临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003678

流式细胞术细胞因子谱检测在脓毒症诊断及死亡风险评估中的临床应用

马 晋[1]，杨 浩[2]，孙昌瑞[1]，雷 雨[3]，吴春香[1]

（四川省医学科学院/四川省人民医院 1.临床医学检验中心；2.医务部；3.重症医学科，成都 610072）

【摘 要】目的：研究流式细胞术细胞珠阵列（cytometric bead array，CBA）法检测脓毒症患者人细胞因子谱表达水平，探讨并比较各细胞因子在脓毒症患者早期诊断及预测死亡风险中的临床应用价值。**方法：**纳入256例ICU脓毒症患者，99例健康体检者和99例ICU非脓毒症患者，流式细胞术CBA法检测入组人群入院当天血浆IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α和IFN-γ的水平。Spearman及R语言Mantel检验分别用于常规相关性分析和指标集合间的相关性分析，构建受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic，ROC）曲线，评估并比较人细胞因子谱中各细胞因子对脓毒症患者早期诊断及预估死亡风险的应用价值。**结果：**脓毒症患者血浆人细胞因子谱中IL-6、IL-10水平明显高于健康对照及ICU非脓毒症患者。IL-6的早期脓毒症诊断ROC曲线下面积（area under curve，AUC）为0.868（P<0.000 1，95%CI=0.835~0.901），IL-10为0.831（P<0.000 1，95%CI=0.793~0.869）。Mantel检验指标集合间的相关性分析显示：在脓毒症患者死亡组中，IL-6与CRP呈显著相关性（r=0.101，P=0.001），IL-10与NEUT呈显著相关性（r=0.132，P=0.001）。人细胞因子谱中的各细胞因子预测28 d死亡率的AUC均低于0.70。**结论：**使用流式细胞术CBA法检测人细胞因子在脓毒症早期诊断中表现出不同的效力。IL-6和IL-10能为脓毒症的早期临床诊断提供证据，但在预估死亡风险方面与其他因子效力相当。

【关键词】细胞因子谱；脓毒症预后；白介素-6；白介素-10；生物标志物

【中图分类号】R473.72 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-07-15

Clinical application of flow cytometric cytokine profiling in diagnosis of sepsis and assessment of mortality risk

Ma Jin[1], Yang Hao[2], Sun Changrui[1], Lei Yu[3], Wu Chunxiang[1]

(1. Department of Laboratory Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; 2. Department of Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital; 3. Department of Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital)

【Abstract】*Objective*: To investigate the cytometric bead array (CBA) method in measuring the expression levels of human cytokine profiles in patients with sepsis, and to explore the clinical application value of different cytokines in the early diagnosis of sepsis and the prediction of mortality risk. ***Methods*:** This study was conducted among 256 sepsis patients admitted to the intensive care unit (ICU), 99 healthy individuals who underwent physical examination, and 99 non-sepsis patients admitted to the ICU, and the CBA method was used to measure the plasma levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor-α (TNF-α), and interferon gamma (IFN-γ). The Spearman and Mantel tests in R language were used for the routine correlation analysis and the correlation analysis between indicator sets, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the application value of each cytokine in the human cytokine profile in the early diagnosis of sepsis patients and the prediction of mortality risk. ***Results*:** The sepsis patients had significantly higher plasma levels of IL-6 and IL-10 in

作者介绍：马 晋，Email：149530344@qq.com，研究方向：感染免疫学。

通信作者：吴春香，Email：wuchunxiang2006@163.com。

基金项目：四川省科技计划重点研发资助项目（编号：2022YFS0238）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1606.024（2024-12-27）

the human cytokine profile than the healthy controls and the non-sepsis patients admitted to the ICU. IL-6 had an area under the ROC curve（AUC）of 0.868（95%CI=0.835-0.901，*P*<0.000 1）in the early diagnosis of sepsis，while IL-10 had an AUC of 0.831（95%CI=0.793-0.869，*P*<0.000 1）. The correlation analysis of the indicator sets using the Mantel test showed a significant correlation between IL-6 and C-reactive protein in the sepsis mortality group（*r*=0.101，*P*=0.001），as well as a significant correlation between IL-10 and neutrophil count（*r*=0.132，*P*=0.001）. All cytokines in the human cytokine profile had an AUC of <0.70 in predicting 28-day mortality rate. ***Conclusion***：Human cytokines measured by the CBA method have varying degrees of efficacy in the early diagnosis of sepsis. While IL-6 and IL-10 can offer valuable evidence for the early clinical diagnosis of sepsis，they have comparable efficacy to other cytokines in predicting mortality risk

【Key words】cytokine profile；septic prognosis；interleukin-6；interleukin-10；biomarkers

