

降钙素原和白细胞介素-6与抗凝血酶Ⅲ联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后的预测价值

曹昭¹ 吴明燕¹ 李悦¹ 丁瑞琪¹ 张静¹ 刘玲玲² 任宏生¹

¹ 山东第一医科大学附属省立医院东院重症医学科, 济南 250021; ² 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021

通信作者: 任宏生, Email: hongsheng-ren@163.com

【摘要】 目的 探讨降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)与脓毒症患者病情严重程度的相关性,以及上述指标单独或联合检测对脓毒症患者预后的预测价值。方法 采用回顾性队列研究方法,选择2021年4月至2022年9月山东第一医科大学附属省立医院东院重症医学科收治的85例脓毒症患者。收集患者的一般资料、入科24h内序贯器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)、入科时炎症指标[PCT、IL-6、血清淀粉样蛋白A(SAA)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)]和凝血指标(D-二聚体、ATⅢ)水平,以及28d预后。比较不同28d预后及不同严重程度脓毒症患者上述指标的差异;采用Spearman等级相关法分析脓毒症患者PCT、IL-6及ATⅢ与病情严重程度的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价PCT、IL-6及ATⅢ3个指标单独或联合检测对脓毒症患者28d死亡的预测价值。结果 85例患者均纳入最终分析,28d存活67例,死亡18例,28d病死率为21.2%。两组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义;死亡组患者病情较存活组更重,且PCT、IL-6、CRP水平均明显高于存活组[PCT($\mu\text{g/L}$):4.34(1.99, 14.42)比1.17(0.31, 3.94), IL-6(ng/L):332.40(50.08, 590.18)比61.95(31.64, 194.20), CRP(mg/L):149.28(75.34, 218.60)比83.23(48.22, 174.96),均 $P<0.05$], ATⅢ活性明显低于存活组[(53.67 \pm 28.57)%比(80.96 \pm 24.18)%, $P<0.01$];但两组D-二聚体、NLR及SAA差异均无统计学意义。85例患者中,脓毒症伴单器官功能障碍36例,脓毒症伴多器官功能障碍29例,脓毒性休克伴多器官功能障碍20例;随着病情严重程度的增加,脓毒症患者PCT、IL-6水平逐渐升高[PCT($\mu\text{g/L}$):0.36(0.19, 1.10)、3.00(1.22, 9.94)、4.34(2.18, 8.86), IL-6(ng/L):43.99(20.73, 111.13)、100.00(45.37, 273.00)、332.40(124.40, 693.65)], ATⅢ活性逐渐下降[(89.81 \pm 21.42)%、(71.97 \pm 24.88)%、(53.50 \pm 25.41)%],各组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。Spearman等级相关分析显示,脓毒症患者PCT、IL-6水平与病情严重程度呈显著正相关(r 值分别为0.562、0.517,均 $P<0.01$), ATⅢ活性与病情严重程度呈显著负相关($r=-0.523$, $P<0.01$)。ROC曲线分析显示,PCT、IL-6及ATⅢ单独或联合检测对脓毒症患者28d死亡均有一定预测价值,上述3项指标联合检测的ROC曲线下面积(AUC)大于单独检测(0.818比0.722、0.725、0.770),敏感度为83.3%,特异度为73.1%。结论 脓毒症患者PCT、IL-6和ATⅢ与病情严重程度显著相关;上述3项指标联合检测能够有效提高对脓毒症患者预后的预测效果。

【关键词】 脓毒症; 严重程度; 预后; 降钙素原; 白细胞介素-6; 抗凝血酶Ⅲ

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2016GSF201052); 山东省卫生健康委齐鲁卫生与健康领军人才项目(202116); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS470)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221114-00981

Predictive effect of combined procalcitonin, interleukin-6 and antithrombin Ⅲ on the severity and prognosis of patients with sepsis

