

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.015

❖ 临床研究 ❖

IL-6 对脓毒症的早期预警作用及抗感染疗效的预测价值

莫金英¹, 余希¹, 符青松², 瞿志军¹

(深圳市龙岗中心医院, 1 感染科; 2 检验科, 广东 深圳 518116)

【摘要】目的: 探讨白细胞介素-6(IL-6)对脓毒症的早期预警作用及对抗感染疗效的预测价值。**方法:** 选取 195 例感染患者为研究对象, 根据感染类型分为脓毒症组($n=88$)、社区获得性肺炎组($n=76$)和急性上呼吸道感染组($n=31$); 脓毒症组再根据病情转归分为好转组($n=70$)和死亡组($n=18$)。比较不同感染类型患者治疗前及不同转归患者抗感染治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天血清 IL-6 及 PCT 水平, 分析 IL-6 对脓毒症的早期预警作用和抗感染治疗疗效的预测价值。**结果:** 脓毒症组患者 IL-6 及 PCT 水平均高于社区获得性肺炎组和急性上呼吸道感染组($P<0.05$); 社区获得性肺炎组 IL-6 水平高于急性上呼吸道感染组($P<0.05$)。抗感染治疗前, 脓毒症不同转归患者血清 IL-6 及 PCT 水平无统计学差异($P>0.05$); 抗感染治疗后脓毒症好转组第 3 天及第 7 天血清 IL-6 水平、第 7 天血清 PCT 水平均显著低于死亡组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 IL-6 对脓症患者诊断的曲线下面积(AUC)为 0.926(95% CI: 0.902~0.945, $P<0.05$), 敏感度为 84.3%, 特异度为 86.3%。**结论:** 血清 IL-6 水平对脓毒症有很好的早期预警作用, 在脓毒症的抗感染治疗过程中, 监测 IL-6 水平可以预测抗感染的疗效及判断患者的预后。

【关键词】 白细胞介素-6; 降钙素原; 脓毒症; 抗感染治疗

【中图分类号】 R459.7 **【文献标志码】** A

Clinical study of IL-6 on early warning sepsis and predicting anti-infective efficacy

MO Jin-ying¹, YU Xi¹, FU Qing-song², QU Zhi-jun¹

(1. Department of Infectious Diseases, 2. Department of Laboratory, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518116, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To explore the early warning role and the prediction of anti-infective efficacy of IL-6 on sepsis. **Methods:** A total of 195 infected patients were selected and divided into sepsis group ($n=88$), community-acquired pneumonia group ($n=76$), acute upper respiratory tract infection group ($n=31$). The sepsis group was divided into improvement group ($n=70$) and death group ($n=18$) according to the outcome of the disease. The serum IL-6 and PCT levels of patients with different outcomes were compared before treatment, before anti-infective treatment, on the 3rd day and on the 7th day after treatment, and the predictive value of IL-6 in the treatment of sepsis was analyzed. **Results:** The levels of IL-6 and PCT in the sepsis group were higher than those in the community-acquired pneumonia group and acute upper respiratory tract infection group ($P<0.05$). The level of IL-6 in community-acquired pneumonia group was higher than that in acute upper respiratory tract infection group ($P<0.05$). Before anti infection treatment, there was no significant difference in serum IL-6 and PCT levels among patients with sepsis with different outcomes ($P>0.05$). The levels of serum IL-6 on the 3rd and 7th days, and PCT on the 7th day of sepsis improvement group were significantly lower than those of death group ($P<0.05$). The ROC curve showed that IL-6 had a good diagnostic value in patients with sepsis, the AUC was 0.926 (95% CI: 0.902-0.945, $P<0.001$), sensitivity was 84.3%, specificity was 86.3%. **Conclusion:** Serum IL-6 level has a good early warning effect on sepsis. In the process of anti-infective treatment of sepsis, monitoring the level of IL-6 can predict the efficacy of anti-infection and judge the prognosis of patients.

【Key words】 Interleukin-6; Procalcitonin; Sepsis; Anti-infective treatment

细菌感染是临床上最常见的感染性疾病, 严重的细菌感染可导致脓毒症的发生, 严重危害人类的

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2013624)

