

IL-6 水平在预测脓毒症急性肾损伤患者预后中的应用

郑成人¹ 黄瑞峰^{2*}

(1. 贵州中医药大学第一临床医学院 贵州贵阳 550002;

2. 贵州中医药大学第一附属医院重症医学科 贵州贵阳 550002)

【摘要】随着脓毒症及其并发症急性肾损伤在全球范围内发病率持续攀升,对患者生命安全构成严重威胁。IL-6作为炎症介质在急性肾损伤的发展中扮演重要角色,然而,当前IL-6的检测方法存在技术不一致、临界值界定困难等问题。本文分析了IL-6在脓毒症急性肾损伤预后预测中的应用现状,并探讨了标准化检测流程、多因素预后模型的建立,以及IL-6与其他生物标志物联合应用的策略。此外,文中还讨论了IL-6动态监测在临床决策中的实用性,以及其在个体化治疗中的潜在价值。

【关键词】IL-6; 脓毒症; 急性肾损伤; 预后预测; 生物标志物

The application of IL-6 level in predicting the prognosis of patients with sepsis acute kidney injury

Chengren Zheng¹ Ruifeng Huang²

(1. The First Clinical School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine Guizhou Guiyang 550002;

2. Department of Intensive Care Medicine, First Affiliated Hospital of Guizhou University
of Traditional Chinese Medicine Guizhou Guiyang 550002)

[Abstract] As the incidence of sepsis and its complications acute kidney injury continues to rise worldwide, it poses a serious threat to the safety of patients. As an inflammatory mediator, IL-6 plays an important role in the development of acute kidney injury. However, the current detection methods of IL-6 have problems such as inconsistent technology and difficulty in defining critical values. This paper analyzes the application status of IL-6 in the prognosis prediction of acute kidney injury in sepsis, and discusses the standardized detection process, the establishment of multivariate prognostic model, and the strategy of combined application of IL-6 and other biomarkers. In addition, the practicability of IL-6 dynamic monitoring in clinical decision-making and its potential value in individualized treatment are also discussed.

[Key words] IL-6; sepsis; acute kidney injury; prognosis prediction; biomarker

在全球范围内,脓毒症已成为重症监护病房中极为棘手的健康问题,其发病率呈显著上升态势^[1],而伴随而来的急性肾损伤更是让患者的生命面临巨大挑战。当前,临床对于脓毒症急性肾损伤患者预后的判断主要依赖于传统指标,但这些指标在敏感性与特异性方面存在明显局限。IL-6作为炎症反应网络中的核心介质,在脓毒症急性肾损伤进程中的变化备受瞩目。尽管已有研究表明它与疾病预后存在关联,然而在实际应用中,IL-6检测技术的不统一、其在不同病程阶段作用的复杂性以及如何精准界定其预警阈值等问题,都制约着临床的有效应用。

一、脓毒症急性肾损伤预后预测现状剖析

(一) 脓毒症急性肾损伤的临床特征与流行病学现状

近年来,脓毒症的发病率在全球范围内持续攀升,尤其在老年人群、免疫功能低下者以及合并慢性基础疾病的患者中更为多见。脓毒症急性肾损伤具有起病隐匿、病情进展迅速的特点^[2]。在临床症状方面,患者早期可能仅表现为轻度的少尿或无尿,随着病情加重,可出现水电解质酸碱平衡紊乱^[3]、氮质血症^[4]等一系列症状。其病理生理机制复杂,涉及肾血流量减少、炎症细胞浸润、肾小管损伤以及微循环障碍

等多个环节。目前,从流行病学角度来看,尽管医疗技术不断进步,但脓毒症急性肾损伤的死亡率仍然居高不下,给全球医疗体系带来沉重负担,且不同地区、不同医疗环境下的发病率和预后差异较大,这也为统一有效的预后预测和干预措施的制定带来挑战。

