

WBC、PCT及IL-6水平对肾综合征出血热患者病情严重程度的预测价值

杨琴琴, 郭锦煜*

空军军医大学第二附属医院急诊科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月18日; 录用日期: 2024年9月12日; 发布日期: 2024年9月18日

摘要

目的: 探讨白细胞计数(WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)水平对肾综合征出血热患者病情严重程度的预测价值。方法: 本研究选取2021年至2023年在空军军医大学第二附属医院急诊科确诊为HFRS患者为研究对象, 共118例。参照《肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识》(2019), 将患者分为轻型、中型、重型和危重型, 其中将轻型与中型定义为轻症组($n = 50$), 重型与危重型定义为重症组($n = 68$)。比较WBC、PCT和IL-6水平在不同组间的表达差异; 分析WBC、PCT和IL-6预测HFRS病情严重程度的敏感度及特异度。结果: 重症组血清WBC、PCT和IL-6水平均高于轻症组, 差异均有统计学意义($P < 0.050$)。进行logistic回归分析筛选出PCT和IL-6是患者进展为危重症的独立影响因子(均 $P < 0.050$)。进一步分析PCT、IL-6及其联合指标对重症HFRS预警效能的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.872, 0.768, 最佳阈值分别为8.220 ng/ml、42.670 pg/ml, 联合检测AUC为0.883, 敏感度为36.8%, 特异度为90.0%, 优于单个实验室检查指标的检测。结论: WBC、PCT和IL-6能早期预测HFRS病情严重程度, 其中的PCT和IL-6水平为独立危险因素, 其联合指标有更好的特异度。

关键词

肾综合征出血热, 降钙素原, 白细胞, 白介素-6, 预测

Prediction Value of WBC, PCT and IL-6 Levels in the Severity of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Qinqin Yang, Jinyu Guo*

*通讯作者。

文章引用: 杨琴琴, 郭锦煜. WBC、PCT 及 IL-6 水平对肾综合征出血热患者病情严重程度的预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1012-1017. DOI: 10.12677/acm.2024.1492560

Emergency Department, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 18th, 2024; accepted: Sep. 12th, 2024; published: Sep. 18th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the value of leukocyte count (WBC), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) levels in predicting the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. **Methods:** A total of 118 patients diagnosed with HFRS in the emergency Department of the Second Affiliated Hospital of Air Force Med Prediction value of WBC, PCT and IL-6 levels in the severity of hemorrhagic fever with renal syndromeical University from 2021 to 2023 were selected as the study objects. According to the Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of hemorrhagic fever with renal Syndrome in Shaanxi Province (2019), the patients were divided into mild, medium, severe and critical types, in which the mild and medium types were defined as the mild group (n = 50), and the severe and critical types as the severe group (n = 68). The expression of WBC, PCT and IL-6 in different groups were compared. The sensitivity and specificity of WBC, PCT and IL-6 in predicting the severity of HFRS were analyzed. **Results:** The levels of serum WBC, PCT and IL-6 in severe group were higher than those in mild group, with statistical significance ($P < 0.050$). Logistic regression analysis showed that PCT and IL-6 were independent factors for progression to critical illness (both $P < 0.050$). The area under curve (AUC) of PCT, IL-6 and their combined indicators for warning severe HFRS was 0.872 and 0.768, respectively, and the optimal threshold was 8.220 ng/ml and 42.670 pg/ml, respectively, and the AUC of combined detection was 0.883. The sensitivity was 36.8%, and the specificity was 90.0%, which was better than that of a single laboratory test index. **Conclusion:** WBC, PCT and IL-6 can predict the severity of HFRS early. PCT and IL-6 levels are independent risk factors, and their combined indexes have better specificity.

Keywords

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Procalcitonin, White Blood Cells, Interleukin-6, Forecast

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)是一种全球分布的急性自然疫源性疾病, 其中我国是受肾综合征出血热危害最为严重的国家[1]。据文献报道[2], 自 1950 年至 2020 年底, 中国已累计确诊 HFRS 患者 1,688,031 例, 其中死亡 48,260 例, 每年病死率波动于 0.60%~13.97%, 总病死率达 2.86%。HFRS 病情进展迅速, 常因为误诊或未能识别重症错失最佳治疗时间, 因此早期识别重症 HFRS 是成功诊疗的关键环节。重症 HFRS 常伴有严重的全身炎症反应性疾病, 其病理生理变化是主要是血管内皮受损导致的血管通透性增加和出血, 是该病发生发展过程与临床表现的基础[3]-[5]。已有不少研究指出 WBC、PCT 与 HFRS 病情有关, 其中王惠琦[6]等人以 227 例 HFRS 患者为研究对象, 发现 PCT 和 NEC 指标, 在一定程度上可作为判定患者分期的依据, WBC 和 NEC 指标在一定程度上可作为判定患者分型的依据。陈文静[7]研究发现危重型 HFRS 患者, CRP 和 PCT 检测结果显著高于轻型、中型和重型