Cao Zhao¹, Wu Mingyan¹, Li Yue¹, Ding Ruiqi¹, Zhang Jing¹, Liu Lingling², Ren Hongsheng¹

¹Department of Intensive Care Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; ²Department of Clinical Medical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China

Corresponding author: Ren Hongsheng, Email: hongsheng-ren@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) and antithrombin Ⅲ (ATⅢ) with the severity of sepsis, and to compare the predictive value of the above indicators alone or in combination. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Eighty-five patients with sepsis admitted to the department of intensive care medicine of Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from April 2021 to September 2022 were enrolled. General information, sequential organ failure assessment (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score within 24 hours of admission, inflammatory

indicators [PCT, IL-6, serum amyloid A (SAA), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and C-reactive protein (CRP)] and coagulation indicators (D-dimer and ATⅢ) levels at admission, and 28-day prognosis were collected. The differences of the above indicators were compared among patients with different prognosis at 28 days and different severity of sepsis. The correlation between PCT, IL-6, ATⅢ and the severity of sepsis was analyzed by Spearman rank correlation method. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of PCT, IL-6 and ATⅢ alone or in combination on the 28-day death of patients with sepsis. **Results** Eighty-five patients were enrolled finally, 67 cases survived and 18 cases died at 28 days. The mortality was 21.2%. There were no statistical significant differences in gender, age and other general data between the two groups. The patients in the death group were more serious than those in the survival group, and PCT, IL-6, and CRP levels were significantly higher than those in the survival group [PCT ($\mu\text{g/L}$): 4.34 (1.99, 14.42) vs. 1.17 (0.31, 3.94), IL-6 (ng/L): 332.40 (50.08, 590.18) vs. 61.95 (31.64, 194.20), CRP (mg/L): 149.28 (75.34, 218.60) vs. 83.23 (48.22, 174.96), all $P < 0.05$], and ATⅢ activity was significantly lower than that in the survival group [(53.67 \pm 28.57)% vs. (80.96 \pm 24.18)%], $P < 0.01$]. However, there were no significant differences in D-dimer, NLR and SAA between the two groups. Among the 85 patients, 36 had sepsis with single organ dysfunction, 29 had sepsis with multiple organ dysfunction, and 20 had septic shock with multiple organ dysfunction. With the increase of the severity of sepsis, PCT and IL-6 levels gradually increased [PCT ($\mu\text{g/L}$): 0.36 (0.19, 1.10), 3.00 (1.22, 9.94), 4.34 (2.18, 8.86); IL-6 (ng/L): 43.99 (20.73, 111.13), 100.00 (45.37, 273.00), 332.40 (124.4, 693.65)], and the activity of ATⅢ decreased gradually [(89.81 \pm 21.42)%, (71.97 \pm 24.88)%, and (53.50 \pm 25.41)%], all with statistically significant differences (all $P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis showed that PCT and IL-6 levels in sepsis patients were significantly positively correlated with the severity of the disease (r values were 0.562 and 0.517, respectively, both $P < 0.01$), and ATⅢ activity was significantly negatively correlated with the severity of the disease ($r = -0.523$, $P < 0.01$). ROC curve analysis showed that PCT, IL-6, and ATⅢ alone or in combination had some predictive value for the death of sepsis patients at 28 days. The area under the ROC curve (AUC) of the above three indicators in combination was higher than that of the individual tests (0.818 vs. 0.722, 0.725, and 0.770), with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 73.1%. **Conclusions** PCT, IL-6, and ATⅢ were significantly correlated with the severity of sepsis patients. The combined assay of the above three indicators can effectively improve the prediction of the prognosis of sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Severity; Prognosis; Procalcitonin; Interleukin-6; Antithrombin Ⅲ

Fund program: Shandong Provincial Science and Technology Administration Department Key Research and Development Program (2016GSF201052); Qilu Health and Health Leading Talents Grant Program of Shandong Province (2021116); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Planning Project (2017WS470)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221114-00981

