

白细胞介素-6 与可溶性肿瘤抑制因子 2 对腹腔感染脓毒症患者合并急性呼吸窘迫综合征的诊断意义

赵玉月 钱瑞 李涛 段军

中日友好医院重症医学科,北京 100029

通信作者:段军,Email:13691362130@163.com

【摘要】 目的 探讨血浆白细胞介素-6(IL-6)和可溶性肿瘤抑制因子 2(sST2)对腹腔感染脓毒症患者合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的预测和诊断价值。方法 采用回顾性研究方法,收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月入住中日友好医院重症医学科腹腔感染脓毒症患者的临床资料,包括性别、年龄、sST2、IL-6、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、乳酸脱氢酶(LDH)、pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、吸入氧浓度(FiO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、血乳酸(Lac)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)评分。将患者按是否发生 ARDS 分为两组,比较是否发生 ARDS 两组患者上述指标的差异。采用 Spearman 相关性分析法分析脓毒症 ARDS 组患者血浆 IL-6 及 sST2 水平与临床指标的相关性;采用多元 Logistic 回归分析腹腔感染脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 IL-6 和 ST2 对脓毒症患者发生 ARDS 的预测价值。结果 最终纳入 89 例因腹腔感染导致脓毒症的患者,发生 ARDS 组 41 例,未发生 ARDS 组 48 例。与未发生 ARDS 组比较,发生 ARDS 组 sST2、IL-6、PaCO₂、APACHE II 评分、SOFA 评分、FiO₂ 均明显升高[sST2(μg/L):733.7(370.1, 1 609.1)比 86.1(64.1, 129.1),IL-6(ng/L):1 106.79(405.37, 3 848.00)比 101.00(44.00, 396.00),PaCO₂(mmHg, 1 mmHg≈0.133 kPa):40.00(35.50, 45.50)比 36.00(31.85, 40.73),APACHE II 评分(分):31.7±1.0 比 28.6±0.9,SOFA 评分(分):10.30±0.50 比 8.17±0.70,FiO₂:0.600(0.500, 1.000)比 0.400(0.400, 0.575),均 P<0.05],APTT 明显延长[s:49.70(41.95, 56.43)比 43.30(39.40, 49.60)],pH 值、PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均明显降低[pH 值:7.37(7.30, 7.43)比 7.41(7.35, 7.47),PaO₂(mmHg):82.00(68.00, 107.00)比 119.50(101.25, 154.00),PaO₂/FiO₂(mmHg):157.00(99.10, 200.00)比 297.56(228.00, 386.00),均 P<0.05]。Spearman 相关性分析显示:脓毒症 ARDS 患者血浆 IL-6 与 PCT、SOFA 评分、Lac 亦呈正相关(r 值分别为 0.437、0.470、0.374,P 值分别为 0.005、0.002、0.016),sST2 与 PCT、SOFA 评分、Lac 均呈正相关(r 值分别为 0.492、0.454、0.441,P 值分别为 0.009、0.013、0.015)。多元 Logistic 回归分析显示,血浆 sST2 和 IL-6 均对腹腔感染脓毒症患者发生 ARDS 有一定诊断价值,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.978 和 0.719,最佳截断值分别为 246.9 μg/L 和 397.8 ng/L,均 P<0.05,其敏感度分别为 86.2% 和 79.3%,特异度分别为 100.0% 和 85.0%。结论 血浆 sST2 和 IL-6 与腹腔感染脓毒症患者发生 ARDS 密切相关,对腹腔感染脓毒症合并 ARDS 有较高的诊断价值。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 肿瘤抑制因子 2; 白细胞介素-6

基金项目:北京市重大疫情重点专科防控项目(2022-ZX-007)

DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.002

Predictive value of interleukin-6 combined with soluble suppression of tumorigenicity 2 for acute respiratory distress syndrome in patients with abdominal sepsis

