

· 论 著 ·

## 血清 IL-4、NT-proBNP 及 PCT 检测在脓毒症患者预后的应用\*

陈琛<sup>1</sup>, 苏华<sup>2</sup>, 蒋丽娜<sup>3</sup>, 罗兴才<sup>4</sup>, 孙红<sup>5</sup>

(河北北方学院附属第一医院:1. 重症医学科;2. 检验科, 河北张家口 075000;3. 河北北方学院免疫教研室, 河北张家口 075000;4. 中国人民解放军炮兵训练基地门诊部, 河北张家口 075100;5. 河北联合大学附属医院皮肤科, 河北唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨血清白细胞介素(IL)-4、N-末端 B 型钠利尿肽前体(NT-proBNP)、降钙素原(PCT)在脓毒症患者病情评估和预后判断的应用。**方法** 收集 2015 年 2 月至 2016 年 2 月河北北方学院附属第一医院诊断为脓毒症感染患者 95 例纳入脓毒症组(根据疾病结局分为存活组 63 例,死亡组 32 例);同期健康体检者 30 例纳入健康对照组,采用酶联免疫吸附试验测定 IL-4,采用 Advia Centaur CP 全自动发光免疫测定 NT-proBNP,采用双抗体夹心免疫层析法测定 PCT,对两组结果进行分析。**结果** 脓毒症组 IL-4、NT-proBNP、PCT 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。死亡组比生存组的 NT-proBNP、PCT 水平高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),生存组的 IL-4 水平高于死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 动态监测血清 IL-4、NT-proBNP、PCT 有助于早期脓毒症的鉴别,同时可评判病情的严重程度及预后。

**关键词:**脓毒症; 白细胞介素-4; N-末端 B 型钠利尿肽前体; 降钙素原

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.007 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0762-03

## Application of serum IL-4, NT-proBNP and PCT detection in prognosis of patients with sepsis\*

CHEN Chen<sup>1</sup>, SU Hua<sup>2</sup>, JIANG Lina<sup>3</sup>, LUO Xingcai<sup>4</sup>, Sun Hong<sup>5</sup>

(1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 3. Teaching and Researching Section of Immunology, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 4. Outpatients Department of PLA Artillery Training Base, Zhangjiakou, Hebei 075100, China; 5. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the application of serum IL-4, NT-proBNP and PCT in the disease condition evaluation and prognosis judgment in the patients with sepsis. **Methods** Ninety-five cases of sepsis in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from February 2015 to February 2016 were collected as the sepsis group and divided into the survival group (63 cases) and the death group according to the disease outcomes; meanwhile contemporaneous 30 individuals undergoing the physical examination were included into the control group. The IL-4 level was determined by the ELISA method. The NT-proBNP level was detected by using the Advia Centaur CP fully automatic luminescence immunoassay. The PCT level was detected by the double antibody sandwich immunochromatographic assay. The detection results in the two groups were analyzed. **Results** The IL-4, NT-proBNP and PCT levels in the sepsis group were significantly higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The NT-proBNP and PCT levels in the death group were significantly higher than those in the survival group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the IL-4 level in the survival group was higher than that in the death group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dynamic monitoring of serum IL-4, NT-proBNP and PCT is helpful in the diagnosis of early sepsis, and can be used for the judgment of the severity and prognosis of the disease.

**Key words:** sepsis; IL-4; NT-proBNP; PCT

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征,是诱发多器官功能障碍综合征和脓毒性休克的最重要原因之一,同时在感染、烧伤、创伤及休克等临床重症患者中也是最常见和最严重的并发症<sup>[1-2]</sup>。目前临床上缺乏高效诊断脓毒症的指标,对于脓毒症的预后没有比较好的检测标准。大量研究认为重症脓毒症的发生、发展与细胞炎性介质水平变化密切相关。有研究显示白细胞介素(IL)-4、B 型钠利尿肽(NT-proBNP)、降

钙素原(PCT)水平与重症脓毒症的预后关系十分密切,但三者在脓毒症患者预后评估中的应用还不明确,研究较少。本研究通过探讨重症脓毒症患者血清中 IL-4、NT-proBNP 及 PCT 水平变化,以期对脓毒症患者预后评估标志物的选择提供理论和实验依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月河北北方学

\* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会青年基金资助项目(20120158);河北省张家口市科技计划项目(12110051D)。

作者简介:陈琛,男,主治医师,主要从事重症感染与炎性介质关系的研究。

院附属第一医院重症监护室(ICU)收治的重症脓毒症患者,依据 2014 年《中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南》中重症脓毒症的诊断标准,将患者 95 例纳入脓毒症组,根据疾病结局分为存活组 63 例,死亡组 32 例。脓毒症组中女 42 例,平均年龄(55.3±14.3)岁;男 53 例,平均年龄(68.7±12.6)岁。收集病例资料从患者入住 ICU 直至离开 ICU 或在 ICU 死亡;预后随访至患者出院,基本资料包括患者年龄、性别、住院时间。完善患者入 ICU 首日常规检查,收集记录 NT-proBNP 及 PCT 的检测结果和急性生理学与慢性健康状况(APACHE-II)评分<sup>[3]</sup>。所选病例均排除糖尿病、肿瘤、胃肠及自身免疫性疾病史及服用过可能影响血清 IL-4、NT-proBNP、PCT 水平的药物。选取于河北北方学院附属第一医院体检中心进行体检并且体检无异常的健康人 30 例纳入健康对照组,无内分泌系统及心肺肝肾等慢性疾病,近期无感染及全身感染性疾病,年龄 22~57 岁。两组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。入组患者及健康对照组均知情同意,并通过医院伦理委员会批准同意。