脓毒症被定义为由宿主对抗感染反应失衡引起的危及生命的器官功能障碍，可导致死亡[1-4]。它也是重症监护病房（intensive care unit，ICU）患者死亡的主要原因[5]。脓毒症已成为全球面临的严峻卫生问题[6]，WHO已将其列为影响全球健康的重要疾病[7]。2017年初步数据显示全球约4 890万例新发脓毒症病例，报告死亡人数为110万[6]。脓毒症患者死亡率高达16.67%~33.33%[5,8-9]。2021年国际脓毒症和脓毒症休克管理指南再次修订，以指导成年脓毒症及脓毒性休克患者的管理，它特别强调早期诊断的重要性以及适当使用抗生素和对器官功能支持治疗的必要性[9]。尽早识别和适当的治疗措施对于改善脓毒症患者的预后至关重要[9-11]。

脓毒症免疫机制是机体在抗感染过程中，过度炎症与抗炎反应在宿主体内的平衡发生紊乱，形成以过度炎症和免疫抑制为特征的综合征。检测炎性及抗炎细胞因子有助于早期识别脓毒症，也有助于评估脓毒症患者的预后。以往研究主要采用ELISA检测各种炎性标志物，包括抗炎细胞因子及趋化因子，如IL-2、IL-4、IL-6、TNF-α、IFN-γ和IL-10，用于脓毒症的诊断或预后监测[12-18]。然而，ELISA方法繁琐、耗时，且不适合脓毒症患者的急诊检测。相比之下，流式细胞术在细胞因子检测方面展现出显著的灵敏度，其检测结果与ELISA相关性超过90%[19]。目前，细胞珠阵列（cytometric bead array，CBA）、Luminex技术、电化学发光等广泛用于细胞因子的多因素分析[19]。流式细胞术CBA法已成为检测人类细胞因子特征的有效方法，在各种疾病的临床和辅助诊断中得到了很好应用[20-22]。已有文献报告，在感染革兰阴性细菌的儿科血液患者中，IL-6、TNF-α和IL-10显著升高[23]。也有研究表明细胞因子在识别儿童革兰阴性细菌方面的优缺点[20]，然而，针对脓毒症患者细胞因子谱中各因子对脓毒症诊断的优势进行比较的研究甚少，且利用流式细胞术CBA方法检测细胞因子谱中各细胞因子预测脓毒症患者死亡风险的效力也尚未被深入研究。本研究旨在检测脓毒症患者人细胞因子谱中各细胞因子的水平，并比较其在脓毒症诊断及死亡风险预测中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究队列

1.1.1 研究队列和分组 根据Sepsis-3的诊断标准，纳入2019年6月至2022年10月四川省人民医院ICU、急诊ICU和老年ICU住院成人脓毒症患者256例，纳入同期99例年龄及性别匹配的非脓毒症ICU患者作为非脓毒症对照组，并纳入99例体检人群作为健康对照组。99例非脓毒症患者入住ICU的原因，见图1。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则进行。所有受试者的研究均获得四川省人民医院伦理委员会批准（NO：2019-309，2021-521），并征得患者的知情同意。

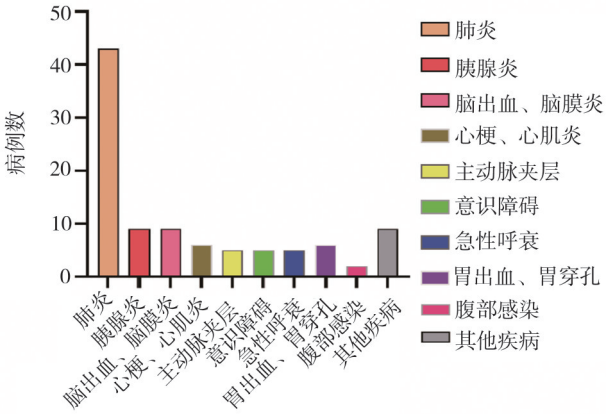


图1 非脓毒症患者入住ICU的原因（病例组成）

1.1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准：按照脓毒症-3诊断标准纳入实验组。SEPSIS-3诊断标准定义为：入院时怀疑感染且SOFA评分≥2分。脓毒症休克定义为：在符合脓毒症诊断标准的患者，且SOFA评分≥3分，乳酸水平≥2 mmol/L，以及需要使用血管升压药物者。