Zhao Yuyue, Qian Rui, Li Tao, Duan Jun

Department of Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Duan Jun, Email: 13691362130@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the predictive and diagnostic value of plasma interleukin-6 (IL-6) and soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with abdominal sepsis. **Methods** A retrospective study method was adopted, clinical data from patients with abdominal sepsis admitted to the department of critical care medicine of China-Japan Friendship Hospital, between January 2022 and December 2023 were collected. These data included gender, age, sST2, IL-6, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), neutrophil ratio, hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), lactate dehydrogenase (LDH), pH value, arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), fraction of inspired oxygen (FiO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), oxygenation index (PaO₂/FiO₂), arterial blood lactate acid (Lac), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and sequential organ failure assessment (SOFA) score. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of ARDS. The differences in the above indices between the two groups were analyzed. Spearman correlation analysis was used to examine the relationship between plasma IL-6 and sST2 levels and clinical indicators in the ARDS group. Multivariate Logistic regression was conducted to identify risk factors for ARDS in patients with abdominal sepsis, and receiver operator characteristic curve (ROC curve) were used to assess the predictive value of IL-6 and sST2 for

ARDS. **Results** A total of 89 patients with abdominal sepsis were included, with 41 in the ARDS group and 48 in the non-ARDS group. Compared with the non-ARDS group, the ARDS group showed significantly higher levels of sST2, IL-6, PaCO₂, APACHE II score, SOFA score, and FiO₂ [sST2 (μg/L): 733.7 (370.1, 1 609.1) vs. 86.1 (64.1, 129.1), IL-6 (ng/L): 1 106.79 (405.37, 3 848.00) vs. 101.00 (44.00, 396.00), PaCO₂ (mmHg, 1 mmHg≈0.133 kPa): 40.00 (35.50, 45.50) vs. 36.00 (31.85, 40.73), APACHE II score: 31.7±1.0 vs. 28.6±0.9, SOFA score: 10.30±0.50 vs. 8.17±0.70, FiO₂: 0.600 (0.500, 1.000) vs. 0.400 (0.400, 0.575), all *P* < 0.05], APTT was significantly prolonged in the ARDS group [s: 49.70 (41.95, 56.43) vs. 43.30 (39.40, 49.60)], pH value, PaO₂ and PaO₂/FiO₂ were significantly decreased [pH value: 7.37 (7.30, 7.43) vs. 7.41 (7.35, 7.47), PaO₂ (mmHg): 82.00 (68.00, 107.00) vs. 119.50 (101.25, 154.00), PaO₂/FiO₂ (mmHg): 157.00 (99.10, 200.00) vs. 297.56 (228.00, 386.00), all *P* < 0.05]. Spearman correlation analysis showed in the sepsis-related ARDS group, plasma IL-6 was positively correlated with PCT, SOFA score, and Lac (*r* were 0.437, 0.470, and 0.374, respectively; *P* value were 0.005, 0.002, and 0.016, respectively), plasma sST2 levels were also positively correlated with PCT, SOFA score, and Lac (*r* were 0.492, 0.454, and 0.441, respectively; *P* value were 0.009, 0.013, and 0.015, respectively). Multivariate Logistic regression analysis indicated that plasma sST2 and IL-6 had diagnostic value for ARDS in patients with abdominal sepsis, with area under the curve (AUC) values of 0.978 and 0.719, respectively, and optimal cut-off values of 246.9 μg/L and 397.8 ng/L, both *P* < 0.05, sensitivities were 86.2% and 79.3%, and specificities were 100.0% and 85.0% for sST2 and IL-6, respectively. **Conclusion** Plasma sST2 and IL-6 are closely associated with ARDS in patients with abdominal sepsis and have high diagnostic value for identifying ARDS in this population.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Suppressor of tumorigenicity 2; Interleukin-6

Fund program: Beijing Clinical Key Specialized Projects (2022-ZX-007)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.002

