

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002411

血清白细胞介素联合监测在脓毒症严重程度及预后评估中的作用研究

赵乙记, 张 苒, 余应喜

(重庆医科大学附属第一医院急诊与重症医学科, 重庆 400042)

【摘要】目的:分析脓症患者白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)在脓症患者不同严重程度及预后中的特点,为评估其病情严重程度及预后提供参考。**方法:**选择 2016 年 3 月至 2017 年 8 月收入重庆医科大学附属第一医院重症医学科的 71 名脓症患者为研究对象。脓症患者按病情严重程度分为脓毒症组(37 例)和脓毒性休克组(34 例);根据 28 d 转归分为生存组(58 例)和死亡组(13 例)。记录患者入重症监护室(intensive care unit, ICU)时序器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)与急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II), 检测血 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-1、IL-4、IL-6 及 IL-8。比较脓毒症组、脓毒性休克组间上述指标的不同,并应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析上述指标对患者预后评估的临床价值。**结果:**脓毒性休克组患者 SOFA 评分($P=0.001$)、APACHE II 评分($P=0.001$)、CRP($P=0.019$)、IL-1($P=0.001$)、IL-6($P=0.004$)、IL-8($P=0.001$)及 IL-10($P=0.001$)皆比脓毒症组高,差异皆具有统计学意义(均 $P<0.05$)。脓毒性休克组和脓毒症组在血清 PCT 水平上没有统计学差异($P=0.325$)。按照 28 d 预后情况将研究对象分为生存组和死亡组,分析结果显示死亡组中 SOFA 评分($P=0.001$)、APACHE II ($P=0.001$)、IL-1($P=0.037$)及 IL-8($P=0.035$)明显高于生存组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。而 CRP($P=0.544$)、IL-6($P=0.586$)、IL-10($P=0.676$)的差异在评估脓症患者预后的比较中没有统计学意义($P>0.05$)。根据 ROC 曲线分析 IL-1[曲线下面积(area under curve, AUC)=0.657]、IL-8(AUC=0.689)能反映患者预后,但预测价值低于 SOFA 评分(AUC=0.845)、APACHE II 评分(AUC=0.834),而联合监测 IL-1 与 IL-8(AUC=0.704)较单独监测对预后评估的价值更高。**结论:**CRP、IL-1、IL-6、IL-8 及 IL-10 和脓毒症严重程度具有相关性,对判断脓毒症严重程度具有潜在价值。联合监测 IL-1、IL-8 能够反映脓毒症患者的预后。

【关键词】脓毒症;白细胞介素;严重程度;预后**【中图分类号】**R446.1;R449**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-10-19

Role of combined monitoring on serum interleukin in the assessment of septic severity and prognosis

Zhao Yisi, Zhang Mu, Yu Yingxi

(Department of Emergency and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the characteristics of interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in patients with different septic severity as well as its prognosis, providing clinical references to assess the severity and outcome of sepsis. **Methods:** A total of 71 septic patients in our department from March 2016 to August 2017 were enrolled. On the basis of severity of sepsis, patients were divided into the sepsis group ($n=37$) and the septic shock group ($n=34$). In addition, they were divided into the survival group ($n=58$) and the death group ($n=13$) according to the 28-day outcome. Sequential organ failure

assessment (SOFA) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) were recorded when patients entered the intensive care unit (ICU). Procalcitonin (PCT), c-reactive protein (CRP), IL-1, IL-4, IL-6 and IL-8 were measured. The difference of above indexes between the sepsis group and the

作者介绍:赵乙记, Email: zhaoyisi14@foxmail.com,

研究方向:急诊与重症医学。

通信作者:余应喜, Email: 841735693@qq.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200324.1642.054.html>

(2020-03-26)