(二) 现有预后预测指标及其局限性

临床上常用的脓毒症急性肾损伤预后预测指标包括血肌酐、尿素氮、尿量等传统肾功能指标。血肌酐作为反映肾小球滤过功能的重要指标,在肾损伤发生后其水平升高相对滞后,往往不能及时准确地反映早期肾损伤情况。尿素氮受多种因素影响,如高蛋白饮食、消化道出血等,其特异性较差。尿量虽然是直观的观察指标,但易受患者液体出入量平衡、利尿剂使用等因素干扰,不能单独作为可靠的预后预测指标。此外,一些基于多器官功能障碍评分系统,如序贯器官衰竭评估(SOFA)评分,虽然综合考虑了多个器官系统的功能状态,但对于肾脏功能损伤的评估不够精准,在预测脓毒症急性肾损伤患者预后时存在一定的误判率。急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE)评分同样存在对肾脏特异性评估不足的问题,且评分过程较为复杂,在临床实际应用中可操作性受限,难以快速准确地为临床决策提供有力支持。

(三) 炎症标志物在预后预测中的作用与困惑

除了 IL-6 外, C 反应蛋白(CRP)也是常用的炎症标志物之一。CRP 在感染发生后迅速升高,但其在脓毒症急性肾损伤中的升高程度与疾病严重程度及预后的相关性并非完全线性,且在其他非感染性炎症状态下也可能升高,导致其特异性受到质疑。降钙素原(PCT)在脓毒症的诊断中有重要价值,但对于脓毒症急性肾损伤预后预测的准确性有限^[5],其水平变化与肾脏损伤的特异性联系尚不明确。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)虽然在炎症反应中具有关键作用,但由于其半衰期短、体内代谢过程复杂,在临床实际检测和预后评估中的稳定性和可靠性不足。这些炎症标志物单独或联合应用时,均未能形成一套完善、精准且具有高特异性的脓毒症急性肾损伤预后预测体系,仍需要进一步探索更有效的炎症相关指标或标志物组合。

(四) 临床实践中的挑战与未满足需求

对于一些可能发展为严重急性肾损伤的患者,未能及时采取肾脏替代治疗等积极有效的干预措施;而对于部分预后较好的患者,可能过度治疗,增加了患者的医疗风险和经济负担。同时,不同医疗单位之间在脓毒症急性肾损伤的诊断标准、治疗规范以及预后评估方法上存在差异,这也影响了多中心研究的开展和临床经验的交流推广。此外,患者的个体差异,如年龄、基础疾病、遗传背景等因素对预后的影响难以准确量化和纳入预测模型,使得现有的预后预测方法难以满足个体化医疗的需求^[6]。如何整合临床多维度信息,构建更加精准、个体化的预后预测模型,是当前脓毒症急性肾损伤临床管理中亟待解决的重要问题。

二、IL-6 应用于预后预测的优化策略探究

(一) IL-6 检测标准化流程的构建

为克服当前 IL-6 检测面临的问题,构建标准化检测流程至关重要。在样本采集环节,应明确规定采集时间,理想状态为在患者被确诊为脓毒症且疑似出现急性肾损伤的初期,即开始采集血液样本,以获取最具代表性的 IL-6 水平数据。采集部位统一选择外周静脉,确保样本的一致性与稳定性。对于样本的处理,需制定严格的操作规程,如采集后的样本应立即置于特定的抗凝管中,并在规定的低温环境下迅速送往实验室。在实验室检测过程中,采用国际认可的高灵敏度酶联免疫吸附测定(ELISA)方法或化学发光免疫分析法,这些方法具有较高的准确性与精密度。操作过程中,严格控制反应温度、时间以及试剂的用量与浓度,确保每次检测的条件一致。同时,定期对检测仪器进行校准与维护,使用标准品进行质量控制,建立完善的室内质量控制体系,以监测检测过程中的误差与偏差,保证检测结果的可靠性与可重复性,从而为基于 IL-6 水平的预后预测提供准确的数据基础。样本运输过程中,需采用专门的冷链设备,防止温度波动对样本中 IL-6 含量产生影响。并且,实验室应记录样本从采集到检测的每一个环节数据,以便追溯和分析可能出现的问题。

