

# 脓毒症患者外周血细胞因子, PCT 和 NLR 表达水平 及与临床预后价值研究

李蕊, 杨柳, 周磊, 刘家云 (空军军医大学第一附属医院, 西安 710032)

**摘要:** 目的 探讨细胞因子、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 及中性粒细胞-淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 在脓毒症患者早期诊断及预后评价中的价值。方法 选取空军军医大学第一附属医院 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月收治的 98 例脓毒症患者作为研究对象, 其中脓毒症休克组 16 例和非休克组 82 例; 另根据患者 28 天的生存情况, 将其分为生存组 ( $n=82$ ) 和死亡组 ( $n=16$ ); 选取同期 95 例非脓毒症感染者作为对照组。采集患者入院 24h 内的外周静脉血, 检测白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ , 干扰素 (interferon, IFN)- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , PCT 和 NLR 的表达水平。应用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析各炎症指标对脓毒症患者诊断及不良预后的预测价值。结果 ①脓毒症组除 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  外, 其余炎症指标均高于非脓毒症感染组, 差异具有统计学意义 ( $Z=0.43 \sim 30.54$ , 均  $P<0.05$ )。其中 IL-8, NLR, PCT 和 IL-17 预测脓毒症的能力较强, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.78(95%CI: 0.71 ~ 0.84), 0.81(95%CI: 0.75 ~ 0.87), 0.83(95%CI: 0.78 ~ 0.88), 0.86(95%CI: 0.81 ~ 0.92), 联合检测四种指标 AUC 可达到 0.90 (95%CI: 0.85 ~ 0.93), 能有效提高诊断效能; ②脓毒症血培养阳性组和阴性组的细胞因子, PCT 和 NLR 表达水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 提示这些炎症指标不受血培养检测结果影响; ③脓毒症休克组 IL-6[122.10(10.77 ~ 10 000.00)ng/L] 表达水平明显高于非休克组 [25.56(1.02 ~ 9 096.74)ng/L], 差异具有统计学意义 ( $Z=74.55$ ,  $P=0.01$ ), AUC 为 0.73(95%CI 0.59 ~ 0.87); 死亡组 IL-10[10.69(1.12 ~ 1 338.00)ng/L], IL-2[12.52(0.86 ~ 280.42) ng/L] 和 IL-5[9.55(0.93 ~ 259.57)ng/L] 的表达水平均高于生存组 [2.55(0.34 ~ 695.13)ng/L, 4.46(0.13 ~ 625.43) ng/L, 2.75(0.01 ~ 117.88)ng/L], 差异具有统计学意义 ( $Z=3.64, 6.37, 4.74$ , 均  $P<0.05$ ), 三者预测脓毒症预后的 AUC 分别为 0.69(95%CI: 0.53 ~ 0.85), 0.71(95%CI: 0.56 ~ 0.85), 0.72(95%CI: 0.58 ~ 0.87)。结论 IL-8, NLR, PCT 和 IL-17 联合检测有助于脓毒症的早期鉴别诊断, IL-6 表达水平的升高可以有效预警脓毒症休克的发生, IL-10, IL-2 和 IL-5 的高表达则对脓毒症患者死亡具有较好的预测价值。

**关键词:** 脓毒症; 细胞因子; 降钙素原; 中性粒细胞-淋巴细胞比值

中图分类号: R631; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 01-067-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.012

## Serum Cytokines, PCT and NLR Expression Levels and Their Diagnostic Value in Patients with Sepsis

LI Rui, YANG Liu, ZHOU Lei, LIU Jiayun (the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of cytokines, procalcitonin (PCT) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in the early diagnosis and prognosis evaluation in the patients with sepsis. **Methods** 98 patients with sepsis admitted to the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from January 2020 to January 2023 were selected as research objects, including 82 patients in the sepsis non-shock group and 16 patients in the sepsis shock group. According to the death within 28 days, the patients was divided into survival group ( $n=82$ ) and death group ( $n=16$ ). Meantime, 95 cases of non-septic infection group were included as control. The expression of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , PCT, and NLR were detected within 24h after admission, and their relationship with sepsis was analyzed by ROC curve. **Results** ① The IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , NLR and PCT in patients with sepsis were significantly higher than those in healthy subjects ( $Z=0.43 \sim 30.54$ , all  $P<0.05$ ) except IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ . Further analysis of ROC showed that IL-8, NLR, PCT and IL-17 had strong predictive ability, with area under curve (AUC) of 0.78(95%CI: 0.71 ~ 0.84), 0.81(95%CI:

作者简介: 李蕊 (1988-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 临床分子生物学, E-mail: lirui10305566@126.com。