作者简介: 莫金英(1984-), 女, 主治医师。E-mail: mjj1456639105@163.com

通讯作者: 瞿志军。E-mail: quzhijun1971@163.com

健康。相关数据显示,每年全球的脓毒症患者高达 2 000 万人,可导致约 25% 的患者死亡。随着对脓毒症的深入了解,在 2018 年《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》中明确提出,早期使用抗菌药物可以有效改善脓毒症患者的预后,建议在患者入院后 1 h 内尽快使用抗菌药物治疗^[1]。虽然血培养仍然是诊断脓毒症的金标准,但在一项研究^[2]中发现,340 例患者中,仅有 9 例血培养阳性。由于血培养阳性率低且时效性差,故不适合作为脓毒症的早期预警指标。因此,筛选早期预警脓毒症的生物学指标具有重要意义。近年来,许多炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)及降钙素原(PCT)等已逐渐被用来识别感染性疾病^[3]。相关研究^[4-5]结果显示,血清 IL-6 水平在感染、创伤等炎症刺激后几分钟内就可出现升高,且与机体炎症反应的剧烈程度、脏器功能障碍及脓毒症相关性死亡密切相关。本研究旨在探讨 IL-6 水平对脓毒症患者的早期预警作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月至 2021 年 9 月深圳市龙岗中心医院收治的 195 例感染患者为研究对象,根据感染类型分为脓毒症组($n = 88$),社区获得性肺炎组($n = 76$)和急性上呼吸道感染组($n = 31$)。脓毒症组再根据病情转归分为好转组($n = 70$)和死亡组($n = 18$)。脓毒症组中,男性 60 例,女性 28 例;平均年龄(60.66 ± 17.03)岁。社区获得性肺炎组中,男性 42 例,女性 34 例;平均(48.53 ± 19.82)岁。急性上呼吸道感染组中,男性 18 例,女性 13 例;平均(33.13 ± 9.55)岁。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意。3 组患者性别差异无统计学意义($P > 0.05$);年龄差异有统计学意义($P < 0.05$),脓毒症组 > 社区获得性肺炎组 > 急性上呼吸道感染组。

脓毒症组纳入标准:符合 2018 年《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[1]。社区获得性肺炎组和急性上呼吸道感染组纳入标准:符合第九版《内科学》。排除标准:(1)年龄 < 18 岁患者;(2)住院时间 < 24 h 或 24 h 内死亡患者;(3)创伤或烧伤患者;(4)合并慢性严重心脏或肝肾功能损害患者;(5)合并结缔组织病患者;(6)合并恶性肿瘤患者;(7)合并血液系统疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 血清 IL-6 及 PCT 水平检测 采用电化学发光法检测。IL-6 阳性阈值 > 7.0 pg/mL;PCT 阳性阈

值为 > 0.1 ng/mL。均由同组检验科人员完成。

1.2.2 观察指标 (1)不同感染类型患者治疗前血清 IL-6 及 PCT 水平;(2)脓毒症不同转归患者抗感染治疗前及治疗后血清 IL-6 及 PCT 水平;(3)血清 IL-6 水平对脓毒症的诊断价值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或方差分析;计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同感染类型患者治疗前血清 IL-6 及 PCT 水平比较

不同感染类型患者治疗前血清 IL-6 及 PCT 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且脓毒症组 IL-6 及 PCT 水平高于社区获得性肺炎组及急性上呼吸道感染组($P < 0.05$),社区获得性肺炎组 IL-6 水平高于急性上呼吸道感染组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同感染类型患者血清 IL-6 及 PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)	PCT(ng/mL)
脓毒症组($n = 88$)	$2\,024.92 \pm 214.24^{* \#}$	$22.77 \pm 3.41^{*}$
社区获得性肺炎组($n = 76$)	$28.49 \pm 7.93^{*}$	0.12 ± 0.03
急性上呼吸道感染($n = 31$)	10.30 ± 5.97	0.08 ± 0.02
F 值	140.663	132.829
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与急性上呼吸道感染组相比;# $P < 0.05$,与社区获得性肺炎组相比。

2.2 脓毒症不同转归患者抗感染治疗前、后血清 IL-6 及 PCT 水平比较

抗感染治疗前,脓毒症不同转归患者血清 IL-6 及 PCT 水平无统计学差异($P > 0.05$);抗感染治疗后脓毒症好转组第 3 天及第 7 天血清 IL-6 水平、第 7 天血清 PCT 水平低于死亡组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脓毒症不同转归患者抗感染治疗前、后血清 IL-6 及 PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	好转组($n = 70$)	死亡组($n = 18$)	t 值	P 值
IL-6(pg/mL)				
抗感染治疗前	1860.77 ± 233.86	2663.27 ± 504.99	-1.367	0.172
抗感染后第 3 天	$204.48 \pm 70.82^{*}$	$920.33 \pm 258.67^{*}$	-4.561	<0.001
抗感染后第 7 天	$61.59 \pm 18.85^{* \#}$	$621.00 \pm 95.8^{*}$	-4.849	<0.001
PCT(ng/mL)				
抗感染治疗前	22.81 ± 3.77	21.60 ± 8.19	-0.735	0.462
抗感染后第 3 天	19.61 ± 3.66	18.13 ± 5.11	-0.648	0.517
抗感染后第 7 天	$4.10 \pm 1.07^{* \#}$	$11.75 \pm 3.08^{*}$	-1.987	0.047

