

IL-6及补体C1q联合SIC评分对脓毒症早期预警及预后的预测价值

钟一榕^{1,2*}, 张书豪^{1,2}, 姚健^{2#}, 尹磊^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院急诊科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月3日; 发布日期: 2024年5月10日

摘要

目的: 探讨白细胞介素-6 (IL-6)、补体C1q与脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)评分对脓症患者早期预警及预后的预测价值。方法: 纳入青岛大学附属医院急诊以及重症监护室(ICU)收治的360名研究对象, 收集患者的基线资料、实验室检查指标、SIC评分以及患者28 d的存活情况。采用单因素及多因素Logistic回归分析脓毒症早期预警及预后的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价IL-6、补体C1q及SIC评分单独及联合应用对脓毒症早期预警及预后的预测价值。结果: 与非脓毒症组相比, 脓毒症组IL-6、PCT、CRP以及SIC评分增高, C1q降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症生存组IL-6、C1q以及SIC评分与脓毒症死亡组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, IL-6、C1q以及SIC评分是急诊住院以及重症监护室患者早期发生脓毒症的独立危险因素($P < 0.05$)。IL-6、C1q以及SIC评分是脓毒症28 d死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。对于脓毒症患者的早期预警而言IL-6、C1q及SIC评分的AUC分别是0.769、0.743和0.831, 其对应的截断值分别为112.41 pg/mL、139.3 mg/L和1.5分。对于脓毒症患者的预后而言IL-6、C1q及SIC评分的AUC分别是0.694、0.697和0.629, 其对应的截断值分别为120.81 pg/mL、137.5 mg/L和3.5分。三者联合检测对脓毒症早期预警及预后的预测效能优于三者单独预测, AUC分别为0.877、0.772, $P < 0.001$ 。结论: IL-6、C1q以及SIC评分对脓毒症的早期预警及预后有一定预测价值, 三者联合应用时预测效能最佳。

关键词

脓毒症, 白细胞介素-6, 补体C1q, SIC评分, 早期预警, 疾病预后

The Role of IL-6 and Complement C1q Combined with SIC Score in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Sepsis

*第一作者。

#通讯作者。

Yirong Zhong^{1,2*}, Shuhao Zhang^{1,2}, Jian Yao^{2#}, Lei Yin^{2#}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 3rd, 2024; published: May 10th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of interleukin-6 (IL-6), complement C1q and sepsis-associated coagulation dysfunction (SIC) score for early warning and prognosis in patients with sepsis. **Methods:** Three hundred and sixty study subjects admitted to the Emergency Department and Intensive Care Unit (ICU) of Qingdao University Hospital were enrolled, and baseline data, laboratory indicators, SIC scores, and patient survival within 28 d were collected. Independent risk factors for early warning and prognosis of sepsis were analyzed using univariate and multivariate logistic regression. The predictive value of IL-6, complement C1q, and SIC score alone and in combination for early warning and prognosis of sepsis was evaluated by plotting the subject's work characteristic curve (ROC curve). **Results:** IL-6, PCT, CRP, and SIC scores were increased and C1q was decreased in the sepsis group compared to the non-sepsis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The differences in IL-6, C1q, and SIC scores between the sepsis survivor group and the sepsis death group were statistically significant ($P < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that IL-6, C1q, and SIC scores were independent risk factors for early onset of sepsis in patients hospitalized in the emergency as well as intensive care units ($P < 0.05$). IL-6, C1q, and SIC scores were independent risk factors for death from sepsis at 28 d ($P < 0.05$). For the diagnosis of sepsis patients the AUC of IL-6, C1q and SIC score were 0.769, 0.743 and 0.831, respectively, and their corresponding cut-off values were 112.41 pg/mL, 139.3 mg/L and 1.5 points, respectively. For the prognosis of sepsis patients the AUC of IL-6, C1q and SIC score were 0.694, 0.697 and 0.629, respectively, and their corresponding cut-off values were 120.81 pg/mL, 137.5 mg/L and 3.5 points, respectively. The predictive efficacy of the three combined tests for early warning and prognosis of sepsis was better than that of the three individually, with AUCs of 0.877 and 0.772, respectively, $P < 0.001$. **Conclusion:** IL-6, C1q, and SIC scores have predictive value for early warning and prognosis of sepsis, with the best predictive efficacy when all three are used in combination.