排除标准：年龄<18岁者；自身免疫性疾病、HIV感染、器官移植、恶性肿瘤或2周内使用免疫抑制剂者。

1.2 流式细胞法检测细胞因子

研究人群采集外周静脉全血5 mL，肝素抗凝，低温3 500 r/min离心20 min分离血浆，细胞因子检测采用人TH1/TH2亚群检测试剂盒（流式荧光法，试剂厂家：江西赛基）于贝克曼库尔特NAVIOS血液流式细胞分析仪上进行IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α和IFN-γ含量检测。操作过程严格依照试剂使用说明进行。特别说明的是在测定开始前，准备阴性对照品和相应浓度稀释的标准品，用于标准曲线的校准和线性验证。将标准微球混合后重悬（去除上清后与血清增强缓冲液混合），并加入相应检测管，孵育150 min，1 mL PBS清洗后300 μL PBS重悬上机。对于细胞因子浓度高的（>5 000 pg/mL）样品，用样品稀释液稀释样品以获得所需的稀释后浓度。

1.3 统计学方法

非正态分布数据以中位数和四分位数，即[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示。使用Mann-Whitney U检验分析组间差异，常规相关性分析及指标集合间的相关性分析分别应用Spearman及R语言中的Mantel检验进行。构建受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，确定每个指标的ROC曲线下面积，并计算最佳截断点、灵敏度（SE）和特异性（SP），评估每个指标在脓毒症患者中的诊断和预测死亡的价值。使用Graph Pad Prism 7.0系统软件进行数据统计分析和图表绘制。检验水准α=0.05。指标集合之间的相关性分析通过R语言中的Mantel检验绘图，以P<0.05为有相关性。

2 结 果

2.1 患者临床基本特征

本研究共入组454例个体，其中包括256例成人脓毒症患者、99例ICU非脓毒症患者及99例健康体检者。研究队列基本人口统计和临床特征，见表1。

2.2 脓毒症患者血浆人细胞因子谱中各细胞因子水平

脓毒症患者血浆IL-6、IL-10、IL-2、IL-4、TNF-α和IFN-γ的中位水平分别为119.7（29.76，1402.00）pg/mL、11.2（3.11，55.94）pg/mL、0.520（0.01，1.34）pg/mL、0.245（0.01，1.55）pg/mL、0.355（0.01，1.94）pg/mL和1.0（0.01，3.02）pg/mL。非脓毒症ICU组的中位水平分别为21.91（6.15，66.99）pg/mL、2.90（0.70，8.38）pg/mL、0.14（0.01，1.23）pg/mL、0.10（0.01，1.16）pg/mL、0.10（0.01，1.34）pg/mL和0.80（0.04，2.51）pg/mL。正常对照组中IL-6和IL-10的中位水平均为0.10 pg/mL、0.09 pg/mL。脓毒症患者的IL-6和IL-10水平明显高于健康对照组和非脓毒症ICU患者。脓毒症患者的TNF-α、IFN-γ、IL-2和IL-4水平明显高于健康对照组（P<0.05），但与ICU非脓毒症患者比较差异无统计学意义，见图2。

表1 研究队列中脓毒症患者和对照人群的基本人口学统计和临床特征

个体	健康体检者（n=99）	ICU非脓毒症患者（n=99）	脓毒症患者（n=256）
年龄（岁）	64（51，77）	68（49，79）	65（49，75）
性别（n，%）			
男	64（64.64）	67（67.67）	161（62.89）
女	35（35.36）	32（32.33）	95（37.11）
入院类别（例）			
急诊ICU	NA	38	118
ICU	NA	44	91
老年ICU	NA	17	47
体温（℃）	36.43 ± 0.19	36.86 ± 0.56	37.48 ± 1.02
SOFA评分（分）	NA	3（2，5）	9（5，12）
APACHEⅡ评分（分）	NA	11（8，14）	18（14，24）
休克率（%）	NA	28.30	57.40
28 d死亡率（%）	0.00	18.18	42.97
WBC（×10^9/L）	7.93（7.15，8.36）	10.87（6.83，14.46）	10.47（6.60，16.61）
NEUT（%）	67.00（63.00，68.00）	84.50（79.00，90.30）	86.00（76.35，92.08）
CRP（mg/L）	1.32（0.67，1.67）	54.54（14.13，119.4）	106.80（44.13，189.20）[a]
PCT（ng/mL）	0.02（0.01，0.03）	0.46（0.17，3.41）	8.95（1.99，49.63）[a]

