

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.022

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.0933.004.html(2019-03-04)

白细胞介素 35、降钙素原及 SOFA 评分对脓毒症病情严重程度及预后的评判价值*

查君敬,方长太[△],白兆青,程高翔

(安徽医科大学附属安庆医院重症医学科,安徽安庆 246003)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 35(IL-35)、降钙素原(PCT)及序贯器官衰竭评估(SOFA)评分在脓毒症严重程度及预后评判中的价值。**方法** 选择 2017 年 4 月至 2018 年 2 月在安徽医科大学附属安庆医院重症医学科(ICU)治疗的脓毒症患者 54 例,在明确诊断后的 6~8 h 测定其 IL-35、PCT 水平,计算患者的 SOFA 评分,同时对患者入院 28 d 后的生存结局进行随访记录。根据病情严重程度将患者分为脓毒症组和脓毒症休克组,比较两组患者血清 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分,以及两组患者的预后情况;按照入院后 28 d 内的生存结局将脓毒症患者分为死亡组和存活组,比较两组患者间 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分;绘制受试者工作曲线(ROC)评价 IL-35 对脓毒症预后的判断价值。**结果** 与脓毒症组比较,脓毒症休克组 IL-35 $[(0.40 \pm 0.06) \text{ ng/L vs. } (0.35 \pm 0.04) \text{ ng/L}, t = -4.096, P < 0.01]$ 、PCT $[100.00(8.79, 100.00) \mu\text{g/L vs. } 3.63(0.50, 25.88) \mu\text{g/L}, Z = -3.939, P < 0.01]$ 及 SOFA 评分 $[13.00(9.75, 16.50) \text{ 分 vs. } 7.00(5.25, 11.00) \text{ 分}, Z = -3.630, P < 0.01]$ 均明显升高;与存活组相比,死亡组 IL-35 $[(0.41 \pm 0.05) \text{ ng/L vs. } (0.34 \pm 0.04) \text{ ng/L}, t = -5.502, P < 0.01]$ 、PCT $[93.39(25.82, 100.00) \mu\text{g/L vs. } 2.67(0.54, 15.55) \mu\text{g/L}, Z = -3.856, P < 0.001]$ 及 SOFA 评分 $[13.00(11.75, 16.50) \text{ 分 vs. } 6.50(5.00, 10.00) \text{ 分}, Z = -4.800, P < 0.01]$ 均明显升高。采用 ROC 曲线分析并计算曲线下面积(AUC)值,血清 IL-35、PCT 及 SOFA 评分对脓毒症患者预后均具有一定的评估价值($P < 0.05$),血清 IL-35、PCT 和 SOFA 评分的 AUC 分别为 0.873、0.823 和 0.902。当 IL-35 截断值为 0.40 ng/L 时的敏感度为 66.67%,特异度为 91.67%;当 PCT 截断值为 19.64 $\mu\text{g/L}$ 时的敏感度为 83.33%,特异度为 77.78%;当 SOFA 评分截断值为 10.50 分时,敏感度为 83.33%,特异度为 80.56%。**结论** 检测脓毒症患者血清 IL-35 水平有助于早期对脓毒症进行病情严重程度及预后评估,可以为脓毒症的治疗决策提供依据。

[关键词] 脓毒症;白细胞介素 35;降钙素原;序贯器官衰竭评估评分;预后**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1535-04

Assessment value of interleukin-35, procalcitonin and sequential organ failure assessment score on the severity and prognosis in sepsis*

ZHA Junjing, FANG Changtai[△], BAI Zhaoqing, CHENG Gaoxiang

(ICU, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of interleukin-35(IL-35), procalcitonin (PCT) and sequential organ failure assessment (SOFA) score and investigate their assessment value for severity and prognosis in patients with sepsis, to provide a reference for treatment of sepsis. **Methods** Fifty-four patients with sepsis in the intensive care unit (ICU) of our hospital from April 2017 to February 2018 were enrolled. The levels of IL-35 and PCT were determined and the SOFA score was calculated within 6-8 hours after a definitive diagnosis. And the clinical outcome was also recorded. The patients were divided into the sepsis group and the septic shock group according to the disease severity, and the values of IL-35, PCT, and SOFA score were compared. After admission for 28 days, the cases were divided into the survival group and the death group and the above indicators were also compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess IL-35 in predicting the prognosis of sepsis patients. **Results** Compared with the sepsis shock group, IL-35 $[\text{ng/L}: 0.40 \pm 0.06 \text{ vs. } 0.35 \pm 0.04, t = -4.096, P < 0.01]$, PCT $[\mu\text{g/L}: 100.00(8.79, 100.00) \text{ vs. } 3.63(0.50, 25.88), Z = -3.939, P < 0.01]$, SOFA score $[\text{score}: 13.00(9.75, 16.50) \text{ vs. } 7.00(5.25, 11.00), Z = -3.630, P < 0.01]$ in the sepsis group significantly increased. Also, IL-35 $[\text{ng/L}: 0.41 \pm 0.05 \text{ vs. } 0.34 \pm 0.04, t = -5.502, P < 0.01]$,