脓毒症是因各种感染引起免疫失调后造成的严重器官功能异常,患者预后差、病死率高^[1]。肺部是脓毒症最容易累及的器官,严重时出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),表现为严重低氧血症和急剧进展的呼吸衰竭,患者病情危重,预后极差^[2]。ARDS 出现是在脓毒症引起免疫细胞与炎症因子功能紊乱的情况下造成肺组织损伤,而免疫细胞在炎症因子的介导下相互作用参与炎症进程、肺组织修复、肺纤维化改变及功能障碍^[3]。因此,本研究探讨腹腔感染引起脓毒症后肺部受累情况,并探索临床标志物早期诊断脓症患者合并 ARDS,以尽早调整治疗方案,改善患者预后。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)作为脓毒症的早期主要炎症反应因子,具有临床诊断价值^[4],且与脓毒症患者的预后相关^[5]。IL-6 在脓毒症^[6]以及 ARDS 患者中表达水平升高^[7],且有助于鉴别诊断脓症患者 ARDS^[8]。肿瘤抑制因子 2 (suppression of tumorigenesis 2, ST2),也称为 IL-1 受体样蛋白 1 (IL-1 receptor like protein 1, IL-1RL1),是 IL-33 的特异性受体^[9]。研究表明,脓毒症患者的可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)水平明显增加,同时死亡组 IL-6 等细胞因子水平明显升高^[10]。在新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)^[11]和多发伤^[12]引起的 ARDS 中的研究表明,发生 ARDS 患者的 sST2 水平明显升高,且与患者预后呈正相关。

现有研究显示,毛细血管渗漏指数联合血小板平均体积与血小板计数比值^[13]或血清 CCL25 联合 PAPP7^[14]检测有助于发现脓毒症继发急性肺

损伤。但目前关于腹腔感染导致脓毒症是否发生肺外 ARDS 临床标志物的研究较少。因此,本研究拟纳入腹腔感染导致脓毒症的患者,监测其出现 ARDS 并发症时的 IL-6 及 sST2 水平,并联合临床常见指标协助预测腹腔感染脓毒症发生 ARDS 的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法,选择本院重症医学科 2022 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 89 例腹腔感染发生脓症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:① 依据脓毒症 3.0 指南^[1]和腹腔感染脓毒症定义^[15]进行诊断和治疗;② 年龄 18~75 岁。

1.1.2 排除标准:① 同时或既往患有肺部感染、慢性气道常见疾病、肺水肿、肺结核、肺部肿瘤等疾病;② 其他重要器官功能衰竭;③ 有免疫系统或恶性肿瘤疾病;④ 临床资料不完整。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:2022-KY-116),对患者采取的治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:ARDS 诊断依据 2012 年柏林标准^[16],按是否发生 ARDS 将患者分为两组。

1.3 资料收集:一般资料(包括性别、年龄)、实验室指标〔包括 sST2、IL-6、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,

LDH)、pH 值、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO₂)、血乳酸(lactic acid, Lac)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II, 范围 0~71 分)评分、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA, 范围 0~24 分)。

1.4 统计学分析: 使用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的连续变量以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例(构成比)表示,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析法分析腹腔感染脓毒症并发 ARDS 患者 IL-6 及 sST2 水平与临床数据的相关性;采用多元 Logistic 回归分析评估脓毒症发生 ARDS 的危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),计算 IL-6 及 sST2 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC),评估各因素对腹腔感染脓症患者并发 ARDS 的预测价值。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和实验室指标比较(表 1): 共纳入 89 例腹腔感染脓症患者,发生 ARDS 组 41 例,未发生 ARDS 组 48 例。两组年龄、PCT、CRP、WBC、中性粒细胞比例、Hb、PLT、LDH、Lac、PT、APTT、D-二聚体比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与未发生 ARDS 组比较,发生 ARDS 组男性比例、sST2、IL-6、PaCO₂、FiO₂、APACHE II 评分、SOFA 评分均明显升高,APTT 明显延长,pH 值、PaO₂、PaO₂/FiO₂ 均明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.2 脓毒症 ARDS 患者 IL-6 和 sST2 与临床数据的相关性分析(表 2): 脓毒症发生 ARDS 患者血浆 IL-6 和 sST2 均与 PCT、SOFA 评分、Lac 呈明显正相关,与 WBC、PLT、APACHE II 评分、PaO₂/FiO₂ 均无相关性(均 $P > 0.05$)。