注：NA，不适用；a，与ICU非脓毒症患者进行比较，P<0.000 1

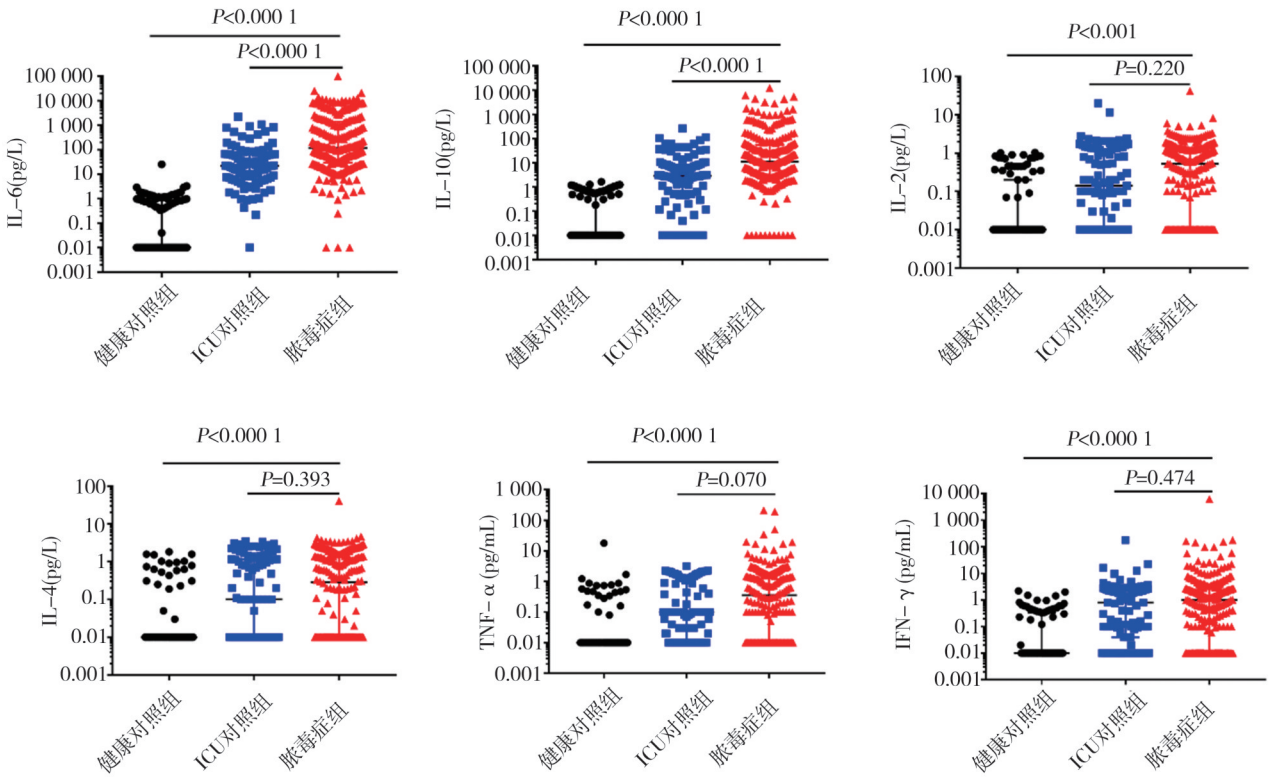


图2　细胞因子谱中各细胞因子在脓毒症患者血浆中的水平

2.3　人细胞因子谱中各细胞因子对脓毒症患者早期诊断的应用价值

执行ROC曲线以探索脓毒症患者人细胞因子谱中各参数的早期诊断价值，IL-2的ROC曲线下面积（area under curve，AUC）为0.643 [*P*<0.000 1，95%置信区间（CI）：0.593~0.694]，IL-4为0.629（*P*<0.000 1，95%CI=0.578～0.680），IL-6为0.868（*P*<0.000 1，95%CI=0.835~0.901），IL-10为0.831（*P*<0.000 1，95%CI=0.793~0.869），TNF-α为0.655（*P*<0.000 1，95%=CI=0.605~0.705），IFN-γ为0.641（*P*<0.000 1，95%CI=0.591~0.692）（图3）。在6种细胞因子中，仅IL-6和IL-10的AUC值超过0.8。IL-6和IL-10的灵敏度和特异性分别为91.02%和87.5%，以及67.68%和66.67%，见表2。