脓毒症的定义为机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1-2]。目前全球每年大约超过 1 900 万人罹患脓毒症,其中约一半患者无法康复,约 1/3 患者死亡,且有 1/3 的患者在发生脓毒症后 3 个月内因并发症再次入院治疗,而存活的患者中约有 300 万人存在认知功能障碍^[3-4]。一项横断面研究结果显示,我国重症监护病房(intensive care unit, ICU)中约 1/5 的患者存在脓毒症,90 d 病死率高达 35.5%^[5]。目前,脓毒症仍然严重威胁着人类的健康,且具有发病率高、病死率高、治疗费用高的“三高”特点^[6]。

研究显示,给予脓毒症患者恰当的早期治疗可以改善预后^[7],提高对早期脓毒症的风险意识及对病情严重程度的认知,有助于防止患者病情恶化和改善预后。目前有关降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)联合抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, ATⅢ)对脓毒症患者病情严重程度及预后预测价值的研究鲜有报道,本研究旨在通过回顾分析不同预后及不同病情严重程度的脓毒症患者血浆 PCT、IL-6 水平和 ATⅢ活性,探讨这 3 项指

标与脓毒症患者病情严重程度的关系,以及三者联合检测对预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 病例的选择:采用回顾性队列研究方法,选择 2021 年 4 月至 2022 年 9 月本院重症医学科收治的确诊为脓毒症的 85 例患者。

1.1.1 纳入标准:①明确感染。②序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分。③符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中的诊断标准^[8]:脓毒症伴单器官功能障碍满足脓毒症诊断标准且伴有单个器官功能障碍;脓毒症伴多器官功能障碍满足脓毒症诊断标准且伴有 2 个及 2 个以上器官功能障碍;脓毒性休克伴多器官功能障碍满足脓毒症诊断标准且伴有 2 个及 2 个以上器官功能障碍,同时经过充分液体复苏后仍需要使用血管活性药物维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa)且血乳酸 > 2 mmol/L。

1.1.2 排除标准:①存在自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病和血液系统疾病;②处于免疫抑制状态,

如化疗、放疗、骨髓移植、实体器官移植、长期服用激素或免疫抑制剂治疗；③连续服用抗血小板聚集药物、抗凝药物7d及以上；④资料不完整。

1.2 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，并经过山东第一医科大学附属省立医院涉及人的生物医学研究伦理委员会的审核批准(审批号：SWYX2022-503)，所有治疗及检测均获得过患者或其家属的知情同意。

1.3 数据收集：收集脓毒症患者的性别、年龄等一般资料；收集患者入科24h内的SOFA评分和急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)的最差值；收集患者入科时的炎症指标〔包括PCT、IL-6、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)〕和凝血指标(包括D-二聚体、ATⅢ)水平；同时记录患者的28d预后。

1.4 统计学处理：采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示(不服从正态分布)或者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示(服从正态分布)；两组间比较采用Wilcoxon秩和检验(不服从正态分布)或者 t 检验(服从正态分布)，多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验(不服从正态分布)或者方差分析(服从正态分布)。计数资料以频数(百分比)表示，组间比较采用 χ^2 检验。PCT、IL-6及ATⅢ与脓毒症病情严重程度的相关性采用Spearman等级相关分析；绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)，评价PCT、IL-6及ATⅢ单独或联合检测对脓毒症患者28d死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同28d预后两组患者临床资料比较(表1)：85例患者均纳入最终分析，其中男性63例，女性22例；年龄14~95岁，平均(57.6 ± 15.9)岁。28d存活67例，死亡18例，28d病死率21.2%。两组患者的性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。死亡组患者入科24h内SOFA评分、APACHE II评分及入科时PCT、IL-6、CRP水平均显著高于存活组，ATⅢ活性则显著低于存活组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；两组患者D-二聚体、NLR及SAA差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 不同28d预后两组脓毒症患者临床资料比较