2.3 多元线性 Logistic 回归分析(表 3): 将两组比较差异有统计学意义的指标进行多元 Logistic 回归分析(因性别为分类变量未纳入),结果显示,IL-6、sST2 是预测腹腔感染脓症患者发生 ARDS 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析(图 1;表 4): ROC 曲线分析显示,血浆 sST2 和 IL-6 水平对诊断腹腔感染脓症患者发生 ARDS 均有一定的预测价值(均 $P < 0.05$)。

表 1 腹腔术后脓毒症是否发生 ARDS 两组患者基本情况和实验室指标的比较

项目	未发生 ARDS 组 (48 例)	发生 ARDS 组 (41 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值	项目	未发生 ARDS 组 (48 例)	发生 ARDS 组 (41 例)	<i>Z/t</i> 值	<i>P</i> 值
性别 [例(%)]			8.870	0.003	pH 值 [$M(Q_L, Q_U)$]	7.41 (7.35, 7.47)	7.37 (7.30, 7.43)	-2.810	0.005
男性	27 (56.35)	35 (85.37)			PaO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	119.50 (101.25, 154.00)	82.00 (68.00, 107.00)	-4.548	<0.001
女性	21 (43.75)	6 (14.63)			PaCO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	36.00 (31.85, 40.73)	40.00 (35.50, 45.50)	-2.964	0.003
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	64 ± 2	64 ± 3	-0.296	0.767	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	297.56 (228.00, 386.00)	157.00 (99.10, 200.00)	-6.061	<0.001
sST2 [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	86.1 (64.1, 129.1)	733.7 (370.1, 1 609.1)	-5.684	<0.001	FiO ₂ [$M(Q_L, Q_U)$]	0.400 (0.400, 0.575)	0.600 (0.500, 1.000)	-2.449	0.014
IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	101.00 (44.00, 396.00)	1 106.79 (405.37, 3 848.00)	-4.827	<0.001	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	2.30 (1.03, 4.10)	2.70 (1.55, 4.65)	-1.565	0.118
PCT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	5.24 (1.08, 20.00)	11.41 (2.60, 20.00)	-0.894	0.371	PT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	15.6 (14.7, 18.3)	16.0 (14.7, 17.9)	-0.222	0.825
CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	123.21 (74.98, 200.00)	160.00 (111.75, 200.00)	-1.473	0.141	APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$]	43.30 (39.40, 49.60)	49.70 (41.95, 56.43)	-2.078	0.038
WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	14.00 (11.78, 18.84)	14.00 (9.02, 20.50)	-0.323	0.747	D-二聚体 [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.35 (1.90, 6.90)	4.79 (2.20, 10.00)	-1.653	0.098
中性粒细胞比例 [$M(Q_L, Q_U)$]	0.825 (0.160, 0.878)	0.190 (0.110, 0.902)	-1.000	0.317	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	28.6 ± 0.9	31.7 ± 1.0	-2.259	0.024
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	96.85 ± 3.30	103.10 ± 5.30	-0.675	0.500	SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	8.17 ± 0.70	10.30 ± 0.50	-2.367	0.018
PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	125.50 (69.75, 185.50)	110.00 (62.00, 176.00)	-0.671	0.502					
LDH [μmol·s ⁻¹ ·L ⁻¹ , $M(Q_L, Q_U)$]	4.69 (3.19, 8.91)	6.64 (3.78, 13.68)	-1.794	0.073					

