

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.1036

文章编号 1671-8852(2026)04-0517-08

尿白细胞介素-37 预测脓毒症患者 28 天死亡率的价值

林雪径¹ 阮娟² 胡畅¹ 王大伟³ 潘华勤^{1,4}

¹武汉大学中南医院重症医学科/湖北省重症医学临床研究中心 湖北 武汉 430071;

²湖北省中医院重症医学科 湖北 武汉 430061;

³山东第一医科大学附属山东省立医院急诊科 山东 济南 250021;

⁴武汉大学中南医院/武汉大学肝胆疾病研究院/武汉大学移植医学中心/

移植医学技术湖北省重点实验室 湖北 武汉 430071

摘要 目的:分析尿白细胞介素(IL)-37在脓毒症的预后预测方面的价值。方法:采用前瞻性观察性研究方法,收集2022年6—12月于武汉大学中南医院重症医学科确诊为脓毒症的患者96例,根据病情转归分为28天存活组(55例)、28天死亡组(41例)。留取第1天、第2天、第4天、第6天尿样及血样,另招募52例健康志愿者,作为对照组。对比分析各组患者血降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞计数(WBC)、乳酸(Lac)水平、SOFA评分、APACHE II评分的差异,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价不同指标对脓毒症28 d生存情况的预测价值;采用Logistic回归分析寻找影响脓毒症预后的危险因素。结果:入组时28天死亡组患者第2天尿IL-37水平显著高于28天存活组,且脓毒症患者的第1天尿IL-37水平也显著高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。当取最佳截断值(cut-off)138.65 pg·mL⁻¹时,第2天尿IL-37从脓毒症患者中辨别出28 d内死亡患者的曲线下面积(AUC)为0.675。死亡组患者入组第2天尿IL-37水平,第1、2、4、6天乳酸水平和SOFA评分及第1、2、4天APACHE II评分均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。将第2天尿IL-37水平的ROC曲线同SOFA评分及APACHE II评分相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。另两组间PCT、CRP与WBC水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:尿IL-37水平与脓毒症的严重程度相关,在评价脓毒症预后方面,与血浆Lac水平、SOFA评分、APACHE II评分有同级别的效能。

关键词 白细胞介素-37;脓毒症;脓毒性休克;生物标志物

中图分类号 R446.62

文献标志码 A

Prognostic value of urine interleukin-37 as a biomarker for mortality risk in patients with sepsis

LIN Xuejing¹, RUAN Juan², HU Chang¹, WANG Dawei³, PAN Huaqin^{1,4}

¹Department of Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University & Research Center of Hubei Critical Care Medicine, Wuhan 430071, Hubei, China;

²Department of Critical Care Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;

³Department of Emergency Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Hubei, China;

⁴Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, & Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Wuhan 430071, Hubei, China

作者简介:林雪径,女,1998—,医学硕士,主要从事脓毒症研究,E-mail:snowpath@qq.com。

通信作者:王大伟,E-mail:wdw_syr@163.com;潘华勤,E-mail:phq2012@whu.edu.cn。

Abstract

Objective: To explore the value of urine interleukin (IL)-37 for sepsis severity and prognosis assessment. **Methods:** A prospective observational study was conducted in the Department of Intensive Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University. We enrolled 96 patients diagnosed with sepsis from June to December, 2022, and the patients were divided into the 28-day survival group ($n=55$) and the 28-day non-survival group ($n=41$) according to patient outcomes. Urine samples and blood samples were collected on days 1, 2, 4, and 6, and another 52 healthy volunteers were recruited as the control group. Differences in serum procalcitonin (PCT), IL-6, white blood cell count (WBC), serum lactate (Lac) level, SOFA score, and APACHE II score were comparatively analyzed, and the prognostic value of different indexes on the 28-day survival of sepsis was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve; Logistic regression analysis was used to find out the influence of the risk factors of sepsis prognosis. **Results:** The level of urine IL-37 was significantly higher in sepsis group than in health group ($P<0.05$), while 28-day non-survival group had higher day 2 urine IL-37 than 28-day survival group. When the optimal cut-off value was set at $138.65 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, the area under the curve (AUC) of urinary IL-37 on day 2 for distinguishing non-survivors within 28 days among sepsis patients was 0.675. Statistically significant differences ($P<0.05$) were observed between the non-survivor and survivor groups, with higher levels of urinary IL-37 on day 2, elevated Lac levels on days 1, 2, 4, and 6, as well as higher SOFA scores and APACHE II scores on days 1, 2, and 4 in the non-survivor group. When the ROC curve of urinary IL-37 level on day 2 was compared with the curves of SOFA score and APACHE II score, no statistically significant difference was found ($P>0.05$). The levels of PCT, CRP and WBC were also compared between the two groups, and no statistically significant difference was found ($P>0.05$). **Conclusion:** Urinary IL-37 levels correlate with the severity of sepsis and have the same level of efficacy as blood Lac levels, SOFA scores, and APACHE II scores in evaluating the prognosis of sepsis.

