

IL-27 联合 PCT 对成人脓毒症诊断、预测预后的价值

潘 磊,江文杰,马铁梁,谈永飞,葛志军,许文辉*

(江苏大学附属宜兴医院手外科,江苏 宜兴 214200)

[摘要] 目的:探讨白介素-27(IL-27)在脓毒症的早期诊断、判断严重程度及预测预后上的价值。方法:纳入2014年7月—2015年7月入住江苏大学附属宜兴市人民医院重症监护室(ICU)的全身炎症反应综合征(SIRS)患者,经感染筛查(血、痰、尿液培养和X胸片),参照2012年国际脓毒症定义指南标准诊断为脓毒症并归为脓毒症组,其余归为SIRS组。根据诊断标准,再将脓症患者分为脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克。在第1、3、7天采集血液样本测定其中IL-27和降钙素原(PCT)水平,分析两组间的IL-27和PCT差别,绘制ROC曲线并计算曲线下面积(AUC)来判断其诊断价值。采用Pearson相关系数计算两指标与APACHE II的相关性来评估其对判断患者病情严重程度的价值。脓毒症组随访28 d调查预后。结果:共有118例,其中脓毒症组75例,SIRS组43例。脓毒症组中包含脓毒症53例、严重脓毒症14例,脓毒性休克8例。脓毒症组第1、3、7天IL-27和PCT水平均明显高于SIRS组($P<0.05$),其中第1天升高最明显。IL-27的AUC为0.745,敏感性和特异性分别为66%和72%,PCT的AUC为0.836,敏感性和特异性分别为78%和75%。IL-27联合PCT检测的AUC为0.884,敏感性、特异性分别为83%、88%。IL-27和PCT水平在脓毒性休克组明显高于脓毒症组和严重脓毒症组($P<0.05$),并与APACHE II有着较高的相关性, R^2 分别为0.659和0.827。28 d随访存活45例,死亡30例,死亡组IL-27和PCT水平明显高于存活组($P<0.05$),两者均为影响脓症患者预后的独立危险因素($P<0.01$)。结论:IL-27对脓毒症的早期诊断,严重程度的判断和预测预后均有一定帮助,但与PCT相比存在差距,联合检测IL-27和PCT对早期诊断脓毒症可以取得更好的效果。

[关键词] 白介素-27;降钙素原;脓毒症;全身炎症反应综合征

[中图分类号] R631

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)07-876-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170719

白介素-27(IL-27)是由Planz等^[1]在2002年首先发现的属于IL-12家族的一种由p28和EBI3组成的异源二聚体细胞因子。IL-27一方面能通过细胞免疫反应早期强烈诱导CD4⁺T细胞增殖并向Th1细胞分化促进炎症反应发展,而另一方面又能通过抑制Th17分化并在分化的Th1和Th2效应细胞中控制Tr1的活性而抑制炎症反应^[2-3]。鉴于IL-27以上的生物学特性,Wong等^[4]在2012年研究了其在早期诊断儿童脓毒症上的价值,而结果显示IL-27阈值为4 ng/mL时,敏感性和特异性分别达到了69%和82%,而同时检测的降钙素原(PCT)的敏感性和特异性分别为63%和82%,而PCT是目前公认的早期诊断脓毒症最有价值的指标之一^[5-7]。因此,本研究探讨IL-27在早期诊断脓毒症上的效果,并同时检测IL-27在判断脓症患者病情的严重程度和预测预后方面的价值。

[基金项目] 江苏省六大人才高峰项目(WSN-024)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: staff1762@yxph.com

1 对象和方法

1.1 对象

所有病例均为2014年7月—2015年7月江苏大学附属宜兴人民医院ICU收治的全身炎症反应综合征(SIRS)患者,年龄在18~70岁之间。在入院当天收集患者的各项基本资料,包括年龄、性别、体温、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、原发疾病、APACHE II评分等。在入科当天入选病例进行常规的感染筛查(血、痰、尿液细菌培养和X线片)。脓毒症诊断标准参照《严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南》^[8],并根据病情的严重程度将脓毒症组病例分为脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒性休克组。随访28 d观察预后。排除标准:①处于疾病终末期致多器官功能障碍综合征的患者;②甲状腺癌、肝癌或胰腺炎患者;③外科手术后的患者;④自身免疫性疾病,如自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等;⑤服用免疫抑制类药物的患者;⑥入住24 h内即死亡的患者。

