

Prognostic Value of Serum sTREM-1 Combined with IL-6 in Children with Sepsis

Yi Liu Yuzi Jin Xiaoqing Jing*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Objective: To assess the prognostic value of sTREM-1 and IL-6 in children with sepsis, with significant results. **Methods:** To discovering the best treatment for sepsis in children is crucial for saving lives. That's why a study was conducted on 58 children admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical University between September 2021 and September 2023. This study divided the children into two groups: a survival group with 42 cases and a death group with 16 cases. Spearman correlation analysis of sTREM-1, IL-6 and pediatric critical illness score (PCIS). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to determine the prognostic significance in children with sepsis. **Results:** The analysis revealed significantly elevated levels of sTREM-1 and IL-6 in the group of children who did not survive compared to those who survived ($P < 0.05$). Additionally, there was a negative correlation between sTREM-1 and IL-6 and PCIS ($P < 0.05$). The sTREM-1 and IL-6 combination demonstrated an AUC of 0.826 on the ROC curve, indicating its effectiveness in evaluating the adverse prognosis of sepsis in children. **Conclusion:** sTREM-1 and IL-6 combined detection has high efficacy in evaluating the prognosis of children with sepsis.

Keywords

soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; interleukin-6; sepsis; prognosis

血清 sTREM-1 联合 IL-6 对脓毒症患儿预后的评估价值

刘祎 金玉子 敬小青*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

目的: 研究可溶性髓样细胞触发受体-1 (sTREM-1) 联合白细胞介素-6 (IL-6) 对脓毒症患儿预后的评估价值。**方法:** 选取承德医学院附属医院2021年9月—2023年9月PICU收治的58例脓毒症患儿, 根据28d存活情况分为存活组42例和死亡组16例。检测患儿入院24h内血清sTREM-1、IL-6水平。Spearman相关性分析sTREM-1、IL-6与小儿危重症评分(PCIS)的相关性。通过ROC分析研究sTREM-1、IL-6以及联合检测在脓毒症患儿预后评估中的效能。**结果:** 与生存组相比, 死亡组的sTREM-1和IL-6水平显著升高 ($P < 0.05$)。Spearman相关性分析得出sTREM-1及IL-6水平与PCIS均具有负相关性 ($P < 0.05$)。ROC曲线显示sTREM-1联合IL-6评估脓毒症患儿不良预后的AUC为0.826。**结论:** sTREM-1和IL-6联合检测对脓毒症患儿预后评估具有较高效能。

关键词

可溶性髓样细胞触发受体-1; 白细胞介素-6; 脓毒症; 预后

1 引言

脓毒症是 (sepsis) 机体发生危及生命的器官功能障碍, 由感染诱发, 特点是广泛的促炎级联反应导致广泛的组织损伤, 是引起全球儿童发病、死亡的主要原因^[1]。儿童由于

免疫力低易因感染而引发脓毒症并导致死亡^[2], 如果能够及早识别并进行治疗, 将有助于降低死亡率。因此, 尽早对脓毒症患儿预后进行评估有助于提升其生命质量。但目前常规的生物标志物预测患儿预后的准确性不佳, 且单一指标灵敏度及特异度有待提高^[3]。在病原体侵入机体后, 可溶性髓样细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 可触发并放大炎症反应, 在脓毒症的早期诊断及病情评估中具有一定的价值^[4]。脓毒症急性期重要细胞因子白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 的水平与感染严重程度相关^[5]。将二者联合检测用于对儿童脓毒症预后的评估研究较少。本研究旨在探讨 sTREM-1 与 IL-6 联合检测对脓毒症患儿预后的评估价值。

【基金项目】 河北省医学科学研究课题计划项目重点科技研究计划 (项目编号: 20220426; 20231367)。

【作者简介】 刘祎 (1997-), 女, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事儿童危重症医学研究。

【通讯作者】 敬小青 (1969-), 女, 蒙古族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事儿童危重症医学研究。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取承德医学院附属医院 2021 年 9 月—2023 年 9 月 PICU 收治的 58 例脓毒症患儿，根据 28d 存活情况分为存活组 ($n=42$) 和死亡组 ($n=16$)。本研究已通过医院伦理委员会审批。

2.2 纳入与排除标准

纳入标准：①符合《儿童脓毒性休克（感染性休克）诊治专家共识（2015 版）》^[6]；② 28 天 \leq 年龄 < 14 岁，男女不限；③临床资料完整；④监护人知情同意。

