

血清IL-6、CRP联合PCT与脓毒症患者危重程度及预后的相关性分析

陈锡得* 林志鸿 黄艳晶

(福建医科大学附属第一医院急诊科, 福州 350005)

摘要 该文旨在分析血清IL-6和CRP联合PCT的检测在评估脓毒症患者的危重程度及预后情况中的应用价值。选取2016年12月1日至2019年12月1日于我院就诊的106例脓毒症患者,在患者入院24 h内进行血清IL-6、CRP和PCT水平检测,同时进行SOFA评分。患者入院后28天内,根据生存结局将患者分为生存组和死亡组,并判断患者是否合并MODS。分析患者血清IL-6、CRP和PCT水平与危重程度及预后的相关性。与生存组相比,死亡组患者血清IL-6、CRP和PCT水平均更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。死亡组患者合并MODS的比例高于生存组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。IL-6、CRP和PCT 3项指标联合检测的效果要优于任一单独指标检测。患者血清IL-6、CRP和PCT水平与SOFA评分及不良预后呈正相关。血清IL-6、CRP联合PCT水平可用于评估毒症患者危重程度及预后情况,具有较高的临床应用价值。

关键词 脓毒症; IL-6; CRP; PCT; 预后

Correlation Analysis of IL-6 and CRP Combined with PCT of Serum with the Severity and Prognosis of Sepsis Patients

CHEN Xide*, LIN Zhihong, HUANG Yanjing

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

Abstract This study aimed to study the value of serum levels of IL-6 and CRP combined with procalcitonin in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients. A total of 106 patients with sepsis admitted to our hospital from December 1, 2016 to December 1, 2019 were selected. Serum levels of IL-6, CRP and PCT were detected within 24 h upon admission, and SOFA score was also performed. Within 28 days after admission, the patients were divided into the survival group and the death group according to the survival outcome, and the patients were judged whether they had MODS (multiple organ dysfunction syndrome). The correlation between serum levels of IL-6, CRP and PCT and severity and prognosis was detected. Compared with the survival group, the serum levels of IL-6, CRP and PCT in the death group were higher on average, with statistically significant differences ($P<0.05$). The proportion of patients with MODS in the death group

收稿日期: 2020-06-29 接受日期: 2020-07-27

2019年省卫生健康面向农村和城市社区推广适宜技术项目(批准号: 2019024)资助的课题

*通讯作者: Tel: 13313979097, E-mail: 6580111@qq.com

Received: June 29, 2020

Accepted: July 27, 2020

This work was supported by the Provincial Health Promotion Appropriate Technology Project Funding Scheme for Rural and Urban Communities in 2019 (Grant No.2019024)

*Corresponding author. Tel: +86-13313979097, E-mail: 6580111@qq.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5337>

was higher than that in the survival group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of the combined detection of IL-6, CRP and PCT were better than those of any single indicator. Serum levels of IL-6, CRP and PCT were positively correlated with SOFA score and the rate of poor prognosis. Serum IL-6, CRP combined with PCT level has clinical value in predicting the severity and prognosis of sepsis patients.

Keywords sepsis; IL-6; CRP; procalcitonin; prognosis

脓毒症是一种持续性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 是由感染引起的宿主反应失调所导致的致命性器官功能障碍^[1]。脓毒症的病情发展较快, 病死率较高, 且发病机理复杂^[2]。部分患者合并多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 可能进展为脓毒性休克或多器官功能不全, 从而导致病情危重程度加剧甚至死亡。

脓毒症的发生发展与机体的固有免疫和适应性免疫紊乱导致的炎症反应失衡有密切关系, 所以对于脓毒症的检测和治疗可以从炎症反应方面入手, 检测相关的炎症因子水平以监测患者病情, 阻断炎症反应以改善患者预后。有研究结果显示, 脓毒症患者血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平会升高, 因为IL-6作为一种细胞因子具有多重免疫调节的功能^[3]。因此, 血清IL-6水平可作为脓毒症患者病情监测的一项指标。也有研究结果表明, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)表达水平在患者机体发生炎症时会显著升高, 在临床上常被作为反映患者感染严重程度的检测指标之一^[4]。此外, 研究结果显示, PCT(procalcitonin)也是检测患者感染严重程度的指标之一, 其作为降钙素的前体物质, 是一种与集体炎症反应密切相关的炎症因子^[5]。