1.2 方法

在患者入科的第 1、3、7 天空腹采集血液样本 5 mL,离心后取上清置于-40 °C 保存,待所有样本收集完毕后,采用 ELISA 法测定血清中 IL-27、PCT 浓度(试剂盒购自武汉 Elabscience 公司)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,先行正态性检验,正态分布的两组数据间比较采用 *t* 检验,偏态分布采用 Mann-Whitney *U* 检验,正态分布的 3 组数据间比较采用单因素方差分析,两两比较使用 LSD 法,若数据呈偏态分布则采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。分析计数资料使用卡方检验。 $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Pearson 相关系数来计算指标间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC)得到曲线下面积来比较各炎症指标的早期诊断价值。使用 Cox 生存分析模型确定各指标是否为影响预后的独立危险因素。

2 结果

2.1 入选病例基本情况

共纳入 118 例,其中脓毒症组 75 例,SIRS 组 43 例,两组患者的年龄、性别、CRP 值无明显差别($P>0.05$)。而脓毒症组患者的体温、WBC、APACHE II 等指标明显高于 SIRS 组($P<0.05$)。两组患者患有呼吸系统、心血管系统、泌尿系统、神经系统、肝硬化、肿瘤以及中毒等原发疾病(表 1)。

2.2 两组患者 IL-27 和 PCT 水平的比较

脓毒症组患者的 IL-27、PCT 水平在入科的第 1、3 天明显高于 SIRS 组($P<0.05$),而在入科第 7 天没有明显差别($P>0.05$)。在入科第 1 天测得的两组 IL-27 水平差别最明显。脓毒症患者的 IL-27、PCT 水平随着治疗进展明显下降($P<0.05$),而 SIRS 患者的 IL-27、PCT 水平变化不明显($P>0.05$,表 2)。

2.3 IL-27 对脓毒症的早期诊断效果

经绘制 ROC 曲线分析,IL-27 的 AUC 值为

表 1 两组患者的基本情况比较

组别	脓毒症组	SIRS 组	<i>P</i> 值
例数	75	43	
年龄(岁)	45±18	50±13	>0.05
性别(男/女)	48/27	31/12	>0.05
体温(°C)	38.5±0.6	38.1±1.1	<0.05
WBC($\times 10^9$ 个/mL)	14.2±4.9	11.3±3.7	<0.05
CRP(mg/mL)	418±125	382±114	>0.05
APACHE II(分)	25.1±3.5	19.1±4.6	<0.01
病死率(%)	40.0	16.2	<0.01
基础疾病[n(%)]			
呼吸系统	23(30.7)	7(16.2)	>0.05
心血管系统	11(14.7)	6(13.9)	>0.05
泌尿系统	14(18.7)	8(18.6)	>0.05
神经系统	16(21.3)	13(30.2)	>0.05
肝硬化	2(2.7)	1(2.3)	>0.05
肿瘤	6(8.0)	7(15.2)	>0.05
中毒	3(4.0)	1(2.3)	>0.05

0.745(95% CI:0.702~0.778),最佳阈值为 3.11 ng/mL,敏感性、特异性分别为 66%、72%;PCT 的 AUC 为 0.836(95%CI:0.793~0.861),最佳阈值为 2.04 ng/mL,敏感性、特异性分别为 78%、86%。IL-27 联合 PCT 检测的 AUC 为 0.884(95%CI:0.853~0.929),敏感性、特异性分别为 83%、88%(图 1,表 3)。

2.4 IL-27 对判断脓症患者病情严重程度的价值

在 75 例脓症患者中,有 53 例脓症患者、23 例严重脓症患者和 18 例脓毒性休克患者,比较各组体内的 IL-27、PCT(入科第 1 天测得)及 CRP 水平,结果显示,脓毒性休克、严重脓症患者体内的 IL-27、PCT 水平明显高于脓症患者($P<0.05$),而 CRP 在这 3 组患者中差异不明显($P>0.05$,表 3)。

而通过对 IL-27、PCT 与 APACHE II 进行 Pearson 相关系数分析发现,IL-27 与 APACHE II 存在一定的相关性($R^2=0.659$, $P<0.01$),而 PCT 与 APACHE II 具有较高的相关性($R^2=0.827$, $P<0.01$,图 2)。

表 2 入科第 1、3、7 天两组 IL-27、PCT 水平

(ng/mL)

