

· 临床研究 ·

老年脓毒症患者早期炎症因子水平及预后的相关性分析

甘宇婧, 史如鹏, 吴丹琪, 黄敏*

南京医科大学第一附属医院老年重症监护室, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析老年脓毒症患者早期炎症因子指标改变与病情严重程度及预后的相关性。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院2020年9月—2022年3月入住老年重症监护病房的135例脓毒症患者的临床资料,根据年龄将患者分为老年组(≥ 65 岁)和青壮年组(< 65 岁)。对其中年龄 ≥ 65 岁的老年脓毒症患者,根据是否为脓毒症休克分为脓毒症休克组与脓毒症组,根据28 d病死率分为存活组及死亡组。分别比较以上各分组间的炎症因子指标;用Spearman相关分析法分析老年脓毒症患者白细胞计数(white blood cell, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 、血小板(platelet, PLT)、淋巴细胞(lymphocyte, Lym)与APACHE II评分的相关性;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线比较以上各指标对老年脓毒症患者28 d病死率的预测能力。结果:脓毒症患者中,老年组PLT、Lym显著低于青壮年组,APACHE II评分显著高于青壮年组。老年脓毒症患者中,脓毒症休克组PCT、CRP、APACHE II评分显著高于脓毒症组,PLT显著低于脓毒症组;存活组APACHE II评分显著低于死亡组。老年脓毒症患者IL-10与APACHE II评分呈正相关,PLT与APACHE II评分呈负相关;根据ROC曲线及曲线下面积,APACHE II评分、排除或不排除APACHE II的所有指标联合均能预测老年脓毒症患者28 d病死率。结论:在老年脓毒症患者中,早期血浆PLT越低、IL-10越高,患者病情越重,预后越差;多种指标联合预测老年脓毒症患者28 d病死率的准确率更高。

[关键词] 炎症因子;脓毒症;血小板;白介素-10**[中图分类号]** R631.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)09-1208-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20230904

Correlation analysis between early inflammatory factors and the prognosis in elderly patients with sepsis

GAN Yuqing, SHI Rupeng, WU Danying, HUANG Min*

Department of Geriatric ICU, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** The current study aims to analyse the correlation between early inflammatory factor changes and severity as well as prognosis in elderly patients with sepsis. **Methods:** Retrospective analysis of the clinical data of 135 sepsis patients admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between September 2020 and March 2022. According to age, patients were divided into the elderly group (≥ 65 years old) and the young adult group (< 65 years old). The elderly patients (≥ 65 years old) with sepsis were divided into septic shock group and septic group according to whether they had septic shock, and divided into survival group and death group according to the 28-day mortality rate. The inflammatory factor changes were compared between the above subgroups. The correlations between white blood cell (WBC), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , platelet (PLT), lymphocyte (Lym) and APACHE II score in elderly patients with sepsis were analyzed by Spearman correlation analysis. ROC curve was used to compare above-mentioned indexes in the judgement of 28-day mortality rate in elderly patients with sepsis. **Results:** In patients with sepsis, the PLT and Lym in the elderly group were significantly lower than those in the young adult group, and APACHE II score in the elderly group was significantly higher than that in the young adult group. In elderly patients with sepsis, the PCT, CRP, APACHE II score in septic shock group were significantly higher than those in the septic group, and PLT in septic shock group was significantly lower than that in the septic group;

[基金项目] 江苏省卫生健康委员会江苏省干部保健科研课题(BJ20019)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: hmdoctor@163.com

and APACHE II score in the survival group was significantly lower than that in the death group. IL-10 was positively correlated with APACHE II score, and PLT was negatively correlated with APACHE II score. According to ROC curve and area under the curve, the APACHE II score alone, combination of all indicators except APACHE II score and the combination of all indicators could predict the 28-day mortality rate of elderly patients with sepsis. **Conclusion:** In elderly patients with sepsis, the lower the PLT and the higher IL-10 in the early stage, the worse the condition and prognosis of the elderly patients with sepsis. The combination of multiple indicators to predict 28-day mortality in elderly patients with sepsis has a higher accuracy than single indicator.