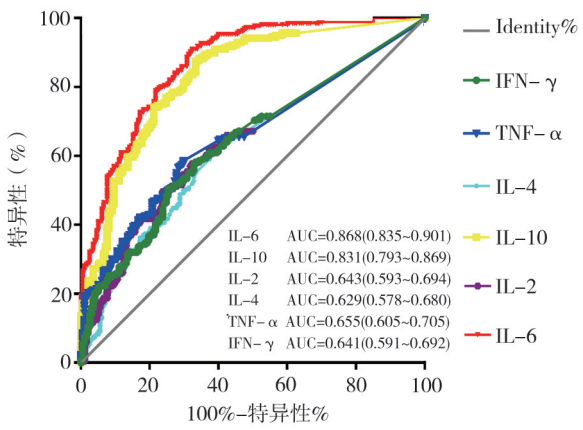


图3　细胞因子谱中各细胞因子在脓毒症中的诊断作用

表2　人细胞因子谱中各细胞因子对脓毒症早期诊断的价值及相关效用指标

参数	AUC(95%CI)	截断值(pg/mL)	SE(%)	SP(%)	PPV(%)	NPV(%)
IL-2	0.643(0.593~0.694)	0.545	49.61	76.26	72.99	53.76
IL-4	0.629(0.578~0.680)	0.015	61.33	61.11	67.09	55.00
IL-6	0.868(0.835~0.901)	10.480	91.02	67.68	78.19	85.26
IL-10	0.831(0.793~0.869)	1.655	87.50	66.67	76.98	80.37
TNF-α	0.655(0.605~0.705)	0.110	58.59	70.20	71.43	56.56
IFN-γ	0.641(0.591~0.692)	0.990	50.39	74.75	71.67	53.65

注：AUC，ROC曲线下面积；截断值：脓毒症诊断的最佳截点；SE：敏感性；SP：特异性；PPV：阳性预测值；NPV：阴性预测值

2.4　脓毒症患者血浆细胞因子谱中 IL-6 和 IL-10 的相关性分析

为了了解脓毒症患者人细胞因子谱中 IL-6 与 IL-10 的相关性，对其进行了 Spearman 相关性分析，结果显示脓毒症患者的 IL-6 与 IL-10 呈正相关（r_s=0.636 4，P<0.000 1），见图 4。

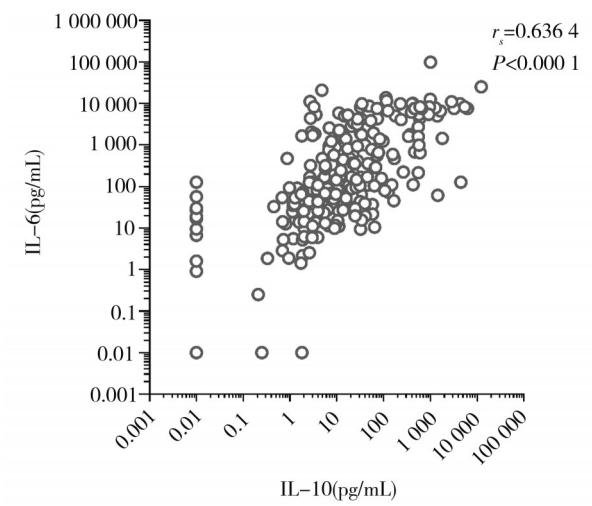


图 4　脓毒症患者血浆 IL-6 和 IL-10 的相关性分析

2.5　脓毒症患者细胞因子谱中各因子与部分炎性指标的相关性分析

Mantel 检验显示脓毒症患者细胞因子谱中各细胞因子与部分炎性指标之间的相关性（图 5，表 3）。256 例脓毒症患者中，入院 28 d 146 例存活，110 例死亡，脓毒症患者 28 d 死亡率为 42.97%（110/256）。在脓毒症患者生存组中，IL-6 与其他因素（IL-2、IL-4、TNF-α 和 IFN-γ）以及常规检测指标（WBC、NEUT、CRP 和 PCT）之间未观察到显著相关性。然而，仅 IL-10 与 PCT 呈相关性（r_s=0.087，P=0.024）。在脓毒症患者死亡组中，IL-6 与 CRP（r_s=0.101，P=0.001）呈显著相关；IL-10 与 NEUT%（r_s =0.132，P=0.001）显著相关，并与 PCT（r_s=0.087，P=0.024）呈相关，而其他指标（IL-2、IL-4、TNF-α 和 IFN-γ）与 NEUT% 的有相关性（r_s=0.092，P=0.025），且与 WBC、CRP 和 PCT 仅微弱相关性。相比其他因子脓毒症患者血浆人细胞因子谱中 IL-6 和 IL-10 与常规炎性因子显示出更高的相关性。

2.6　脓毒症患者人细胞因子谱中各参数预测 28 d 死亡风险的价值

构建 ROC 曲线以探索人细胞因子谱中各因子对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值。IL-2 的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.611（P=0.002 5，95%CI=0.540~0.681），IL-4 为 0.612（P=0.002 2，95%CI=0.542~0.682），IL-6 为 0.636（P=0.000 2，95%CI=0.567~0.704），IL-10 为 0.632（P=0.001，95%CI=0.562~0.701），TNF-α 为 0.608（P=0.003，95%CI=0.538~0.679），IFN-γ 为 0.595（P=0.009 2，95%CI=0.525~0.665）（图 6）。IL-6、IL-10、TNF-α、IFN-γ、IL-2 和 IL-4 在预测脓毒症患者 28 d 死亡率的 AUC 均低于 0.7（表 4）。