Keywords

Sepsis, Interleukin-6, Complement C1q, SIC Score, Early Warning, Disease Prognosis

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

脓毒症是机体免疫系统遭遇严重感染时出现反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍，因其病因复杂、进展较快是导致危重症患者死亡的重要原因之一[1] [2] [3]。病原微生物的检测是验证患者感染存在以及指导抗菌药物应用的金标准，近年来有研究发现，呼吸道标本阳性率约为 15%，而血培养阳性率仅为 8% [4]，由于病原菌的检测耗时长、花费高、阳性率低，所以寻找高效且便捷的预测指标尤为重要。目前临床上常用的炎症指标有白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降

钙素原(procalcitonin, PCT), 有研究表明补体 C1q 以及脓毒症相关凝血功能障碍(sepsis-induced coagulopathy, SIC)评分对脓毒症的预后有一定预测价值[5] [6] [7] [8]。因此, 本研究通过对脓毒症与非脓毒症患者及脓毒症幸存与死亡患者的 C1q、SIC 评分以及临床常用炎症指标进行统计分析, 旨在评估其对脓毒症早期预警及预后的预测价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象与分组

回顾性收集青岛大学附属医院 2021 年 10 月~2022 年 10 月收入急诊病房以及重症监护室(Intensive care unit, ICU)的患者, 参考第三版脓毒症专家共识[9], 排除年龄 < 18 岁、肿瘤、免疫缺陷疾病以及怀孕期间的患者, 存在感染以及 SOFA 评分 ≥ 2 的 175 例患者纳入脓毒症组; 根据入院后 28 d 是否死亡将脓毒症患者分为脓毒症幸存组 113 例和脓毒症死亡组 62 例。将同期因感染入院但未诊断脓毒症 185 例患者纳入非脓毒症组, 排除标准与脓毒症组相同。本研究已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会审批(审批号 QYFY WZLL 28415)。

2.2. 观察指标

记录入组患者性别、年龄、基础疾病、感染病原菌、脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)评分; 记录入院 24 小时内患者的血液化验指标: 白细胞介素-6 (IL-6)、补体 C1q、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料根据是否符合正态分布分别采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)、M (P25, P75)表示。计量资料的两组间比较, 若同时符合正态分布及方差齐性采用 t 检验; 若不符合则采用非参数检验(Mann-Whitney 秩和检验)。计数资料比较采用卡方检验。应用单因素及多因素 Logistic 回归分析计算 OR 值及 95%CI, 筛选脓毒症早期预警或预后的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 计算 IL-6、C1q、SIC 评分及三者联合应用的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)和截断值, 以及截断值对应的灵敏度、特异度, 以 Youden 指数最大值所对应的截断值为最佳截断值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床特点及实验室指标比较

3.1.1. 脓毒症组与非脓毒症组各项指标的比较

本研究共纳入脓毒症患者 175 例, 非脓毒症患者 185 例, 脓毒症组患者合并糖尿病或高血压人数占比高于非脓毒症组, 且差异具有统计学意义(P < 0.05); 与非脓毒症组相比, 脓毒症组 IL-6、PCT、CRP 以及 SIC 评分显著增高, C1q 显著降低, 差异具有统计学意义(P < 0.05)。两组间患者性别、年龄分布无显著性差异(P > 0.05)。见表 1。

3.1.2. 脓毒症幸存组与脓毒症死亡组各项指标的比较

根据患者 28 天是否死亡将脓毒症患者分为脓毒症幸存组 113 例与脓毒症死亡组 62 例。脓毒症幸存组患者合并高血压的人数占比高于脓毒症死亡组, 且差异具有统计学意义(P < 0.05); 两组间 IL-6、C1q 以及 SIC 评分的差异具有统计学意义(P < 0.05); 年龄、性别分布、合并糖尿病人数占比、PCT 以及 CRP 在两组间的差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 1。

Table 1. Comparison of clinical characteristics and laboratory indicators in the study population
表 1. 研究人群的临床特点及实验室指标比较