[Key words] inflammatory factor; sepsis; platelet; interleukin -10

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(09): 1208-1215]

脓毒症是入住重症监护病房的最常见原因之一^[1]。脓毒症定义为由宿主对感染的反应失调引起的可威胁生命的器官功能障碍^[2],在老年患者中极易恶化,甚至进展为脓毒症休克,引起重要内脏器官功能衰竭,是导致老年患者死亡的重要因素^[3]。脓毒症能启动复杂的免疫反应,该反应随时间而变化,伴随着促炎和抗炎的同时发生^[4]。因此,早期、正确诊断及干预能够改善脓毒症患者的预后^[5]。

在脓毒症患者中,全身性炎症反应导致外周白细胞计数(white blood cell, WBC)增加^[6];C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种关键的炎性因子,作为急性时相反应蛋白,常用于感染的早期判断^[7],在正常情况下少量存在,是脓毒症严重程度和预后不良的早期标志物^[6];降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体蛋白,可由各种炎症介质诱导产生,可提示患者全身炎症反应、脓毒症、脓毒症休克甚至器官功能障碍^[7];白介素(interleukin, IL)-10作为内源性抗炎因子之一,可抑制多种促炎因子合成、表达^[8]。脓毒症患者体内免疫系统紊乱,IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 等细胞因子明显升高^[9]。在脓毒症患者中,随着病情进展,可发生不同程度的凝血功能紊乱^[10],而血小板(platelet, PLT)是反映机体凝血、止血功能的主要指标。细胞免疫是获得性免疫的重要组成部分,有研究表明淋巴细胞(lymphocyte, Lym)在脓毒症发生、发展过程中有重要作用^[11]。但这些细胞因子在临床的确切应用价值尚需更多的研究结果支持,在老年患者中的研究更是有限。老年患者由于其本身即处于长期的慢性炎症状态中,且随着年龄增长,免疫系统反应减弱,老年患者在重症感染时细胞因子的变化可能与青壮年患者存在差异。本研究探索老年患者中WBC、PCT、CRP、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、PLT、Lym早期变化对脓毒症病情严重程度及预

后的预测价值,及其与急性生理学和慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)的相关性,为老年患者脓毒症的诊治提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

选取南京医科大学第一附属医院2020年9月—2022年3月老年重症监护病房收治的135例脓毒症患者纳入研究,本研究已获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理审查编号:2023-SR-181)。纳入标准:①符合《脓毒症和脓毒症休克的第三个国际共识定义》中关于脓毒症的诊断标准^[12];年龄 ≥ 18 岁;临床资料及预后信息完整。排除标准:使用糖皮质激素、免疫抑制剂等存在免疫功能抑制状态;住院时间不超过24 h;临床资料不完整,中途放弃治疗者。

1.2 方法

通过电子病历系统,收集脓毒症患者性别、年龄、基础疾病、感染部位,患者诊断脓毒症24~48 h之内WBC、PCT、CRP、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、PLT、Lym首次检测结果及APACHE II评分。①根据年龄,将脓毒症患者分成老年组(≥ 65 岁)与青壮年组(< 65 岁),比较两组患者以上指标之间的差异;②依据《脓毒症和脓毒症休克的第三个国际共识定义》中脓毒症休克的定义^[12],即脓毒症患者进行充分液体复苏后,同时满足使用升压药维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg和血清乳酸水平 > 2 mmol/L即为脓毒症休克。根据是否为脓毒症休克,将年龄 ≥ 65 岁的老年脓毒症患者分为脓毒症休克组与脓毒症组,比较两组以上指标之间的差异;③根据28 d病死率将年龄 ≥ 65 岁的老年脓毒症患者分为存活组及死亡组,比较两组以上指标之间的差异;④用Spearman相关分析法分析老年脓毒症患者WBC、PCT、CRP、IL-2、

IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、PLT、Lym 与 APACHE II 评分的相关性;⑤根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC),比较 WBC、PCT、CRP、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、PLT、Lym、APACHE II 评分对老年脓毒症患者 28 d 病死率的预测效果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布的采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布的采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用例数(百分率)[$n(\%)$]表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析法进行相关性分析;采用 ROC 曲线评估相关因素对疾病的预测能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