Key Words Interleukin-37; Sepsis; Septic Shock; Biomarkers

2016 年美国重症医学会 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 与欧洲重症医学会 (the European Society in Intensive Care Medicine, ESICM) 将脓毒症定义为宿主对感染反应失调所致的危及生命器官功能障碍 (脓毒症 3.0), 严重时可发生脓毒性休克。脓毒性休克是指循环、细胞和代谢异常的脓毒症, 是一种血管扩张性/分布性休克, 比单纯脓毒症的死亡风险更大^[1]。

目前尚无足够令人满意的早期识别脓毒症的方法, 而用于推动脓毒症评估的警报系统有可能将炎症误诊为脓毒症, 且增加抗生素使用率和艰难梭菌感染率^[2]。目前学会指南强调早期识别可能进展为脓毒症的感染患者, 有助于降低脓毒症死亡率, 最常用的两种评分系统分别是快速序贯器官衰竭评分 (qSOFA) 和英国国家早期预警评分。而以 qSOFA 评分为例, 其最初就是设计为计算脓毒症的死亡风险的预测工具, 而不是诊断工具。有关 qSOFA 评分

效用的数据不一致, 有研究认为不能常规使用该系统来诊断脓毒症或预测死亡风险, 除非证明 qSOFA 改善临床结局能力优于临床判断。qSOFA 评分对 ICU 之外的疑似脓毒症患者的效能也是在 2016 年报道的^[1]。在实际应用中, qSOFA 评分似乎距离达成最初的期望目标仍有距离, 仍需进行该方向的探索以期开发出更多脓毒症相关生物标记物、评分系统作为 qSOFA 及判断脓症患者预后的辅助与补充。

生物标志物是指可以反映患者临床状况的可准确测量并可重复的指标。当前已有一系列有助于识别脓毒症相关脑病的免疫反应生物标志物的研究, 包括液相模式识别分子 (PRMs)、补体系统、细胞因子、趋化因子、损伤相关分子模式 (DAMPs)、非编码 RNA、miRNA、细胞膜受体、细胞蛋白、代谢物和可溶性受体^[3-21]。

白细胞介素 37 (interleukin 37, IL-37) 是新近发现的 IL-1 家族成员之一, 曾被称为 IL-1F7 (interleu-

kin 1 family 7,白细胞介素1家族7)。IL-37在限制非特异性炎症、抑制获得性免疫以及显著下调IL-1和Toll样受体诱导的多种炎症细胞因子的表达方面发挥着重要作用^[22-24]。已有一些研究^[23, 25-26]证实内毒素损伤动物模型中,表达人IL-37的转基因小鼠的炎症反应较低。一些临床研究^[27-28]中表明血清及血浆IL-37水平与患者炎症反应以及预后存在相关性。但尚无尿IL-37水平与脓毒症患者炎症反应及预后相关的研究,亦无监测IL-37在脓毒症病程中动态变化的研究。本研究尝试通过比较脓毒症患者尿IL-37、血降钙素原(PCT)和白细胞计数(WBC)、血浆乳酸(Lac)和IL-6水平、SOFA评分、APACHE II评分及变化以探讨尿IL-37及其他生物标志物在评估脓毒症严重程度及预后方面的价值,评估尿IL-37是否可作为一种避免采血而评估脓毒症严重程度及预后的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性观察研究。选取2022年6—12月在武汉大学中南医院ICU确诊脓毒症的患者共96例。据28天转归将确诊脓毒症的患者分为28天死亡组41例,28天存活组55例,所有患者只能入组一次。另选取52例健康体检者作为健康对照,其中男性26例,女性26例。

