

脓毒症患者细胞因子表达水平及其对预后的影响

李平娜 杨宏富 崔秋敏 马宁 刘启龙 孙小鸽 孙荣青
郑州大学第一附属医院重症医学科,河南郑州 450052
通信作者:孙荣青,Email:rongqing.sun@126.com

【摘要】 目的 观察脓毒症患者细胞因子的表达水平及其对预后的影响。方法 回顾性分析2020年1月至2022年12月郑州大学第一附属医院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者的临床资料,包括性别、年龄以及入ICU 24 h内急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)、血常规、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、细胞因子水平[白细胞介素(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)],并追踪患者28 d预后情况。将患者按预后分为生存组和死亡组,比较不同预后两组脓毒症患者临床资料的差异。采用二元Logistic回归分析影响脓毒症患者预后的独立危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价各危险因素对脓毒症患者预后的预测价值。结果 ①研究共纳入脓毒症患者227例,生存组168例(生存率74.0%),死亡组59例(病死率26.0%)。死亡组与生存组年龄(岁:55.97 \pm 2.13比54.67 \pm 1.11)、性别(男性:71.2%比57.1%)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组基线资料具有可比性。②死亡组APACHE Ⅱ(分:19.37 \pm 0.99比14.88 \pm 0.61, $P<0.001$)、PCT(μ g/L:12.39 \pm 2.94比4.14 \pm 0.90, $P<0.001$)均明显高于生存组,而血小板计数[PLT($\times 10^9$ /L):144.75 \pm 12.50比215.99 \pm 11.26, $P=0.001$]、血小板压积[(0.14 \pm 0.01)%比(0.19 \pm 0.01)%, $P=0.001$]均明显低于生存组。③死亡组IL-6明显高于生存组(ng/L:577.66 \pm 143.16比99.74 \pm 33.84, $P<0.001$),而死亡组其余细胞因子IL-2、IL-4、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17与生存组比较差异均无统计学意义[IL-2(ng/L):2.44 \pm 0.38比2.63 \pm 0.27, $P=0.708$;IL-4(ng/L):3.26 \pm 0.67比3.18 \pm 0.34, $P=0.913$;IL-10(ng/L):33.22 \pm 5.13比39.43 \pm 2.85, $P=0.262$;TNF- α (ng/L):59.33 \pm 19.21比48.79 \pm 29.87, $P=0.839$;IFN- γ (ng/L):6.69 \pm 5.18比1.81 \pm 0.16, $P=0.100$;IL-17(ng/L):2.05 \pm 0.29比2.58 \pm 0.33, $P=0.369$]。④二元Logistic回归分析显示,APACHE Ⅱ评分和IL-6均是影响脓毒症患者预后的独立危险因素[优势比(OR)和95%可信区间(95%CI)分别为1.050(1.008~1.093)和1.001(1.000~1.002), P 值分别为0.019和0.026]。⑤ROC曲线分析显示,APACHE Ⅱ评分和IL-6对脓毒症患者预后均有一定的预测价值,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.754(95%CI为0.681~0.827)和0.592(95%CI为0.511~0.673), P 值分别为 <0.001 和0.035;当APACHE Ⅱ的最佳截断值为16.50分时,其敏感度为72.6%,特异度为69.9%;当IL-6的最佳截断值为27.87 ng/L时,其敏感度为67.2%,特异度为52.8%。结论 APACHE Ⅱ评分、IL-6水平对脓毒症患者的预后均有一定预测价值,APACHE Ⅱ评分、IL-6水平越高,脓毒症患者死亡概率越大。

【关键词】 细胞因子; 脓毒症; 预后

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190213)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230818-00660

Expression level of cytokines in patients with sepsis and its effect on prognosis

Li Pingna, Yang Hongfu, Cui Qiumin, Ma Ning, Liu Qilong, Sun Xiaoge, Sun Rongqing

Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 Objective To observe the expression level of cytokines in patients with sepsis and its effect on prognosis. **Methods** The clinical data of sepsis patients admitted to the intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to December 2022 were analyzed retrospectively, including gender, age, and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), blood routine, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and cytokines levels [interleukins (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interferon- γ (IFN- γ)] within 24 hours of admission to ICU. The 28-day prognosis of the patients was followed up. The patients were divided into survival group and death group according to the prognosis. The clinical data between the two groups of sepsis patients with different prognosis were compared. Binary Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis, and the receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of each risk factor for the prognosis of patients with sepsis. **Results** ① A total of 227 patients with sepsis were enrolled, including 168 patients in the survival group (survival rate 74.0%) and 59 patients in the death group (mortality 26.0%). There were no significant differences in age (years old: 55.97 \pm 2.13 vs. 54.67 \pm 1.11) and gender (male: 71.2% vs. 57.1%) between the

death group and the survival group (both $P > 0.05$), indicating that the baseline data of the two groups were comparable. ② The APACHE II (19.37 ± 0.99 vs. 14.88 ± 0.61 , $P < 0.001$) and PCT ($\mu\text{g/L}$: 12.39 ± 2.94 vs. 4.14 ± 0.90 , $P < 0.001$) in the death group were significantly higher than those in the survival group, while the platelet count [PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 144.75 ± 12.50 vs. 215.99 ± 11.26 , $P = 0.001$] and thrombocytocrit [(0.14 ± 0.01)% vs. (0.19 ± 0.01)%, $P = 0.001$] were significantly lower than those in the survival group. ③ The level of IL-6 in the death group was significantly higher than that in the survival group (ng/L: 577.66 ± 143.16 vs. 99.74 ± 33.84 , $P < 0.001$). There were no statistically significant differences in other cytokines, IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , IFN- γ and IL-17 between the death group and the survival group [IL-2 (ng/L): 2.44 ± 0.38 vs. 2.63 ± 0.27 , $P = 0.708$; IL-4 (ng/L): 3.26 ± 0.67 vs. 3.18 ± 0.34 , $P = 0.913$; IL-10 (ng/L): 33.22 ± 5.13 vs. 39.43 ± 2.85 , $P = 0.262$; TNF- α (ng/L): 59.33 ± 19.21 vs. 48.79 ± 29.87 , $P = 0.839$; IFN- γ (ng/L): 6.69 ± 5.18 vs. 1.81 ± 0.16 , $P = 0.100$; IL-17 (ng/L): 2.05 ± 0.29 vs. 2.58 ± 0.33 , $P = 0.369$]. ④ Binary Logistic regression analysis showed that APACHE II and IL-6 were independent risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 1.050 (1.008–1.093) and 1.001 (1.000–1.002), P values were 0.019 and 0.026, respectively]. ⑤ ROC curve analysis showed that APACHE II and IL-6 had certain predictive value for the prognosis of patients with sepsis, the area under the ROC curve (AUC) was 0.754 (95%CI was 0.681–0.827) and 0.592 (95%CI was 0.511–0.673), P values were < 0.001 and 0.035, respectively. When the optimal cut-off value of APACHE II was 16.50 score, the sensitivity was 72.6% and the specificity was 69.9%. When the optimal cut-off value of IL-6 was 27.87 ng/L, the sensitivity was 67.2% and the specificity was 52.8%. **Conclusion** APACHE II score and IL-6 level have certain predictive value for the prognosis of patients with sepsis, the higher APACHE II score and IL-6 level, the greater the probability of death in patients with sepsis.

【Key words】 Cytokine; Sepsis; Prognosis

Fund program: Medical Science and Technology Research Plan (Joint Built) Project of Henan Provincial (LHGJ20190213)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20230818-00660