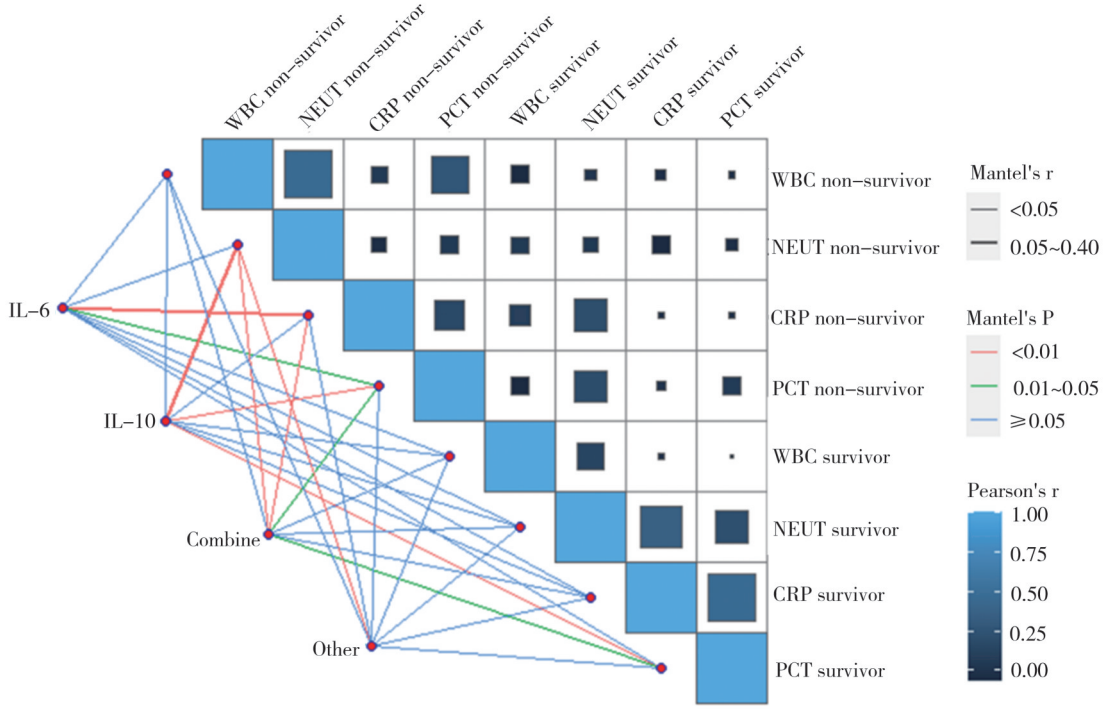


图 5　细胞因子谱中各细胞因子与部分炎性指标集合之间的相关性分析

表3　脓毒症患者细胞因子谱中各细胞因子与部分炎症指标的相关性分析

参数	炎症因子	r_s值	P值
IL-6	CRP non-survivor	0.101	0.001
IL-10	NEUT non-survivor	0.132	0.001
IL-10	PCT non-survivor	0.087	0.020
IL-10	PCT survivor	0.087	0.024
Combine	NEUT non-survivor	0.058	0.028
Combine	CRP non-survivor	0.088	0.002
Other	NEUT non-survivor	0.092	0.025

注：r_s值，相关性的强度；P<0.05：显著相关；Combine，脓毒症患者IL-6和IL-10指标集；Other，脓毒症患者IL-2、IL-4、TNF-α、IFN-γ指标集

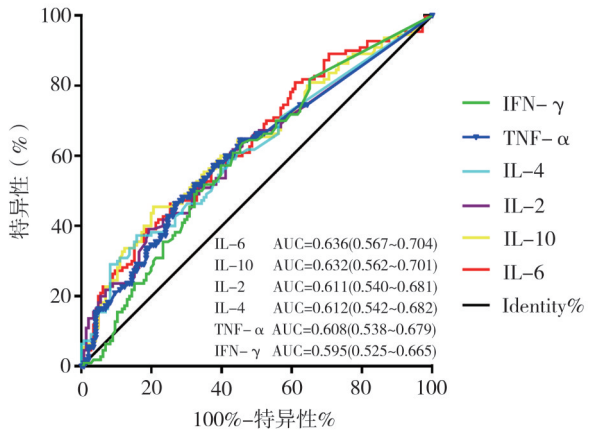


图6　人细胞因子谱中各细胞因子对脓毒症患者28 d死亡风险的预测价值

3　讨　论

脓毒症的免疫机制可被看作是炎症与抗炎反应在宿主体内的平衡。维持免疫系统的稳态依赖于固有免疫和适应性免疫，主要由对某些刺激反应的细胞因子级联释放所调节[24]。流式细胞术CBA法检测人细胞因子谱中各细胞因子预测脓毒症患者结局的文献相对甚少。本研究明确了细胞因子谱中IL-6、IL-10、IL-2、IL-4、TNF-α和IFN-γ对脓毒症患者诊断价值各不相同，其中仅IL-6和IL-10的AUC值超过0.8，显示出显著的诊断能力。TNF-α、IFN-γ、IL-2和IL-4的诊断有效性相对较低，然而，所有细胞因子，包括IL-6和IL-10在内对脓毒症患者28 d死亡风险预测能力均不足，AUC均低于0.70。