本研究符合医学伦理学标准,获得了武汉大学中南医院伦理委员会的批准(编号:2020045),并在美国国立卫生研究院临床试验注册中心进行了注册(NCT 05640037)。

1.2 诊断、纳入与排除标准

1.2.1 诊断标准 (1)脓毒症与脓毒症休克:参考2016年SCCM/ESICM联合发布的Sepsis 3.0和脓毒症休克定义及诊断标准^[1]; (2)急性肾损伤:参考2012年KDIGO发布的急性肾损伤诊断和分期标准^[29]。

1.2.2 纳入标准 (1)年龄>18周岁; (2)入住ICU时间>24 h; (3)怀疑感染且入住ICU时 Δ SOFA评分 ≥ 2 。

1.2.3 排除标准 (1)无尿; (2)28 d内再次入住ICU。

1.3 实验方法 记录所有入组患者的基本资料,包括年龄、性别、既往基础疾病、急性生理学及慢性健康状况评价(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II评分。入组患者于24 h内

完成相关实验室检查(肝肾功能、凝血功能、血气分析等),并记录感染相关生物标志物水平,包括血PCT、IL-6、WBC、Lac。所有脓毒症和脓毒症休克患者均依照2021年拯救全身性感染运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC)指南^[30]进行治疗。追踪脓毒症患者入ICU 28 d后的存活情况。在ICU入组的时刻记为第1天,收集脓毒症患者第1、2、4、6天的5 mL动脉血和5 mL尿液,以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径为15 cm)离心10 min后分离出血浆和尿液上清液,获取的样本保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,采用Abcam生产的人IL-37 ELISA试剂盒(ab213798)经酶联免疫吸附测定法完成尿IL-37检测。血浆PCT、WBC、Lac检测由我院检验科完成。参与检测的工作人员均不了解标本分组情况。

1.4 观察指标 (1)比较健康体检者与脓毒症患者尿IL-37水平差异,评估尿IL-37在早期脓毒症中的变化情况; (2)比较28天存活组与28天死亡组的脓毒症患者第1、2、4、6天尿IL-37、血浆PCT、IL-6、WBC、血浆Lac水平、SOFA评分、APACHE II评分的变化情况,评估尿IL-37水平变化趋势与脓毒症严重程度及预后的关系。

1.5 统计学分析 以Kolmogorov-Smirnov检验对所有连续型变量进行正态性检验。若资料呈正态分布则用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式描述,并使用独立样本 t 检验进行两组间比较;若资料呈偏态分布则使用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]的方式描述。并采用非参数秩和检验(Mann-Witney U Test)进行两组间比较。计数资料使用频数和率以例(%)的形式描述,并通过 χ^2 检验(Pearson's Chi-square test)或Fisher精确检验进行统计分析。

采用SPSS 26.0、GraphPad Prism 8、Medcalc软件进行统计分析和图表制作。所有检验均为双侧检验,统计显著性以 P 值小于0.05为标准。