患者分组后组间一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1),具有可比性。

2.2 老年与青壮年脓毒症患者相关指标的比较

老年组脓毒症患者 PLT、Lym 显著低于青壮年

组脓毒症患者($P < 0.05$),APACHE II 评分显著高于青壮年组脓毒症患者($P < 0.001$,表2)。

2.3 老年脓毒症患者脓毒症休克组与脓毒症组相关指标的比较

老年脓毒症患者脓毒症休克组 PCT ($P < 0.001$)、CRP ($P < 0.05$)、APACHE II 评分 ($P < 0.05$) 显著高于脓毒症组,PLT ($P < 0.05$) 显著低于脓毒症组(表3)。

2.4 老年脓毒症患者存活组与死亡组相关指标的比较

老年脓毒症患者存活组 APACHE II 评分显著低于死亡组($P < 0.05$,表4)。

2.5 老年脓毒症患者 APACHE II 评分与炎症因子的相关性分析

IL-10 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.417, P < 0.001$),PLT 与 APACHE II 评分呈负相关($r=-0.262, P=0.009$,表5),提示 IL-10 越高,PLT 越低,老年脓毒症患者病情越重,预后越差。

2.6 各指标对老年脓毒症患者 28 d 病死率的预测能力

从 ROC 曲线及 AUC 来看,单个指标 APACHE II 评分预测 ($AUC=0.705, P < 0.05$)、排除 APACHE II 的所有指标联合预测 ($AUC=0.665, P < 0.05$) 及所

表1 青壮年组与老年组、以及老年脓毒症患者中的脓毒症组与脓毒症休克组、存活组与死亡组一般资料比较

Table 1 General data comparison between young adult group and elderly group in patients with sepsis, and between septic group and septic shock group as well as between survival group and death group in elderly patients with sepsis [n(%)]

项目	脓毒症患者			老年脓毒症患者			老年脓毒症患者		
	青壮年组 (n=37)	老年组 (n=98)	P值	脓毒症组 (n=71)	脓毒症休克 组(n=27)	P值	存活组 (n=66)	死亡组 (n=32)	P值
性别			0.802			0.776			0.694
男	26(70.3)	71(72.4)		52(73.2)	19(70.4)		47(71.2)	24(75.0)	
女	11(29.7)	27(27.6)		19(26.8)	8(29.6)		19(28.8)	8(25.0)	
感染部位									
肺部	26(70.3)	74(75.5)	0.535	56(78.9)	18(66.7)	0.209	52(78.8)	22(68.8)	0.279
腹腔	6(16.2)	12(12.2)	0.545	7(9.9)	5(18.5)	0.243	7(10.6)	5(15.6)	0.477
血液	1(2.7)	6(6.1)	0.716	2(2.8)	4(14.8)	0.082	3(4.5)	3(9.4)	0.627
泌尿	1(2.7)	6(6.1)	0.716	2(2.8)	4(14.8)	0.082	6(9.1)	0(0)	0.173
其他	4(10.8)	14(14.3)	0.806	9(12.7)	5(18.5)	0.460	8(12.1)	6(18.8)	0.379
基础疾病									
高血压	15(40.5)	56(57.1)	0.085	42(59.2)	14(51.9)	0.514	36(54.5)	20(62.5)	0.456
糖尿病	6(16.2)	29(29.6)	0.114	20(28.2)	9(33.3)	0.617	20(30.3)	9(28.1)	0.825
冠心病	2(5.4)	16(16.3)	0.167	11(15.5)	5(18.5)	0.717	8(12.1)	8(25.0)	0.106
房颤	1(2.7)	17(17.3)	0.051	10(14.1)	7(25.9)	0.167	10(15.2)	7(21.9)	0.410
脑梗	4(10.8)	18(18.4)	0.424	14(19.7)	4(14.8)	0.789	14(21.2)	4(12.5)	0.443

表2 老年脓毒症患者与青壮年脓毒症患者相关指标的比较

Table 2 The comparison of inflammatory factors between elderly group and young adult group in patients with sepsis

组别	WBC[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	PCT[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-2[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-4[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-6[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
老年组($n=98$)	10.00(6.84, 13.63)	0.67(0.25, 5.12)	79.75(28.70, 149.25)	1.63(0.46, 4.45)	1.32(0.31, 2.62)	93.78(27.22, 399.70)
青壮年组($n=37$)	11.52(7.66, 16.67)	0.45(0.12, 2.65)	72.90(22.75, 105.50)	1.64(0.19, 4.00)	0.66(0.01, 2.48)	69.78(19.31, 231.58)
t/z 值	-1.347	-1.815	-1.078	-0.351	-1.202	-1.334
P 值	0.178	0.690	0.281	0.725	0.229	0.182