* 基金项目:安徽省 2017 年公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804036);安徽医科大学校科研基金资助(2015xkj069)。作者简

介:查君敬(1986-),主治医师,本科,主要从事危重疾病的诊治研究。△ 通信作者,E-mail:Fangchangtai@163.com。

PCT [$\mu\text{g/L}$: 93.39 (25.82, 100.00) vs. 2.67 (0.54, 15.55), $Z = -3.856$, $P < 0.01$, SOFA score [score: 13.00 (11.75, 16.50) vs. 6.50 (5.00, 10.00), $Z = -4.800$, $P < 0.01$] were all significantly higher in the death group than the survival group. The area under the ROC curve (AUC) of IL-35, PCT and SOFA score in ROC curve were 0.873, 0.823 and 0.902, respectively. When the cut-off value of IL-35 was 0.40 ng/L, the sensitivity was 66.67% and the specificity was 91.67%; when the cut-off value of PCT was 19.64 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity was 83.33% and the specificity was 77.78%; when the cut-off value of SOFA score was 10.50, the sensitivity was 83.33% and the specificity was 80.56%. **Conclusion** The level of IL-35 can help to assess the severity and the prognosis of sepsis, which could provide reference for the treatment.

[Key words] sepsis; interleukin-35; procalcitonin; sequential organ failure assessment score; prognosis

脓毒症 (sepsis) 是由致病微生物感染引起的全身炎症反应综合征, 其发病率高, 病死率高, 是重症医学科 (ICU) 内重症患者死亡的主要原因之一^[1]。目前的研究认为, 脓毒症发展的重要原因之一是机体的免疫功能紊乱, 其过程涉及众多炎症因子^[2]。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 由于其高特异性与敏感性, 目前已作为脓毒症诊断的重要生物标志物之一^[3]; 序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分可用于警示脓毒症患者的病情严重程度及预后, 被广泛应用于 ICU 危重患者的预后评估中^[4]。白细胞介素 (interleukin, IL)-35 是 IL-12 家族的新成员, 主要由调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 分泌^[5]。相关研究显示, IL-35 可能广泛参与了体内的免疫应答过程, 如细胞内感染、炎症过程、自身免疫疾病和肿瘤等^[6]。既然脓毒症的免疫特性是免疫反应障碍的复杂过程, 那 IL-35 是否参与脓毒症的调节并起到调控作用呢? 目前虽有 PCT 和 SOFA 评分在脓毒症患者病情及预后评估价值的研究报告, 但有关 IL-35、PCT 及 SOFA 评分这三者间的相关性, 且 IL-35 对脓毒症患者病情及预后评判的研究甚少; 与此同时, 鉴于脓毒症病理过程的复杂性, 寻找有效的方法来评估脓毒症患者的病情及预后, 将有助于医生尽早评估病情严重程度, 并给予及时合理的治疗^[7]。因此本研究通过测定脓症患者 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分, 以揭示 IL-35 在脓症患者病情严重程度及预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 4 月至 2018 年 2 月安徽医科大学附属安庆医院 ICU 收治的脓症患者共 54 例, 其中男 26 例, 女 28 例; 平均年龄 (60.91 ± 13.71) 岁; 脓毒症原发疾病中肺部感染 16 例, 血源性感染 12 例, 泌尿系感染 11 例, 肠道感染 8 例, 急性重症胰腺炎 3 例, 其他 4 例。严格按照 2016 年美国重症医学会 (SCCM) 与欧洲重症医学会 (ESICM) 脓毒症 3.0 定义及诊断标准^[8] 入选脓症患者及对患者病情严重程度进行分组。对年龄小于 14 岁的儿童、合并自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、妊娠、创伤、急性肾衰竭、急性心脑血管系统疾病、慢性肝肾疾病终末期、诊断脓毒症至转入 ICU 超过 6 h 的