2 结果

2.1 患者临床特征 共96例脓毒症患者,据转归分为28天死亡组(41例)和28天存活组(55例),所有患者的基线资料见表1。28天死亡组与28天存活组的年龄、性别、基础疾病、感染来源部位等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而两组的第2天尿IL-37水平、第1天血浆乳酸水平、SOFA评分、APACHE II评分、心率水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 基线资料表		[例(%); $\bar{x}\pm s$; $M(P_{25},P_{75})$]		
一般资料	总人数($n=96$)	28 天死亡组($n=41$)	28 天存活组($n=55$)	P
年龄/岁	62(55, 70)	65(56, 72)	59(54, 69)	0.234
性别(男性)	61(63.5)	25(61)	36(65.5)	0.652
既往史	高血压	45(46.9)	16(39.0)	0.183
	糖尿病	26(27.1)	12(29.3)	0.817
	COPD	5(5.2)	2(4.9)	1.000
	冠心病	13(13.5)	4(9.8)	0.386
	神经系统疾病	19(19.8)	11(26.8)	0.195
	慢性肾脏病	9(9.4)	2(4.9)	0.293
	恶性肿瘤	33(34.4)	16(39.0)	0.515
实验室检查	第 1 天尿 IL-37 水平/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	156.2(105.4, 221.6)	172.2(110.2, 228.3)	0.616
	第 2 天尿 IL-37 水平/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	167.7(121.3, 236.4)	209.4(148.8, 245.7)	0.020
	第 4 天尿 IL-37 水平/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	167.6 $\pm$ 69.7	179.5 $\pm$ 76.8	0.428
	第 6 天尿 IL-37 水平/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	170.8(108.9, 226.7)	136.5(110.0, 260.8)	0.794
	白细胞计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	9.0(5.0, 13.7)	8.1(4.6, 19.3)	0.703
	单核细胞计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	0.40(0.19, 0.80)	0.30(0.13, 0.67)	0.113
	乳酸/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.8(1.1, 3.0)	2.2(1.3, 4.4)	0.014
	总胆红素/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18.7(12.4, 28.8)	21.3(12.2, 31.6)	0.723
	血肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	95.3(57.1, 236.8)	76.3(50.8, 153.0)	0.166
	尿素氮/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	9.30(6.32, 16.61)	10.64(7.26, 16.66)	0.324
	IL-6/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	165.0(35.1, 857.5)	123.0(39.4, 1174.0)	0.785
	降钙素原/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	3.84(0.81, 22.74)	2.71(0.80, 11.58)	0.423
治疗情况	CRRT	39(40.6)	23(56.1)	0.008
	机械通气	61(63.5)	34(82.9)	0.001
并发症	AKI	45(51.0)	27(65.9)	0.012
	脓毒性休克	67(69.8)	35(85.4)	0.004
感染部位	肺部感染	68(70.8)	32(78.0)	0.179
	消化道感染	5(5.2)	0(0.0)	0.069
	泌尿系感染	14(14.6)	4(9.8)	0.381
	菌血症	22(22.9)	10(24.4)	0.809
	其他	29(30.2)	13(31.7)	0.825
评分	SOFA 评分/分	10(7, 13)	11(9, 15)	0.002
	APACHE II 评分/分	26 $\pm$ 9	30 $\pm$ 9	<0.001
生命体征	心率/次 $\cdot\text{min}^{-1}$	110 $\pm$ 31	118 $\pm$ 28	0.029
	体温/ $^{\circ}\text{C}$	37.2 $\pm$ 1.1	36.9 $\pm$ 1.2	0.068

注:AKI.急性肾损伤;APACHE II.急性生理学与慢性健康状况评价II;COPD.慢性阻塞性肺疾病;CRRT.连续性肾脏替代治疗;IL-6.白细胞介素6;IL-37.白细胞介素37;SOFA.序贯器官衰竭评分。

2.2 两组脓毒症患者血浆 PCT、IL-6、Lac 水平比较 28 天存活组与 28 天死亡组患者入院后第 1、2、4、6 天时的血浆 IL-6、Lac、PCT 水平比较,两组间第 2 天尿 IL-37 水平、第 1、2、4、6 天血浆乳酸水平的差异有统计学意义($P<0.05$)(图 1A,1C),且 28 天死亡组相较 28 天存活组具有更高的尿 IL-37 水平和血浆乳酸水平。而所有时间点血浆 IL-6、PCT 水平的两组间差异无统计学意义($P>0.05$)(图 1B,1D)。

