10

注:\*,与非休克组同时点比较,  $P<0.05$ ;#:与存活组同时点比较,  $P<0.05$ 。

2.3 IL-6、IL-8联合PCT对脓毒症诊断和预后价值比较见图1



注:A:IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症的价值;B:IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症休克的价值;C:IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症预后的价值。

图1 IL-6、IL-8联合PCT对脓毒症诊断和预后价值比较

由图1A可见,入院第1天的IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症的AUC分别是0.73、0.67、0.63、0.80;由图1B可见,入院第1天的IL-6、IL-8和PCT单独或联合诊断脓毒症休克的AUC分别是0.77、0.60、0.53、0.77;由图1C可见,入院第1天的IL-6、IL-8和PCT单独或联合检测对脓毒症预后的AUC分别是0.77、0.70、0.67、0.83,IL-6和三者联合检测诊断价值显著高于PCT指标,差异均有统计学

意义( $Z$ 分别=4.37、6.21,  $P$ 均 $<0.05$ )。

2.4 脓症患者预后的单因素分析见表4

由表4可见,两组患者在入院第1天的IL-6、IL-8、PCT水平及脓毒症休克比例上比较,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.78、2.82、6.57,  $\chi^2=4.38, P$ 均 $<0.05$ ),但两组患者的年龄、性别、CRP水平比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.71、1.22,  $\chi^2=0.06, P$ 均 $>0.05$ )。

表4 脓毒症患者预后的单因素分析

组别	年龄/岁	性别 (男/女)	脓毒症 休克/例(%)	IL-6/pg/ml	IL-8/pg/ml	CRP/mg/L	PCT/ $\mu$ g/L
死亡组	67.92 $\pm$ 9.83	21/15	22(61.11)*	455.40 $\pm$ 102.12*	169.20 $\pm$ 21.13*	73.70 $\pm$ 8.52	21.30 $\pm$ 1.76*
存活组	65.44 $\pm$ 12.32	71/46	36(30.77)	94.32 $\pm$ 21.01	31.76 $\pm$ 10.11	57.82 $\pm$ 5.91	9.81 $\pm$ 0.84

注: \*:与存活组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.5 脓毒症患者预后的多因素 logistic 回归分析结果见表5

表5 脓毒症预后的多因素 logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	OR	P	95%CI
脓毒症休克	0.82	0.29	7.32	2.30	<0.05	1.21 ~ 4.18
入院第1天的IL-6水平	0.69	0.23	6.93	1.74	<0.05	1.14 ~ 2.74
入院第1天的IL-8水平	0.73	0.44	3.42	1.31	>0.05	0.97 ~ 2.08
入院第1天的PCT水平	1.21	0.59	3.22	1.20	>0.05	0.84 ~ 2.28

由表5可见,脓毒症休克和入院第1天的高IL-6水平是脓毒症预后的危险因素(OR分别=2.30、1.74,  $P$ 均<0.05)。

## 3 讨论

脓毒症是临床上常见的由细菌感染引起的全身机体产生炎症反应的疾病,其发病率和死亡率逐年升高,严重威胁人民健康。脓毒症的发病机制复杂,主要与脓症患者感染致病菌、溶血功能障碍、炎症级联反应和免疫功能受损等<sup>[7]</sup>有关。脓症患者一旦感染,其体内可产生大量炎症因子,如IL-6、IL-8、IL-10等。郑军等<sup>[8]</sup>研究表明中性粒细胞载脂蛋白、CRP和IL-6在老年肺源性脓症患者中呈高表达,且三者联合诊断脓毒症及评估预后的价值最优,可作为老年肺源性脓症患者诊断和预后评估的潜在标志物。有研究表明脓症患者体内细胞因子明显高于非脓症患者,且死亡组高于存活组,但随着入院治疗,患者炎症反应得到改善,细胞因子水平降低,通过构建不同免疫状态分型,有望成为判断脓症患者预后的敏感指标<sup>[9]</sup>。本次研究结果显示,脓毒症休克组患者外周血中IL-6和IL-8的水平明显高于非休克组,尤其是入院第1天,并随着入院治疗,呈下降趋势,且死亡组高于存活组( $P$ 均<0.05),结果表明细胞因子的动态变化可有效评估脓毒症病情和预后,为临床及早采取有效治疗措施具有重要意义。