septic shock group was compared, and the clinical value of these indexes in evaluating the prognosis of patients was analyzed by applying the receiver operating characteristic (ROC). **Results:** Scores of SOFA ($P=0.001$), APACHE II ($P=0.001$), CRP ($P=0.019$), IL-1 ($P=0.001$), IL-6 ($P=0.004$), IL-8 ($P=0.001$) and IL-10 ($P=0.001$) in the septic shock group were significantly higher than those in the sepsis group, all differences with statistical significances ($P<0.05$). Serum PCT level ($P=0.325$) between the septic shock group and the sepsis group had no significant difference. According to the 28-day outcome, results showed that scores of SOFA ($P=0.001$), APACHE II ($P=0.001$), IL-1 ($P=0.037$) and IL-8 ($P=0.035$) in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P<0.05$), all differences with statistical significances. However, CRP ($P=0.544$), IL-6 ($P=0.586$) and IL-10 ($P=0.676$) in the evaluation of prognosis of septic patients had no significant differences. According to ROC curve, IL-1 (area under curve, AUC=0.657) and IL-8 (AUC=0.689) was able to reflect the prognosis of patients, but its predictive value was lower than the SOFA score (AUC=0.853) and the APACHE II score (AUC=0.843). Combined monitoring IL-1 and IL-8 (AUC=0.704) had higher value to assess the prognosis than individual monitoring. **Conclusion:** The CRP, IL-1, IL-6, IL-8 and IL-10 have correlation with sepsis severity, which are of potential value in judging the severity of sepsis. Combined monitoring IL-1 and IL-8 can reflect the prognosis of sepsis patients.

[Key words] sepsis; interleukin; severity; prognosis

脓毒症是重症监护室(intensive care unit, ICU)中的一种常见急危重症,具有高发病率和高死亡率的特点。目前临床工作尚未取得诊断和监测的“金标准”,导致脓毒症的诊断、治疗成为世界性难题^[1]。细胞因子是调节脓毒症免疫应答中非常重要的部分,多种炎症介质、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及降钙素原(procalcitonin, PCT)等细胞因子已被证实有助于脓毒症诊断、病情判断及预后评估。重庆医科大学附属第一医院开展的炎症介质检测包括白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)。本研究回顾性分析脓毒症患者炎症介质、PCT 及 CRP 等细胞因子与脓毒症病情严重程度及预后关系,为寻找有效反映病情及预估预后的临床指标提供参考。

1 研究资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2017 年 8 月入住重庆医科大学附属第一医院重症医学科的 71 名脓毒症患者为研究对象,脓毒症诊断标准根据 2018 年 *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3.0)*^[2]确立。序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)与急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)均使用国际既定评分标准。根据 Sepsis 3.0,将病情严重程度不同的脓毒症患者分为脓毒症组(37 例)和脓毒性休克(34 例)组。并根据 28 d

预后情况不同将研究对象分为 2 组:存活组(58 例)和死亡组(13 例)。本研究选用的排除标准:恶性肿瘤患者;长期使用激素或免疫抑制剂治疗、骨髓移植或实体器官移植等导致机体处于免疫抑制状态;入住重症医学科 24 h 内即死亡或出院患者。本研究符合医学伦理学标准,且已获得本院伦理委员会审查及批准,并经患者或家属的知情同意。

1.2 观察指标及收集方法

患者入住重症医学科后,收集其年龄、性别等资料,并在 24 h 内完成血气分析、血常规、生化常规、凝血象、CRP 等检查。采用酶联免疫吸附测定血清 IL-1、IL-4、IL-6 及 IL-8 水平,试剂盒购于美国 Ebioscience 公司。PCT 检测采用双抗夹心免疫发光法半定量,试剂盒购于德国罗氏诊断公司。实际检测方法根据试剂盒说明书进行。同时根据检查结果进行 APACHE II 及 SOFA 评分。随访并记录 28 d 内死于脓毒症的例数。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,计数资料以频数表示。对 2 组患者之间的比较以 t 检验(服从正态分布)或者非参数检验(服从偏态分布)。上述各指标与 APACHE II 评分、SOFA 评分之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用 logistic 回归进行各指标的联合监测分析并获得其预测概率。运用 ROC 曲线分析法评价上述各指标对脓毒症患者预后的评判价值及各项指标的最佳界值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共入选 71 例脓毒症患者,其中脓毒症组年龄为 (59.30 ± 17.89) 岁,男性患者 22 例,女性患者 15 例;脓毒性

休克组中年龄为(59.06 ± 18.12)岁,男性患者 18 例,女性患者 16 例。2 组患者在年龄、性别比例上均无统计学差异($P > 0.05$),而 28 d 病死率具有统计学差异($P < 0.05$),见表 1。

2.2 脓毒症组和脓毒性休克组患者检测值的比较

脓毒症组和脓毒性休克组患者入院第 1 天 SOFA 评分、APACHE II 评分,以及 PCT、CRP、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 水平对比见表 2。结果显示在脓毒性休克组患者中 SOFA 评分、APACHE II 评分,以及 CRP、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10 水平明显高于脓毒症组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 PCT 水平之间的差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 各指标与 APACHE II 评分、SOFA 评分之间的相关性分析