2.3 尿 IL-37、血浆 Lac、APACHE II 评分、SOFA 评分评估脓毒症患者预后的效能评价 以 28 d 内

死亡为阳性结局,28 d 内存活为阴性结局绘制 ROC 曲线,得到第 2 天尿 IL-37 的 AUC 为 0.675(图 2),取最佳截断值为 $138.65\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,尿 IL-37 预测脓毒症患者 28 d 内死亡的灵敏度为 80.0%,在灵敏度指标上高于血浆 Lac 水平、SOFA 评分、APACHE II 评分。将第 2 天尿 IL-37 所绘制的 ROC 曲线同 SOFA 评分及 APACHE II 评分所绘制的 ROC 曲线相检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。各指标的 AUC 、最佳截断值、特异度、灵敏度、约登指数以表列出(表 2)。

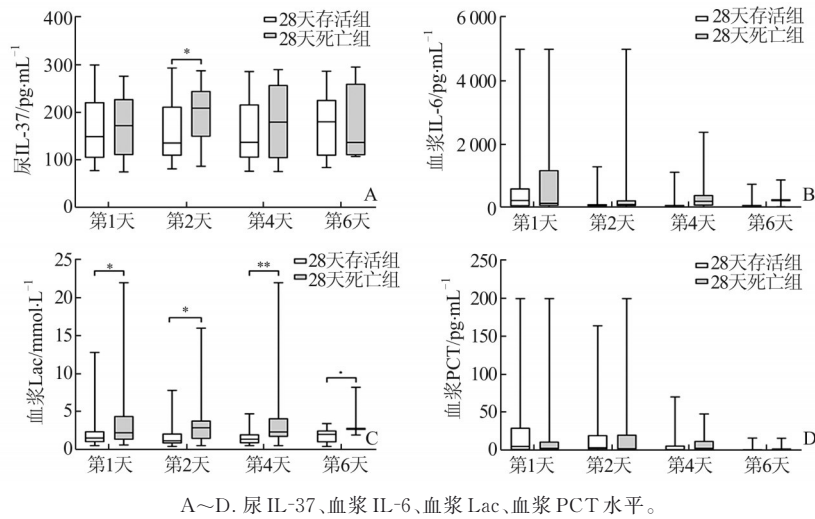


图1 各组标志物水平的比较

注:IL-37.白细胞介素37;IL-6.白细胞介素6;Lac.乳酸;PCT.降钙素原。* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

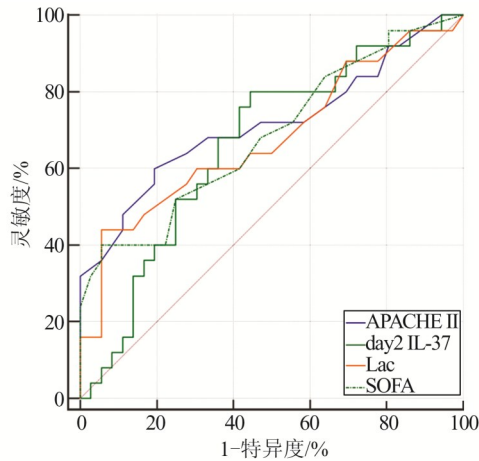


图2 各指标预测脓毒症患者28 d内死亡的ROC曲线

注:APACHE II.急性生理学及慢性健康状况评价II;IL-37.白细胞介素37;Lac.乳酸;SOFA.序贯性功能衰竭评分。

2.4 28 d内死亡率影响因素的Logistic回归模型分析 以脓毒症患者28 d内死亡作为风险值,由于CRRT、机械通气是治疗手段,故将单因素logistic回归分析中筛选出的除CRRT、机械通气外的7个有统计学意义的变量作为潜在危险因素一同纳入多因素logistic回归分析,结果筛选出6个独立危险因素,包括:急性肾损伤、脓毒性休克、第2天尿IL-37水平升高、SOFA评分升高、APACHE II、心率增快(表3)。

3 讨论

脓毒症被定义为宿主对感染反应失调所致的危及生命器官功能障碍(脓毒症3.0),严重时可发生脓毒性休克。脓毒性休克是指循环、细胞和代谢异常的脓毒症,是一种血管扩张性/分布性休克。比单纯脓毒症的死亡风险更大。在临床工作中往往具有起病急、病死率高、难以早期确诊的特点。同时治疗所带来的经济负担重、病程中发生的脏器功能损害亦有相当概率严重影响患者的远期预后及生存质量。而脓毒症的进展及预后往往受脓毒症严重程度、当地经济水平、收治医院医疗水平、患方治疗意愿等多种因素的影响。我们期望更早识别出脓毒症,启动相应治疗,准确评估预后。因此寻找有效的脓毒症相关生物标志物显得至关重要,国内外已有许多该领域研究报道^[20]。