(二) IL-6 临界值确定的多因素模型构建

鉴于单一因素难以精准确定 IL-6 在脓毒症急性肾损伤预后预测中的临界值,构建多因素模型成为关键策略。整

合患者的临床特征信息,包括年龄、性别、基础疾病类型与严重程度等因素纳入模型考量范围。例如,对于老年患者,由于其生理机能衰退,免疫系统功能下降,相同程度的脓毒症引发的 IL-6 反应可能与年轻患者存在差异,因此在模型中应给予相应的权重调整。基础疾病方面,如患者合并糖尿病、高血压等慢性疾病,其血管病变与代谢紊乱会影响肾脏对炎症的反应,进而影响 IL-6 水平与预后的关系,需在模型中体现这种交互作用^[7]。同时,结合其他实验室指标,如血清白蛋白水平,其反映患者的营养状态与肝脏合成功能,与机体的炎症反应调节密切相关;还有凝血功能指标,如血小板计数、凝血酶原时间等,因为凝血异常与炎症反应相互关联且在脓毒症急性肾损伤中常见,这些指标可辅助确定 IL-6 的临界值。利用先进的统计分析方法,如多元线性回归分析或机器学习算法中的随机森林算法等,对大量临床样本数据进行分析训练,构建出能够综合考虑多因素的 IL-6 临界值确定模型,以提高对脓毒症急性肾损伤患者预后预测的准确性。在数据收集过程中,要确保数据的完整性和准确性,对缺失数据采用合理的填补方法。模型构建后,还需进行内部验证和外部验证,以评估模型的稳定性和泛化能力。

(三) IL-6 与其他生物标志物的联合应用策略

单一生物标志物在预后预测中存在局限性,因此探索 IL-6 与其他生物标志物的联合应用具有重要意义。考虑与肾小管损伤标志物联合,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),在肾损伤早期,肾小管上皮细胞受损会释放大量的 NGAL,其与 IL-6 从不同角度反映脓毒症急性肾损伤的病理过程。联合检测时,可先分别测定两者在患者血清或尿液中的水平,然后通过特定的数学模型将两者的检测值进行整合分析。例如,采用加权求和的方式,根据两者在不同病情阶段对预后影响的重要性赋予相应权重,构建联合预测指标。再如与肾血流动力学相关标志物联合,如肾阻力指数(RI),通过超声多普勒技术测定肾动脉血流情况得到 RI 值,它反映肾脏的灌注状态。将 IL-6 水平与 RI 值相结合,分析两者之间的相关性协同作用,构建综合预测模型,当 IL-6 升高且伴有 RI 异常改变时,更精准地提示患者预后不良的风险增加。此外,还可探索与炎症细胞因子网络中的其他因子,如 IL-10(具有抗炎作用)联合,从炎症平衡的

角度完善预后预测体系,通过测定两者的比值或构建多因子综合评分,提高对脓毒症急性肾损伤患者病情发展及预后判断的全面性与准确性。在联合应用时,要充分考虑不同生物标志物的检测时间窗差异,确保在同一时间点或相近时间点采集样本进行检测。同时,不断优化联合模型的参数,以适应不同患者群体的特点。

(四) 基于 IL-6 动态监测的预后预测模型优化

在脓毒症急性肾损伤的治疗过程中,监测 IL-6 水平的变化对于预测患者的预后至关重要。由于 IL-6 水平在病程中会有所波动,因此需要定期监测以优化预后预测模型。在患者入院初期,可以较为频繁地进行监测,随着病情的稳定,监测频率可以相应减少^[8]。通过连续监测得到的数据,可以绘制 IL-6 水平的变化曲线,并分析曲线的特征参数,如斜率、峰值和持续时间等。例如,如果 IL-6 水平急剧上升并达到高峰,且持续不降,这可能表明患者病情严重,预后不佳。相反,如果曲线显示先上升后下降的趋势,且下降速度较快,这可能意味着患者对治疗有良好反应,预后较好^[9]。将这些动态变化的特征参数纳入预后预测模型中,并运用动态数据分析方法,如动态时间规整算法或隐马尔可夫模型,可以构建出反映 IL-6 动态变化与预后关系的优化模型。这样的模型能够实现脓毒症急性肾损伤患者预后的实时、动态、精准预测,为临床治疗方案的调整提供依据。在模型训练过程中,增加样本量是提高模型可靠性的关键。

三、IL-6 水平动态监测在临床决策中的实际应用

(一) 早期识别和风险分层

通过对 IL-6 水平的连续监测,医生可以更早地识别出患者病情的恶化风险,实现病情的早期干预。例如,IL-6 水平的异常升高可以提示医生及时调整治疗方案,包括加强抗生素治疗或提前采用肾脏替代疗法。此外,对于病情稳定或反应良好的患者,可以考虑减少某些侵入性治疗措施,从而降低患者的治疗负担和潜在风险^[10]。