通讯作者: 刘家云, 男, 主任医师/教授, 研究方向: 病原分子生物学, E-mail: jiayun@fmmu.edu.cn。

0.75 ~ 0.87), 0.83(95%CI: 0.78 ~ 0.88), 0.86(95%CI: 0.81 ~ 0.92), respectively. Combined detection of the four indicators can effectively improve the diagnostic efficiency of sepsis, with the AUC of 0.90(95%CI: 0.85 ~ 0.93). ② There were no significant differences in cytokines, PCT and NLR concentration between positive and negative blood culture groups ( $P>0.05$ ), suggesting that these indexes were not affected by blood culture detection results. ③ Among the patients in the shock group, IL-6 [122.10(10.77 ~ 10 000.00)ng/L] was significantly higher than that in non-shock group[25.56(1.02 ~ 9 096.74)ng/L], the difference was statistically significant ( $Z=74.55, P=0.01$ ), with the AUC of 0.73 (95%CI: 0.59 ~ 0.87). The levels of IL-10[10.69(1.12 ~ 1 338.00)ng/L], IL-2[12.52(0.86 ~ 280.42)ng/L] and IL-5[9.55(0.93 ~ 259.57)ng/L] in sepsis death group were higher than those [2.55(0.34 ~ 695.13)ng/L, 4.46(0.13 ~ 625.43)ng/L, 2.75 (0.01 ~ 117.88)ng/L] in survival group, the differences were statistically significant ( $Z=3.64, 6.37, 4.74$ , all  $P<0.05$ ), and the AUC were 0.69 (95%CI: 0.53 ~ 0.85), 0.71(95%CI: 0.56 ~ 0.85) and 0.72(95%CI: 0.58 ~ 0.87), respectively. **Conclusion** The combined detection of IL-8, NLR, PCT and IL-17 is helpful for the early diagnosis of sepsis. The increase of IL-6 level can effectively predict the occurrence of septic shock, and the high expression of IL-10, IL-2 and IL-5 has a good predictive value for the death of sepsis patients.

**Keywords:** sepsis; cytokine; procalcitonin (PCT); neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)

脓毒症 (sepsis) 作为临床常见的危重症, 发病过程复杂多样, 涉及多种病理生理改变, 包括免疫炎症失调、代谢紊乱、循环衰竭等。2016年《美国医学会杂志》发表了《脓毒症与感染性休克定义的国际共识(第三版)》, 将脓毒症的定义从“感染基础上的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)”调整为“机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍”<sup>[1]</sup>。同时随着“细胞因子风暴”概念的提出, 人们越来越意识到机体的促炎/抑炎反应失衡在脓毒症的发生发展中扮演着重要的角色。早期、准确、快速识别患者免疫状态对改善患者预后具有重要意义, 临床已有多种生物标志物用于协助脓毒症的诊断, 其中包括中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、降钙素原(procalcitonin, PCT)和白细胞介素(interleukin, IL)-6等, 然而目前还没有特异性的炎性标志物用来反映机体炎性失调状态和预后预警。因此, 本研究通过检测脓症患者急性期的IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ , 干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , PCT和NLR的水平, 探讨其在脓毒症早期诊断及预后中的作用, 以期为临床诊疗提供帮助。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究收集2020年1月~2023年1月空军军医大学第一附属医院收治的98例年龄 $\geq 18$ 岁脓症患者作为研究对象, 依照《脓毒症与感染性休克定义的国际共识(第三版)》<sup>[1]</sup>标准纳入病例, 其中男性52例, 女性46例, 平均年龄 $48.33 \pm 8.17$ 岁。脓症患者均根据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[2]</sup>接受治疗, 根据脓症患者是否发生休克分为休克组( $n=16$ )和非休克组( $n=82$ )。以患者入院当天为研究起始点, 根

据患者28天的生存情况, 将其分为生存组( $n=82$ )和死亡组( $n=16$ )。另选取同期95例非脓毒症感染者作为对照, 对照组患者均有感染但未达到脓毒症诊断标准, 其中男性48例, 女性47例, 平均年龄 $41.57 \pm 5.28$ 岁。两组患者年龄和性别比较差异均无统计学意义( $t=1.89, \chi^2=0.12$ , 均 $P>0.05$ ), 具有可比性。排除标准: ①恶性肿瘤者; ②免疫系统疾病者; ③血液系统疾病者; ④近期使用刺激或抑制炎症介质释放药物者; ⑤外伤或术后者。本研究获医院伦理委员会批准及患者知情同意。