IL-37是较新发现的IL-1家族成员之一,曾被称为IL-1F7。IL-37由人外周血单核细胞、巨噬细胞、上皮细胞和活化的B细胞产生^[31],需与IL-18R受体结合并活性化,而受体在炎症细胞如巨噬细胞、肥大细胞和嗜碱粒细胞上表达^[23, 32],IL-37在限制非特异性炎症、抑制获得性免疫以及显著下调IL-1和Toll样受体诱导的多种炎症细胞因子的表

表2 不同指标评估脓毒症预后的效能

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
尿IL-37/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.675(0.545~0.787)	138.65	80.0	57.9	0.378 9
血乳酸/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	0.651(0.545~0.747)	3.0	41.0	90.9	0.317 7
SOFA评分	0.692(0.587~0.784)	12	41.0	86.8	0.278 2
APACHE II评分	0.713(0.610~0.802)	26	69.2	68.5	0.377 5

表 3 脓毒症患者 28 d 内死亡影响因素的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.009(0.980~1.038)	0.551		
急性肾损伤	2.893(1.247~6.709)	0.013	2.482(1.001~6.1513)	0.050
脓毒性休克	4.193(1.514~11.608)	0.006	3.322(1.144~9.647)	0.027
第 1 天尿 IL-37	1.002(0.995~1.008)	0.632		
第 2 天尿 IL-37	1.010(1.001~1.018)	0.024	1.009(1.001~1.018)	0.035
第 4 天尿 IL-37	1.004(0.994~1.014)	0.416		
血乳酸	1.207(1.023~1.424)	0.026	1.138(0.966~1.341)	0.122
SOFA 评分	1.181(1.061~1.315)	0.002	1.150(1.016~1.302)	0.027
APACHE II 评分	1.104(1.042~1.170)	0.001	1.098(1.029~1.179)	0.010
心率	1.016(1.001~1.031)	0.032	1.020(1.003~1.037)	0.024
尿素氮	0.994(0.997~1.001)	0.751		
肌酐	0.994(0.997~1.001)	0.123		
降钙素原	1.001(0.992~1.010)	0.797		
IL-6	1.000(1.000~1.000)	0.868		
机械通气	5.037(1.909~13.290)	0.001		
CRRT	3.115(1.334~7.272)	0.009		
菌血症	1.156(0.444~3.012)	0.767		
平均动脉压	0.991(0.976~1.007)	0.269		
体温	0.700(0.474~1.034)	0.073		

注:IL-37.白细胞介素 37;SOFA.序贯性功能衰竭评分;APACHE II.急性生理学与慢性健康状况评价 II;IL-6.白细胞介素 6;CRRT.连续性肾脏替代治疗。

达水平方面发挥重要作用^[22-24]。已有一些临床研究表明在一些炎症相关疾病中,血清或血浆 IL-37 水平会升高。在一些非脓毒症临床研究、一些动物实验模型及临床观察性试验中,血 IL-37 水平升高与预后改善相关。如 MA 等人^[33]的研究发现血清 IL-37 水平与急性胰腺炎的严重程度成负相关,并在相应动物模型中证实 IL-37 可减轻急性胰腺炎胰腺腺泡细胞焦亡。LI 等人^[28]发现 SARS-CoV-2 感染的患者中,血浆 IL-37 水平更高的患者组预后更好,同时动物模型也证实了 IL-37 可减轻肺部炎症反应。WANG 等人^[34]证实脓毒症患者血清 IL-37 水平较正常人更高,而 WU 等人^[27]的研究发现脓毒症患者血清 IL-37 水平升高与不良预后相关。