本研究旨在分析脓毒症患者血清IL-6、CRP和PCT水平与病情危重程度及预后的相关性, 通过3项指标联合检测与反映脓毒症病情严重程度的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)及病死率之间的相关性分析, 探究患者血清IL-6、CRP和PCT的表达水平联合检测对于脓毒症诊断手段的应用价值, 为脓毒症的监测手段提供更多实验数据和方案参考。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2016年12月1日至2019年12月1日我院急

诊科和重症医学科收治的脓毒症患者, 按照病例纳入和排除标准, 共有106例患者入组。病例纳入标准: 患者根据2016年第45届危重病医学年会发布的诊断标准被确诊为脓毒症^[1]; 患者已满18周岁。病例排除标准: (1)患者入院24 h内出院; (2)患者存在合并心、脑或肝肾等重要功能异常或其他系统性疾病; (3)患者近期或者目前患有危及生命的严重疾病例如恶性肿瘤等; (4)病历资料不完整者。

病例分组标准: 患者入院后28天内, 根据生存结局将患者分为生存组和死亡组, 两组共106例。此研究已经征得患者及其家属同意, 并已获得本院医学伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集本院急诊科和重症医学科收治的脓毒症患者病例, 选取符合病例纳入标准的病例入组。

1.2.2 血清IL-6、CRP和PCT水平检测 所有患者入院24 h内空腹收集外周血6 mL, 4 °C条件下1 500 r/min离心10 min, 血清在1 h内分离出来并保存在洁净的EP管中, 置于-20 °C备用。分别以酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫比浊法及免疫增强比浊法检测血清IL-6、CRP和PCT水平。

1.2.3 检测仪器及材料 IMARK型酶标仪购自美国伯乐公司; 7600型全自动生化分析仪购自美国罗氏公司; NORMAN-1型散射比浊分析仪购自南京诺尔曼生物技术有限公司; EDTA采血管购自江苏康健医疗用品有限公司; 892微量可调移液器购自上海求精生化试剂仪器有限公司; IL-6、CRP和PCT试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.2.4 MODS判定标准 MODS同样根据2016年第45届危重病医学年会发布的诊断标准^[1]进行判定, 患者需符合功能障碍诊断标准中的至少2项, 6项标准分别是心血管功能(需药物支持才能使循环稳定, 舒张压<90 mmHg超过1h)、呼吸功

能(低氧血症、X线出现双肺浸润)、中枢神经功能(Glasgow评分<7分)、凝血系统功能(血小板 $<50 \times 10^9$ 个/L或播散性血管内凝血)、肾脏系统功能(血肌酐 $>177 \mu\text{mol/L}$, 伴少尿或多尿, 需血液净化)和胃肠系统功能(上消化道出血, 24 h出血量 $>400 \text{ mL}$ 或消化道坏死穿孔)。

1.2.5 患者病情危重程度评分 患者进行脓毒症诊断后24 h内, 以呼吸、凝血、循环、神经、心血管和肾脏功能等各项临床指标最差值之和进行序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)^[6], 每项指标评分为0~4分, 总分为0~48分, 按SOFA评分, 将患者分为1-5分组、6-10分组及 >10 分组, SOFA评分越高, 患者的病情越严重。

1.2.6 患者预后情况统计 记录所有患者入院治疗28天内的存活情况。

1.3 统计学分析

用SPSS 22.0软件包对所有数据进行统计学分析。统计数据通过Shapiro Wilk检验判断是否符合正态分布, 通过Levene检验判断是否符合方差齐性。涉及到的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料用个数/百分比($n/\%$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 血清IL-6、CRP和PCT水平与患者危重程度及预后情况关系采用Spearman相关性分析。以 $\alpha=0.05$ (双尾)为检验水准, $P<0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组患者一般情况对比