组别	IL-10[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	TNF- α [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IFN- γ [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	PLT[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	Lym[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
老年组($n=98$)	3.63(1.94, 8.96)	0.82(0.23, 2.17)	0.30(0.01, 0.88)	127.50(94.00, 190.25)	0.80(0.56, 1.10)	22.37 \pm 5.23
青壮年组($n=37$)	3.36(1.62, 7.73)	1.10(0.01, 3.07)	0.09(0.01, 0.96)	163.00(115.00, 259.00)	1.22(0.71, 1.58)	17.50 \pm 4.41
t/z 值	-0.397	-0.342	-0.569	-2.254	-2.548	-4.440
P 值	0.691	0.733	0.569	0.024	0.011	<0.001

表3 老年脓毒症患者脓毒症休克组与脓毒症组炎症因子比较

Table 3 The comparison of inflammatory factors between septic shock group and septic group in elderly patients with sepsis

组别	WBC($\times 10^9$ 个/L)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-2(pg/mL)
脓毒症休克组($n=27$)	9.89(7.60, 19.30)	3.82(0.83, 16.55)	142.00(78.70, 223.00)	1.54(0.37, 4.67)
脓毒症组($n=71$)	10.01(6.83, 13.23)	0.44(0.21, 2.14)	72.70(17.90, 118.00)	1.65(0.58, 4.38)
t/z 值	-0.871	-3.944	-3.451	-0.578
P 值	0.384	<0.001	0.001	0.563

组别	IL-4(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
脓毒症休克组($n=27$)	1.32(0.10, 2.36)	241.59(23.80, 740.67)	5.00(2.79, 10.65)	0.48(0.02, 2.05)
脓毒症组($n=71$)	1.36(0.43, 2.76)	73.16(27.25, 293.12)	3.17(1.93, 5.97)	0.94(0.30, 2.53)
t/z 值	-0.611	-1.332	-1.547	-1.136
P 值	0.541	0.183	0.122	0.256

组别	IFN- γ (pg/mL)	PLT($\times 10^9$ 个/L)	Lym($\times 10^9$ 个/L)	APACHE II(分)
脓毒症休克组($n=27$)	0.12(0.01, 0.81)	98.00(50.00, 145.00)	0.88(0.54, 1.09)	27.00(20.50, 30.00)
脓毒症组($n=71$)	0.40(0.01, 1.01)	146.00(98.00, 205.00)	0.77(0.57, 1.11)	21.00(18.00, 24.00)
t/z 值	-1.408	-2.851	-0.298	-2.998
P 值	0.159	0.004	0.766	0.003

表4 老年脓毒症患者存活组与死亡组炎症因子比较

Table 4 The comparison of inflammatory factors between survival group and death group in elderly patients with sepsis

组别	WBC[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	PCT[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	CRP[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-2[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-4[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-6[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
存活组($n=66$)	9.36(6.82, 13.14)	0.64(0.20, 4.17)	77.25(20.75, 143.00)	1.94(0.45, 5.07)	1.29(0.29, 2.74)	89.76(23.41, 381.95)
死亡组($n=32$)	10.93(7.39, 15.62)	1.98(0.38, 7.56)	100.55(35.38, 159.50)	1.54(0.56, 2.22)	1.32(0.30, 2.38)	99.64(45.26, 583.41)
t/z 值	-0.773	-1.735	-1.402	-1.052	-0.536	-1.023
P 值	0.440	0.083	0.161	0.293	0.592	0.306

组别	IL-10[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	TNF- α [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IFN- γ [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	PLT[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	Lym[$\times 10^9$ 个/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
存活组($n=66$)	3.17(1.85, 5.66)	0.79(0.28, 1.86)	0.34(0.01, 0.83)	121.50(92.50, 195.25)	0.81(0.59, 1.11)	21.14 \pm 5.14
死亡组($n=32$)	4.43(2.21, 10.46)	0.91(0.15, 3.73)	0.04(0.01, 1.04)	132.50(98.25, 182.25)	0.77(0.49, 1.09)	24.91 \pm 4.52
t/z 值	-1.890	-0.034	-0.648	-0.379	-0.921	-3.530
P 值	0.059	0.973	0.517	0.705	0.357	0.001