注: 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

表 2 脓毒症发生 ARDS 患者 IL-6 和 sST2 与临床数据的相关性分析

指标	IL-6		sST2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.044	0.709	0.012	0.951
PLT	-0.284	0.072	-0.167	0.377
PCT	0.437	0.005	0.492	0.009
SOFA 评分	0.470	0.002	0.454	0.013
APACHE II 评分	0.102	0.527	0.243	0.196
PaO ₂ /FiO ₂	0.007	0.966	0.167	0.377
Lac	0.374	0.016	0.441	0.015

表 3 腹腔感染脓症患者发生 ARDS 的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	s _e	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
IL-6	0.001	0.000	10.072	0.002	1.001	1.000 ~ 1.001
pH 值	-11.734	6.835	2.946	0.086	0.001	0.000 ~ 5.279
PaO ₂	0.016	0.029	0.290	0.590	1.016	0.959 ~ 1.075
PaCO ₂	0.012	0.066	0.031	0.861	1.012	0.888 ~ 1.152
FiO ₂	-4.413	5.221	0.714	0.398	0.012	0.000 ~ 337.085
PaO ₂ /FiO ₂	-0.026	0.017	2.443	0.118	0.974	0.943 ~ 1.007
APTT	0.060	0.49	1.498	0.221	1.061	0.965 ~ 1.168
SOFA 评分	0.036	0.156	0.053	0.818	1.037	0.763 ~ 1.408
APACHE II 评分	-0.101	0.095	1.120	0.290	0.904	0.751 ~ 1.090
sST2	0.025	0.009	7.022	0.008	1.025	1.006 ~ 1.044

注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

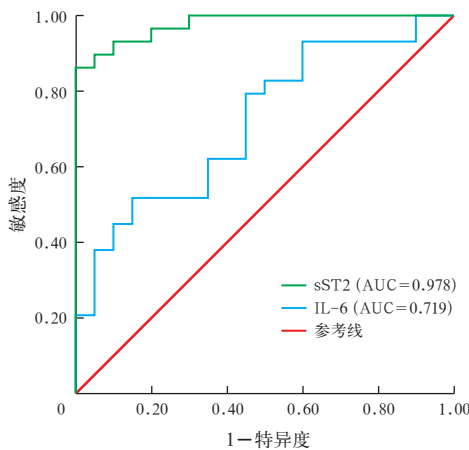


图 1 IL-6 及 sST2 水平预测腹腔感染脓症患者发生 ARDS 的 ROC 曲线

表 4 sST2 和 IL-6 对腹腔感染脓症患者发生 ARDS 的诊断价值

危险因素	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
sST2	0.978	0.946 ~ 1.009	0.000	246.9	86.2	100.0
IL-6	0.719	0.575 ~ 0.863	0.003	397.8	79.3	85.0

3 讨论

脓毒症是因各种病原体引起宿主发生感染,造成宿主全身性炎症反应异常和重要器官功能障碍的疾病,其致死率较高^[1, 17]。腹腔感染是脓毒症的第二大病因,腹腔感染脓毒症是由于腹部感染引起

患者的 SOFA 评分增加幅度 ≥2 分的一种感染性疾病^[15]。腹腔感染脓毒症的病死率高,预后差,是在 ICU 致死性感染源中的第二大病因^[18]。腹部伤口疼痛、胃肠道麻痹伴恶心等不适是感染患者的常见症状,可能掩盖术后腹腔感染本身导致腹痛、发热等的临床表现^[19],增加了诊断难度,为缩短诊断及提高诊断率,临床医生需要多学科团队合作查房,而且需要更多的血浆标志物协助进行诊断。