指标	存活组 (n=67)	死亡组 (n=18)	$\chi^2/t/W$ 值	P值
性别〔例(%)〕			0.000	1.000
男性	50(74.6)	13(72.2)		
女性	17(25.4)	5(27.8)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.4 ± 15.3	62.1 ± 17.9	-1.353	0.180
SOFA评分 〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	6.0 (5.0, 9.0)	13.0 (8.0, 15.0)	2 445.500	<0.001
APACHE II评分 〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	15.00 (12.00, 17.00)	19.00 (15.00, 27.00)	2 486.500	<0.001
PCT〔 $\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	1.17 (0.31, 3.94)	4.34 (1.99, 14.42)	2 613.000	0.004
IL-6〔 ng/L , $M(Q_L, Q_U)$ 〕	61.95 (31.64, 194.20)	332.40 (50.08, 590.18)	2 610.000	0.004
ATⅢ(%, $\bar{x} \pm s$)	80.96 ± 24.18	53.67 ± 28.57	4.088	<0.001
D-二聚体〔 mg/L , $M(Q_L, Q_U)$ 〕	4.49 (2.79, 8.27)	4.23 (1.85, 11.98)	1 370.000	0.855
NLR 〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕	0.120 (0.077, 0.163)	0.095 (0.047, 0.189)	684.000	0.333
SAA〔 mg/L , $M(Q_L, Q_U)$ 〕	212.84 (107.99, 312.48)	226.57 (88.96, 344.90)	2 861.000	0.830
CRP〔 mg/L , $M(Q_L, Q_U)$ 〕	83.23 (48.22, 174.96)	149.28 (75.34, 218.60)	2 695.000	0.045

注：SOFA为序贯器官衰竭评分，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II，PCT为降钙素原，IL-6为白细胞介素-6，ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ，NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值，SAA为血清淀粉样蛋白A，CRP为C-反应蛋白

2.2 不同病情严重程度各组患者临床资料比较(表2)：85例患者中，脓毒症伴单器官功能障碍36例，脓毒症伴多器官功能障碍29例，脓毒性休克伴多器官功能障碍20例。3组患者性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。随着病情严重程度的增加，脓毒症患者入科24h内SOFA评分、APACHE II评分及入科时PCT、IL-6水平均逐渐升高，而ATⅢ活性则逐渐下降，各组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)；3组患者D-二聚体、NLR、SAA及CRP差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 PCT、IL-6及ATⅢ与脓毒症患者病情严重程度的相关性(表3)：Spearman等级相关分析结果显示，脓毒症患者入科时PCT、IL-6水平及ATⅢ活性与病情严重程度均具有相关性(均 $P < 0.01$)；其中，PCT、IL-6水平与病情严重程度呈显著正相关，而ATⅢ活性则与病情严重程度呈显著负相关。

2.4 PCT、IL-6、ATⅢ的单独或联合预测价值(图1；表4)：ROC曲线显示，PCT、IL-6及ATⅢ单独或联合检测对脓毒症患者28d死亡均有一定预测价值。单独指标中，ATⅢ预测脓毒症患者28d死亡的ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)大于PCT和IL-6，敏感度亦高于PCT和IL-6，在特异度方