表5 老年脓毒症患者炎症因子与APACHE II评分的相关性
Table 5 The correlations between inflammatory factors and APACHE II score in elderly patients with sepsis

指标	APACHE II	
	r值	P值
WBC	0.113	0.266
PCT	0.135	0.186
CRP	0.107	0.296
IL-2	0.043	0.674
IL-4	0.053	0.605
IL-6	0.192	0.058
IL-10	0.417	<0.001
TNF- α	0.030	0.769
IFN- γ	0.091	0.374
PLT	-0.262	0.009
Lym	0.081	0.430

有指标联合预测(AUC=0.750, $P < 0.001$)均能预测老年脓毒症患者28 d病死率(图1、表6)。

3 讨论

2016年《脓毒症和脓毒症体克的第三个国际共识定义》将脓毒症的定义从“感染基础上的全身炎症反应综合征”调整为“感染引起的宿主反应失调,进而导致循环和器官功能损害的症候群^[12]”。脓毒症起病急、进展快,具有较高的死亡率。严重脓毒症发生和疾病进展的核心环节是炎症因子瀑布样释放,

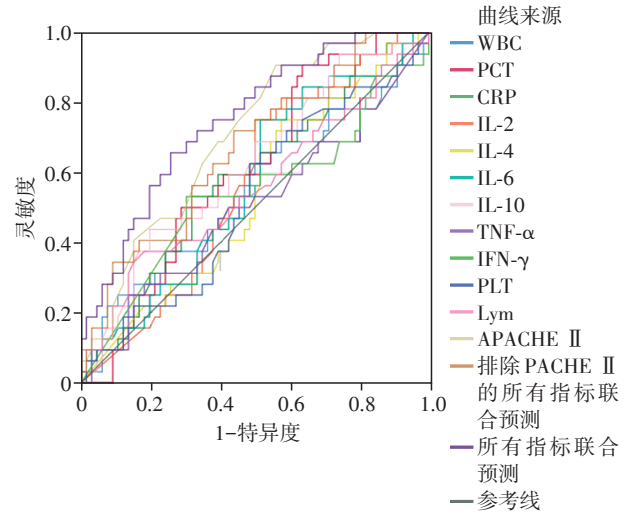


图1 预测老年脓毒症患者28 d病死率的ROC曲线
Figure 1 The ROC curve of predicting 28-day mortality rate in elderly patients with sepsis

引起促炎抗炎失衡,进而导致多器官功能障碍综合征^[13]。《中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018年)》指出患者血培养阳性为确诊脓毒症患者感染的金标准^[14],但血培养在临床诊疗活动中具有明显的延后性,因此通过借助炎症因子来协助脓毒症的诊治具有一定的临床意义。

脓毒症由感染引起^[12],当病原微生物入侵时,机体会启动固有免疫和获得性免疫,中性粒细胞聚集分泌炎症介质发挥抗炎作用,同时激活T淋巴细胞发挥免疫功能,调动机体的防御机制,其中发挥

表6 炎症因子等指标对老年脓毒症患者28 d病死率的预测能力分析

Table 6 Analysis of predictive ability of inflammatory factors and other indicators on 28-day mortality in elderly patients with sepsis

指标	AUC(95%CI)	P值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
WBC	0.548(0.421~0.676)	0.440	15.79×10 ⁹ 个/L ^a	25.0	89.4
PCT	0.608(0.495~0.721)	0.083	0.28 ng/mL ^a	90.6	36.4
CRP	0.588(0.469~0.707)	0.161	95.50 mg/L ^a	53.1	68.2
IL-2	0.566(0.450~0.681)	0.294	2.03 pg/mL ^b	75.0	50.0
IL-4	0.533(0.414~0.653)	0.593	2.13 pg/mL ^b	75.0	42.4
IL-6	0.564(0.445~0.683)	0.306	64.49 pg/mL ^a	75.0	48.5
IL-10	0.618(0.500~0.736)	0.059	6.68 pg/mL ^a	43.8	80.3
TNF- α	0.502(0.375~0.630)	0.973	3.75 pg/mL ^a	25.0	86.4
IFN- γ	0.540(0.409~0.670)	0.527	0.06 pg/mL ^b	53.1	69.7
PLT	0.524(0.401~0.646)	0.705	118.50×10 ⁹ 个/L ^a	65.6	48.5
Lym	0.558(0.430~0.685)	0.357	0.55×10 ⁹ 个/L ^b	37.5	81.8
APACHE II	0.705(0.601~0.809)	0.001	19.50 ^a	90.6	43.9
排除APACHE II的所有指标联合	0.665(0.552~0.778)	0.008	—	71.9	56.1
所有指标联合	0.750(0.651~0.850)	<0.001	—	65.6	74.2