脓毒症源于宿体对侵袭性病原体的应答过度,导致关键生理系统功能异常,威胁生存^[1]。如果不能及早发现并及时治疗脓毒症,可能导致休克、多器官功能衰竭,甚至死亡。全球每年约有(4 700 ~ 5 000)万人发生脓毒症,每年至少有 1 100 万例脓症患者死亡^[2]。在刺激因素作用下,众多细胞类型能够分泌种类繁多的小分子蛋白,这些蛋白质调控天然及获得性免疫反应,促进细胞增长和伤口愈合,即细胞因子,能维持机体自身免疫系统,稳定并调控病理过程的发生。但在高炎症状态下,患者重要器官及组织释放过量的细胞因子造成失控的炎症反应,即所谓的“细胞因子风暴”^[3]。“细胞因子风暴”与新型冠状病毒感染、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官功能衰竭等密切相关^[4-8]。本研究对相关细胞因子的表达水平与脓毒症的预后进行研究,有助于对患者的免疫功能、炎症及感染状况进行判断,有助于临床评价脓毒症的严重程度及患者预期恢复情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的脓症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合 2016 年发布的脓毒症 3.0 诊断标准^[1];②年龄 ≥ 18 岁;③住院治疗存活时间 ≥ 24 h。

1.1.2 排除标准:①有血液系统疾病或风湿免疫

系统疾病;②合并恶性肿瘤;③使用激素、免疫抑制剂。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,并经医院科研和临床试验伦理委员会批准(审批号:2023-KY-0641-002),对患者采取的治疗或检测均获得过患者或家属知情同意。

1.2 资料收集:收集患者的性别、年龄以及入 ICU 24 h 内的急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、血常规、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、细胞因子表达水平〔包括白细胞介素(interleukins, IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)〕;随访并记录患者 28 d 预后情况。

1.3 统计学方法:使用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析。采用 Shapiro-Wilk 法对计量资料进行正态性检验,数据方差齐性采用 Levene 检验。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或校正 t 检验。计数资料以例(率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析影响脓症患者预后的独立危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析各危险因素对脓症患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后两组脓毒症患者一般资料比较 (表1):共纳入227例脓毒症患者,其中男性138例,女性89例。根据28d生存情况将患者分为生存组(168例,生存率74.0%)和死亡组(59例,病死率26.0%)。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组基线资料具有可比性。死亡组APACHE II评分、PCT均明显高于生存组,而血小板计数(platelet count, PLT)、血小板压积均明显低于生存组(均 $P<0.01$)。两组白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NEU%)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞百分比(lymphocyte percentage, LYM%)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、血小板分布宽度、CRP比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 不同预后两组脓毒症患者细胞因子表达水平比较 (表2):死亡组IL-6水平明显高于生存组($P<0.01$),而两组其余细胞因子IL-2、IL-4、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 二元 Logistic 回归分析影响脓毒症患者预后的危险因素 (表3):以APACHE II评分、PLT、血小板压积、PCT和IL-6为自变量,患者预后为因变量,进

行二元 Logistic 回归分析,结果显示,APACHE II评分和IL-6均是影响脓毒症患者预后的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

表3 影响脓毒症患者预后危险因素的
二元 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
APACHE II 评分	0.049	0.021	5.460	0.019	1.050	1.008 ~ 1.093
PLT	-0.003	0.005	0.438	0.508	0.997	0.988 ~ 1.006
血小板压积	-0.447	0.134	0.048	0.931	0.640	0.471 ~ 1.499
PCT	0.010	0.011	0.798	0.372	1.010	0.988 ~ 1.002
IL-6	0.001	0.000	4.933	0.026	1.001	1.000 ~ 1.002

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, PLT 为血小板计数, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素 -6, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.4 各危险因素对脓毒症患者预后的预测价值 (表4;图1):ROC 曲线分析结果显示,APACHE II 评分和IL-6对脓毒症患者预后均有一定的预测价值(均 $P<0.05$)。

表4 各危险因素对脓毒症患者预后的预测效能

变量	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
IL-6	0.592	0.511 ~ 0.673	0.035	27.87	67.2	52.8	0.200
APACHE II 评分	0.754	0.681 ~ 0.827	<0.001	16.50	72.6	69.9	0.425

注:IL-6 为白细胞介素 -6, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

表1 不同预后两组脓毒症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 [例 (%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	NEU% ($\%, \bar{x} \pm s$)	NEU ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)
		男性	女性					
生存组	168	96 (57.1)	72 (42.9)	54.67 \pm 1.11	14.88 \pm 0.61	12.14 \pm 0.52	84.22 \pm 0.86	10.60 \pm 0.49
死亡组	59	42 (71.2)	17 (28.8)	55.97 \pm 2.13	19.37 \pm 0.99	11.65 \pm 0.84	88.11 \pm 1.40	10.30 \pm 0.77
χ^2/t 值		0.635		-0.573	-3.778	0.479	-0.872	0.327
P 值		0.425		0.567	<0.001	0.633	0.384	0.744