* $P < 0.05$,与组内抗感染治疗前相比;# $P < 0.05$,与组内抗感染后第 3 天相比。

2.3 血清 IL-6 水平对脓毒症的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清 IL-6 水平诊断脓毒症的曲线下面积 (AUC) 为 0.926 (95% CI: 0.902 ~ 0.945, $P < 0.05$), 敏感性为 84.3%, 特异性为 86.3%, 最佳截断值为 81.91 pg/mL, 阳性预测值为 86.81%, 阴性预测值为 84.10%。见图 1。

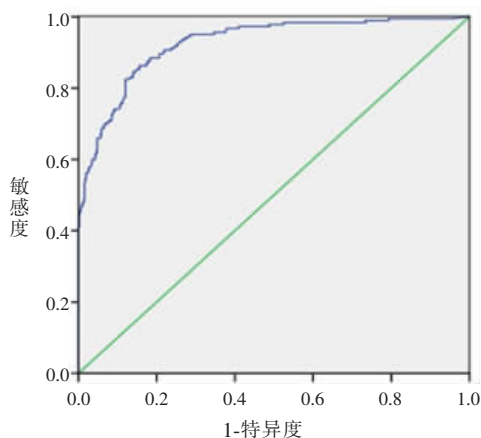


图 1 血清 IL-6 水平诊断脓毒症的 ROC 曲线

3 讨论

自 1991 年“脓毒症”被提出以来,大家对其发病机制以及临床表现有了更为深入的了解,但死亡率依然很高,对严重脓毒症患者的管理仍然是临床所面临的一个难题^[6]。及时准确诊断或识别脓毒症可以有效降低脓毒性休克的发生率,改善患者的预后^[7]。但由于常规的实验室检测缺乏敏感性和特异性,病原微生物培养阳性率低下,时效性差,同时,老年、儿童和免疫抑制患者脓毒症的临床症状不典型等诸多因素,导致脓毒症的早期诊断困难重重^[8-9]。基于以上情况,辅助诊断脓毒症的炎症指标如 PCT、CRP 等应运而生,但相关文献均证明上述指标各自都存在缺点^[7]。PCT 需在感染发生后 3 ~ 4 h 才开始升高,在 18 ~ 24 h 时内达到峰值^[10],且 PCT 在鉴别危重症成人脓毒症和非感染性全身炎症反应综合征 (SIRS) 方面的诊断性能较低^[11]。CRP 需在炎症刺激后 12 h 才明显开始升高,浓度每 8 h 增加 1 倍,但需在 36 ~ 50 h 后才能达到最大浓度^[12]。由此可见,PCT 及 CRP 均不适合作为脓毒症早期的预警指标。

相关研究^[13]发现,IL-6 在全身炎症反应中起重要作用,且与脓毒症患者的预后密切相关。IL-6 的一个关键功能是介导急性期反应,在调节免疫细胞的成熟过程中起着重要的作用^[14]。众多涉及感染、创伤和炎症状态的病例中都出现了 IL-6 水平不同程度的升高,且在损伤后几分钟内即升高并持续数天。本研究中,脓毒症患者的 IL-6 及 PCT 水平高于

社区获得性肺炎和急性上呼吸道感染患者,而 PCT 水平在社区获得性肺炎患者与急性上呼吸道感染患者中差异无统计学意义,表明 IL-6 水平与机体的炎症反应严重程度密切相关^[15]。相关研究^[16]表明,检测血清 IL-6 的水平是诊断脓毒症早期发病的理想指标,IL-6 与 CRP 联合检测可能有相同的结果。本研究结果提示,IL-6 对脓毒症具有较高的诊断效能、敏感度及特异度,进一步证实了 IL-6 对早期脓毒症的诊断作用。

宿主的免疫反应在脓毒症进展中起着重要作用^[17],当炎症反应发生后,IL-6 可以诱导 T 细胞和 B 细胞分化,刺激肝细胞急性期反应蛋白的合成,加剧炎症反应,使组织细胞严重损伤,从而反映出病情的严重程度^[18]。本研究中,脓症患者好转组 IL-6 水平在抗感染治疗后第 3、7 d 低于死亡组;而 PCT 水平在抗感染治疗后第 3 天与死亡组比较,差异无统计学意义,治疗后第 7 天才显著低于死亡组。死亡组在抗感染治疗后第 7 天 IL-6 及 PCT 的水平与第 3 天比较,差异无统计学意义,提示抗感染疗效不佳,预示患者预后不良。由此可见,IL-6 水平与脓毒症患者的生存率密切相关^[19]。因此,相对于 PCT 而言,IL-6 在早期能更加精准地反映抗感染治疗的效果及判断患者的预后情况^[20],且 IL-6 的检测成本较 PCT 低廉,能有效减轻患者的经济负担。