脓毒症标志物研究多数聚焦于寻找血中的生物标志物,本研究通过留取尿液的方式获得标本,监测生物标志物变化。与留取血液标本比较,这种方式创伤小,操作更为便捷,减少患者每日血液丢失。本研究发现脓毒症患者尿 IL-37 水平显著高于健康成人,差异有统计学意义($P<0.05$)。确诊脓毒症后 28 d 内死亡的患者的尿 IL-37 水平显著高于 28 d 内存活的患者。但未发现尿 IL-37 水平在区分脓毒性休克与非脓毒性休克患者、脓毒症相关急性

肾损伤与非脓毒症相关急性肾损伤患者方面的价值。

在预测病死率方面,本研究将尿 IL-37 与经典指标血乳酸水平、SOFA 评分、APACHE II 评分相对比,发现尿 IL-37 与前述经典指标在评估脓毒症患者的预后方面没有统计学差异,本研究中尿 IL-37 在灵敏度方面表现出了优势。且 Logistic 多因素回归分析也表明了尿 IL-37 是脓毒症患者 28 d 内死亡的独立影响因素。目前尚无其他报道尿 IL-37 水平的研究,无法对比不同机构、不同人种炎症相关疾病及脓毒症患者尿 IL-37 水平在评估脓毒症患者预后方面的最佳截断值方面是否存在差异。

本研究中,脓毒症 28 天死亡组患者的尿 IL-37 水平更高,尚无其他脓毒症与 IL-37 水平关联的预后方面的前瞻性临床研究,本研究与前述 WU 等人^[27]脓毒症临床研究的结论一致,而与其他动物模型及非脓毒症临床研究的结果不一致,IL-37 作为抗炎因子,当 IL-37 表达水平更高时,似乎更应指向预后改善的结果。更高的 IL-37 水平可能意味着机体发生了更强的免疫应答,机体自身在脓毒症刺激下所表达的 IL-37 水平并不足以抵消免疫失衡,最终表现为尽管测得更高的 IL-37 水平,但预后仍不

佳。待更丰富的样本量、基础研究进一步明确。

本研究探讨了尿IL-37作为评估脓毒症预后标志物的潜力,但仍存在以下局限性:(1)样本量较小,本研究将怀疑感染且 Δ SOFA评分 ≥ 2 入ICU 24 h内的患者纳入,并留取样本,而在后续的诊疗中发现部分患者仅为SIRS,而排除该部分样本,最终造成样本量未能达到本研究理想样本数;(2)偏倚,虽然本研究在患者入组、数据采集、数据分析等方面尽可能做了相关质量控制,但本研究为单中心研究,不可避免地受地域、医师治疗水平等因素的影响;(3)患者疾病严重程度分级可能不够细致,拟根据感染菌群、脏器功能不全数量或程度进一步细分。