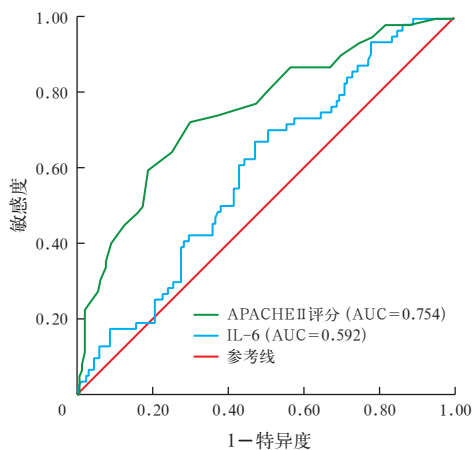
组别	例数 (例)	LYM% ($\%, \bar{x} \pm s$)	LYM ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	血小板压积 ($\%, \bar{x} \pm s$)	血小板分布宽度 (fl, $\bar{x} \pm s$)	PCT ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
死亡组	59	8.84 \pm 1.10	0.85 \pm 0.10	144.75 \pm 12.50	0.14 \pm 0.01	16.75 \pm 0.13	12.39 \pm 2.94	108.27 \pm 14.58
t 值		0.713	0.477	3.491	3.372	-0.832	-3.563	-1.574
P 值		0.477	0.634	0.001	0.001	0.406	<0.001	0.117

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, WBC 为白细胞计数, NEU% 为中性粒细胞百分比, NEU 为中性粒细胞计数, LYM% 为淋巴细胞百分比, LYM 为淋巴细胞计数, PLT 为血小板计数, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白

表2 不同预后两组脓毒症患者细胞因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-2 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-17 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IFN- γ (ng/L)
生存组	168	2.63 \pm 0.27	3.18 \pm 0.34	99.74 \pm 33.84	39.43 \pm 2.85	2.58 \pm 0.33	48.79 \pm 29.87	1.81 \pm 0.16
死亡组	59	2.44 \pm 0.38	3.26 \pm 0.67	577.66 \pm 143.16	33.22 \pm 5.13	2.05 \pm 0.29	59.33 \pm 19.21	6.69 \pm 5.18
t 值		0.375	-0.109	-4.684	1.125	0.899	-0.204	-1.653
P 值		0.708	0.913	<0.001	0.262	0.369	0.839	0.100

注:IL 为白细胞介素, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α , IFN- γ 为 γ -干扰素



注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, IL-6 为白细胞介素-6, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 各危险因素预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

目前已证实,脓毒症患者死亡的关键机制之一是宿主免疫功能紊乱,导致促炎与抗炎反应失衡^[9]。脓毒症早期机体可以释放大量炎症因子和炎症介质,产生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),后期炎症介质释放减少,机体开始大量释放抗炎细胞因子,可出现代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)^[10]。这种失衡的炎症反应可破坏机体免疫屏障,损伤全身组织和器官,最终导致多器官功能衰竭和死亡。

PCT 一种急性可溶性蛋白,当机体被细菌感染产生全身炎症反应时被释放,是临床评估细菌感染的重要生化指标。国外有研究表明, PCT 水平升高与脓毒症患者的病死率密切相关^[11]。刘慧琳等^[12]的研究结果显示, PCT 与脓症患者预后密切相关,但与生存率的关系不明显。本研究结果显示,死亡组 APACHE II 评分、PCT 均明显高于生存组,差异有统计学意义。有研究显示,在脓毒症免疫反应炎症中,除产生大量细胞因子以外,过度炎症可导致 PLT 活化,并通过损伤血管内皮细胞引起 PLT 聚集,从而激活炎症和凝血级联反应^[13-14]。本研究显示,死亡组 PLT、血小板压积均明显低于生存组。也有研究证实,死亡组脓症患者 PLT 和血小板压积均低于生存组,并且二者在死亡组中随时间延长呈下降趋势^[15]。