a: 超过该截断值28 d病死率可能性大; b: 低于该截断值28 d病死率可能性大。

主要作用的是调节性T细胞亚群^[15]。本研究显示,老年脓毒症患者与青壮年脓毒症患者的淋巴细胞存在显著差异($P < 0.05$),老年脓毒症患者较青壮年脓毒症患者淋巴细胞显著减少,提示脓毒症时老年患者的免疫储备功能较青壮年患者低,机体的防御功能下降。

脓毒症发生期间,机体炎症反应失控,大量炎症因子可能对内皮细胞造成严重损伤,加强了PLT的黏附作用,诱导PLT-WBC聚集物生成增多,加剧血小板的损耗^[16];再者,脓毒症凝血功能障碍时,PLT大量活化,导致凝血系统激活,当发生弥散性血管内凝血时,PLT大量消耗^[17]。同时,脓毒症常合并多器官功能障碍,当骨髓受累后PLT生成可能受到抑制^[18]。因此,PLT与脓毒症的进展存在相关性。本研究显示,老年脓毒症患者与青壮年脓毒症患者的PLT存在显著差异($P < 0.05$),老年脓毒症患者的PLT较青壮年脓毒症患者显著减少;且在老年脓毒症患者中,脓毒症休克组的PLT显著低于脓毒症组($P < 0.05$);初步推测PLT与老年脓毒症患者的病情程度有关,为验证此推测,本研究经过Spearman相关性分析显示,血浆PLT与APACHE II评分呈负相关($r = -0.262, P < 0.05$),提示血浆PLT与老年脓毒症患者的病情严重程度相关,PLT越低,老年脓毒症患者病情越重,预后越差。因此,监测血浆PLT有助于评估老年脓毒症患者病情的严重程度及预后。

IL-10是一种重要的抗炎因子,在代偿性抗炎反应综合征中起关键作用^[19]。有研究发现IL-10在早期可逆性脓毒症到晚期不可逆性脓毒症性休克中均有变化,并且IL-10基因启动子的多态性影响脓毒症的易感性^[20]。IL-10已被提议作为感染早期的可能诊断标志物之一,并已被证明可提高脓毒症早期诊断的灵敏性和特异性^[21]。而IL-10持续过量生成导致免疫抑制是脓毒症程度严重和致命结局的主要危险因素^[22]。在脓毒症患者中,高水平的IL-10与脓毒性休克、多器官功能障碍甚至死亡有关^[23-25]。本研究发现,经过Spearman相关性检验显示,血浆IL-10与APACHE II评分呈正相关($r = 0.417, P < 0.001$),提示IL-10与老年脓毒症患者病情严重程度相关,IL-10越高,老年脓毒症患者病情越重,预后越差。

CRP为急性时相反应蛋白,可特异性结合T淋巴细胞,参与机体免疫过程,激发吞噬细胞活性,增强其对病原微生物的吞噬作用^[26]。PCT主要在细菌内毒素等细胞因子刺激下产生,在细菌感染时明显升高,在诊断感染性疾病方面有较高的灵敏度和特

异度^[27]。一些研究表明,PCT和CRP可作为脓毒症诊断的参考,但它们评估脓毒症预后的能力需要进一步研究^[28-29]。Cui等^[30]研究发现血清PCT和CRP对脓毒症和脓毒性休克患者具有良好的临床诊断和预后价值。本研究中脓毒症休克组的PCT($P < 0.001$)、CRP($P < 0.05$)水平显著高于脓毒症组,这表明在老年脓毒症患者中,血浆PCT和CRP的早期变化或可作为老年患者脓毒症病情严重程度的参考。