**1.2 方法** 抽取刚入院时的脓症患者晨间空腹静脉血 5 mL,置于无菌试管中,室温放置 30 min 后离心,4 000 r/min 离心 10 min,无菌收集血清 1 mL,分装至 EP 管中,加盖塞紧,置-80 °C 冰箱保存待检<sup>[4]</sup>。健康对照组也抽取晨间空腹血,留取血清用同样的方法。提前 30 min 从冰箱取出试剂盒和已冰冻储存的血清标本,平衡至室温。IL-4 试剂盒购于北京华大基因,采用 RT-2100C 的酶标分析仪进行检测。NT-proBNP 采用西门子公司 Advia Centaur CP 全自动测定仪进行测定,PCT 采用的是双抗体夹心免疫层析法检测。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 脓毒症组与健康对照组血清 NT-proBNP、PCT 及 IL-4 水平比较** 脓毒症组患者 IL-4、NT-proBNP、PCT 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**表 1 脓毒症组与健康对照组血清 NT-proBNP、PCT 及 IL-4 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	NT-proBNP(ng/L)	IL-4(ng/mL)	PCT(pg/mL)
脓毒症组	95	2 002.96±554.14	43.12±12.41	4.62±1.38
健康对照组	30	22.04±12.35	1.90±0.80	0.05±0.03

**2.2 生存组与死亡组血清 NT-proBNP、PCT 及 IL-4 水平比较** 死亡组的 NT-proBNP、PCT 水平明显高于生存组,生存组的 IL-4 水平明显高于死亡组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**表 2 生存组与死亡组血清 NT-proBNP、PCT 及 IL-4 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )**

时间	n	NT-proBNP(ng/L)	IL-4(ng/mL)	PCT(pg/mL)
生存组	63	1 867.26±354.17	54.91±15.19	3.15±1.02
死亡组	32	2 145.63±166.71	34.14±11.20	5.36±1.23

**3 讨 论**

脓毒症是目前导致 ICU 患者死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>,往往病情严重且病死率高。每年脓毒症的高发病率给家庭和社会带来了巨大的经济及生活压力。尽管医疗水平不断提高,但脓毒症的发生率和病死率仍居高不下,早发现、早治疗是脓毒症预后关键所在。液体复苏、早期抗感染治疗和重要脏器支持等是目前对于脓症患者最常见的治疗措施<sup>[6-8]</sup>。大量相关研究证实,由于脓毒症的症状不是十分典型,患者在感染早期极易被误诊从而延误早期的最佳治疗时期,导致了患者病死率的升高。这就要求临床在重症脓毒症的早期能够识别、诊断,并及早地采取有效措施,提高患者的预后,降低病死率。目前用于重症脓毒症的常规检验指标有 C 反应蛋白、PCT、白细胞计数等<sup>[9-11]</sup>,但这些指标在对重症脓毒症的检测及诊断都存在不同程度的不足,急需找到能够早期识别重症脓毒症的指标。

本研究显示,脓毒症组的 IL-4 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。可能是由于炎性因子水平的升高,抑炎因子水平也随着升高,从而抑制了炎性因子,防止重症脓毒症感染的损伤过度扩大,密切监测血清 IL-4 的变化与患者的预后息息相关。但是在死亡组与生存组的比较中,生存组的 IL-4 水平高于死亡组,可能是由于死亡组炎性因子的数量巨大,从而抑制了抑炎因子的产生<sup>[12-14]</sup>。本研究显示,脓毒症组的 PCT、NT-proBNP 水平明显高于健康对照组,死亡组的 PCT、NT-proBNP 水平也明显高于生存组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PCT 在健康人群中水平极低,在全身炎症反应时 PCT 水平升高。文献<sup>[15-17]</sup>表明,血清 PCT 的水平与脓毒症的严重程度与病死率存在一定的相关性。PCT 在临床被广泛地应用于评估是否存在感染,而且 PCT 越高病情越严重。目前研究表明,NT-proBNP 的升高可能是由于脓毒症时产生强烈的全身炎症反应,产生了大量的炎性因子,导致心肌线粒体损害,刺激 NT-proBNP 分泌和合成。目前缺乏高度特异性的指标区分脓毒症的各个阶段,今后要探讨可以反映脓毒症机体反应进程的特异、敏感的生化标志物,甚至还可以探索机体遗传特质的标志物,追踪对治疗反应的标志物。本研究样本量偏小,患者年龄偏大,为了能够更好地了解脓毒症预后,还需要下一步深入研究。