患者($P < 0.05$)。但临床上对 IL-6 水平的研究甚少。本研究回顾分析了 50 例轻症 HFRS 患者、68 例 HFRS 重症患者中炎性指标 WBC、PCT 和 IL-6 水平的变化情况, 探讨这些指标在 HFRS 患者病情严重程度的预测价值, 为早期诊疗 HFRS 提供参考依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究对 2021 年至 2023 年就诊空军军医大学第二附属医院急诊科的 HFRS 患者进行回顾性分析。纳入标准: 以《肾综合征出血热防治专家共识》(2021) [8]中的临床诊断病例和确诊病例为标准。排除标准: 合并其他病毒性感染病、细菌性感染、血液系统疾病、严重肝脏及肾脏疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及发病前存在严重免疫缺陷及关键指标缺失的病例。最终 118 例患者纳入该研究, 其中, 男 94 例 (79.7%), 女 24 例 (20.3%), 平均年龄(43.38 ± 17.63)岁。参照《肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识》(2019) [9], 将患者分为轻型、中型、重型和危重型, 其中将轻型与中型定义为轻症组, 重型与危重型定义为重症组。

2.2. 研究方法

收集 118 例 HFRS 患者的 WBC、PCT 和 IL-6 数据, 以患者入院时第 1 次检测结果为统计信息。白细胞计数(WBC)采用日本希森美康全自动分析以及配套试剂, 降钙素原(PCT)采用美国赛默飞时间分辨荧光免疫分析仪检测。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 不符合正态分布计量资料用中位数(四分位间距)表示, 组间比较采用非参数 KruskalWallisH 检验; 计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 应用 Spearman 相关性分析指标之间的相关性; 应用 Logistic 回归分析筛选出 HFRS 患者病情严重程度的独立危险因素; 应用 ROC 曲线分析参数对病情严重程度的预测价值, 计算 AUC 和 95%的可信区间(confidence interval, CI), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. HFRS 轻症组与重症组年龄、性别、WBC、PCT 和 IL-6 水平比较

HFRS 重症组 WBC、PCT 和 IL-6 水平高于轻症组, 差异均有统计学意义($P < 0.050$); 患者年龄和性别水平在轻、重症组间上无统计学差异($P > 0.050$), 见表 1。

Table 1. Comparison of age, sex, WBC, PCT and IL-6 levels between mild HFRS group and severe HFRS group
表 1. HFRS 轻症组与重症组年龄、性别、WBC、PCT 和 IL-6 水平比较

指标	轻症组	重症组(n = 68)	χ^2/Z	P
男(例, %)	37 (74.00%)	57 (83.82%)	1.716	0.190
年龄(岁)	42.00 (29)	45.00 (26)	-0.101	0.920
WBC ($\times 10^9/L$)	10.67 (9.23)	15.67 (13.19)	-2.946	0.003
PCT (ng/ml)	1.86 (4.43)	16.85 (31.12)	-6.889	0.000
IL-6 (pg/ml)	20.895 (31.02)	45.425 (70.47)	-4.959	0.000

3.2. WBC、PCT 和 IL-6 水平与临床分型(轻/重症)相关性

WBC 水平与临床分析即病情严重程度成弱正相关($P < 0.05$), r_s 值为 0.272; PCT 水平与病情严重程度成强正相关($P < 0.05$), r_s 值为 0.637; IL-6 水平与病情严重程度成中等正相关($P < 0.05$), r_s 值为 0.458。见表 2。

Table 2. Correlation between WBC, PCT and IL-6 levels and disease types

表 2. WBC、PCT 和 IL-6 水平与病情分型相关性

指标	r_s 值	P
WBC	0.272	0.003
PCT	0.637	0.000
IL-6	0.458	0.000

3.3. WBC、PCT 和 IL-6 水平在重症 HFRS 的 Logistic 回归分析情况

以 HFRS 临床分型(轻/重症)为因变量, 以 WBC、PCT 和 IL-6 水平为自变量, 进行二元 logistic 回归分析筛查得出 PCT、IL-6 水平是患者进展危重症的独立影响因子(均 $P < 0.050$)。见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis of WBC, PCT and IL-6 levels in severe HFRS