1.2 仪器与试剂 流式细胞仪(美国碧迪公司, 型号: BD CantoII), 血液分析仪(日本希森美康公司, 型号: SYSMEX XN-3000), 荧光免疫分析仪(瑞士罗氏公司, 型号: Cobas E 601), 12项细胞因子检测试剂盒(青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司, 货号: R7011002)。

1.3 方法 采集脓毒症组和对照组患者入院24h内静脉血6ml, 分装为3管。2管注入EDTA抗凝试管, 其中一管3 000 r/min离心10min, 分离出上层血浆, 利用流式细胞术对IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的浓度进行多参数检测和分析; 另一管不离心, 全自动血液分析仪检测中性粒细胞和淋巴细胞数量, 计算NLR(NLR=中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值); 第3管采用ELISA荧光免疫分析仪对PCT水平进行测定。所有操作均严格按照仪器和配套试剂盒说明书由专业人员进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS软件22.0版进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; 不符合正态分布的计量资料以中位数(范围)表示。比较细胞因子的血浆浓度, 使用Mann-Whitney  $U$ 检验。诊断能力通过受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线获得, 曲线下面积(area under curve, AUC) $>0.5$ 且95%CI

均大于0.5为有预测意义,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组与非脓毒症感染组的炎性指标比较及预测效能分析 见表1。脓症患者细胞因子检测除IL-1 $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 外,其余细胞因子水平均高于非脓毒症感染患者,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。ROC曲线进一步分析发现IL-2, IL4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ 的AUC分别是0.71(95%CI: 0.63 ~ 0.78), 0.73(95%CI: 0.65 ~ 0.80), 0.74(95%CI: 0.65 ~ 0.80), 0.78(95%CI: 0.71 ~ 0.84), 0.63(95%CI: 0.56 ~ 0.72), 0.68(95%CI: 0.61 ~

0.76), 0.86(95%CI: 0.81 ~ 0.92), 0.67(95%CI: 0.60 ~ 0.75)和0.67(95%CI: 0.60 ~ 0.76),显示这些细胞因子分别具有预测感染的能力。目前临床常用的炎性指标白细胞计数(white blood count, WBC), NLR, IL-6和PCT在脓毒症组和非脓毒症感染组之间差异也具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), AUC分别为0.70(95%CI: 0.63 ~ 0.77), 0.81(95%CI: 0.75 ~ 0.87), 0.75(95%CI: 0.68 ~ 0.82)和0.83(95%CI: 0.78 ~ 0.88),所有炎性检测指标中IL-17, PCT, NLR和IL-8具有相对较高的预测价值, 4者联合检测可以有效提高脓毒症的诊断效能,见表2。

表1 脓毒症组与非脓毒症感染组的炎性指标比较 [M(范围)]

项目	非脓毒症感染组 (n=95)	脓毒症组 (n=98)	Z	P
IL-1 $\beta$ (ng/L)	2.04(0.03 ~ 81.58)	2.22(0.01 ~ 153.28)	0.00	0.990
IL-2(ng/L)	0.82(0.04 ~ 125.81)	5.55(0.13 ~ 625.43)	3.62	<0.001
IL-4(ng/L)	0.48(0.16 ~ 7.38)	1.66(0.16 ~ 88.93)	0.72	<0.001
IL-5(ng/L)	1.00(0.08 ~ 18.84)	2.98(0.01 ~ 47.95)	1.82	<0.001
IL-8(ng/L)	1.93(0.01 ~ 92.91)	32.83(0.01 ~ 5 184.00)	30.54	<0.001
IL-10(ng/L)	1.32(0.39 ~ 603.15)	2.80(0.34 ~ 1 338.00)	0.96	0.002
IL-12p70(ng/L)	0.89(0.20 ~ 8.13)	1.45(0.01 ~ 30.20)	0.43	<0.001
IL-17(ng/L)	0.41(0.01 ~ 46.45)	7.81(0.01 ~ 399.84)	7.82	<0.001
TNF- $\alpha$ (ng/L)	0.96(0.28 ~ 30.12)	2.60(0.03 ~ 79.26)	0.93	<0.001
IFN- $\gamma$ (ng/L)	4.20(0.99 ~ 6 907.16)	5.45(0.20 ~ 2 427.00)	0.92	0.052
IFN- $\alpha$ (ng/L)	0.95(0.02 ~ 55.84)	2.59(0.26 ~ 480.85)	1.24	<0.001
IL-6(ng/L)	6.06(0.27 ~ 299.25)	30.81(1.90 ~ 10 000.00)	19.20	<0.001
WBC(10 <sup>9</sup> /L)	6.62(2.26 ~ 26.19)	10.05(1.11 ~ 43.36)	2.98	<0.001
NLR	2.17(0.33 ~ 26.60)	8.06(0.00 ~ 60.07)	4.84	<0.001
PCT(ng/ml)	0.16(0.02 ~ 54.00)	2.46(0.91 ~ 100.00)	2.13	<0.001