综上所述,IL-4 为抗炎细胞因子,可抑制炎症细胞的活化及其功能的发挥。通过对重症感染患者血清进行 IL-4 的监测,对了解机体免疫应答状况、抗病毒与抗细菌能力的强弱,感染程度及判断感染者预后情况等具有一定的研究价值。动态监测血清 IL-4、NT-proBNP、PCT 有助于早期脓毒症的鉴别,同时可评判病情的严重程度及预后。

**参考文献**

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.  
 [2] 孙凯, 马开富. 重型肝炎患者血浆置换前后患者肝功能与 TNF- $\alpha$ 、IL-4 变化的临床意义 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(2): 368-369.

- [3] Adam F, Bor C, Uyar M, et al. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit; SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis [J]. Turk J Gastroenterol, 2013, 24(5): 430-435.
- [4] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. Shock, 2015, 43(1): 68-73.
- [5] 林丹梅. 脓毒症患儿血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IFN- $\gamma$  的动态变化 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 4(12): 2157-2158.
- [6] 邢柏, 王小智, 谭世峰, 等. 感染性休克患者早期不同体液复苏对血流动力学及脑钠肽的影响[J]. 中国急救医学, 2014, 34(2): 121.
- [7] 信淑珍, 王爱芹, 李燕燕, 等. 脓毒血症患者炎症因子水平与疾病严重程度的关系分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3616-3618.
- [8] 刘丽娟, 于英瑶, 王琪, 等. 慢性荨麻疹患者血清 IL-4、IL-17、IL-23 与 IFN 的表达水平及临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(9): 820-821.
- [9] Ramalingam K, Srivastava A, Vuthaluru S, et al. Duct ectasia and periductal mastitis in Indian women[J]. Indian J Surg, 2015, 77(Suppl 3): S957-S962.
- [10] Vongbhavit K, Itdhi S, Panburana J, et al. Early onset neonatal sepsis due to salmonella enterica serovar 4, 5, 12: A case report with literature review[J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(Suppl 10): S143-S146.
- [11] Genovese EA, Jeyabalan G, Marone LK, et al. Endovascular management of symptomatic gastrointestinal complications associated with retrievable inferior vena cava filters[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2015, 3(3): 276-282.
- [12] Kang Q, Chen Y, Zhang X, et al. Heat shock protein A12B protects against sepsis-induced impairment in vascular endothelial permeability[J]. J Surg Res, 2016, 202(1): 87-94.
- [13] Ashok Kumar P, Anand U. Multiple biomarkers to assess the pathophysiological state in critically ill patients with sepsis[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(3): 310-314.
- [14] Bhattarai M, Bansal P, Diehl D, et al. Pancreatic abscess; an unusual presentation of pancreatic tail cancer[J]. J Nepal Health Res Counc, 2016, 13(31): 245-247.
- [15] Rolnick J, Downing NL, Shepard J, et al. Validation of test performance and clinical time Zero for an electronic health record embedded severe sepsis alert[J]. Appl Clin Inform, 2016, 7(2): 560-572.
- [16] Smyth MA, Brace-McDonnell SJ, Perkins GD. Impact of prehospital care on outcomes in sepsis: a systematic review[J]. West J Emerg Med, 2016, 17(4): 427-437.
- [17] Lee YI, Smith RL, Gartshteyn Y, et al. Predictors of acute hemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(8): 575-581.

(收稿日期: 2016-08-25 修回日期: 2016-12-28)

(上接第 761 页)

- [8] Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(1): 67-72.
- [9] Yoshida N, Kinugasa T, Miyoshi H, et al. A high ROR $\gamma$ T/CD3 ratio is a strong prognostic factor for postoperative survival in advanced colorectal cancer: analysis of helper T cell lymphocytes (Th1, Th2, Th17 and regulatory T cells) [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3): 919-927.
- [10] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4<sup>+</sup> follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival [J]. J Clin Invest, 2013, 123(7): 2873-2892.
- [11] Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS<sup>+</sup>/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy [J]. Cancer Cell, 2013, 24(5): 589-602.
- [12] Alizadeh D, Katsanis E, Larmonier N. The multifaceted role of Th17 lymphocytes and their associated cytokines in cancer [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 24(1): e957878.
- [13] Kurose K, Ohue Y, Wada H, et al. Phase Ia study of FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Treg depletion by infusion of a humanized Anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4327-4336.
- [14] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 27(1): 1-7.
- [15] Péguillet I, Milder M, Louis D, et al. High numbers of differentiated effector CD4 T cells are found in patients with cancer and correlate with clinical response after neoadjuvant therapy of breast cancer [J]. Cancer Res, 2014, 74(8): 2204-2216.
- [16] Duraiswamy J, Kaluza KM, Freeman GJ, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors [J]. Cancer Res, 2013, 73(12): 3591-3603.

(收稿日期: 2016-10-03 修回日期: 2016-12-06)