排除标准：①住院时间小于 24h；②自身免疫性疾病、血液、遗传代谢性疾病；③恶性肿瘤。

2.3 方法

在患儿入住 PICU 24h 内采集静脉血 3mL，并将其以 3500r/min 的速度离心 15min，以确保有效分离血清，将其保存以便进行后续检验。使用江莱生物科技公司提供的 ELISA 试剂盒来测量 sTREM-1 水平，IL-6 通过化学发光免疫分析法进行检测。并记录小儿危重症评分（pediatric critical illness score, PCIS）^[7]。

2.4 统计学方法

计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示，两组间比较分别采用秩和检验。 χ^2 检验用于计数资料比较。根据绘制受试者工作特征曲线（ROC）比较 sTREM-1、IL-6 及二者联合检测对脓毒症患儿预后的评估价值。相关性研究采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

纳入脓毒症患儿 58 例，两组的基线资料没有显著差异 ($P > 0.05$)，可进行比较。如表 1 所示。

表 1 两组基本资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 M(Q25, Q75)	感染部位 (例)		
		男	女		呼吸 系统	消化及泌 尿系统	皮肤软组织及其他
存活组	42	28	14	4.4 (2.5, 7.2)	26	7	9
死亡组	16	7	9	3.0 (1.3, 8.0)	10	2	4
χ^2/Z 值		2.543	0.940		0.196		
P 值		0.111	0.347		0.907		

3.2 两组血清 sTREM-1、IL-6 及 PCIS 水平比较

死亡组 sTREM-1、IL-6 较存活组高，死亡组 PCIS 较存活组低 ($P < 0.05$)。如表 2 所示。

表 2 两组 sTREM-1、IL-6 及 PCIS 水平比较

组别	例数 (例)	sTREM-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	PCIS
存活组	42	98.00 (58.73, 139.75)	50.48 (25.65, 117.75)	82.00 (78.00, 88.50)
死亡组	16	191.75 (141.75, 239.85)	193.00 (47.45, 446.1)	63.00 (53.5, 73.5)
Z 值		3.393	1.966	4.935
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

3.3 评估 sTREM-1 及 IL-6 水平对患儿不良预后的价值

ROC 曲线显示，sTREM-1 的 AUC 为 0.790，IL-6 AUC 为 0.668，两者联合检测的 AUC 为 0.826。如表 3 和图 1 所示。

表 3 sTREM-1、IL-6 及二者联合检测对脓毒症预后的评估价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
sTREM-1	0.790	0.654~0.927	159.0	75.00	80.95	0.560
IL-6	0.668	0.486~0.850	106.9	68.75	76.19	0.449
sTREM-1+IL-6	0.826	0.717~0.935		75.00	83.33	0.583

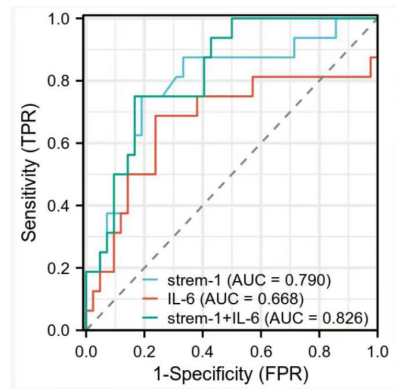


图 1 sTREM-1、IL-6 及二者联合检测对脓毒症预后评估价值的 ROC 曲线

3.4 血清 sTREM-1 和 IL-6 水平与 PCIS 的相关性

死亡组 sTREM-1、IL-6 均与 PCIS 呈负相关性 ($P < 0.05$)。如表 4 所示。

表 4 sTREM-1 和 IL-6 水平与 PCIS 的相关性

指标	r 值	P 值
sTREM-1	-0.607	< 0.05
IL-6	-0.270	< 0.05

4 讨论

脓毒症病理生理复杂，当免疫反应失调时将引发危及生命的器官功能障碍，是全世界发病和死亡的主要原因^[8]。世卫组织将脓毒症列为未来十年的关键卫生保健重点，其发病率和死亡率高峰发生在极端年龄组，新生儿、幼儿和老年