APACHE II 是临床上常用的评分方法,不仅可以对危重症患者的病情严重程度进行评估,还能预测患者预后。本研究显示,死亡组 APACHE II 评

分明高于生存组;二元 Logistic 回归分析显示, APACHE II 评分是影响脓症患者预后的独立危险因素。有研究者发现, APACHE II 评分对区分 ICU 中存活与死亡患者有较高的价值,该研究还预测并观察到脓毒症和脓毒性休克患者的病死率最高^[16]。另有研究结果表明, APACHE II 评分越高,脓毒症患者的病死率就越高^[12,17],与本研究的结论相符。

国内外对脓毒症进行了大量的病理生理学研究,结果显示,细胞因子在脓毒症的诊断和预后判断中扮演了重要的角色,已成为临床研究的重要方向。脓毒症患者的免疫反应被入侵的病原体触发,人体产生大量炎症媒介物,如细胞因子和趋化素等,进一步导致血管内皮功能失调,表现为血管舒张和毛细血管通透性增加^[18]。还有研究表明,细胞因子释放与脓毒症低血压、血液浓缩、大分子外渗和水肿有关^[19-20]。根据细胞因子发挥作用的不同被人为地分为促炎和抗炎细胞因子。促炎细胞因子如 IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 的作用为诱导细胞激活、组织损伤和坏死,而抗炎细胞因子如 IL-4、IL-6、IL-10 的功能是抑制并逆转炎症过程^[21]。IL-6 由多种免疫细胞释放,在激活和维持炎症反应中具有核心作用,参与了多种疾病包括急性胰腺炎、SIRS 及脓毒症的发生发展^[22]。IL-6 是一种具有抗炎和促炎特性的多效性细胞因子^[23],是在应对感染和组织损伤时迅速产生,并通过刺激急性期反应、造血和免疫反应来促进宿主防御^[24]。IL-6 基因敲除小鼠的体内研究结果表明, IL-6 基因缺失可减轻急性肺损伤模型的肺部炎症^[25],降低酶诱导的急性腹膜炎动物死亡率,阻止器官衰竭的发展^[26]。Pathan 等^[27]的研究表明, IL-6 可导致脑膜炎球菌病的心肌抑制。当机体发生脓毒性休克时,继发的心肌功能障碍会导致组织灌注受损、多器官功能衰竭和死亡^[28]。以上结果表明, IL-6 升高可能与 SIRS 的发展相关,甚至多器官功能衰竭也可能与 IL-6 的升高有关^[6-7]。Song 等^[29]研究表明,脓毒症高 IL-6 组 28 d 病死率明显高于低 IL-6 组, IL-6 是脓毒症和脓毒性休克患者 28 d 死亡的独立危险因素;该研究者还推测,结合随访的 IL-6 与初始水平可能对预测脓毒性休克患者预后有一定的价值。一些研究表明,在各种炎症生物标志物中, IL-6 作为预测转归最具价值的炎症标志物,是住院病死率的独立预测因子^[30-32]。另一项研究显示, IL-6 可以用来监测抗菌药物治疗的有效性^[31],并建议临床医生可以将 IL-6 作为脓毒

症的预后标志物。Pallás Beneyto 等^[18]研究发现,随着时间的推移,死亡组 IL-6 水平更高,生存组 IL-6 水平明显下降。本研究结果显示,死亡组 IL-6 水平明显高于生存组;二元 Logistic 回归分析显示,IL-6 是脓毒症患者预后的独立危险因素。

本研究将单因素分析中差异有统计学意义的指标,如 PCT、APACHE II 评分、PLT、血小板压积和细胞因子纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示,APACHE II 评分和 IL-6 水平对脓毒症患者预后均有一定预测价值,APACHE II 评分和 IL-6 水平越高,脓毒症患者的死亡风险越大。