CRP、IL-1、IL-6、IL-8 及 IL-10 水平与 SOFA 评分、

APACHE II 评分之间的相关性结果显示,IL-1、IL-6、IL-8 及 IL-10 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分之间均呈正相关($P < 0.05$)。CRP 与 SOFA 评分及 APACHE II 无相关性($P > 0.05$),见表 3。

2.4 各指标在生存组与死亡组的差异比较

按照 28 d 预后将所有脓毒症患者分为 2 组:生存组与死亡组。结果显示死亡组中 SOFA 评分、APACHE II 评分及 IL-1、IL-8 水平明显高于生存组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),并对 2 组患者 IL-1 与 IL-8 值进行 logistic 回归分析后所得的预测概率进行分析,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而在脓毒症患者预后方面,PCT、CRP、IL-6 及 IL-10 水平差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 1 脓毒症组和脓毒性休克组一般资料比较

项目	脓毒症组 (n=37)	脓毒性休克组 (n=34)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	59.30 $\pm$ 17.90	59.06 $\pm$ 18.12	0.056	0.956
男性比率 (n, %)	22 (59.50)	18 (52.90)	0.306	0.580
28 d 死亡率 (n, %)	3 (8.10)	10 (29.40)	5.376	0.020

表 2 脓毒症组和脓毒性休克组各指标比较

项目	脓毒症组 (n=37)	脓毒性休克组 (n=34)	t/Z 值	P 值
SOFA	8.43 $\pm$ 2.42	19.71 $\pm$ 4.69	-13.080	0.001
APACHE II	10.86 $\pm$ 3.25	24.71 $\pm$ 6.51	-11.479	0.001
PCT (ng/mL)	15.23 (2.00, 49.55)	14.53 (23.66, 30.28)	-0.984	0.325
CRP (mg/L)	55.63 $\pm$ 32.03	72.80 $\pm$ 27.61	-2.410	0.019
IL-1 (ng/L)	4.00 (4.00, 4.00)	7.75 (4.00, 23.65)	-4.294	0.001
IL-6 (ng/L)	37.70 (18.10, 129.55)	208.50 (35.95, 1001.00)	-2.898	0.004
IL-8 (ng/L)	37.85 (11.75, 126.83)	246.50 (66.00, 660.70)	-3.704	0.001
IL-10 (ng/L)	5.10 (4.00, 33.40)	23.55 (8.53, 278.75)	-3.328	0.001

表 3 各指标与 APACHE II 评分、SOFA 评分之间的相关性分析

实验项目	CRP (mg/L)		IL-1 (ng/L)		IL-6 (ng/L)		IL-8 (ng/L)		IL-10 (ng/L)	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
SOFA	0.213	0.074	0.462	0.001	0.265	0.025	0.307	0.011	0.299	0.012
APACHE II	0.186	0.120	0.478	0.001	0.243	0.041	0.288	0.017	0.334	0.005

表 4 生存组和死亡组中各指标的比较

项目	生存组	死亡组	t/Z 值	P 值
SOFA	12.29 $\pm$ 6.00	20.69 $\pm$ 5.47	4.631	0.001
APACHE II	15.45 $\pm$ 7.29	26.62 $\pm$ 8.26	4.873	0.001
PCT (ng/mL)	19.60 (2.09, 48.62)	16.49 (4.79, 72.84)	-0.870	0.384
CRP (mg/L)	64.92 $\pm$ 30.71	59.09 $\pm$ 33.13	-0.610	0.544
IL-1 (ng/L)	4.00 (4.00, 6.58)	8.40 (4.00, 17.90)	-2.090	0.037
IL-6 (ng/L)	63.40 (20.18, 617.25)	129.00 (29.20, 647.50)	-0.544	0.586
IL-8 (ng/L)	74.80 (12.70, 267.00)	242.00 (41.10, 1950.20)	-2.106	0.035
IL-10 (ng/L)	12.15 (4.00, 53.57)	15.65 (4.55, 289.00)	-0.418	0.676
预测概率	0.84 (0.83, 0.84)	0.83 (0.76, 0.84)	-2.277	0.023