表 2 不同病情严重程度各组脓毒症患者临床资料比较

指标	脓毒症伴单器官功能障碍组 (n=36)	脓毒症伴多器官功能障碍组 (n=29)	脓毒性休克伴多器官功能障碍组 (n=20)	$\chi^2/F/H$ 值	P 值
性别 [例 (%)]				0.777	0.678
男性	27 (75.0)	20 (69.0)	16 (80.0)		
女性	9 (25.0)	9 (31.0)	4 (20.0)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	58.1 \pm 17.2	52.9 \pm 14.5	63.8 \pm 14.0	2.917	0.060
SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	5.0 (4.0, 6.0)	9.0 (6.5, 10.0)	13.0 (11.0, 15.0)	59.248	<0.001
APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	13.00 (11.00, 16.00)	16.00 (14.00, 21.50)	24.50 (17.50, 27.75)	28.174	<0.001
PCT [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.36 (0.19, 1.10)	3.00 (1.22, 9.94)	4.34 (2.18, 8.86)	28.973	<0.001
IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	43.99 (20.73, 111.13)	100.00 (45.37, 273.00)	332.40 (124.40, 693.65)	22.595	<0.001
AT III (% , $\bar{x} \pm s$)	89.81 \pm 21.42	71.97 \pm 24.88	53.50 \pm 25.41	15.629	<0.001
D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.43 (2.71, 6.48)	5.42 (2.82, 8.45)	5.88 (3.89, 11.93)	5.818	0.055
NLR [$M(Q_L, Q_U)$]	0.118 (0.077, 0.160)	0.107 (0.072, 0.172)	0.124 (0.076, 0.181)	0.010	0.995
SAA [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	221.37 (105.07, 292.03)	207.91 (157.19, 315.94)	234.09 (85.02, 412.29)	0.031	0.985
CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	71.39 (37.11, 172.80)	96.32 (70.63, 162.06)	179.20 (60.45, 211.91)	4.444	0.108

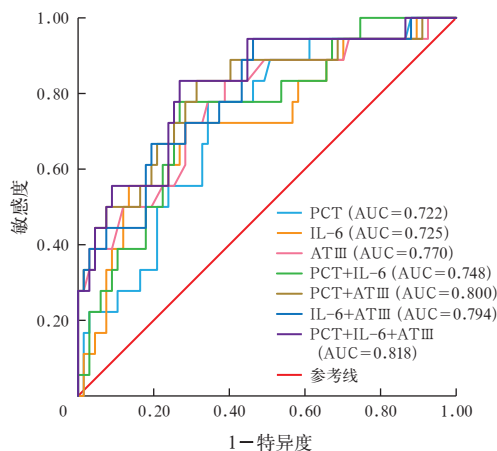
注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, AT III 为抗凝血酶 III, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值, SAA 为血清淀粉样蛋白 A, CRP 为 C-反应蛋白

表 3 脓毒症患者 PCT、IL-6 及 AT III 与病情严重程度的相关性

指标	r 值	P 值
PCT	0.562	<0.001
IL-6	0.517	<0.001
AT III	-0.523	<0.001

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, AT III 为抗凝血酶 III; 病情严重程度包括脓毒症伴单器官功能障碍、脓毒症伴多器官功能障碍、脓毒性休克伴多器官功能障碍

面 IL-6 高于 PCT 和 AT III。PCT、IL-6 及 AT III 两两联合检测中, PCT 联合 AT III 的 AUC 最大, IL-6 联合 AT III 的敏感度最高, PCT 联合 IL-6 的特异度最高。当 PCT、IL-6 与 AT III 联合预测脓毒症患者 28 d 死亡时, AUC 达 0.818, 高于 3 个指标单独或两两联合检测, 特异度亦高于 3 个指标单独检测, 敏感度与 AT III 相当, 且高于 PCT 和 IL-6 单独检测。



注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, AT III 为抗凝血酶 III, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 PCT、IL-6 及 AT III 单独或联合预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

表 4 PCT、IL-6 及 AT III 单独或联合检测对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	约登指数	P 值
PCT	0.722	0.598 ~ 0.846	77.8	65.7	2.14	0.434	0.004
IL-6	0.725	0.587 ~ 0.863	72.2	71.6	143.40	0.439	0.004
AT III	0.770	0.641 ~ 0.900	83.3	61.2	75.50	0.431	<0.001
PCT+IL-6	0.748	0.623 ~ 0.872	77.8	73.1		0.509	0.001
PCT+AT III	0.800	0.676 ~ 0.924	83.3	68.6		0.520	<0.001
IL-6+AT III	0.794	0.675 ~ 0.912	94.4	53.7		0.481	<0.001
PCT+IL-6+AT III	0.818	0.704 ~ 0.931	83.3	73.1		0.565	<0.001