组别	IL-27 ^a			PCT		
	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天
脓毒症组	3.19±0.89	2.62±0.91	2.15±0.6	2.22±1.06	1.42±0.82	0.99±0.73
SIRS 组	2.43±0.76	2.24±0.32	1.95±0.84	1.22±0.69	1.13±0.66	1.19±0.74
<i>t</i> / <i>Z</i> 值	3.91	2.52	1.54	5.54	2.62	-1.52
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05

a:数据呈偏态分布,采用 Mann-Whitney *U* 检验。

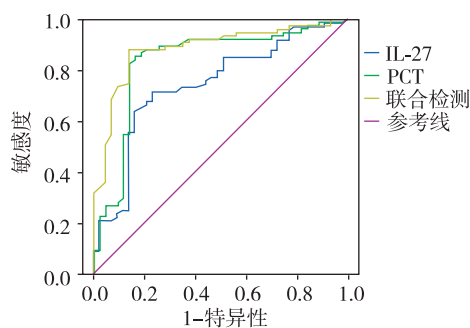


图1 IL-27、PCT对脓毒症的早期诊断价值

表3 脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克患者体内的IL-27、PCT、CRP水平比较

组别	例数	IL-27(ng/mL) ^a	PCT(ng/mL)	CRP(mg/mL) ^a
脓毒症组	53	2.91±0.42	2.08±0.48	411±87
严重脓毒症组	14	4.12±2.63 [*]	3.43±2.35 [*]	443±122
脓毒性休克组	8	6.74±5.31 [#]	5.33±2.72 [#]	479±157

a:数据呈偏态分布,采用Kruskal-Wallis H检验。与脓毒症组比较,^{*}P<0.05;与严重脓毒症组比较,[#]P<0.05。

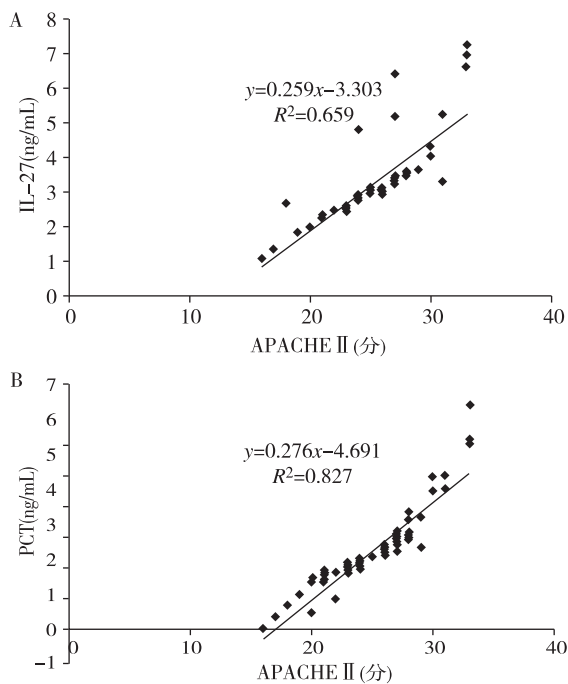


图2 IL-27(A)、PCT(B)与APACHE II评分的相关性

2.5 IL-27对判断脓症患者预后的价值

经过28 d的随访调查,脓症患者存活45例,死亡30例,病死率为40%,存活组在入科第1天的IL-27水平明显低于死亡组(P<0.01)。死亡组的PCT、APACHE II水平也均高于存活组(P<0.05),而CRP水平则差异不明显(P>0.05,表4)。选取单因素Cox回归分析中P<0.100的变量以及临床工作中认为可能与预后相关的指标作为自变量,以28 d病死率作为因变量进行多因素Cox回归分析。结果显示:IL-27

的RR值为1.049、95%CI:1.027~1.071、P<0.01;PCT的RR值为1.169、95%CI:1.106~1.235、P<0.01;APACHE II的RR值为1.274、95%CI:1.191~1.363、P<0.01。三者均为影响脓症患者预后的独立危险因素。

表4 存活组和死亡组各指标浓度的比较

组别	例数	IL-27(ng/mL)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/mL)	APACHE II(分)
存活组	45	2.53±1.10	1.95±0.99	398±123	21.6±3.2
死亡组	30	4.64±2.10	5.22±3.12	411±98	28.3±4.4
t值		-5.74	-6.57	-0.82	-7.63
P值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