2.5 各指标对脓毒症患者预后的评估价值

根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析并计算曲线下面积(area under curve, AUC)值, IL-1、IL-8 的 AUC 值分别为 0.657、0.689, 提示对脓毒症患者预后均具有一定的评估能力($P < 0.05$)。但两者 AUC 值均低于 SOFA 评分(AUC=0.853)、APACHE II 评分(AUC=0.843)。同时, 特异性相当情况下, 灵敏度也高于前两者, 提示前两者在预测患者预后方面的价值低于后两者(表 5, 图 1)。预测概率的 AUC 值为 0.704, 高于 IL-1 与 IL-8 的 AUC 值, 提示在评估脓毒症患者预后方面, 对两者进行联合监测较单独监测价值更高(表 5, 图 2)。

表 5 各指标评价脓毒症患者预后的 ROC 曲线下面积及截断值

项目	曲线下面积	截断值	灵敏度	特异度
SOFA	0.845	17.50	0.769	0.782
APACHE-II	0.834	22.00	0.769	0.782
IL-1	0.657	7.00	0.615	0.782
IL-8	0.689	152.15	0.692	0.655
预测概率	0.704	0.84	0.231	0.400

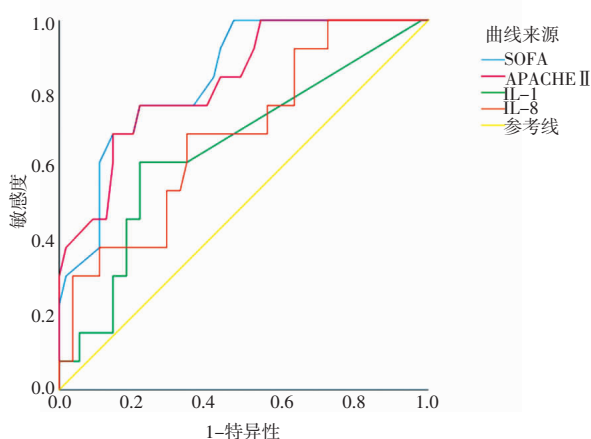


图 1 各指标 ROC 曲线下面积

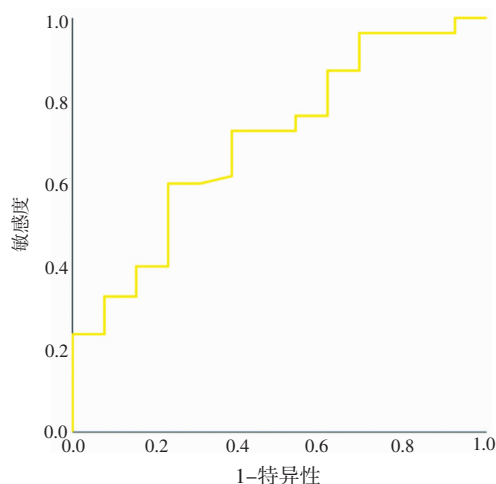


图 2 IL-1 与 IL-8 联合监测下 ROC 曲线下面积

3 讨论

脓毒症是宿主对感染的反应失调而引起危及生命的器官功能衰竭, 着重强调宿主感染后炎症反应、免疫防御反应紊乱对自身器官及免疫系统的破坏。从“感染”到“宿主反应”有多重因素参与, 白细胞介素作为重要的炎症反应介质在其中发挥着桥梁作用。脓毒症患者预后的改善取决于早期发现、早期治疗等综合措施。寻找理想的生物标志物是脓毒症早期发现的一个重要研究方向, 这为开展脓毒症早期、特异和有效诊断, 继而评估脓毒症患者的病情发展与预后提供了一条新的研究思路。从体液(血液、脑脊髓液和尿液)中分离微生物是诊断脓毒症的金标准。但微生物培养至少需要 36~48 h 才能完成^[3]。而一些细胞因子在脓毒症发作后仅 1~4 h 即达到高峰^[4], 这为探索脓毒症新的生物标志物提供了重要的理论支撑。有研究发现, 在脓毒症早期, 机体可引发强烈的炎症反应, 导致机体大量包括白细胞介素家族在内的细胞因子发生变化, 并可持续至出现新的感染^[5]。细胞因子的检测可能有助于明确和及时诊断脓毒症, 寻找可靠的细胞因子作为脓毒症的标志物已成为近年来的研究热点。而这类细胞因子的作用包括促炎或抗炎, 在参与炎症反应时发挥各自独特的作用而又能相互调控。本研究主要对参与重要炎症反应的白细胞介素家族成员(IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 等)在脓毒症严重程度及预后评估中的作用进行了研究与探讨。