注: PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, AT III 为抗凝血酶 III, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

目前, 全球有近 5000 万例脓毒症患者, 其中大约有 1100 万例患者死亡, 约占全球所有死亡人数的 1/5。我国每年约有 480 万 ~ 610 万例患者因脓毒症而住院治疗, 脓毒症相关性病死率高达 30%, 其中脓毒性休克的病死率接近 40%, 其治疗费用对于中低收入人群来说更是沉重负担。虽然随着近些年生活水平和医疗水平的提高, 脓毒症的发病率和病死率均有所下降, 但脓毒症仍是全球亟需解决的一个重要公共卫生问题, 更是 ICU 疾病诊疗难题之一。及时准确地评估脓毒症患者病情严重程度和预后, 对于治疗脓毒症、降低住院费用及控制病死率具有重要意义。

近些年来, 随着科技水平的提高, 以及对生物标志物研究的广泛开展, 数百种生物标志物被发现, 并应用于临床各种疾病的诊断、病情评估、临床检测、预后判断等领域中, 成为指导疾病诊疗的一种重要

手段,对于改善疾病的预后具有重要意义。

PCT 是一种主要由甲状腺 C 细胞分泌的降钙素前体,健康人体内 PCT 含量极低,但是在发生感染的情况下,尤其是发生脓毒症时,PCT 水平会迅速升高,并在脓毒症发生 12~48 h 达到峰值^[9-12]。大量研究结果显示,脓症患者血清 PCT 不仅能作为导致脓症患者死亡的独立危险因素,也能够反映疾病的严重程度,其水平随着病情严重程度的增加而升高^[13-17];但非感染性损伤,如大手术、严重创伤等,也可造成 PCT 水平升高^[18],故单独应用 PCT 预测脓毒症预后易造成假阳性。

IL-6 是一种具有多种功能的免疫调节因子^[19],其水平在炎症反应、组织损伤或病原体感染时显著升高,并与脓症患者病情严重程度和器官功能障碍密切相关^[20-22]。有研究表明,在使用抗菌药物治疗脓症患者 48 h 后,IL-6 水平降低了 86%,提示抗菌药物治疗有效,因此,在治疗脓毒症期间检测 IL-6 水平可指导抗菌药物的使用,是判断预后的良好指标^[23-24]。

凝血-纤溶系统紊乱是脓毒症重要的病理生理基础之一。脓毒症发生时,ATⅢ水平降低主要与肝脏产生的 ATⅢ减少、炎症过程中增加的弹性蛋白酶失活及 ATⅢ通过炎症渗漏的毛细血管从循环进入组织有关^[25-26]。此外,ATⅢ还可以通过抑制炎症细胞因子释放和化学激酶介导的免疫细胞浸润来发挥抗炎作用^[27]。各种促炎细胞因子也可以进一步减少内源性糖胺聚糖的合成,从而间接降低 ATⅢ活性^[28]。一项来自日本的纳入 1 103 例脓毒症患者的多中心、前瞻性队列研究表明,ATⅢ与病情严重程度有关,其活性降低与病死率增加显著相关^[29]。国内也有研究显示,血浆 ATⅢ活性的变化与脓症患者病情严重程度和预后明显相关^[30]。

总之,目前已有多种血清学指标用于脓毒症预后评估,但是研究结果存在差异,尚缺乏一种敏感度及特异度均较高的指标,多种指标联合应用可能会对脓毒症预后评估具有重要的临床价值。本研究通过分析 85 例脓毒症患者的临床资料,收集多种生物标志物检测结果,观察各生物标志物与脓症患者病情严重程度的关系,以及联合检测是否能提高对脓症患者预后的预测效能。结果显示,PCT、IL-6 及 ATⅢ与脓症患者病情严重程度有关,能够反映脓毒症的进展程度,其中 PCT、IL-6 水平与脓症患者病情严重程度呈显著正相关,而 ATⅢ活性与病