各组患者在年龄和男女比例方面, 差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

2.2 生存组与死亡组患者血清IL-6、CRP、PCT水平和合并多器官功能障碍综合征MODS情况比较

与生存组相比, 死亡组患者血清IL-6、CRP和PCT水平均更高, 合并多器官功能障碍综合征MODS比例更高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 IL-6、CRP和PCT单独评估和3项指标联合评估患者预后比较

通过回溯性研究, 分析IL-6、CRP和PCT单独评估和3项指标联合评估患者预后的效果, 3项指标联合评估的特异性、敏感性、阳性预测值和阴性预测值均高于任一指标单独评估(表3)。

2.4 患者预后情况与IL-6、CRP和PCT水平相关性分析

分析患者血清IL-6、CRP和PCT水平与入院后28天每天记录的预后情况之间的相关性, 血清IL-6、CRP和PCT水平与患者预后存在显著正相关性($P<0.05$)(表4)。

2.5 不同SOFA评分患者的血清IL-6、CRP和PCT水平比较

患者SOFA评分越高, 血清IL-6、CRP和PCT水平越高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。此外, 随

表1 生存组与死亡组患者一般情况对比

Table 1 Comparison of general conditions between the survival group and the death group

组别	例数	年龄(岁)	男性/例(%)
Group	n	Age (years old)	Male / n (%)
Survival group	62	64.80 \pm 10.82	38 (61.29)
Death group	44	66.40 \pm 12.16*	29 (65.91)*

* $P>0.05$, 与生存组相比。

* $P>0.05$ compared with the survival group.

表2 生存组与死亡组患者血清IL-6、CRP和PCT水平和合并MODS情况比较

Table 2 Comparison of serum levels of IL-6, CRP and PCT combined MODS in survival group and death group

组别	白细胞介素-6/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	C反应蛋白/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	PCT / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	合并多器官功能障碍综合征/%
Group	IL-6 / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	CRP / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	PCT / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Combined MODS /%
Survival group	125.28 \pm 52.38	122.58 \pm 58.28	2.34 \pm 1.02	16.13
Death group	168.37 \pm 72.46*	161.48 \pm 71.21*	8.27 \pm 3.39*	90.91*

* $P>0.05$, 与生存组相比。

* $P>0.05$ compared with the survival group.

表3 IL-6、CRP和PCT单独评估和3项指标联合评估患者预后比较
Table 3 IL-6, CRP and PCT were evaluated separately and 3 indexes were combined to evaluate the prognosis of patients

项目 Index	特异性/% Specificity /%	敏感性/% Sensitivity /%	阳性预测值/% Positive predictive value /%	阴性预测值/% Negative predictive value /%
IL-6	76.2	86.4	74.6	85.4
CRP	82.8	75.2	80.2	74.8
PCT	95.3	77.1	93.4	81.2
Combined	96.3	88.6	95.4	96.2

表4 患者预后情况与血清IL-6、CRP和PCT水平相关性分析
Table 4 Correlation analysis of prognosis with serum levels of IL-6, CRP and PCT

项目 Index	<i>r</i>
IL-6	0.465*
CRP	0.396*
PCT	0.384*

* $P < 0.05$: 拒绝无效假设, 接受备择假设, 即存在线性关系。

* $P < 0.05$: reject the null hypothesis and accept the alternative hypothesis. There was a linear relationship.

表5 不同SOFA评分患者的血清IL-6、CRP和PCT水平及死亡率比较
Table 5 Comparison of serum IL-6, CRP and PCT levels and mortality in patients with different SOFA scores

SOFA评分 SOFA score	病例 <i>n</i>	白细胞介素-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ IL-6/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	C反应蛋白/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	PCT/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ PCT/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	死亡率/% Mortality rate /%
1-5	24	65.28±28.73	59.72±24.27	2.27±1.04	0
6-10	29	123.27±49.26 ^a	102.47±48.73 ^a	6.24±2.73 ^a	10.34 ^a
>10	53	158.26±62.48 ^{ab}	140.27±62.38 ^{ab}	24.10±10.26 ^{ab}	71.70 ^{ab}

^a $P < 0.05$, 与SOFA评分为1-5组比, ^b $P < 0.05$, 与SOFA评分为6-10组比。

^a $P < 0.05$ compared with SOFA score 1-5; ^b $P < 0.05$ compared with SOFA score 6-10.