IL-1 是一种促炎细胞因子, 由活化的巨噬细胞分泌。在脓毒症早期, IL-1 和 TNF- α 具有协同效应, 作用于各种细胞(如巨噬细胞、内皮细胞和嗜中性粒细胞), 诱导炎性细胞的聚集和外渗; 损伤血管壁, 增加血管通透性, 导致严重的肺水肿和出血^[6]; 激活巨噬细胞分泌其他促炎细胞因子(IL-6、IL-8 和 MIF)和脂质介质。IL-1 持续升高与脓毒症患者多器官衰竭和更严重的预后相关^[7]。本研究显示血 IL-1 浓度与脓毒症严重程度密切相关。同时, IL-1 的高水平提示患者死亡风险增加。研究表明在应用内毒

素后 2~4 h, 血 IL-1 浓度升高达到峰值并保持 24 h 以上^[8]。相对 IL-6, IL-1 具有更长的半衰期, 可能是脓毒症诊断中更好的生物标志物^[9]。IL-6 是由巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞产生的糖蛋白^[10-11]。在感染急性期, B 和 T 淋巴细胞被刺激产生 IL-6。IL-6 激活凝血系统、调节造血作用, 以及刺激 TNF- α 和 IL-1 的释放。IL-6 同样是一种促炎因子, 介导对炎性刺激的全身反应, 即发热、白细胞增多及肝急性期蛋白 (如 CRP、补体成分、纤维蛋白原和铁蛋白 D 等) 的释放^[12]。在一项关于儿童脓毒症的研究中, IL-6 比 CRP、TNF- α 有更高敏感性 (89%) 和阴性预测值 (91%), 因此 IL-6 被推荐为诊断新生儿和儿童脓毒症的早期标志物^[13-14]。另一项研究显示 IL-6 水平升高与更高的死亡率相关, 似乎这种介质在脓毒症的发病机制中很重要^[15]。本研究中, 血 IL-6 的水平与脓毒症的严重程度相关, IL-6 水平越高, 提示患者病情越严重, 但 IL-6 的浓度与患者预后无明显相关。由于 IL-6 半衰期短, 因此不能用于脓毒症作为单一标记物^[16-17]。IL-8 是一种促炎细胞因子, 由 IL-1 和 TNF- α 活化的单核细胞、内皮细胞和嗜中性粒细胞分泌释放; 同时是一种有效的嗜中性粒细胞活化剂, 调节白细胞迁移。血 IL-8 水平在受刺激后 2.5~3 h 即达到高峰。1 项研究显示, 升高的 IL-8 水平可预测脓毒性休克成人的器官衰竭^[18], 提示 IL-8 水平可以作为判断脓毒症患者病情严重程度的依据。但另一项研究结果却不认同上述结论^[19]。此外, 根据脓毒症患者的 28 d 死亡率, 血 IL-8 水平在非幸存者中明显高于幸存者, 表明 IL-8 的升高与更严重的预后相关^[20]。本研究也证实 IL-8 与 IL-1 相似, 既能反映脓毒症患者的病情严重程度, 也能预测患者预后, 即 IL-8 水平越高, 患者病情越严重, 死亡风险越高。另有研究结果认为 IL-8 诊断脓毒症的效能高于 IL-6 和 IL-10^[17]。

IL-10 是一种重要的抗炎细胞因子, 属于 IL-6 细胞因子家族, 但功能与之相反。IL-10 抑制促炎介质的产生, 被认为是目前最重要的负调控因子之一。研究发现 IL-10 均能调节从早期可逆性脓毒症到晚期不可逆性脓毒症性休克的转变, 并且 IL-10 基

因启动子的多态性影响脓毒症的易感性^[21]。有研究观察不同严重程度的脓毒症患者体内炎症介质水平, 发现脓毒症组患者血清 IL-10 明显高于正常对照组, 严重脓毒症组高于轻症组, 说明严重脓毒症时抗炎因子表达明显增加^[22]。也有文献认为 IL-10 持续增高, 预示患者死亡风险增加, 考虑与脓毒症后期 IL-10 导致的“免疫抑制”有关^[23]。