ARDS 是由肺内直接或肺外间接因素引起的急性弥漫性肺损伤。脓毒症是导致 ARDS 最常见的肺外因素,而 ARDS 也是脓毒症引起的最严重的呼吸系统并发症。脓毒症发生 ARDS 的发病机制目前尚无定论,其病理改变为脓毒症引起的全身炎症反应使炎症细胞和炎症因子过度表达,引起肺毛细血管内皮细胞损伤,继发微循环障碍甚至细胞凋亡,导致炎性液体在肺内大量聚集,造成肺水肿及弥漫性损伤^[2, 17]。目前临床指南推荐诊断 ARDS 应依据动脉血气或脉搏血氧饱和度计算 PaO₂/FiO₂ 以及肺部影像学改变,并需要临床排除心源性肺水肿等疾病,但以上指标以及鉴别诊断需要完善各种检查,因此探索出敏感方便的指标辅助预测是否发生 ARDS 很必要。根据脓毒症发生 ARDS 的病理生理学机制研究,探索在临床上可简便获得且可信的血浆生物标志物,有助于脓毒症发生 ARDS 的早期诊断和治疗,进而改善重症患者的临床预后。

IL-33 是 IL-1 家族的一个成员,当细胞受损后,才会释放 IL-33 作为内源性信号,介导下游信号通路引发后续炎症反应。ST2 常见的两种异构体包括分布在细胞表面的跨膜型 ST2 配体 (ST2 ligand, ST2L) 和血液中溶解的 sST2。ST2L 可特异性结合 IL-33,在肿瘤、免疫、心脏等多种疾病中起到免疫调节作用。sST2 与 ST2L 竞争性结合 IL-33,当组织损伤、炎症重塑时被触发表达,在 IL-33/ST2L 轴激活时起平衡作用^[20]。ST2L 分布在多种免疫细胞表面,包括活化的辅助性 T 细胞 2(helper T cell 2, Th2)、II 型固有淋巴细胞和自然杀伤细胞等^[21]。早有学者在脓毒症、创伤和健康者不同人群中测定 sST2 水平,结果显示,脓症患者血浆 sST2 水平明显升高^[22]。目前脓症患者血中 sST2 的来源尚未完全清楚,有学者推测 sST2 仅在血管内皮细胞损伤时释放到血液循环中, sST2 水平可提示组织损伤的程度, sST2 的持续升高也表明 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 通过负向调节抑制脓毒症患者的免

疫功能^[23]。还有研究表明, sST2 水平升高与脓毒症患者病死率呈明显正相关^[24]。

人体内 IL-6 在 T 淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞和单核细胞内合成, 是一种调节炎症反应的重要细胞因子, 可激活下游免疫细胞, 介导一系列炎症反应^[25]。脓毒症引起 ARDS 的关键基因及信号通路的转录组学分析显示, 脓症患者 IL-6 关键基因表达明显高于健康对照者^[26]。复杂腹腔感染脓毒症患者的 IL-6 水平明显升高, 且随治疗好转后呈下降趋势^[18]。但腹腔感染患者部分需手术清除感染灶, 而手术本身也是一种应激, 会造成患者处于高炎症反应状态, 目前尚不清楚这些标志物是否有助于检测术后阶段的并发症, 有研究显示, 取 IL-6 的截断值波动在 12 ~ 2 760 ng/L, 范围变化较大^[27]。

本研究显示, 腹腔感染脓毒症发生 ARDS 组患者血浆 sST2 及 IL-6 均明显高于未发生 ARDS 组, sST2 及 IL-6 是腹腔感染脓毒症发生 ARDS 的独立危险因素, sST2 及 IL-6 对预测腹腔感染脓症患者是否发生 ARDS 均有临床价值; 而在临床应用中, 血浆标本测定 sST2 及 IL-6 简便易得, 且无创低廉, 临床应用方便易于推广。