表6 患者危重程度与IL-6、CRP和PCT水平相关性分析
Table 6 Correlation analysis of the severity of patients with serum levels of IL-6, CRP and PCT

项目 Index	<i>r</i>
IL-6	0.686*
CRP	0.428
PCT	0.726*

* $P < 0.05$: 拒绝无效假设, 接受备择假设, 即存在线性关系。

* $P < 0.05$: reject the null hypothesis and accept the alternative hypothesis. There was a linear relationship.

随着患者SOFA评分的升高, 患者入院28天死亡率也越高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。

2.6 患者危重程度与血清IL-6、CRP和PCT原水平相关性分析

分析患者血清IL-6、CRP和PCT水平与入院后病情危重程度SOFA评分之间的相关性, 血清IL-6和PCT水平与患者病情危重程度存在显著正相关性($P < 0.05$)(表6)。

3 讨论

3.1 国内外研究比较

脓毒症作为临床上常见的一种复杂综合征, 患者病情进展快且普遍预后较差^[7], 在患者入院治疗后需要准确、快速、可靠的监测手段来评估病情危重程度及预后情况, 从而指导治疗方案的制定。

目前, 临床上用于脓毒症患者病情检测的指标主要是血清IL-6、CRP和PCT水平, 白细胞计数、红

细胞沉降率、D-二聚体水平等,都可以用于脓毒症患者的病情危重程度和预后的评估^[8-9]。近年来,随着脓毒症发病机制的进一步研究,越来越多的生物标志物被证实可以用于脓毒症的预后评估。研究表明,血清IL-6水平可单独作为检测指标预判脓症患者入院28天的预后情况^[10]。虽然IL-6可单独作为生物标志物进行脓毒症早期诊断,但其或CRP和PCT单独进行评估的特异性和敏感性不高^[11-12]。

CRP和PCT水平也是脓症患者早期诊断的指标,临床上常被用于判断患者的细菌感染情况^[13]。然而有研究结果显示,PCT这一生物标志物在脓毒症的早期诊断中对于患者病情严重程度预判和预后情况预测的准确性和特异性均高于CRP^[14-15]。回顾以往对于脓毒症早期诊断生物标志物的研究,IL-6、CRP和PCT都可被用于诊断及评估脓毒症严重程度及预后,本文研究显示,与生存组相比,死亡组患者血清IL-6、CRP和PCT水平均更高,患者血清IL-6、CRP和PCT水平与SOFA评分及不良预后呈正相关,提示血清IL-6、CRP和PCT水平可用于评估毒症患者的危重程度及预后,具有明显的临床价值,可见本文结果进一步佐证IL-6、CRP和PCT均可评估脓毒症严重程度及预后。类似的研究^[16-17]也显示,联合IL-6、CRP和PCT较单一指标在评估脓毒症严重程度及预后方面具有明显的优势。

3.2 本研究结果分析

本研究结果表明,与生存组相比,死亡组患者血清IL-6、CRP和PCT水平,合并MODS的比例均更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。回溯性研究结果显示,IL-6、CRP和PCT 3项指标联合检测预测脓症患者病情变化的特异性和敏感性要优于单独指标检测。同时也有研究表明,连续14天检测脓毒症患者的血清IL-6、CRP和PCT水平可用于指导制定及调整患者的个体化治疗方案,同时3项指标的检测还可被用于评估治疗方案疗效^[18]。

相关性分析显示,患者血清IL-6、CRP和PCT水平与脓症患者病情危重程度及预后情况密切相关。其中患者血清CRP水平与病情危重程度的相关性不显著($P > 0.05$)。原因可能是CRP在机体炎症反应的早期阶段达到了较高的表达水平,病情继续发展后CRP的表达水平与病症早期的差异不够显著,所以CRP的水平与患者病情危重程度的相关性不显著,该结果与文献报道类似^[19-21]。