表 3. WBC、PCT 和 IL-6 水平在重症 HFRS 的 Logistic 回归分析

指标	B	SE	P	Wald 值	OR 值	95% CI
WBC	0.048	0.030	0.107	2.602	1.049	(0.990, 1.113)
PCT	0.106	0.029	0.000	12.904	1.112	(1.049, 1.178)
IL-6	0.023	0.010	0.027	4.921	1.023	(1.003, 1.044)
常数	-2.377	0.595	0.000	15.948	0.093	(-, -)

3.4. PCT、IL-6 水平及其联合指标对重症 HFRS 患者预测的 ROC 曲线分析

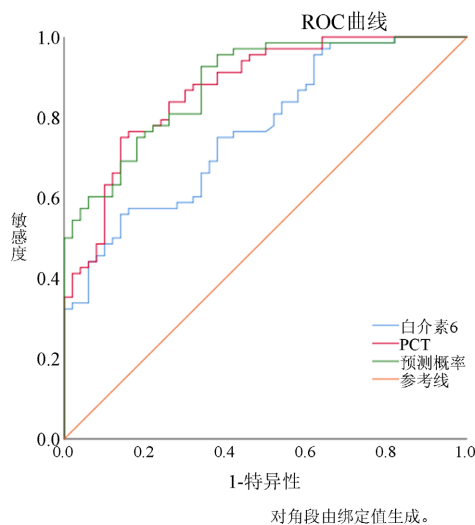


Figure 1. Subject operating characteristic curves of PCT, IL-6 and combined tests in the diagnosis of severe HFRS

图 1. PCT、IL-6 及联合检测在诊断重症 HFRS 的受试者操作特征曲线

PCT、IL-6 水平及其联合指标对重症 HFRS 患者预测的 ROC 曲线下面积 AUC 分别为 0.872, 0.768, 最佳阈值分别为 8.220 ng/ml、42.670 pg/ml, 联合检测 AUC 为 0.883, 敏感度为 36.8%, 特异度为 90.0%, 优于单个实验室检查指标的检测(见图 1, 表 4)。

Table 4. ROC curve analysis of PCT, IL-6 levels and their combined indexes for predicting patients with severe HFRS
表 4. PCT、IL-6 水平及其联合指标对重症 HFRS 患者预测的 ROC 曲线分析

实验室指标	最佳阈值	AUC	P	灵敏度(%)	特异度 (%)	95% CI	
						下限	上限
PCT	8.220	0.872	<0.001	75.0%	86.0%	0.810	0.935
IL-6	42.670	0.768	<0.001	55.9%	86.0%	0.685	0.851
联合检测	18.065	0.883	<0.001	36.8%	90.0%	0.825	0.941

4. 讨论

肾综合征出血热是由汉坦病毒科正汉坦病毒属病毒引起的, 以啮齿类动物为主要传染源的自然疫源性疾。汉坦病毒可直接破坏受感染细胞的功能和结构, 诱发固有免疫反应和适应性免疫反应, B 细胞和 T 细胞反应以及多种细胞因子、炎症因子都参与了病理生理过程[10] [11]。其中炎症因子风暴在重症患者的发病中发挥了重要作用。为了早期更好的识别重症 HFRS 患者, 本研究对临床上常用的炎性指标 WBC、PCT 及 IL-6 进行了研究。

WBC 指标是临床上发热患者就诊或初诊时判断细菌感染的基本特征, 其敏感性高, 特异性不强, 本研究表明 WBC 水平不是患者进展危重症的独立危险因素($P > 0.05$), 这与既往研究相符[12]。PCT 常年被广泛用于监测细菌感染的指标, 对脓毒症、重症肺炎感染有很好的预测价值[13]。王庆增等人[14]通过分析 117 例肺炎患者实验室数据, 发现 PCT、RDW 水平变化在重症肺炎患者血清中呈高水平表达, 且与感染程度、器官功能状态相关, 联合检测对重症肺炎患者病情程度诊断、临床治疗及疾病转归有重要指导作用结论。近年也有相关研究表明, $TNF-\alpha$ 和 IL-6 无细菌感染的情况下也可诱导 PCT 的产生, 其升高水平与感染的严重程度呈正相关, 对临床监测病情变化、指导用药均具有重要意义[15]。本研究表明 HFRS 患者血清 PCT 水平与疾病的严重程度呈正相关, 这与既往研究一致。IL-6 是常见的促炎因子, 具有诱导炎症细胞聚集、促进大量炎症因子释放的作用, 其水平升高对感染机体的早期诊断、指导治疗和预后评价等方面有重要作用[16]。本研究表明重症组 IL-6 水平水平平均高于轻症组, 且与病情严重程度呈正相关, 通过二元 logistic 回归分析筛查得出 PCT、IL-6 水平是患者进展危重症的独立危险因素($P < 0.05$), 其联合指标更具有特异性。