PCT是一种由甲状腺分泌的糖蛋白,正常体内表达水平低。当机体受到细菌感染时,机内会产生大量的炎症因子,刺激机体产生大量的PCT,释

放进去血液<sup>[10]</sup>。CRP也是临床上一种常见的炎症指标,对机体发生感染性或创伤性损伤具有较好的敏感度,其水平随着炎症反应的严重程度而增加<sup>[11]</sup>。李欢等<sup>[12]</sup>研究指出生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)、PCT、CRP和IL-6在脓毒症组中的表达水平高于非脓毒症组和对照组,且死亡组的GDF15和PCT均高于存活组,并呈动态变化,表明GDF15和PCT对脓毒症病情及预后均有良好的临床参考价值,联合检测价值更高,其可能成为脓毒症的诊断和预后的生物标志物。本次研究结果显示,休克组入院第1天、入院第3天和入院第7天外周血PCT和CRP高于非休克组,死亡组高于生存组( $P$ 均<0.05),表明脓症患者入院时外周血PCT和CRP水平急剧上升,其水平与病情严重程度相关。结果证明脓症患者外周血PCT和CRP入院时最高,且其水平均可随脓毒症休克或死亡而明显升高。此外,ROC曲线分析发现,IL-6、IL-8和PCT联合对脓毒症的诊断和预后均有较好的临床价值。经logistic回归分析表明脓毒症休克和入院第1天高IL-6的水平是影响脓毒症预后的危险因素。因此,探讨炎症指标动态变化可有效预测脓毒症患者的病情和预后。

综上所述,IL-6、IL-8和PCT的动态变化可有效反映脓毒症患者的病情和预后,三者联合检测对脓毒症休克的诊断和预后具有较好的临床价值。但本次研究也存在不足,病例选择存在单中心样本,部分其它意义的指标如耐药性分析和病原菌分布未纳入此研究。

(下转第632页)

效提升。

检验医学住院医师规范化培训具有重要意义,当前教学过程中存在的一些不足之处亟待改进。希望新的仪器旁带教的教学模式和策略在未来能够发挥积极作用,在日常带教工作中提升学员临床基本技能的水平,突破临床检验医学的日常工作形式瓶颈,提高检验医学住院医师规范化培训临床实践能力考核的合格率,从而更好地服务健康中国。

参考文献

1 张钧,宋静娟,金红,等.浙江省医学检验住院医师规范化培训教学查房标准化探索和考核指标制定[J].全科医学临床与教育,2020,18(10): 865-867.

2 夏志俊,俞美英,孙艳,等.浙江省住院医师规范化培训临床实践能力结业考核体系的构建与实践[J].中国卫生事业管理,2020,37(12):900-902.

3 张钧,宋静娟,金红,等.浙江省医学检验科住院医师规范化培训的现状和模式探索[J].中国毕业后医学教育,2020,4(3):242-247.

4 Roger Kim, John Mellinger. Educational strategies to foster bedside teaching[J]. Surgery, 2020, 167(3):532-534.

5 Ramani S. Twelve tips to improve bedside teaching[J]. Medical Teacher, 2003, 25(2): 112-115.

6 叶璟. 5步微观技能法在规培生和实习生床旁带教中的应用[J]. 中国高等医学教育, 2020, 34(5): 98-100.

(收稿日期 2022-05-05)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第624页)

参考文献

1 Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: A prospective cohort study from the European childhood life-threatening infectious disease study (EUCLIDS)[J]. Crit Care, 2018, 22(1):143-155.

2 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.

3 慕婉晴,周燕南,胡延妍,等.降钙素原(PCT)在脓毒症临床诊断治疗中作用的研究进展[J].复旦学报(医学版), 2019, 46(1): 103-107.

4 李爱林,袁鼎山.脓毒症患者血清CRP、sTREM-1和PCT水平变化及其临床意义研究[J].东南大学学报(医学版), 2018, 37(4): 729-733.

5 黄晓文,陆建红,姚均,等.脓毒症患者中性粒细胞CD64、IL-6表达与病情及预后的相关性分析[J].浙江医学教育, 2021, 20(4): 46-48, 52.

6 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic

shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

7 李健,徐钰,席雯,等.APACHE II和SOFA评分对不同原因休克预后评估的临床意义[J].中国实验诊断学, 2019, 23(6): 959-962.

8 郑军,西任古丽·孜能,刘斌,等.中性粒细胞载脂蛋白、降钙素原和白细胞介素-6水平在老年肺源性脓毒症患者中的表达及临床意义[J].老年医学与保健, 2021, 27(4): 801-804.

9 董智旻,童朝阳,姚晨玲,等.脓毒症患者细胞因子动态变化和免疫状态分型[J].中华急诊医学杂志, 2017, 26(2): 149-154.

10 Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, et al. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis [J]. J Matern Fet al Neonatal Med, 2019, 32(1): 143-153.

11 刘亚楠,杨杰,李琢,等.正五聚蛋白3联合中性粒细胞与淋巴细胞比值评估脓毒症患者病情的严重程度及预后的价值研究[J].中华急诊医学杂志, 2019, 28(3): 370-374.

12 李欢,陈娟娟,胡元慧,等.生长分化因子15和降钙素原在脓毒症中的诊断与预后价值分析[J].中华检验医学杂志, 2021, 44(9): 827-834.

(收稿日期 2022-03-22)

(本文编辑 高金莲)