3.3 本研究结果临床意义

综上所述,对于脓症患者,血清IL-6、CRP、和PCT水平是重要的生理指标,对于脓毒症的危重程度及预后的评估有重要作用,3项指标联合检测脓症患者病情程度和对脓症患者预后的判断的特异性和敏感性均优于单项指标的评估,在临床意义上有较高的应用价值,其联合指标的预测值得在临床上推广应用。

参考文献 (References)

- [1] SEYMOUR C W, LIU V X, IWASHYNA T J, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-74.
- [2] CARRIGAN S D, SCOTT G, TABRIZIAN M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis [J]. Clin Chem, 2004, 50(8): 1301-14.
- [3] 冯清, 吴龙, 艾宇航, 等. 神经元特异性烯醇化酶、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(FENG Q, WU L, AI Y H, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy [J]. Chinese Journal of Internal Medicine), 2017, 56(10): 747-51.
- [4] LIU C Y, JIN P, LUO Y, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms of C-reactive protein gene with susceptibility to infantile sepsis in southern china [J]. Med Sci Monit, 2018, 30(24): 590-5.
- [5] LI S, RONG H M, GUO Q L, et al. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis [J]. J Res Med Sci, 2016, 21(1): 39.
- [6] 殷胜祿. SOFA评分联合PCT在脓毒症早期诊断及预后应用[J]. 中华医院感染学杂志(YIN S L. Value of procalcitonin and SOFA score in the early diagnosis and prognosis of sepsis [J]. Chinese Journal of Nosocomiology), 2013, 23(11): 2536-8.
- [7] STOLLER J, HALPIN L, WEIS M, et al. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012 [J]. J Crit Care, 2016, 31(1): 58-62.
- [8] XIAO K, SU L, YAN P, et al. α -1-Acid glycoprotein as a biomarker for the early diagnosis and monitoring the prognosis of sepsis [J]. J Crit Care, 2015, 30(4): 744-51.
- [9] 李晓萍, 张志坚, 屈纪富, 等. 血清巨噬细胞炎症蛋白-2在脓症患者病情严重程度及预后中的评估价值[J]. 第三军医大学学报(LI X P, ZHANG Z J, QU J F, et al. Value of serum macrophage inflammatory protein-2 in evaluation of severity and prognosis of patients with sepsis [J]. Journal of Third Military Medical University), 2013, 35(15): 1591-5.
- [10] ZOU Q, WEN W, ZHANG X C. Presepsin as a novel sepsis biomarker [J]. World J Emerg Med, 2014, 5(1): 16-9.
- [11] GANESAN P, SHANMUGAM P, SATTAR S B A, et al. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as early markers of neonatal sepsis [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(5): 13.
- [12] ZHENG F, WANG D, LIU N, et al. Analysis of evaluation indexes for prognosis of severe burn patients with sepsis [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2017, 29(4): 327-31.

- [13] ZHANG Y, ZHU F X, DU W H, et al. Evaluation function of intermedin on prognosis of elderly patients with sepsis [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, 29(8): 679-83.
- [14] Dano I D, Oukem-Boyer O O M, Mahamane A E, et al. Determination of interleukin-6 (IL-6) in cerebrospinal fluid: potential role for the evaluation of the vital prognosis in bacterial meningitis [J]. *J Biol Sci*, 2016, 16(4): 136-40.
- [15] CELIK I H, DEMIREL G, URAS N, et al. The role of serum interleukin-6 and C-reactive protein levels for differentiating aetiology of neonatal sepsis [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2015, 113(6): 534-7.
- [16] RÍOS-TORO J J, MÁRQUEZ-COELLO M, GARCÍA-ÁLVAREZ J M, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175254.
- [17] 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 Infect Dis*, 2019, 19(1): 968.
- [18] HUI Y, ZENG Y, ZHOU C. Research progress of presepsin in sepsis diagnosis [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, 29(8): 756-9.
- [19] YUKIOKA H, YOSHIDA G, KURITA S, et al. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2001, 30(5): 528-31.
- [20] LUZZANI A, POLATI E, DORIZZI R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(6): 1737-41.
- [21] SAKHA K, HUSSEINI M B, SEYYEDSADRI N. The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and correlation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients [J]. *Pak J Biol Sci*, 2008, 11(14): 1785-90.