综上,IL-6 在脓症患者血清中水平最高,能早期预警脓毒症的发生。在治疗过程中,监测 IL-6 水平有助于评估抗感染疗效以及判断患者的预后。由于本研究是一项单中心的回顾性分析,许多脓症患者因复查不规范而被排除在外。因此,开展多中心、前瞻性队列研究可能更有利于全面评估 IL-6 对于早期脓毒症的预测价值及判断患者的预后。

参考文献

- [1] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志,2019,20(1):3-22.
- [2] Ohnishi T, Kamimaki I, Obayashi R, *et al.* Verification of blood volume for blood culture and detection rate in pediatrics [J]. *Infect Chemother*,2020,26(5):471-474.
- [3] Crapnell RD, Jesadabundit W, Ferrari GM, *et al.* Toward the Rapid Diagnosis of Sepsis: Detecting Interleukin-6 in Blood Plasma Using Functionalized Screen-Printed Electrodes with a Thermal Detection Methodology [J]. *Analytical Chemistry*,2021,22(14):42-44.
- [4] Russell C, Ward AC, Vezza V, *et al.* Development of a needle shaped microelectrode for electrochemical detection of the sepsis biomarker interleukin-6 (IL-6) in real time [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2018,12(6):806-814.
- [5] Cong S, Ma T, Di X, *et al.* Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis [J]. *BMC Infectious Diseases*,2021,21(1):13-15.

- [6] Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, *et al.* Culture-Negative Septic Shock Compared With Culture-Positive Septic Shock: A Retrospective Cohort Study[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4): 506 – 512.
- [7] Liu S, Wang X, She F, *et al.* Effects of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With Interleukin-6 in Predicting 28-Day Mortality in Patients With Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(3): 1 – 9.
- [8] Wang X, Ma L, Sun S, *et al.* Rapid, highly sensitive and quantitative detection of interleukin 6 based on SERS magnetic immunoassay[J]. *Analytical Methods*, 2021, 13(5): 1823 – 1831.
- [9] Ge Y, Huang M, Dong N, *et al.* Effect of Interleukin-36 β on Activating Autophagy of CD4 + CD25 + Regulatory T cells and Its Immune Regulation in Sepsis[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 22(9): 1517 – 1530.
- [10] Liu C, Fang C, He Q, *et al.* The value of interleukin-6 (IL-6) within 6 hours after birth in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(5): 629 – 635.
- [11] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, *et al.* Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2020, 17(3): 332 – 337.
- [12] Weidhase L, Wellhofer D, Schulze G, *et al.* Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein A single center study in critically ill adults[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 150 – 156.
- [13] Weidhase L, Wellhfer D, Schulze G, *et al.* Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19(1): 150.
- [14] Kandaswamy P, Hemlata, Singh GP, *et al.* Comparative Evaluation of Procalcitonin and Interleukin-6 as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Sepsis [J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2018, 12(10): 17 – 21.
- [15] Huang W, Huang L, Wen M, *et al.* Long noncoding RNA DILC is involved in sepsis by modulating the signaling pathway of the interleukin6/signal transducer and activator of transcription 3/Tolllike receptor 4 axis [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(6): 31 – 35.
- [16] Morad EA. Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis[J]. *International Journal of Microbiology*, 2020, 20(2): 33 – 36.
- [17] Chowdhary P, Ranjan R, Pandey A. Diagnostic role of interleukin-6 and quantitative C-reactive protein in suspected early onset neonatal sepsis [J]. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2020, 8(1): 263 – 270.
- [18] Richendrfel HA, Levy MM, Elsaid KA, *et al.* Recombinant Human Proteoglycan-4 Mediates Interleukin-6 Response in Both Human and Mouse Endothelial Cells Induced Into a Sepsis Phenotype[J]. *Critical Care Explorations*, 2020, 2(6): 126 – 134.
- [19] Thao PTN, Tra TT, Son NT, *et al.* Reduction in the IL-6 level at 24 h after admission to the intensive care unit is a survival predictor for Vietnamese patients with sepsis and septic shock; a prospective study[J]. *BMC Emerg Med*, 2018, 18(1): 39.
- [20] Leañós-Miranda A, Nolasco-Leañós AG, Carrillo-Juárez RI, *et al.* Interleukin-6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes in Women in Preterm Labor and Intact Membranes[J]. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2021, 48(4): 313 – 320.

(收稿日期: 2022 – 05 – 11

修回日期: 2022 – 07 – 11)