表2 IL-17, PCT, NLR, IL-8及4者联合检测诊断效能分析

项目	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	Cut-off值	约登指数
IL-17(ng/L)	72	86	0.86(0.81 ~ 0.92)	3.46	0.57
PCT(ng/ml)	66	88	0.83(0.78 ~ 0.88)	1.42	0.54
NLR	84	71	0.81(0.75 ~ 0.87)	3.27	0.55
IL-8(ng/L)	70	86	0.78(0.71 ~ 0.84)	8.99	0.55
联合检测	86	83	0.90(0.85 ~ 0.93)	-	0.69

2.2 脓毒症血培养阳性组与阴性组炎性指标比较 见表3。在98例脓症患者中,血培养阳性患者30例,阴性患者68例,阳性率约为30.61%。两组间炎性指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示这些炎性指标检测不受血培养检测结果影响。

2.3 脓毒症休克组与非休克组炎性指标比较及预测效能分析 见表4。与非休克组比较,脓毒症休克

组IL-6水平明显升高,差异有统计学意义( $P=0.01$ )。ROC分析显示其敏感度和特异度分别为75%和63%, AUC为0.73(95%CI: 0.59 ~ 0.87)。

2.4 脓毒症死亡组与生存组患者炎性指标比较及预测效能分析 见表5。本研究纳入脓症患者98例,其中死亡患者16例,死亡率16.33%,比较两组的炎性指标发现死亡组IL-5, IL-2和IL-10的水平高

于生存组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。三者联合检测可以有效提高脓毒症不良预后的预测效能,见表6。

表3 脓毒症血培养阳性组与阴性组的炎性指标比较 [M(范围)]

项目	阴性组 (n=68)	阳性组 (n=30)	Z	P
IL-1 $\beta$ (ng/L)	2.23(0.01 ~ 153.28)	3.41(0.01 ~ 88.84)	1.03	0.20
IL-2(ng/L)	5.84(0.13 ~ 625.43)	3.13(0.13 ~ 159.14)	-1.82	0.64
IL-4(ng/L)	1.60(0.64 ~ 88.93)	1.71(0.16 ~ 4.07)	0.38	0.13
IL-5(ng/L)	2.98(0.01 ~ 47.94)	3.10(0.18 ~ 20.51)	0.02	0.35
IL-8(ng/L)	43.40(0.01 ~ 5 184.00)	108.10(0.11 ~ 2 976.00)	23.22	0.24
IL-10(ng/L)	2.87(0.34 ~ 695.13)	2.87(0.43 ~ 1 338.00)	0.00	0.27
IL-12p70(ng/L)	1.29(0.01 ~ 30.20)	1.50(0.55 ~ 9.64)	0.09	0.67
IL-17(ng/L)	6.02(0.01 ~ 244.85)	14.82(0.08 ~ 399.84)	5.46	0.23
TNF- $\alpha$ (ng/L)	1.78(0.03 ~ 79.26)	2.64(0.42 ~ 6.85)	0.83	0.61
IFN- $\gamma$ (ng/L)	5.07(0.20 ~ 2427.00)	10.16(0.52 ~ 2001.92)	1.13	0.98
IFN- $\alpha$ (ng/L)	2.40(0.26 ~ 480.85)	3.13(0.45 ~ 26.63)	0.38	0.55
IL-6(ng/L)	26.07(1.90 ~ 9 096.74)	99.43(3.71 ~ 10 000.00)	0.34	0.98
WBC( $\times 10^9/L$ )	9.96(0.41 ~ 36.53)	11.14(3.23 ~ 43.36)	0.23	0.90
NLR	7.12(0 ~ 49.57)	10.25(1.31 ~ 27.45)	1.74	0.29
PCT(ng/ml)	2.33(0.08 ~ 100)	4.25(0.40 ~ 100)	1.37	0.08

表4 脓毒症休克组与非休克组的炎性指标比较 [M(范围)]