综上所述, WBC、PCT 和 IL-6 能早期预测 HFRS 病情严重程度, 其中的 PCT 和 IL-6 水平为独立危险因素, 其联合指标有更好的特异度。本研究有一定局限性, 首先, 样本量较少, 分布不均一, 结果可能存在偏差; 其次, 只分析了炎症指标, 缺少对生化指标的分析, 且未对炎症指标动态分析。未来需要进行多中心、大样本、前瞻性研究随机对照研究, 来明确 WBC、PCT、IL-6 在确诊重症 HFRS 的预测价值。

参考文献

[1] Wu, J., Wang, D., Li, X., de Vlas, S.J., Yu, Y., Zhu, J., *et al.* (2014) Increasing Incidence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Could Be Associated with Livestock Husbandry in Changchun, Northeastern China. *BMC Infectious Diseases*, 14, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-301>

[2] Jiang, H., Du, H., Wang, L.M., Wang, P.Z. and Bai, X.F. (2016) Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, Article 1.

- <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00001>
- [3] Gavrillovskaya, I.N., Gorbunova, E.E., Mackow, N.A. and Mackow, E.R. (2008) Hantaviruses Direct Endothelial Cell Permeability by Sensitizing Cells to the Vascular Permeability Factor VEGF, While Angiopoietin 1 and Sphingosine 1-Phosphate Inhibit Hantavirus-Directed Permeability. *Journal of Virology*, **82**, 5797-5806. <https://doi.org/10.1128/jvi.02397-07>
 - [4] Gorbunova, E.E., Gavrillovskaya, I.N., Pepini, T. and Mackow, E.R. (2011) VEGFR2 and Src Kinase Inhibitors Suppress Andes Virus-Induced Endothelial Cell Permeability. *Journal of Virology*, **85**, 2296-2303. <https://doi.org/10.1128/jvi.02319-10>
 - [5] Hayasaka, D., Maeda, K., Ennis, F.A. and Terajima, M. (2007) Increased Permeability of Human Endothelial Cell Line EA.hy926 Induced by Hantavirus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes. *Virus Research*, **123**, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.08.006>
 - [6] 王惠琦, 黄晶晶, 张晓东, 等. PCT、CRP、WBC 和 NEC 对肾综合征出血热早期诊断的价值[J]. 中国医药科学, 2024, 14(6): 155-158.
 - [7] 陈文静, 杜虹, 王晓艳, 等. 肾综合征出血热患者降钙素原, 白细胞, C 反应蛋白的水平及临床意义[J]. 传染病信息, 2021, 34(6): 515-518.
 - [8] 中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华医学会感染病学分会. 肾综合征出血热防治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(5): 257-265.
 - [9] 陕西省卫生健康委员会, 空军军医大学唐都医院. 肾综合征出血热诊疗陕西省专家共识[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 275-288.
 - [10] Jiang, H., Wang, P., Zhang, Y., Xu, Z., Sun, L., Wang, L., *et al.* (2008) Hantaan Virus Induces Toll-Like Receptor 4 Expression, Leading to Enhanced Production of Beta Interferon, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Virology*, **380**, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.07.002>
 - [11] Wang, P.Z., Li, Z.D., Yu, H.T., *et al.* (2012) Elevated Serum Concentrations of Inflammatory Cytokines and Chemokines in Patients with Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *The Journal of International Medical Research*, **40**, 648-656. <https://doi.org/10.1177/147323001204000227>
 - [12] Xiang, C., Qing, L. and Emergency, D.O. (2014) Predictive Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Patients with Early Fever in Emergency Department. *Journal of Shanxi Medical University*, **45**, 1210-1212.
 - [13] Holub, M., Rozsypal, H. and Chalupa, P. (2008) Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis and Monitoring of the Course of Bacterial Infection. *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lékařství*, **14**, 201-208.
 - [14] 王庆增, 常权帅. 降钙素原、红细胞分布宽度水平变化与重症肺炎患者疾病转归的关系[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(11): 1724-1727.
 - [15] Yin, Z., Feng, X., Yuan, Z., *et al.* (2018) Study on the Relationship between the Changes of Serum Inflammatory Indexes and the Severity of Infection in Patients with Severe Abdominal Infection. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, **17**, 576-579.
 - [16] Boynton, A.L. and Bosch, M.L. (2006) Compositions and Methods for Inducing the Activation of Immature Monocytic Dendritic Cells: US2006/047083. WO2007067782A2.