APACHE II评分是目前临床广泛应用的评分系统,具有高度的灵敏度和特异度,主要用于脓毒症的病情评估及预后判断。本研究中该评分系统对老年脓毒症患者病情严重程度及预后的评估依然表现出良好的相关性。在对老年脓毒症患者28 d病死率预测能力分析中,单个指标预测28 d病死率时APACHE II评分最高(AUC=0.705),且仅有APACHE II评分对28 d病死率预测有统计学意义($P < 0.05$),灵敏度90.6%,特异度43.9%。表明老年脓毒症患者APACHE II评分超过19.5时,患者28 d死亡可能性大,临床医生当对此予以重视并采取相应措施。虽然APACHE II评分对28 d病死率具有单独预测价值,但多种指标联合的预测价值更高,其中排除APACHE II评分的所有指标联合预测具有统计学意义($P < 0.05$),表明在没有APACHE II评分协助预测时,这些指标联合使用也对28 d病死率具有预测价值。并且当联合所有指标时预测价值最高(AUC=0.750, $P < 0.001$)。老年脓毒症患者复杂的病理生理变化涉及多种生物标志物以及多种组织器官系统的变化^[30],因此推荐在临床上联合多种指标预测老年脓毒症患者的28 d病死率更加合适。

IL-6具有抗感染及促炎作用,机体受到严重损伤后,IL-6表达上升,为机体中持续炎症反应潜在的标志物^[31]。TNF- α 也是一种促炎因子,正常情况下对机体有一定保护作用,但当其浓度增加时,不仅无保护作用,还会诱导其他致炎因子的合成与释放^[32]。一些研究显示在老年脓毒症患者中,脓毒症休克组IL-6、TNF- α 水平显著高于脓毒症组^[33-34]。另一些研究发现在老年患者中死亡组IL-6显著高于存活组^[34-35]。而在本研究中脓毒症休克组和脓毒症组、死亡组和存活组的血浆IL-6、TNF- α 水平差异均无统计学意义,原因可能为随着年龄的增加,老年人机体各器官功能会逐渐衰退,基础疾病增多。本研究也提示老年患者的免疫储备功能较青壮年患者低,机体的防御功能下降,免疫功能处于相对抑制

状态,IL-6、TNF- α 水平并不能随病情严重程度加重而升高。且有研究发现在老年脓毒症患者中,随着时间的推移,存活组和死亡组IL-6、TNF- α 水平逐渐出现显著性差异^[32]。这些研究表明老年患者脓毒症早期产生的IL-6、TNF- α 水平并不稳定,有待更大的样本量进一步验证。

本研究创新性:探究WBC、PCT、CRP、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、PLT、Lym等生物标志物与老年患者脓毒症的诊断、病情严重程度及预后的相关性。本研究局限性:为单中心回顾性分析,结果可能存在偏倚;对远期预后的预测作用需进一步验证。因此还需要大样本、前瞻性研究以探寻更有价值的诊治老年脓毒症患者的生物标志物。

综上所述,早期血浆PLT、IL-10有助于评估老年患者脓毒症的病情严重程度及预后,PLT越低,IL-10越高,老年脓毒症患者病情越重,预后越差;多种指标联合预测老年脓毒症患者28 d病死率的准确率更高。

[参考文献]