项目	非休克组 (n=82)	休克组 (n=16)	Z	P
IL-1 $\beta$ (ng/L)	2.23(0.01 ~ 153.28)	5.15(0.06 ~ 48.80)	1.07	0.40
IL-2(ng/L)	5.80(0.13 ~ 625.43)	2.48(0.51 ~ 120.49)	-1.68	0.20
IL-4(ng/L)	1.82(0.16 ~ 88.93)	1.45(0.81 ~ 4.07)	-0.22	0.37
IL-5(ng/L)	3.27(0.01 ~ 259.57)	3.67(1.02 ~ 15.33)	0.27	0.75
IL-8(ng/L)	33.04(0.01 ~ 5 184.00)	92.55(1.19 ~ 2 976.00)	27.93	0.12
IL-10(ng/L)	2.70(0.34 ~ 695.13)	12.6(0.79 ~ 1 338.00)	8.03	0.08
IL-12p70(ng/L)	1.49(0.01 ~ 30.20)	1.54(1.03 ~ 4.94)	0.17	0.43
IL-17(ng/L)	10.16(0.01 ~ 399.84)	5.42(0.57 ~ 190.82)	-1.61	0.50
TNF- $\alpha$ (ng/L)	2.64(0.03 ~ 79.26)	1.71(0.70 ~ 6.85)	-0.07	0.91
IFN- $\gamma$ (ng/L)	5.72(0.20 ~ 2 427.00)	8.11(0.52 ~ 2 001.92)	0.86	0.70
IFN- $\alpha$ (ng/L)	2.77(0.26 ~ 480.85)	2.93(0.52 ~ 11.39)	0.00	0.99
IL-6(ng/L)	25.56(1.02 ~ 9 096.74)	122.1(10.77 ~ 10 000.00)	74.55	0.01
WBC( $\times 10^9/L$ )	9.74(1.11 ~ 43.36)	10.65(2.98 ~ 17.60)	0.60	0.74
NLR	7.88(0.00 ~ 60.07)	10.25(1.66 ~ 178.25)	2.53	0.26
PCT(ng/ml)	2.43(0.52 ~ 100.00)	3.92(0.91 ~ 100.00)	1.79	0.05

### 3 讨论

脓毒症是一种免疫反应失调的危重症,严重影响全球人类生命健康。美国PIRO[易感性

(predisposition), 损伤(insult)、反应(response)、器官功能障碍(organ)]概念提倡使用更容易测量的生物学指标作为评估脓毒症患者病情严重程度

及预测死亡的附加手段<sup>[3]</sup>。脓毒症时内毒素进入血液循环，刺激血管内皮系统，释放一氧化氮(nitric oxide, NO), TNF, IL等多种炎性细胞因子。据报

道，脓毒症患者在不同阶段机体免疫系统可处于抑制、激活、紊乱等不同的状态<sup>[4]</sup>，炎症早期检测细胞因子对于脓毒症有很高的临床价值<sup>[5]</sup>。

表5 脓毒症生存组与死亡组的炎性指标比较 [M(范围)]

项目	生存组 (n=82)	死亡组 (n=16)	Z	P
IL-1β (ng/L)	2.23(0.01 ~ 153.28)	4.1(0.2 ~ 48.8)	1.00	0.37
IL-2(ng/L)	4.46(0.13 ~ 625.43)	12.52(0.86 ~ 280.42)	6.37	0.02
IL-4(ng/L)	1.81(0.16 ~ 88.93)	1.88(0.94 ~ 4.07)	0.03	0.81
IL-5(ng/L)	2.75(0.01 ~ 117.88)	9.55(0.93 ~ 259.57)	4.74	0.01
IL-8(ng/L)	30.047(0.01 ~ 5 184.00)	45.34(0.54 ~ 2 976.00)	21.67	0.18
IL-10(ng/L)	2.55(0.34 ~ 695.13)	10.69(1.12 ~ 1 338.00)	3.64	0.02
IL-12p70(ng/L)	1.5(0.01 ~ 30.20)	1.5(0.58 ~ 5.42)	0.11	0.70
IL-17(ng/L)	9.80 (0.01 ~ 399.84)	8.01(1.78 ~ 190.82)	-0.79	0.76
TNF-α (ng/L)	2.64 (0.03 ~ 79.26)	2.14 (0.90 ~ 6.85)	0.00	0.99
IFN-γ (ng/L)	6.01 (0.20 ~ 2 427.00)	5.71 (1.48 ~ 2 002.00)	-1.28	0.45
IFN-α (ng/L)	3.13 (0.26 ~ 480.85)	1.73(0.52 ~ 5.92)	-1.06	0.07
IL-6(ng/L)	27.92(1.02 ~ 9 096.74)	136.3(3.28 ~ 10 000.00)	21.78	0.12
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	10.21(1.11 ~ 36.53)	8.91(2.98 ~ 43.36)	-0.49	0.68
NLR	7.887(0.56 ~ 60.07)	7.443(0 ~ 21.89)	-0.72	0.67
PCT(ng/ml)	2.46 (0.052 ~ 100)	2.45(0.067 ~ 100)	-0.16	0.84