人的风险最高,严重脓毒症导致儿童的死亡率约为11%^[9]。目前临床上主要通过临床表现及对常规生物标志物(如C-反应蛋白、降钙素原、乳酸等)对患儿进行诊断及预后评估,这些生物标志物反映了体内炎症水平,但特异性及灵敏度有待于提高^[10]。本研究选取sTREM-1、IL-6作为观察指标,探讨其在脓毒症患儿预后的评估价值。

sTREM-1水平可提示脓毒症的进展^[11]。sTREM-1作为TREM-1受体活化的标志物,其释放取决于受体的活化和二聚化,sTREM-1释放进入体液、血液中,可通过P13K-AKT、Ras-ERK-MAPK等途径扩大炎症级联反应并引起炎症性损伤,不利于疾病转归^[12]。有研究表明sTREM-1在脓毒症中具有诊断及病情评估价值^[13]。在我们的研究中,死亡组sTREM-1水平高于存活组,评估预后AUC为0.790,表明其在脓毒症预后评估方面具有良好价值。Chen等的一项包括120脓毒症患者的研究中,通过动态监测sTREM-1水平,非幸存组持续升高,且不同时间点均高于存活组,也印证了这一结论。Adly等提出sTREM-1在临界值为1100pg/mL时可预测生存。Leligdowicz等发现sTREM-1对2个月至5岁脓毒症儿童7天死亡率的预测性能高于C-反应蛋白和降钙素原,基于sTREM-1的快速检测可对患儿进行风险分层并有助于改善结局。许多研究报告不同的临界值,可能是使用了不同的测量方法,且研究数量少,因此无法获得定量结果。

IL-6在宿主防御感染和组织损伤中发挥至关重要的作用,当感染发生时,IL-6迅速升高并提示感染的严重程度。IL-6作为一种关键的细胞因子,参与脓毒症和其他严重感染的先天免疫应答,与其他病理生理过程一起导致不良结局,并在症状开始之前,就可显示出良好的预测价值。本研究发现死亡组IL-6水平升高,其AUC为0.668,提示其有助于脓毒症患儿预后评估。Li等通过计算脓症患者入住ICU后不同时间点IL-6的清除率,发现IL-6清除率越高,28天内死于脓毒症的风险越低。Song等发现IL-6是脓症患者28天死亡率的独立危险因素,在监测抗生素治疗的有效性时表现出优异的效果。有研究表明托珠单抗作为IL-6受体拮抗剂可以通过阻断IL-6信号传导来提高生存率。但IL-6在脓毒症中的具体作用目前尚无定论,还需进一步研究。

本项研究中,sTREM-1和IL-6均与PCIS呈负相关,进一步研究二者联合检测评估脓毒症患儿预后的AUC为0.826,高于单独检测的检测结果,表明sTREM-1与IL-6联合检测可提高评估预后的效能,为临床提供新思路、新方法。分析原因可能为Toll样受体受到脂多糖等内毒素的刺激时,机体将启动全面、非特异性炎症反应,在这一过程中,TREM-1被激活、释放,使sTREM-1释放至血液、体液中并参与脓毒症表达。IL-6与其在细胞表面的 α 受体结合,并诱导同源二聚化并与转导 β 受体糖蛋白130的信号结合,在细胞因子风暴期间塑造了促炎细胞因子网络,内皮细胞功

能障碍通过引起血管损伤、促进凝血级联反应、诱导内皮炎和募集活化的免疫细胞,并影响机体的预后^[10]。

综上所述,将sTREM-1与IL-6进行联合检测对脓毒症患儿预后具有较高效能。但本研究存在一定的局限性,需进行大样本、多中心的研究进行验证。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Matos AO, Dantas PHDS, Silva-Sales M, et al. TREM-1 isoforms in bacterial infections: to immune modulation and beyond[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021,47(3):290-306.
- [3] Hu P, Chen Y, Pang J, et al. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis[J]. *Innate Immun*, 2019,25(8):465-472.
- [4] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会.儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J].*中华实用儿科临床杂志*,2015,30(22):1687-1691.
- [5] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018,6(3):223-230.
- [6] Matos AO, Dantas PHDS, Silva-Sales M, et al. TREM-1 isoforms in bacterial infections: to immune modulation and beyond[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021,47(3):290-306.
- [7] Chen M, Zhu Y. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as Diagnostic and Prognostic Markers of Sepsis. *Clin Lab*. 2020;66(4):10.7754/Clin.Lab.2019.190508.
- [8] Leligdowicz A, Conroy AL, Hawkes M, et al. Risk-stratification of febrile African children at risk of sepsis using sTREM-1 as basis for a rapid triage test[J].*Nat Commun*,2021,12(1):6832.
- [9] Li Z, Wang H, Liu J, et al. Serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and procalcitonin can reflect sepsis severity and predict prognosis: a prospective cohort study[J]. *Mediators Inflamm*,2014:641039.
- [10] Li X, Wang J. Diagnostic and prognostic value of neutrophil CD64, IL-6, and PCT in ICU patients with sepsis[J].*Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*,2023,35(5):463-468.
- [11] 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.
- [12] Tammaro A, Derive M, Gibot S, et al. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2017,177:81-95.
- [13] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. *Immunotherapy*, 2016,8(8):959-970.