情严重程度呈显著负相关。

有研究表明,D-二聚体与脓毒症患者的病情严重程度呈正相关,且对患者预后具有重要的预测价值^[25,31]。目前有关 NLR 对脓症患者预后预测价值的相关研究结论不一:部分研究显示,NLR 在预测脓症患者 28 d 病死率方面具有一定临床价值^[32-34];但也有研究显示,NLR 与脓症患者 28 d 病死率之间无相关关系^[35]。有研究者认为,CRP 与脓毒症的发生及脓毒症患者的预后存在一定关联性;但也有研究者认为,由于 CRP 对多种疾病的诊断缺乏特异性,易受患者年龄、基础状态、免疫力及机体反应性等因素的影响,因此并不能准确反映病情严重程度,更不能预测预后^[36]。Yu 等^[37]研究显示,SAA 与脓毒症患者的病情严重程度及预后有关,可作为危重脓症患者预后的独立预测指标,且 SAA 比 CRP 等传统指标能更好地反映脓毒症患者的病情严重程度;但也有研究显示,SAA 虽然可以作为一种炎症标志物,但是缺乏特异性,不能作为脓毒症生物标志物^[38]。

本研究结果显示,脓症患者 D-二聚体、NLR、SAA 与病情严重程度及预后均无明显关系,CRP 与患者预后有关,但与病情严重程度无明显关系,可能与本研究纳入患者数量较少,在选择患者上可能存在一些偏倚,仅为一项单中心回顾性研究,且大多数患者入科前已接受过一定干预措施有关。

本研究中死亡组与存活组患者 PCT、IL-6、CRP 水平及 ATⅢ活性差异均有统计学意义;ROC 曲线分析显示,PCT、IL-6、ATⅢ对于预测脓症患者 28 d 死亡均具有较高的敏感度及特异度,对于判断脓毒症患者的预后具有重要价值。另外,本研究也显示,虽然 PCT、IL-6 及 ATⅢ两两联合检测的 AUC 较单独检测大,但其敏感度和特异度均有不同程度下降;而 PCT、IL-6 与 ATⅢ联合检测能够弥补单独指标的不足,在没有降低敏感度的情况下,提高了预测的特异度。故上述 3 个指标联合检测比其单独检测或两两联合检测对脓症患者预后的预测价值更大,这可能是同时考量了脓毒症炎症反应及凝血-纤溶紊乱机制,较只考虑单方面机制更加全面。

综上所述,脓症患者 PCT、IL-6 及 ATⅢ与病情严重程度有关,对脓毒症预后的预测价值较大,且 3 项指标联合检测有助于提高预测脓症患者预后的特异度。临床上可以采用 PCT、IL-6 联合 ATⅢ检测,以更好地预测脓毒症患者的预后。本次研究的