表6 IL-5, IL-2, IL-10 及三者联合检测对不良预后预测效能分析

项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC(95%CI)	Cut off	约登指数
IL-5(ng/L)	50	88	0.72(0.58 ~ 0.87)	10.48	0.38
IL-2(ng/L)	79	56	0.71(0.56 ~ 0.85)	5.45	0.34
IL-10(ng/L)	78	58	0.69(0.53 ~ 0.85)	3.25	0.37
联合检测	91	57	0.73(0.57 ~ 0.89)	-	0.51

病原体侵入人体引起机体特异性免疫过程，分化决定簇抗原4阳性(cluster of differentiation 4, CD4<sup>+</sup>)T淋巴细胞在其中扮演重要角色，CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞主要分为辅助T细胞(helper T cell, Th)1, Th2两个亚群。Th1细胞也称为炎症性T细胞，主要分泌IL-2, IFN-γ和TNF-α，介导与细胞毒和局部炎症相关的免疫应答；Th2则以分泌IL-6和IL-10为主，主要参与体液免疫<sup>[6]</sup>。本研究中脓毒症组与非脓毒症感染组比，多种炎性指标的升高表明脓毒症患者体内有高水平炎症因子活化现象，存在明显的免疫状态紊乱。IL-6是一种多效细胞因子，同时具有抗炎和促炎的双向作用，是炎症介质网络中的关键因子。有研究<sup>[7]</sup>证实脓毒症患者IL-6水平明显高于非感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)患者，可用于两者的鉴别。本研究结果显示，IL-6对脓毒症诊断有一定的意义，但诊断价值

不如IL-17, PCT, NLR和IL-8。IL-17作为Th17细胞的特征性细胞因子，具有很强的招募中性粒细胞的作用，可诱导产生炎症因子和趋化因子，如IL-6, IL-8。IL-6本身又是IL-17细胞的分化因子，在此过程形成正反馈。在某些感染的急性期，Th17细胞的免疫反应可能对机体具有保护作用，若病原体不能被及时完全清除，那么IL-17使感染进入慢性阶段可能性增大<sup>[8]</sup>。IL-8除由Th2细胞产生外，最主要来源于单核-巨噬细胞，作为T淋巴细胞和中性粒细胞的强效趋化因子，可以促进T细胞的增殖和浸润，也可以作用于中性粒细胞，引起气道内中性粒细胞的聚集、活化，促进炎症反应进程<sup>[9]</sup>。有研究表明在炎症发展过程中，IL-8的上调提示疾病恶化和更高的死亡倾向<sup>[10-11]</sup>。本次研究未发现IL-1β和IFN-γ在脓毒症组和非脓毒症感染组之间差异有统计学意义，可能是由于不同研究采用的脓毒症诊断标准不一以及病原体感染在体内的免疫过程不同所导致。

尽管血培养是血流感染诊断的金标准，但其检测结果受多种因素影响<sup>[12]</sup>。本研究发现脓毒症患者细胞因子，PCT和NLR的水平与血培养检测结果无明显相关性，可以作为脓毒症的独立危险预警指标。有研究证实IL-6和IL-10可用于脓毒症不同病原菌感染的早期鉴别<sup>[13]</sup>，有助于指导临床血培养结

果未出或者血培养阴性患者的抗生素选择。

脓毒症期间的免疫反应经过两个不同的阶段,由最初的高炎症反应转向由于淋巴细胞损伤引发的严重免疫抑制<sup>[14]</sup>。脓毒症进展时 CD4<sup>+</sup>T 细胞会发生 Th2 方向的漂移,这预示着疾病的恶化。本研究发现 IL-2, IL-5 和 IL-10 对于脓症患者预后具有提示作用。IL-4 和 IL-10 是机体关键的抗炎性细胞因子,有临床试验显示 IL-4 与脓毒症的预后无明显的相关性,限制了 IL-4 的临床应用。IL-10 是由 Th2 细胞产生的强效抗炎细胞因子,可从源头上抑制 TNF- $\alpha$ , IL-6 等促炎因子的释放,从而阻止脓毒症病情持续恶化和远处脏器损伤,但如果体内抗炎症递质过量释放,导致机体抗炎反应增强,引起炎症/抗炎症递质失衡,可导致患者免疫功能紊乱。有研究表明持续高表达的 IL-10 使脓症患者处于免疫抑制状态<sup>[15]</sup>,与脓症患者器官功能障碍密切相关<sup>[16]</sup>,提示 IL-10 可能是其预后不佳的因素之一。IL-5 是调控嗜酸性粒细胞生物学功能的关键性细胞因子<sup>[17]</sup>,与脓毒症的相关性研究并不多,有研究提示其可能是临床预防脓毒症相关心脏损伤的潜在靶点<sup>[18]</sup>。朱德胜等<sup>[19]</sup>人的研究表明脓毒症患儿体内存在显著高水平的 IL-2,并且与治疗时间以及心功能的损伤程度关系密切。综上推测 IL-2 和 IL-5 可能参与了心脏衰竭的过程,进而导致患者的不良预后。值得一提的是本研究结果并未发现 IL-6 与患者不良预后有明显的相关性,但是却发现其与脓毒症休克的发生有关。王小军等<sup>[20]</sup>人的研究结果指出相较于脓毒症非休克组,休克组的 IL-6 水平明显升高,但 IL-6 水平与序贯器官衰竭(SOFA)评分之间没有相关性,与本文研究结果一致,推测不同的细胞因子在脓毒症的不同阶段发挥着不同的作用,具体的机制值得后续深入研究。