前期多项研究探讨了细胞因子对脓毒症的诊断作用[20-21,25]，其中IL-6和IL-10被广泛认为是关键标志物。关于这2种细胞因子对脓毒症患者预后的预估能力结果并不一致。随着流式细胞术在临床的广泛应用，CBA技术已成为了一种快速且定量分析多种细胞因子的有效方法，结果约3 h内得到，且所需样本量小，适合于脓毒症患者的急诊检测。本研究显示，脓毒症患者细胞因子谱中IL-6浓度显著升高，这与炎症、器官损伤以及免疫反应相关。IL-6作为免疫机制的促进因子，主要由巨噬细胞等免疫细胞释放，其通过3种不同信号通路，即经典信号、信号转导和呈递信号转导参与免疫防御[26-27]。进一步的结果表明，IL-6的ROC曲线下面积最高，提示其在早期脓毒症诊断中的应用价值。这些结果与以往ELISA检测方法得到的结果相似[17,25]。有学者提出通过CBA技术检测IL-6是诊断脓毒症较经济的检测方法[28]。此外IL-2、TNF-α、IFN-γ是固有免疫及适应性免疫的调节因子[29-31]。以往研究表明，干扰素γ在CLP诱导的脓毒症休克中促进炎性反应，但中和干扰素γ并未改善生存率[31]。本研究表明IL-2、TNF-α和IFN-γ在脓毒症患者中的水平高于健康者，但在鉴别脓毒症与ICU非脓毒症患者方面能力有限。本研究显示人细胞因子谱中IL-10水平明显高于健康者和ICU非脓毒症患者，其在脓

表4　人细胞因子谱中各细胞因子对脓毒症患者28 d死亡风险预测价值及相关效用指标

参数	AUC(95%CI)	截断值(pg/mL)	SE(%)	SP(%)	PPV(%)	NPV(%)
IL-2	0.611(0.540～0.681)	1.28	39.09	80.82	60.56	63.78
IL-4	0.612(0.542～0.682)	1.55	37.27	84.25	63.08	63.87
IL-6	0.636(0.567～0.704)	429.40	46.36	74.66	57.95	64.88
IL-10	0.632(0.562～0.701)	32.66	45.45	79.45	62.50	65.91
TNF-α	0.608(0.538～0.679)	1.35	46.36	73.29	56.67	64.46
IFN-γ	0.595(0.525～0.665)	0.90	60.91	56.85	51.54	65.87

注：AUC，ROC曲线下面积；截断值，脓毒症诊断的最佳截点；SE，敏感性；SP，特异性；PPV，阳性预测值；NPV，阴性预测值

毒症诊断中的ROC曲线位于第二，仅次于IL-6。IL-10作为关键的抗炎细胞因子，在保护宿主免受病原体和微生物的过度反应中发挥关键作用[32]。过量释放的IL-10与脓毒症细菌感染相关的免疫抑制和患者死亡相关[33]。细胞因子谱中的抗炎因子还包括IL-4[34]。IL-4通过抑制NFκB活性，下调单核细胞分泌炎性因子如TNF-α和IFN-γ[15]，减轻细胞和体液免疫中的炎性反应[35]。本研究中IL-4虽在脓毒症患者入院时浓度高于健康个体，但在鉴别脓毒症与ICU非脓毒症患者方面能力也有限。

相关性分析显示，脓毒症患者IL-6与部分炎性因子（如WBC、NEUT、CRP和PCT）相关性较弱，而在非存活组中，IL-6与CRP显著相关，IL-6和IL-10在人类细胞因子特征中比其他因素（IL-2、IL-4、TNF-α和IFN-γ）显示出更强的相关性。提示死亡脓毒症患者的炎性反应更为严重。本研究证实了IL-6和IL-10在脓毒症早期诊断中的重要性。为了进一步探讨这2种细胞因子在预测脓毒症患者死亡风险中的潜在作用，本课题组构建了ROC曲线，以评估人类细胞因子在该患者群体中对28 d死亡风险的预测能力。值得注意的是，包括IL-6和IL-10在内的细胞因子谱中所有因子的AUC值均低于0.70。这表明，IL-6和IL-10在预估脓毒症患者28 d死亡风险时，其预测能力与其他因素相当。这些结果与使用Luminex检测方法获得的早期研究结果相一致[33]。这些发现强调了细胞因子在预测脓毒症患者死亡风险方面的局限性。因此，在临床实践中使用IL-6和IL-10作为预后指标时，应保持谨慎，以避免对患者治疗产生不准确的预测影响。