综上,尿IL-37可作为评估脓毒症预后的生物标志物,与WBC、PCT、IL-6相比具有更好的预后价值,且尿标本通常易于取得,不需额外采血,另可增补APACHE II评分及SOFA评分在脓毒症患者预后评估方面的效能。本研究结果在一定程度上体现了IL-37作为脓毒症生物标志物的价值,但样本量相对较少,且为单中心研究,未来可尝试扩大样本量、从单中心研究转向多中心研究、补充基础研究,以期进一步解释IL-37在脓毒症中表达水平的变化的机制,从而进一步证实IL-37在脓毒症中的临床应用价值。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] 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.
- [2] SEETHARAMAN S, WILSON C, LANDRUM M, et al. Does use of electronic alerts for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify patients with Sepsis Improve Mortality? [J]. *Am J Med*, 2019, 132(7): 862-868.
- [3] ANDRES C, ANDALUZ-OJEDA D, CICUENDEZ R, et al. MR-proADM to detect specific types of organ failure in infection [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(6): e13246.
- [4] BONAVENTURA A, CARBONE F, VECCHIE A, et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: Results from the ALBIOS trial [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(10): e13333.
- [5] CAIRONI P, MASSON S, MAURI T, et al. Pen-traxin 3 in patients with severe sepsis or shock: The ALBIOS trial [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(1): 73-83.
- [6] CAO C, GU J, ZHANG J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): A potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases [J]. *Front Med*, 2017, 11(2): 169-177.
- [7] CASAGRANDA I, VENDRAMIN C, CALLEGARI T, et al. Usefulness of suPAR in the risk stratification of patients with sepsis admitted to the emergency department [J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(6): 725-730.
- [8] CHOUSTERMANN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.
- [9] CHRIST - CRAIN M, MORGENTHAUER N G, STRUCK J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: An observational study [J]. *Crit Care*, 2005, 9(6): R816-R824.
- [10] ELKE G, BLOOS F, WILSON D C, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - A secondary analysis of a large randomised controlled trial [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 79.
- [11] LARSSON A, TYDEN J, JOHANSSON J, et al. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(2): 156-161.
- [12] LIU W, GENG F, YU L. Long non-coding RNA MALAT1/microRNA 125a axis presents excellent value in discriminating sepsis patients and exhibits positive association with general disease severity, organ injury, inflammation level, and mortality in sepsis patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6): e23222.
- [13] LOPES D, CHUMBINHO B, BANDOVAS J P, et al. Pancreatic stone protein as a biomarker of sepsis [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 100.
- [14] MATSUURA R, KOMARU Y, MIYAMOTO Y, et al. Different biomarker kinetics in critically ill patients with high lactate levels [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(7):454.
- [15] MCFADYEN J D, ZELLER J, POTEMPA L A, et al. C-reactive protein and its structural isoforms: An evolutionary conserved marker and central player in inflammatory diseases and beyond [J]. *Subcell Biochem*, 2020, 94: 499-520.
- [16] PARIKH C R, ABRAHAM E, ANCUKIEWICZ M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 3046-3052.
- [17] PARK J, YOON J H, KI H K, et al. Performance of

- presepsin and procalcitonin predicting culture - proven bacterial infection and 28-day mortality: A cross sectional study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 954114.
- [18] SONG J, MOON S, PARK D W, et al. Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22): e20495.
- [19] SU L X, FENG L, ZHANG J, et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: A prospective study [J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R250.
- [20] BARICHELLO T, GENEROSO J S, SINGER M, et al. Biomarkers for sepsis: More than just fever and leukocytosis—A narrative review [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 14.
- [21] ZHAO D, LI S, CUI J, et al. Plasma miR-125a and miR-125b in sepsis: Correlation with disease risk, inflammation, severity, and prognosis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23036.
- [22] NOLD M F, NOLD-PETRY C A, ZEPP J A, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1014-1022.
- [23] NOLD-PETRY C A, LO C Y, RUDLOFF I, et al. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 354-365.
- [24] ZHAO M, LI Y, GUO C, et al. IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 582.
- [25] DINARELLO C A, NOLD-PETRY C, NOLD M, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37 [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(5): 1067-1081.
- [26] LI S, NEFF C P, BARBER K, et al. Extracellular forms of IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(8): 2497-502.
- [27] WU C, MA J, YANG H, et al. Interleukin-37 as a biomarker of mortality risk in patients with sepsis [J]. *J Infect*, 2021, 82(3): 346-354.
- [28] LI A, LING Y, SONG Z, et al. Correlation between early plasma interleukin 37 responses with low inflammatory cytokine levels and benign clinical outcomes in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection [J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(4): 568-580.
- [29] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.
- [30] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [31] CHEN Z, WANG S, LI L, et al. Anti-inflammatory effect of IL-37-producing T-cell population in DSS-induced chronic inflammatory bowel disease in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3884.
- [32] GUTZMER R, LANGER K, MOMMERT S, et al. Human dendritic cells express the IL-18R and are chemottracted to IL-18 [J]. *J Immunol*, 2003, 171(12): 6363-6371.
- [33] MA N, YUAN C, SHI J, et al. Interleukin-37 protects against acinar cell pyroptosis in acute pancreatitis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(21):e161244.
- [34] WANG Y C, WENG G P, LIU J P, et al. Elevated serum IL-37 concentrations in patients with sepsis [J]. *Medicine*, 2019, 98(10):e14756.

(2024-12-30 收稿)

编辑 孙孝云