本研究的局限性: 本研究为一项回顾性研究, 且样本量偏小, 研究测定的是患者循环系统外周血浆中 sST2 及 IL-6 水平, 而支气管肺泡灌洗液或肺组织中 IL-6 和 sST2 水平尚未测定, 目前国内测定 IL-6 和 sST2 的实验室条件尚未在医疗机构内推广普及。此外, 未能持续监测血浆 IL-6 和 sST2 在治疗期间的动态变化, 因此后续需扩大样本量, 留取患者支气管肺泡灌洗液, 条件允许可开展多中心前瞻性研究以及基础动物实验进一步验证其意义。

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] Li WL, Li D, Chen YS, et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: new research progress and prospect [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 6362344. DOI: 10.1155/2022/6362344.
- [3] Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9572): 1553-1564. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60604-7.
- [4] 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.
- [5] Molano-Franco D, Arevalo-Rodríguez I, Muriel A, et al. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diagn Progn Res*, 2023, 7 (1): 15.

- [6] DOI: 10.1186/s41512-023-00152-2.
- [6] 许娜, 马青川. 血清炎症因子联合检测在发热感染性疾病诊断中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2023, 15 (2): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.001.
- [7] McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (6): 643-654. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00103-X.
- [8] Ware LB, Koyama T, Zhao ZG, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (5): R253. DOI: 10.1186/cc13080.
- [9] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23 (5): 479-490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
- [10] Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (4): 630-637. DOI: 10.1007/s00134-010-1773-0.
- [11] Ragusa R, Basta G, Del Turco S, et al. A possible role for ST2 as prognostic biomarker for COVID-19 [J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 138: 106857. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106857.
- [12] Haider T, Simader E, Hacker P, et al. Increased serum concentrations of soluble ST2 are associated with pulmonary complications and mortality in polytraumatized patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56 (5): 810-817. DOI: 10.1515/cclm-2017-0762.
- [13] 高甜甜, 徐蔚, 李明樾, 等. 毛细血管渗漏指数联合 MPV/PLT 对腹腔脓症患者并发 ARDS 的预测价值 [J]. *医学研究杂志*, 2023, 52 (12): 150-154. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.12.030.
- [14] 阮本良, 邵敏, 韩晓洁. 脓毒症继发急性肺损伤患者血清 CCL25 和 PARK7 表达水平及其临床价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39 (1): 90-94, 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.016.
- [15] Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404 (3): 257-271. DOI: 10.1007/s00423-019-01752-7.
- [16] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [17] 张久之. 线粒体功能障碍及线粒体 DNA 释放在脓毒症相关性急性肺损伤中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (1): 102-105. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230828-00702.
- [18] 崔文华, 宋林超, 程鹏, 等. 血必净注射液对复杂腹腔感染脓毒症患者炎症反应的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (2): 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.003.
- [19] Bader FG, Schröder M, Kujath P, et al. Diffuse postoperative peritonitis—value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14 (11): 491-496. DOI: 10.1186/2047-783x-14-11-491.
- [20] Kakkur R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7 (10): 827-840. DOI: 10.1038/nrd2660.
- [21] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (11): 676-689. DOI: 10.1038/nri.2016.95.
- [22] Brunner M, Krenn C, Roth G, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30 (7): 1468-1473. DOI: 10.1007/s00134-004-2184-x.
- [23] Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: a complex and diverse role in several diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 75-87. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.011.
- [24] Van Nynatten LR, Slessarev M, Martin CM, et al. Novel plasma protein biomarkers from critically ill sepsis patients [J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19 (1): 50. DOI: 10.1186/s12014-022-09389-3.
- [25] Kang SJ, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (5): e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347.
- [26] 谢永鹏, 骆继业, 王言理, 等. 脓毒症外源性 ARDS 关键基因及信号通路的转录组学分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (11): 1154-1160. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211223-01914.
- [27] Xiao ZW, Wilson C, Robertson HL, et al. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury—a scoping review [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 373. DOI: 10.1186/s13054-015-1093-4.

(收稿日期: 2024-05-21)

(责任编辑: 邸美仙)