降钙素原(PCT)是脓毒症诊断的重要指标之一<sup>[21]</sup>,当发生细菌感染时机体内毒素和炎症因子可抑制 PCT 的降解,致使其水平增高。脓毒症过程中,中性粒细胞和淋巴细胞对于感染的反应迅速,中性粒细胞显著增加,而各种抗炎细胞因子可诱导免疫抑制,进而导致大量淋巴细胞凋亡,NLR 综合反应了这两种炎症细胞的状态,是反映机体全身性的炎症及免疫状态的有效指标<sup>[22-23]</sup>。

鉴于 PCT 在非感染情况下(如严重创伤、某些自身免疫性疾病)其水平也会升高,而 NLR 作为一个新型炎症指标,目前尚缺乏公认的 NLR 最佳阈值,所以在脓症患者病情比较复杂时,可考虑细胞因子作为协助诊断的标志物。本次研究中也存在一定的局限性,首先,该研究是单中心研究,选择偏倚的影响无法排除;其次,仅记录了患者入院

24h 内的指标浓度,动态检测指标的变化可能更有意义;最后,本研究仅根据 28 天生存情况划分生存组及死亡组,未对患者进行动态随访,无法获得具体生存期限,需要在后续研究中进一步补充纳入时间变量的回归分析结果。

#### 参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染·炎症·修复, 2019, 20(1): 3-22.  
Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Shock and Sepsis Society of the Chinese Research Hospital Association. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China(2018)[J]. Infection·Inflammation·Repair, 2019, 20(1): 3-22.
- [3] 余莉,郭勇,车頔,等. 脓毒症患儿血 RDW 水平与 PCIS 评分及血乳酸的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 86-90.  
YU Li, GUO Yong, CHE Di, et al. Correlation between RDW, PCIS and serum lactic acid in children with sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 86-90.
- [4] SU Fei, XU Lihua, XUE Yin, et al. Th1-biased immunoadjuvant effect of the recombinant B subunit of an *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin on an inactivated porcine reproductive and respiratory syndrome virus antigen via intranasal immunization in mice[J]. Journal of Veterinary Medical Science, 2019, 81(10): 1475-1484.
- [5] 张慧秋,刘丽,刘玲,等. 外周血 Th1/Th2, Treg/Th17 细胞因子对重症脓毒症病人近期预后的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1180-1184.  
ZHANG Huiqiu, LIU Li, LIU Ling, et al. Predictive value of peripheral blood Th1/Th2 and Treg/Th17 cytokines on the short-term prognosis of patients with severe sepsis[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2022, 47(9): 1180-1184.
- [6] 陈尚昆,卓越,薛婷,等. Th1/Th2 细胞因子检测在鉴别脓毒症不同病原菌感染中的临床价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(3): 293-296.  
CHEN Shangkun, ZHUO Yue, XUE Ting, et al. The clinical value of Th1/Th2 cytokine detection in the identification of sepsis with different pathogens[J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2021, 16(3): 293-296.
- [7] SONG J, PARK D W, MOON S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions[J]. BMC infectious diseases, 2019, 19(1): 968.
- [8] MILLS K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology[J]. Nature Reviews Immunology, 2023, 23(1): 38-54. (下转第 89 页)