患者均不纳入研究。本研究符合医学伦理学的标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有的治疗得到患者或家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组与方法 (1) 根据脓症患者病情严重程度分为两组: 脓毒症组 ($n = 36$) 与脓毒症休克组 ($n = 18$), 比较不同严重程度患者血清 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分; (2) 根据临床转归情况, 分为存活组 ($n = 36$) 和死亡组 ($n = 18$), 比较两组间 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分间的差异; (3) 分析 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分对脓毒症预后的评估价值。

1.2.2 观察及检测指标 (1) 对脓症患者确诊后 6~8 h 采取静脉血: 其中对血清 IL-35 水平的检测采用酶联免疫吸附试验 (ELISA, 试剂盒购自上海拜力科技有限公司), 对血清 PCT 水平的检测应用罗氏 E170 全自动电化学发光分析仪器 (试剂盒选用仪器公司提供的匹配试剂)。(2) 对患者确诊后 6~8 h 的临床指标最差值进行 SOFA 评分。(3) 脓症患者均按照指南要求接受脓毒症规范治疗, 并收集脓症患者年龄、性别等一般资料及住院后 28 d 预后情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布数据用中位数及四分位数 [$M(Q1, Q3)$] 表示, 组间比较采用 Mann-whitney 秩和检验。计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。运用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 IL-35、PCT 水平对脓症患者预后的评判价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同严重程度脓症患者 IL-35、PCT、SOFA 评分及病死率比较 脓毒症组与脓毒症休克组性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 脓毒症休克组血清 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分、病死率均明显高于脓毒症组 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 不同预后患者 IL-35、PCT 水平和 SOFA 评分比较 存活组与死亡组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但死亡组血清 IL-35、PCT 水平及 SOFA 评分明显高于存活组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 脓毒症组与脓毒症休克组患者相关指标比较

组别	n	男[n(%)]	年龄(̄x±s,岁)	IL-35 (̄x±s,ng/L)	PCT [M(Q1,Q3),μg/L]	SOFA 评分 [M(Q1,Q3),分]	死亡[n(%)]
全体患者	54	26(48.15)	60.91±13.71	0.36±0.06	7.46(0.82,41.51)	9.50(6.00,13.00)	18(33.33)
脓毒症组	36	17(47.22)	61.61±14.79	0.35±0.04	3.63(0.50,25.88)	7.00(5.25,11.00)	6(16.67)
脓毒症休克组	18	9(50.00)	59.50±11.52	0.40±0.06	100.00(8.79,100.00)	13.00(9.75,16.50)	12(66.67)
χ ² /t/Z		0.037	0.530	-4.096	-3.939	-3.630	13.500
P		0.847	0.599	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同预后患者血清 IL-35、PCT 水平和 SOFA 评分比较

组别	n	男性[n(%)]	年龄(̄x±s,岁)	IL-35(̄x±s,ng/L)	PCT[M(Q1,Q3),μg/L]	SOFA 评分[M(Q1,Q3),分]
存活组	36	17(47.22)	60.47±15.24	0.34±0.04	2.67(0.54,15.55)	6.50(5.00,10.00)
死亡组	18	9(50.00)	61.78±10.32	0.41±0.05	93.39(25.82,100.00)	13.00(11.75,16.50)
χ ² /t/Z		0.037	-0.327	-5.502	-3.856	-4.800
P		0.847	0.745	0.000	0.000	0.000

2.3 血清 IL-35、PCT 及 SOFA 评分对脓毒症预后的评估价值 采用 ROC 曲线分析并计算曲线下面积(AUC)值,血清 IL-35、PCT 及 SOFA 评分均对脓毒症患者预后具有一定的评估价值(P<0.05)。IL-3、PCT 和 SOFA 评分的 AUC 分别为 0.873、0.823 和 0.902。当 IL-35 截断值为 0.40 ng/L 时的灵敏度为 66.67%,特异度为 91.67%;当 PCT 截断值为 19.64 μg/L 时的灵敏度为 83.33%,特异度为 77.78%;当 SOFA 评分截断值 10.50 分时,灵敏度为 83.33%,特异度为 80.56%,见表 3、图 1。