然而本研究仍然存在局限性，首先，仅纳入了6种细胞因子的进行检测且未对脓毒症患者的进行动态分析；其次，脓毒症患者的结局受多种因素影响。本课题组选择的研究时间点是脓毒症患者入院当天，即脓毒症的早期阶段，患者的生存结局可能会随疾病进展和药物使用而变化。在未来的研究中仍需考虑更多的影响因素。

4 结论

本研究表明，流式细胞术CBA法检测脓毒症患者人细胞因子显示出不同的诊断效能。特别是IL-6和IL-10在早期诊断中具有重要价值。然而，它们在死亡风险预测方面的能力相对有限，仅为脓毒症患者的诊断和治疗策略提供参考。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774.

[3] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16045.

[4] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.

[5] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(8): 1552-1562.

[6] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.

[7] Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain - is increased prescribing a cause for concern?[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 411-414.

[8] Chen Y, Ma XD, Kang XH, et al. Association of annual hospital septic shock case volume and hospital mortality[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 161.

[9] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247.

[10] Peri AM, Harris PNA, Paterson DL. Culture-independent detection systems for bloodstream infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(2): 195-201.

[11] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program[J]. Crit Care Med, 2014, 42(8): 1749-1755.

[12] Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the sepsis-3 definitions[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 968.

[13] Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A, et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis[J]. Eur J Pediatr, 2001, 160(6): 345-350.

[14] Xie ZH, Lin B, Jia XJ, et al. Enhanced IL-10 inhibits prolifera-

tion and promotes apoptosis of HUVECs through STAT3 signaling pathway in sepsis[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(11): 1179-1187.

[15] Li L, Chen L, Lin F, et al. Study of the expression of inflammatory factors IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17 in liver failure complicated by coagulation dysfunction and sepsis[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1447-1453.

[16] Wu HP, Wu CL, Chen CK, et al. The interleukin-4 expression in patients with severe sepsis[J]. J Crit Care, 2008, 23(4): 519-524.

[17] Feng MC, Sun TT, Zhao YX, et al. Detection of serum interleukin-6/10/18 levels in sepsis and its clinical significance[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1037-1043.

[18] Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options[J]. J Infect Dis, 2000, 181(1): 176-180.

[19] Young SH, Antonini JM, Roberts JR, et al. Performance evaluation of cytometric bead assays for the measurement of lung cytokines in two rodent models[J]. J Immunol Methods, 2008, 331(1/2): 59-68.

[20] Zhang YY, Li BR, Ning BT. Evaluating IL-6 and IL-10 as rapid diagnostic tools for Gram-negative bacteria and as disease severity predictors in pediatric sepsis patients in the intensive care unit[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1043968.

[21] Mehra S, Tiwari AK, Aggarwal G, et al. Diagnostic value of different interleukins and procalcitonin in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2022, 65(1): 111-116.

[22] Xiang WQ, Li L, Wang BH, et al. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia[J]. Virol J, 2022, 19(1): 214.

[23] Tang YM, Liao C, Xu XJ, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 58(1): 50-54

[24] Yang Y, Lundqvist A. Immunomodulatory effects of IL-2 and IL-15; implications for cancer immunotherapy[J]. Cancers, 2020, 12(12): 3586.

[25] Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Roqué I Figuls M, et al. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4): CD011811.

[26] Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications[J]. Int Immunol, 2010, 22(5): 347-352.

[27] Kang SJ, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(7): 1116-1123.

[28] Cook EB, Stahl JL, Lowe L, et al. Simultaneous measurement of six cytokines in a single sample of human tears using microparticle-based flow cytometry: allergics *vs.* non-allergics[J]. J Immunol Methods, 2001, 254(1/2): 109-118.

[29] Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(4): 237-253.

[30] Alspach E, Lussier DM, Schreiber RD. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11(3): a028480.

[31] Romero CR, Herzig DS, Etogo A, et al. The role of interferon-γ in the pathogenesis of acute intra-abdominal sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(4): 725-735.

[32] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190418.

[33] Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R49.

[34] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.

[35] Zhu JF. T helper 2 (Th_2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production[J]. Cytokine, 2015, 75(1): 14-24.

（责任编辑：周一青）