(二) 评估治疗效果与调整治疗策略

IL-6 水平的动态变化是评估患者对当前治疗反应的重要指标。持续高水平的 IL-6 可能表明患者对现有治疗不敏感或存在并发症,需要调整治疗策略或加入新的治疗手段。

通过对 IL-6 水平的精确监测,医生可以更灵活地调整治疗方案,以最大限度地提高治疗的有效性和安全性。

(三) 开发综合预测模型和个性化治疗

将 IL-6 与其他生物标志物及临床数据相结合,可以构建更为精确的病情预测模型,实现病情发展的长期预测和治疗结果的优化。例如,结合 IL-6 水平、肾功能指标和其他炎症标志物,可以开发多参数模型,用于评估患者的恢复概率和未来的健康状况。这种模型有助于形成全面的患者健康状态评估,为每位患者提供更加个性化的治疗建议^[11]。

综上所述,对于脓毒症急性肾损伤的管理,IL-6 的动态监测提供了一种提高预后预测准确性的方法。通过建立标准化的 IL-6 检测流程、开发多因素预后预测模型,并将 IL-6 与其他标志物联合使用,可以更精确地评估患者的病情和治疗响应。未来的研究需要关注这些策略在不同人群和医疗环境中的应用效果,以促进脓毒症急性肾损伤治疗策略的优化和个性化治疗方案的实施,进一步提高患者的生存率和生活质量。

参考文献:

- [1]张树柳,刘瑞瑞,陈玉刚,等.隐丹参酮调节 Rac1/AKT/NF- κ B 信号通路对脓毒症大鼠肠损伤的影响[J].河北医学, 2024, 30(10): 1597-1603.
- [2]郭林彬,高薇薇,高万朋,等.脓毒症急性胃肠损伤治疗研究进展[J].中国临床研究, 2023, 36(10): 1504-1508.DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.013.
- [3]马亦湘.大建中汤对术后肠梗阻模型大鼠小肠运动功能及黏膜层 5-HT 表达的影响[D].北京中医药大学, 2023.DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2023.000447.
- [4]王传福,朱岩,刘丽丽,等.右美托咪定预处理对脓毒症急性肾损伤大鼠肾功能、凋亡相关蛋白及 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的影响[J].医学理论与实践, 2022, 35(21): 3601-3603.DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.21.001.
- [5]徐琦量,陈晓明,戴强,等.血乳酸、降钙素原清除率对烧伤休克患者预后的预测价值[J].河北医科大学学报, 2023, 44(08): 941-944+951.
- [6]郭峻氙,陈东,郭仁楠,等.血清 MCP-1、TRAF-6 水平在脓毒症严重程度和急性肾损伤评估的作用[J].新疆医科大学学报, 2023, 46(04): 485-489.
- [7]郑晓栗,暨永亮,林捷.CRRT 在老年重症肺炎合并急性肾损伤患者中的治疗效果及对血清炎症因子相关指标(PCT、IL-6、CRP)水平的影响[J].中外医疗, 2022, 41(30): 31-34+43.
- [8]王俊聪,袁园.CRRT 对脓毒症合并急性肾损伤患者血清 CRP、IL-6、IL-10、KIM-1 水平的影响[J].现代实用医学, 2020, 32(08): 895-897.
- [9]蒋曼丽.多种生物标志物对脓毒症相关急性肾损伤的预测作用[D].苏州大学, 2023.DOI: 10.27351/d.cnki.gszhu.2023.000556.
- [10]李晶,张春秀,蒋红樱.急性肾损伤预后生物标志物的临床研究进展[J].中国现代医药杂志, 2020, 22(07): 97-101.
- [11]黄雪莲,张国.新型肾脏生物标志物在肝硬化患者急性肾损伤病因鉴别及预后中的研究进展[J].中国临床新医学, 2023, 16(06): 632-636.

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合支撑[2021]一般 021)

作者简介:郑成人,男,硕士研究生,主要研究方向:中医药防治危重症。

*通讯作者:黄瑞峰,男,博士研究生导师,副主任医师,研究方向:重症医学研究。