表 3 各指标评价脓毒症患者预后的 ROC AUC 及截断值

指标	AUC	P	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
IL-35	0.873	0.000	0.781~0.965	0.40	66.67	91.67
PCT	0.823	0.000	0.690~0.956	19.64	83.33	77.78
SOFA 评分	0.902	0.000	0.823~0.981	10.50	83.33	80.56

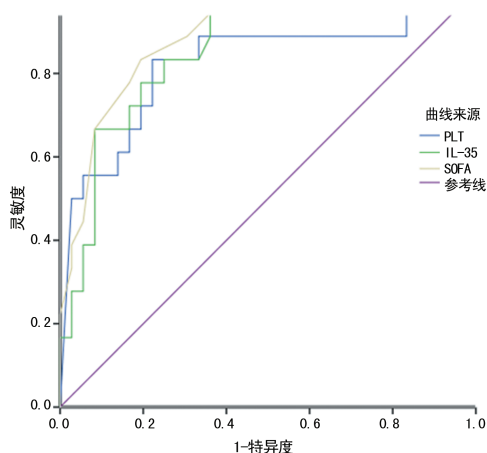


图 1 入 ICU 时各指标预测脓毒症死亡的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是一种器官功能障碍,是由于机体对感染

反应失控,严重时危及生命^[8]。目前的研究证实,脓毒症发生的机制之一是大量微生物与天然免疫细胞(如巨噬细胞)上模式识别受体结合,从而引起这些细胞的过度活化,释放大量促炎因子和趋化因子。美国一项大规模的研究发现机体在对脓毒症的基因组反应中不仅使大量参与炎症反应的基因表达激活,还使参与抗原识别、T 细胞增殖和凋亡、T 细胞受体功能和 NK 细胞功能的基因表达得到抑制^[9]。因此一些炎性生物标志物被提出来以评估脓毒症的诊断及预后,以期对脓毒症患者进行早期识别和及时干预^[3,10]。

IL-35 是一种新发现的免疫抑制细胞因子,主要由 Treg 细胞产生,具有维持外周免疫耐受,抑制效应 T 细胞增殖、Th17 细胞分化和 IL-47 合成方面的重要作用^[11]。目前的研究认为 IL-35 在不同疾病中呈现差异性表达,在类风湿性关节炎、支气管哮喘等自身免疫性疾病中是炎症抑制因子,随着疾病的控制,其水平呈上升趋势,可能与保护因子存在有关;而在慢性乙型肝炎等感染性疾病患者中重型感染患者 IL-35 水平明显高于普通患者^[6]。其中关于 IL-35 在脓毒症病情发生、发展过程中所起作用研究甚少,因此本研究旨在探讨 IL-35 在脓毒症病情严重程度及对预后的价值。本研究结果提示,脓毒症休克组及死亡组血清 IL-35 水平均明显上升,因此 IL-35 水平同脓毒症患者病情严重程度及预后相关。随着 IL-35 水平的升高,提示脓毒症患者的病情越严重,预后也越差。既往有研究显示 IL-35 水平变化会对外周血淋巴亚群 CD4⁺ 及 CD8⁺ 水平有所影响,而 CD4⁺ 及 CD8⁺ 水平的变化可进一步加剧 IL-35 的异常表达^[12-13]。因此提示 IL-35 可预测脓毒症患者的感染程度,而且在脓毒症病情发展过程中可能参与其中的免疫调节。相关

研究发现重症脓毒症患者炎症介质较脓毒症患者下降,抗炎介质会进行性升高^[14],原因可能为在脓毒症休克期,机体处于“免疫麻痹”状态,抗炎介质的表达占主要优势,机体通过分泌 IL-35 发挥自我保护作用。但是也有研究得出相反的结果,即血清 IL-35 水平随着脓毒症病情的加重会逐渐降低,原因可能为随着脓毒症病情的加重,机体对炎症反应的抵抗能力下降,与机体呈现过度自身免疫反应状态有关^[12]。