APACHE II 评分及 SOFA 评分是目前临床上广泛应用的评分系统, 对脓毒症的病情评估及预后判断具有较高的灵敏度和特异性。本研究中, 上述评分系统对脓毒症病情严重程度判断及预后评估依然表现出良好的相关性。同时, 两评分系统对预后判断的价值高于 IL-1 及 IL-8。PCT、CRP 是近年来临床最广泛应用的标志物。大量研究数据表明, PCT、CRP 可作为脓毒症诊断的标志物^[24-25], 但关于其临床价值尚存争议。本研究中, PCT 未表现出与脓毒症病情及预后的相关性, CRP 仅能反映患者病情严重程度, 但与预后无关。

本文从临床检测的角度在白细胞介素联合监测脓毒症严重程度及预后评估中的作用进行了观察研究。研究结果展示了炎症介质 (IL-1、IL-6、IL-8 及 IL-10) 与脓毒症病情严重程度及预后结局的关系。然而, 在白细胞介素家族中, 不同的细胞因子之间存在交互作用, 联合监测 IL-1 与 IL-8 对脓毒症预后的评估价值较单一监测更有效, 提示对白细胞介素联合监测有进一步研究的价值。同时, 在不同炎症强度、时相, 同一炎症因子表现炎症作用是否一致, 也需要对白细胞介素在脓毒症不同时期的特点进行动态监测。

本研究存在一定局限性: 本研究作为一个单一的回顾性研究, 样本量偏少; 在“sepsis-3”最新定义中, 器官功能衰竭是脓毒症宿主对感染反应失调后的进一步结局, 白细胞介素与脓毒症患者器官功能衰竭是否存在一定的关系, 并未被纳入本研究重点关注的环节。诊断脓毒症的最佳方法需要不同生物标志物与临床实际相结合, 需深入细化, 进行大样本、前瞻性研究, 以探寻提高评估脓毒症患者病情及预后更有价值的指标。

参 考 文 献

- [1] Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock; clinical overview and update on management[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11): 1572–1578.
- [2] 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.
- [3] Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant[J]. Arch Dis Child, 1978, 53(8): 696.
- [4] Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12(9): 1085–1093.
- [5] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805–820.
- [6] Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition[J]. J Clin Invest, 1988, 81(4): 1162–1172.
- [7] Loisa P, Rinne T, Laine S, et al. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2003, 47(3): 319–325.
- [8] Zhang AQ, Pan W, Gao JW, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis[J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 8.
- [9] Smith K, Bigham MT. Biomarkers in pediatric sepsis[J]. Open Inflamm J, 2011, 4(1): 24–30.
- [10] Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007, 65(S1): 4–10.
- [11] Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor; from bench to bedside[J]. Med Microbiol Immunol, 2006, 195(4): 173–183.
- [12] Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1): 154–160.
- [13] Buck C, Bundschu J, Gallati H, et al. Interleukin-6; a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection[J]. Pediatrics, 1994, 93(1): 54–58.
- [14] Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, et al. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Pediatr, 2011, 21(4): 411–417.
- [15] Calandra T, Gerain J, Heumann D, et al. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group[J]. Am J Med, 1991, 91(1): 23–29.
- [16] Mally P, Xu J, Hendricks-Munöz KD. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments[J]. Res Rep Neonatol, 2014, 4: 157–168.
- [17] Boskabadi H, Maamouri G, Afshari JT, et al. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis[J]. Iran J Pediatr, 2010, 20(1): 41–47.
- [18] Takala A, Jousela I, Jansson SE, et al. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock[J]. Clin Sci (Lond), 1999, 97(5): 529–538.
- [19] Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, et al. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock[J]. Crit Care Med, 2010, 38(6): 1436–1441.
- [20] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 71–79.
- [21] Zeng L, Gu W, Chen K, et al. Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies[J]. Crit Care, 2009, 13(6): R188.
- [22] Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, et al. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality[J]. Iran J basic Med Sci, 2013, 16(12): 1232–1237.
- [23] Pachot A, Monneret G, Voirin N, et al. Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock[J]. Clin Immunol, 2005, 114(1): 61–69.
- [24] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3): 396–402.
- [25] 李翠如, 杨举红, 张瑞萍, 等. PCT 在不同病理进程脓毒症诊断中的临床应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(2): 94–96, 99.

(责任编辑: 冉明会)