综上所述,本研究显示,与生存组比较,死亡组 IL-6 水平更高,表明脓毒症死亡患者存在更加严重的免疫功能失调,有助于临床及时识别高危患者,采取治疗措施,进而降低患者病死率。然而,本研究也存在一定局限性:① 本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,未来需要开展多中心前瞻性研究进一步探讨细胞因子在脓毒症预后中的价值。② 未对脓毒症患者的细胞因子水平进行动态检测。③ 只针对较为经典的细胞因子进行分析。④ 未进行进一步的亚组分析,如不同严重程度、不同病原菌感染等。

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] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴 [J]. *天津医药*, 2020, 48 (6): 494–499. DOI: 10.11958/20200323.
- [4] 陈志南, 边惠洁, 王珂. 新型冠状病毒感染免疫机制及干预策略 [J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44 (7): 577–581. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.07.001.
- [5] 单鸿伟, 吕政, 肖燕, 等. 危重型新型冠状病毒肺炎有创机械通气患者炎性细胞因子水平的变化分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1051–1055. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00519.
- [6] Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions [J]. *JAMA*, 2020, 324 (15): 1565–1567. DOI: 10.1001/jama.2020.17052.
- [7] Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (9): 1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
- [8] 杨雅, 肖曙芳. 脓毒症免疫紊乱与免疫监测 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34 (3): 393–397. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.03.025.
- [9] 郝昱芳, 耿立霞. 脓毒症中介质的最新研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (2): 188–192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.021.
- [10] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (4): 505–509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [11] Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): R116. DOI: 10.1186/cc13908.
- [12] 刘慧琳, 傅义程, 郝靖欣, 等. 血清降钙素原水平和 APACHE II 评分对老年脓毒症患者预后的预测价值分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (1): 56–60. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221008-00877.
- [13] 龙启成, 温汉春, 叶永康, 等. 系统免疫炎症指数及凝血指标联合 SOFA 评分在尿源性脓毒症早期病情评估中的意义 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39 (8): 1244–1249. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.08.009.
- [14] 孙萍, 王东强, 周春雷, 等. 脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 364–367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015.
- [15] Gao YX, Li Y, Yu XZ, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e103761. DOI: 10.1371/journal.pone.0103761.
- [16] Godinjak A, Igljica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit [J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45 (2): 97–103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165.
- [17] 杨宏富, 李平娜, 崔秋敏, 等. 脓毒症患者淋巴细胞亚群分析及其对预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (7): 702–706. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221230-01135.
- [18] Pallás Beneyto LA, Rodríguez Luis O, Saiz Sánchez C, et al. Prognostic value of interleukin 6 for death of patients with sepsis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2016, 147 (7): 281–286. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.06.001.
- [19] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- [20] Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130 (2): 226–238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
- [21] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- [22] 崔沪宁, 梅超鹏, 崔梦巍, 等. 血液氯和 IL-6 联合凝血指数严重急性胰腺炎严重程度的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (12): 1301–1304. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220916-00844.
- [23] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124 (2): 188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [24] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6 (10): a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
- [25] Cuzzocrea S, Sautebin L, De Sarro G, et al. Role of IL-6 in the pleurisy and lung injury caused by carrageenan [J]. *J Immunol*, 1999, 163 (9): 5094–5104.
- [26] Cuzzocrea S, de Sarro G, Costantino G, et al. Role of interleukin-6 in a non-septic shock model induced by zymosan [J]. *Eur Cytokine Netw*, 1999, 10 (2): 191–203.
- [27] Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9404): 203–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3.
- [28] Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets: an updated view [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 165974. DOI: 10.1155/2013/165974.
- [29] Song J, Park DW, 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 Infect Dis*, 2019, 19 (1): 968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7.
- [30] Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis [J]. *Med Intensiva*, 2012, 36 (8): 556–562. DOI: 10.1016/j.medint.2012.01.014.
- [31] Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75 (4): 342–347. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011.
- [32] Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, et al. Interleukin-6 levels act as a diagnostic marker for infection and a prognostic marker in patients with organ dysfunction in intensive care units [J]. *Shock*, 2016, 46 (3): 254–260. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000616.

(收稿日期: 2023-08-18)

(责任编辑: 邸美仙 保健媛 李银平)