不足之处在于样本量较小,试验方法较为简单,综合因素考虑不全,生物标志物筛选范围较窄,仍需进一步扩大研究规模,开展多中心、大样本研究进行验证,以期得出更准确的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 郑瑞强, 张艺芬, 荣子琪, 等. 《拯救脓毒症运动: 脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》解读与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (10): 1159–1164. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211009-01442.
- [3] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 791–798. DOI: 10.1007/s00134-018-5177-x.
- [4] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 319 (1): 62–75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
- [5] Chinese epidemiological study of sepsis (CHESS) study investigators. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209–e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [6] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会. 脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (1): 1–6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.001.
- [7] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 925–928. DOI: 10.1007/s00134-018-5085-0.
- [8] 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]. *中国急救医学*, 2018, 38 (9): 741–756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210208-00095.
- [10] Liu Y, Wang RZ, Cheng J, et al. Ratio of serum procalcitonin to monocyte HLA-DR as a reliable parameter in prognosis prediction of sepsis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 94–100. DOI: 10.1016/j.cca.2021.04.011.
- [11] Tan JL, Li N, Gong YL, et al. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis [J]. *Burns*, 2021, 47 (8): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.024.
- [12] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 153–158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.006.
- [13] GETGAG Study Group. Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection [J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, 42 (7): 399–408. DOI: 10.1016/j.medint.2017.12.004.
- [14] Zhu Y, Li XH, Guo PY, et al. The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: a meta-analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 741–753. DOI: 10.2147/TCRM.S198735.
- [15] 周鑫, 徐炎松, 孙远松, 等. HMGB1、suPAR、WBC、PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30 (8): 1015–1018. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.020.
- [16] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 118–123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
- [17] 杨建钢, 杨玉彬, 刘清华. 脓毒性休克患者早期主要炎症因子水平及其临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (6): 680–683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.004.
- [18] Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of infection and sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.002.
- [19] 冯清, 吴龙, 艾宇航, 等. 神经特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6 在脓毒症相关性脑病中的诊断价值 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (10): 747–751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008.
- [20] Sharma S, Duggal N. Role of procalcitonin, IL-6 and C-reactive protein in suspected cases of sepsis [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2019, 62 (4): 578–581. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_762_18.
- [21] Hou TY, Huang DH, Zeng R, et al. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (9): 15238–15245.
- [22] 李晓飞, 王静. 中性粒细胞 CD64 与白细胞介素-6 和降钙素原对 ICU 脓毒症患者的诊断及预后评估 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (5): 463–468. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230112-00021.
- [23] 黄珠晏, 韦升市, 廖翠媚, 等. 血清 Presepsin、PCT、IL-6 水平联合检测对儿童脓毒症的诊断和预后评估的临床意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (20): 2527–2531. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.20.018.
- [24] 任然, 张灵玲. 白细胞介素-6 和降钙素原在细菌性血流感染疾病诊断中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2019, 11 (3): 165–168. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.012.
- [25] 王媛媛, 刘欧亚, 王刚. 脓症患者降钙素原、抗凝血酶 III、D-二聚体的变化及其临床意义 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2016, 22 (6): 482–486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2016.06.008.
- [26] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2 (2): CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
- [27] Xie Y, Tian R, Jin W, et al. Antithrombin III expression predicts acute kidney injury in elderly patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (2): 1024–1032. DOI: 10.3892/etm.2019.8305.
- [28] Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of antithrombin III and tissue factor pathway in the pathogenesis of sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (2): 255–265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002.
- [29] Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model [J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 17–23. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.002.
- [30] 花云, 张婷婷, 葛红兵, 等. 血清肝素结合蛋白与抗凝血酶 III 和 Toll 样受体 4 水平预测重症感染患者生存状况的临床价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (18): 2734–2737. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-220334.
- [31] 陈瑞娟, 周熙谋, 芮庆林, 等. 影响脓毒症短期预后危险因素联合预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 307–312. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200306-00218.
- [32] 潘树滨, 张芳晓, 马晓春, 等. 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值早期预测脓毒症器官功能损伤及 28 d 病死率的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (6): 665–670. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210325-00437.
- [33] Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35 (2): 234–239. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.10.055.
- [34] Li WJ, Ai XL, Ni YN, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. *Shock*, 2019, 51 (2): 161–167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001136.
- [35] Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 13. DOI: 10.1186/s13054-014-0731-6.
- [36] 覃小兰, 郭权来, 刘云涛, 等. 降钙素原及 C-反应蛋白联合序贯器官衰竭评分对肺部感染致脓毒症老年患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 562–565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.008.
- [37] Yu MH, Chen MH, Han F, et al. Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 287–292. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.024.
- [38] Sack GH Jr. Serum amyloid A (SAA) proteins [J]. *Subcell Biochem*, 2020, 94: 421–436. DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_17.

(收稿日期: 2022-11-14)

(责任编辑: 孙茜)