PCT 因其较高的特异性,且 SOFA 评分作为一种经典的评分系统,二者被临床广泛应用于评估脓毒症患者的疾病严重程度及预后^[10,15]。在本研究中 PCT 水平和 SOFA 评分越高,患者病情越严重,预后也越差。本研究通过 ROC 曲线分析,IL-35 区分生存组和死亡组的能力弱于 SOFA 评分,优于 PCT,其中 SOFA 评分预测死亡的 AUC、灵敏度和特异度均较高,这进一步证实 SOFA 评分为评估脓毒症预后的有效手段。IL-35 为 0.40 ng/mL 时是区分生存组和死亡组的最佳截断值,并具有较高的特异度,这提示 IL-35 在预测脓毒症患者预后方面具有良好的应用前景,可以利用 IL-35 及其他监测指标可以对脓毒症患者进行危险分层,对脓毒症患者尽早开展个体化治疗,以改善预后。

本研究结果表明,IL-35 在脓毒症病情严重程度的判断及预后的评估方面均具有较高的价值,并且提出了 IL-35 在脓毒症患者预后中的最佳截断值,为患者的免疫调理和治疗提供新方向和新选择。无论是提高 IL-35 的表达或者抑制 IL-35 的降解,可能为炎性疾病的治疗提供新的方法^[16]。对于重症脓毒症患者可以进行适当的免疫调节治疗,以改善患者的预后。但是本课题仍然存在一些不足:(1)本研究只检测了脓毒症患者入 ICU 24 h 内的血清 IL-35 水平,未对入 ICU 后不同时间段的炎症因子水平进行动态监测;(2)本组纳入病例数相对较少,且只是一家医院收治的患者,因此均需在今后的工作中进一步实践,去验证 IL-35 截断值的评估效果。

参考文献

[1] 廖雪莲,谢志超,康焰.拯救脓毒症新理念:从现象到本质[J].四川大学学报(医学版),2016,47(4):570-573.

[2] ANDREEA C,MADALINA V,NICOLAE T,et al. Early sepsis biomarkers and their relation to mortality[J]. Rom J Anaesth Intensive Care,2016,23(2):159-160.

[3] 李俊岭,邓涛,吴汉聪.降钙素原清除率对严重脓毒症预后的预测价值[J].实用医学杂志,2017,33(2):262-264.

[4] 查君敬,黄利娟,方长太,等.脓毒症患者血清白细胞介素-6、降钙素原及 C-反应蛋白与 SOFA 评分的相关性

[J].实用医学杂志,2015,31(22):3738-3740.

[5] SHEN P,ROCH T,LAMPROPOULOU V,et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases[J]. Nature,2014,507(7492):366-370.

[6] WANG W,LI P,YANG J. Decreased circulating interleukin-35 levels are related to interleukin-4-producing CD8+ T cells in patients with allergic asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2015,14(4):379-385.

[7] SHEYIN O,DAVIES O,DUAN W,et al. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis[J]. Heart Lung,2015,44(1):75-81.

[8] SHANKAR M,PHILLIPS G S,LEVY M L,et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):775-787.

[9] XIAO W Z,MINDRINOS M N,SEOK J,et al. A genomic storm in critically injured humans[J]. J Exp Med,2011,208(13):2581-2590.

[10] SUBERVIOLA B,CASTELLANOS-ORTEGA A,GONZALEZ-CASTRO A,et al. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock[J]. Medicina Intensiva,2012,36(3):177-184.

[11] WHITEHEAD G S,WILSON R H,NAKANO K,et al. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease[J]. J Allergy Clin Immunol,2012,129(1):207-215.

[12] 张雷,熊建琼,张彦,等.老年脓毒血症患者血清中白细胞介素及外周血淋巴细胞亚群变化的临床意义[J/CD].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2016,6(2):105-109.

[13] WU H P,CHUNG K,LIN C Y,et al. Associations of T helper 1,2,17 and regulatory T lymphocytes with mortality in severe sepsis[J]. Inflamm Res,2013,62(8):751-763.

[14] 苏明华,冯璇璘,邓磊,等.脓毒血症患者抗炎和促炎指标动态变化在临床病情评估中的意义[J].重庆医学,2015,44(4):467-469.

[15] CHALLA S N,MOHAN A,HARIKRISHNA J,et al. Performance of APACHE II and SOFA scoring systems in patients with sepsis and related syndromes admitted to medical intensive care unit(MICU)[J]. J Assoc Physicians India,2016,64(1):71-80.

[16] MAO H T,GAO W J,MA C,et al. Human placental trophoblasts Express the immunosuppressive cytokine IL-35[J]. Hum Immunol,2013,74(7):872-877.