- [20] TANAKA H, KAWAGUCHI M, SHODA S, et al. Nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin in cancer stem cell radioresistance and stemness in human colon cancer[J]. *Anticancer Research*, 2019, 39(12): 6575-6583.
- [21] YOU B, MERCIER F, ASSENAT E, et al. The oncogenic and druggable hPG80 (Progastrin) is overexpressed in multiple cancers and detected in the blood of patients [J]. *EBio Medicine*, 2020, 51: 102574.
- [22] 李长贤, 张慧, 吴晓峰, 等. 不同中国肝癌分期肝癌根治性切除术后的临床效果及预后因素分析 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(2): 134-143.
- LI Changxian, ZHANG Hui, WU Xiaofeng, et al. Clinical efficacy and prognostic factors analysis following curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with different China liver cancer staging [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2021, 59(2): 134-143.
- 收稿日期: 2023-06-24  
修回日期: 2023-08-18
- 
- (上接第72页)
- [9] 刘爽, 马文成, 张贤英, 等. 过敏性鼻炎患者血清 IL-8, IL-22 及 TNF- $\alpha$  水平的变化及其与病情严重程度关系的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(9): 1716-1719, 1777.
- LIU Shuang, MA Wencheng, ZHANG Xianying, et al. Changes in serum IL-8, IL-22 and TNF- $\alpha$  levels in patients with allergic rhinitis and their relationship with severity of the disease[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2020, 20(9): 1716-1719, 1777.
- [10] ZHAO Shiqiao, GONG Junzuo, YIN Songlin, et al. The association between interleukin 8 gene 251 A/T polymorphism and sepsis: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(15): e25483.
- [11] SILJAN W W, HOLTER J C, NYMO S H, et al. Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2018, 48(1): e12865.
- [12] 陈晗璐, 吴盛海. 血培养阴性血流感染影响因素及实验室检测研究进展 [J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 688-694.
- CHEN Hanlu, WU Shenghai. Influence factors of blood culture negative results and progress of pathogen detection in bloodstream infection[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(7): 688-694.
- [13] 骆付丽, 华维, 钱民, 等. T 淋巴细胞亚群及 Th1/Th2 细胞因子谱早期鉴别细菌尿源性脓毒症 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(4): 502-506.
- LUO Fu-li, HUA Wei, QIAN Min, et al. T lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokine profile in the early identification of bacteria in urinary sepsis[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(4): 502-506.
- [14] DOGANYIGIT Z, EROGLU E, AKYUZ E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: from bench to bedside[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2022, 41: 9603271221078871.
- [15] POTJO M, THERON AJ, COCKERAN R, et al. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist distinguish between patients with sepsis and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. *Cytokine*, 2019, 120: 227-233.
- [16] ZENG Gongbo, CHEN Dong, ZHOU Renxi, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(7): e24505.
- [17] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Allergology International*, 2020, 69(2): 178-186.
- [18] LIANG Wanqian, LI Jianhua, BAI Caiyan, et al. Interleukin-5 deletion promotes sepsis-induced M1 macrophage differentiation, deteriorates cardiac dysfunction, and exacerbates cardiac injury via the NF- $\kappa$ B p65 pathway in mice[J]. *BioFactors(Oxford, England)*, 2020, 46(6): 1006-1017.
- [19] 朱德胜, 罗兰, 曾方玲. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 2 水平在脓毒症患儿心肌早期损伤中的预测作用 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(3): 262-264.
- ZHU Desheng, LUO Lan, ZENG Fangling. Predictive value of IL-2 and TNF- $\alpha$  levels in early myocardial injury in children with sepsis[J]. *Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2017, 9(3): 262-264.
- [20] 王小军, 王海晶. 可溶性 CD14 亚型、白介素 -6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 36-39.
- WANG Xiaojun, WANG Haijing. The evaluation value of soluble CD14 subtype, interleukin-6 and C-reactive protein on prognosis of septic shock[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2021, 27(1): 36-39.
- [21] 张晨, 孙虹佳. 新型感染标志物在脓毒症早期诊断中的应用及研究进展 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 156-160.
- ZHANG Chen, SUN Hongjia. Latest research progress of early serum inflammatory and oxidative stress mediator of sepsis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 156-160.
- [22] ZENG Lanlan, WANG Shuhui, LIN Minchun, et al. Evaluation of time to positivity for blood culture combined with immature granulocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and CRP in identifying bloodstream coagulase-negative *Staphylococci* infection in pediatric patients[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34(11): e23473.
- [23] 张玮, 华璐, 郇慧宇, 等. 重症肺炎合并脓毒症患者的预后影响因素分析及预测模型构建 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(5): 352-359.
- ZHANG Wei, HUA Lu, TAI Huiyu, et al. Construction of a prediction model for prognosis of severe pneumonia patients combined with sepsis[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2022, 15(5): 352-359.
- 收稿日期: 2023-05-30  
修回日期: 2023-10-08