- [1] TAEB A M, HOOPER M H, MARIK P E. Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(3): 296-308
- [2] GRONDMAN I, PIRVU A, RIZA A, et al. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis [J]. *Biochem Soc Trans*. 2020, 48(1): 1-14
- [3] 卢媛, 杨春. 老年脓毒症合并心肌损伤患者心肌损伤标志物、炎症因子与预后的相关性分析[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(31): 31-34
- [4] VENET F, MONNERET G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137
- [5] 潘田君, 袁盛伟. 老年脓毒症患者转化生长因子- β 1/Smad 信号通路、炎症因子及外周血 microRNA-155 和 -466 的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18): 4507-4510
- [6] 胡元慧, 汤冬玲, 张平安. 血清球蛋白和白细胞计数及高敏C反应蛋白检测对小儿脓毒症的诊断价值[J]. *中国医药*, 2022, 17(12): 1854-1857
- [7] 樊柳汝, 李金兰, 李筱妍. 脓毒症生物标志物研究进展[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(7): 620-624
- [8] 景丽丽, 张玉伟, 刘彬, 等. 血清HMGB1、HBP、IL-10水平预测脓毒症预后的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 31-34
- [9] 骆付丽, 华维, 钱民, 等. T淋巴细胞亚群及Th1/Th2细胞因子谱早期鉴别细菌尿源性脓毒症[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(4): 502-506
- [10] 谢醒文, 杨振宁, 葛鑫, 等. 脓毒症相关凝血功能障碍对脓毒症患者预后的评估价值[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2): 161-164
- [11] GE Y, HUANG M, WU Y, et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2027-2039
- [12] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- [13] 何凤棣, 宋贵芳, 冶秀花, 等. ICU脓毒症患者血清炎症因子水平与多器官功能障碍综合征风险的关系[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(11): 1458-1461
- [14] 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*, 2018, 19(9): 567-588
- [15] 黄守秋, 陈晓兵, 李帆, 等. T淋巴细胞亚群在脓毒症患者中的表达特点及预后的研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(6): 108-112
- [16] 林竹, 王勇强. 脓毒症相关性血小板减少症的发病机制及研究进展[J]. *内科*, 2019, 14(2): 197-200
- [17] GRECO E, LUPA E, BOSCO O, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2200
- [18] 李明, 周志刚. 血小板相关参数在脓毒症中临床意义的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(4): 423-427
- [19] ZENG G B, CHEN D, ZHOU R X, et al. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7): 24505
- [20] ZENG L, GU W, CHEN K H, et al. Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies [J]. *Crit Care Lond Engl*, 2009, 13(6): R188
- [21] ZHANG G, YANG C, KANG X, et al. The combination of cerebrospinal fluid procalcitonin, lactate, interleukin - 8 and interleukin - 10 concentrations for the diagnosis of postneurosurgical bacterial meningitis: a prospective study [J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(1): 133-140
- [22] CHAUDHRY H, ZHOU J H, ZHONG Y, et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis [J]. *In Vivo*, 2013, 27(6): 669-684
- [23] XIA T, XU X, ZHAO N, et al. Comparison of the diagnostic power of cytokine patterns and procalcitonin for predicting infection among paediatric haematology/oncology patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(12): 996-1001

- [24] XU X J, LUO Z B, XIA T, et al. Comparison of interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin and C-reactive protein in identifying high-risk febrile illness in pediatric cancer patients: a prospective observational study [J]. *Cytokine*, 2019, 116: 1-6
- [25] KRAFT R, HERNDON D N, FINNERTY C C, et al. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study [J]. *Shock Augusta Ga*, 2015, 43(3): 222-227
- [26] 吴风华. 血清CRP、PCT水平动态监测在G-血流感染脓毒症患者病情评估中的应用价值[J]. *临床研究*, 2022, 30(9): 118-121
- [27] 李艳秀, 左祥荣, 曹 权. PCT联合APACHE II评分对ICU肺部感染合并脓毒症的评估[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1725-1728
- [28] BRAHA B, MAHMUTAJ D, MAXHUNI M, et al. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein with intra-abdominal hypertension in intra-abdominal infections: their predictive role in the progress of the disease [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(3): 479-484
- [29] LIU Y, YANG W, WEI J. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis [J]. *Iran J Public Health*, 2017, 46(11): 1535-1539
- [30] CUI N, ZHANG H, CHEN Z, et al. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(4): 1573-1579
- [31] 刘婧妮, 万 能, 杨卫玺. sTREM-1、IL-6及TNF- α 对烧伤后并发脓毒症的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(22): 2443-2446
- [32] 陈少忠. IL-6、TNF- α 及血磷在老年脓毒症患者中的变化和相关性[J]. *医学信息*, 2020, 33(5): 119-121
- [33] 明 颖, 李 爽, 刘秋霞, 等. 血清炎症因子、H-FABP及NT-proBNP在老年脓毒症患者早期诊断及预后评估中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(22): 4815-4818
- [34] 刘 俊, 吴继雄, 张泽华, 等. IL-6、TNF- α 与APACHE II评分判断ICU老年重症感染病人预后的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(8): 1048-1050
- [35] 韩 蕊, 丛 燕, 赵 滢. 血IL-6联合NGAL对老年脓毒症患者预后评估价值的研究[J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(2): 357-360

[收稿日期] 2023-02-21
(本文编辑:陈汐敏)