3 讨论

脓毒症是由感染所致的SIRS^[9]。美国的一项流行病学调查显示美国住院患者中脓毒症的发生率达到了3/1 000,并且还在以每年1.5%~8.0%的速度增长^[10]。脓毒症由于其能发展为多器官功能障碍综合征(MODS),已成为ICU中死亡的主要原因之一^[11]。脓毒症的高致死率和高致残率给临床诊治工作带来了巨大挑战,也给社会带来了巨大的经济负担^[12]。研究表明,感染1 h内即给予抗生素治疗可以明显改善脓毒症患者的预后^[8,13]。因此,早期诊断脓毒症是临床防治脓毒症非常关键的一环。

IL-27是新近发现的能用于诊断感染的有效指标,与多种感染性疾病密切相关^[14]。它在儿童脓毒症的早期诊断中也体现出了相当高的价值^[4]。在此次研究中,IL-27在成人脓毒症早期诊断中的表现虽然不如PCT有效,但也具有一定价值,在阈值为3.11 ng/mL时,敏感性和特异性分别为66%和72%。这与王春梅等^[15]的研究结果相符合,而联合检测IL-27和PCT,其敏感性和特异性可分别达到83%和88%,对早期诊断脓毒症很有帮助。本研究发现,IL-27与PCT一样会随着治疗的进展,主要为抗生素的应用而明显降低,其测定越早,诊断效果越好。除此之外,本研究同时排除了具有能影响IL-27、PCT水平疾病的患者,包括外科手术、甲状腺癌、自身免疫性疾病、HIV等,因此测得的浓度均有较高的准确性。IL-27在判断脓症患者病情严重程度的结果显示,其对判断病情严重程度有一定帮助,在脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克患者之间差异明显,且与APACHE II存在一定相关性(R²=0.659)。

刘丽华等^[16]的研究发现肿瘤小鼠模型在接种

Aspg/IL-27 细胞组后,生存时间明显延长。因此,本研究首次分析了 IL-27 水平与脓症患者预后的关系,而研究表明,IL-27 是影响脓症患者预后的独立危险因素,其水平越高,患者预后越差^[17]。并且研究中采用 Cox 生存模型进行分析,排除了指标间的相互干扰。此结果印证了 IL-27 的促炎和抗炎的双重作用,其一方面可以抑制肿瘤生长,而另一方面在感染患者体内高水平却预示着不良的预后。

本研究也存在着一些不足之处,首先没能分析各指标在诊断不同类型的病原体所致脓毒症中的作用。其次,没能针对不同的原发感染部位进行分层分析。综上所述,IL-27 对成人脓毒症的早期诊断、判断严重程度及预测预后有一定帮助,但效果不如 PCT。联合检测 IL-27 和 PCT 对早期诊断脓毒症可以取得更好效果。将来需要更多大样本量的随机对照实验来证实 IL-27 在脓毒症诊疗上的价值。

[参考文献]

[1] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD⁴⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-790

[2] Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses[J]. *Immunity*, 2003, 19(5): 641-644

[3] Diveu C, Mcgeachy MJ, Boniface K, et al. IL-27 blocks ROR γ c expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5748-5756

[4] Wong HR, Cvijanovich NZ, Hall M, et al. Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R213

[5] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*,

2007, 7(3): 210-217

[6] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435

[7] 蒋贤高,汪晓波,王仁数. 脓毒血症患者监测血清降钙素原、C 反应蛋白的临床意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(5): 429-431

[8] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228

[9] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6): 321-324

[10] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 4-11

[11] 孙国磊. PCT 及 CRP 水平在社区获得性肺炎中的临床价值研究[D]. 天津:天津医科大学, 2013

[12] 于 洋,袁光雄. 脓毒症流行病学的研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(6): 416-418, 420

[13] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589-1596

[14] 夏思源,赵立青,吴震洲,等. IL-27: 保持免疫平衡的重要因子[J]. *生命科学*, 2010, 22(6): 539-545

[15] 王春梅,程婷婷,白建文,等. IL-27 和 PCT 联合检测在不同分型的脓毒症危重患者中的诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(35): 6956-6960

[16] 刘丽华,郝国贞,张 璐,等. IL-27 促进人胰腺癌 Aspc1 细胞凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(6): 634-638

[17] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. A severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829

[收稿日期] 2016-05-11

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读,可将数字分成组,从小数点起,向左或向右每 3 位分成 1 组,组间留空隙(约为一个汉字的 1/4),不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万,但不能写成 4 亿 5 千 3 百万;三千元写成 3 000 元或 0.3 万元,但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值,包括小数与百分数,不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围,使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。