研究人群特征	脓毒症组(n = 175)			非脓毒症组 (n = 185)
	总人数 (n = 175)	脓毒症幸存组 (n = 113)	脓毒症死亡组 (n = 62)	
性别(男/女)	118/57	76/37	42/20	123/60
年龄(岁)	60.82 ± 16.38	61.31 ± 16.87	59.92 ± 15.54	57.25 ± 15.03
糖尿病[例(%)]	53 (30.30)*	32 (28.3)*	21 (33.90)*	32 (17.30)
高血压[例(%)]	76 (43.40)*	57 (50.40)*#	19 (30.60)	50 (27.00)
IL-6 (pg/mL)	100.35 (25.16~287.64)*	48.61 (20.65~196.50)*#	247.37 (89.87~448.81)*	19.19 (6.51~42.21)
C1q (mg/L)	129.17 ± 36.16*	137.55 ± 38.00*#	113.88 ± 26.69*	168.07 ± 46.92
PCT (mg/mL)	2.83 (0.41~16.19)*	2.49 (0.40~10.89)*	5.82 (0.48~21.48)*	0.16 (0.05~0.60)
CRP (mg/L)	87.37 (27.22~162.72)*	76.15 (26.60~141.36)*	99.77 (27.22~177.61)*	36.15 (5.63~81.14)
SIC 评分	3.00 (2.00~4.00)*	3.00 (2.00~4.00)*#	4 (2.75~5.00)*	1.00 (0~2.00)

注: *为与非脓毒症组比, P < 0.05; #为与脓毒症死亡组比, P < 0.05。

3.2. 病原菌分布

本研究纳入的 175 例脓症患者中病原微生物阳性的有 137 例, 常见的病原体为真菌(22.6%)与格兰阴性菌(78.1%), 其中真菌以假丝酵母菌(15.3%)为主, 格兰阴性菌中肺炎克雷伯菌 25 株(18.2%), 大肠埃希菌 20 株(14.6%), 格兰阳性菌中以葡萄球菌(16.1%)为主。见表 2。

Table 2. Classification of infectious agents in the study population
表 2. 研究人群感染病原体分类

病原体类型(例)	脓毒症组(n = 175)			非脓毒症组 (n = 185)
	总人数 (n = 175)	脓毒症幸存组 (n = 113)	脓毒症死亡组 (n = 62)	
大肠埃希菌	20	12	8	4
鲍氏不动杆菌	9	5	4	2
肺炎克雷伯菌	25	15	10	6
屎肠球菌	8	8	0	1
铜绿假单胞菌	6	5	1	4
阴沟肠杆菌	1	1	0	0
葡萄球菌	22	13	9	10
假丝酵母菌	21	10	11	2
念珠菌	10	7	3	1
其他	15	10	5	6
未培养出	38	27	11	140

3.3. 多因素 Logistic 回归分析

3.3.1. 脓毒症早期预警的多因素 Logistic 回归分析

将检验水准设定为 $P < 0.1$ ，经单因素 Logistic 回归分析结果显示 IL-6、C1q、PCT、CRP 以及 SIC 评分在脓毒症组与非脓毒症组间 P 值均 < 0.1 ，将其纳入多因素 Logistic 回归分析显示，IL-6、C1q 以及 SIC 评分是急诊住院以及重症监护室脓症患者早期预警的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Multifactorial logistic regression analysis for early warning of sepsis

表 3. 脓毒症早期预警的多因素 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
IL-6	0.007	0.002	15.319	<0.001	1.007	1.004~1.011
C1q	-0.012	0.004	11.758	0.001	0.988	0.981~0.995
PCT	-0.006	0.005	1.889	0.169	0.994	0.985~1.003
CRP	0.004	0.002	2.935	0.087	1.004	0.999~1.008
SIC 评分	0.591	0.103	32.844	<0.001	1.806	1.476~2.211

3.3.2. 脓毒症预后的多因素 Logistic 回归分析

将检验水准设定为 $P < 0.1$ ，经单因素分析结果显示 IL-6、C1q、PCT 以及 SIC 评分在脓毒症幸存组与脓毒症死亡组间 P 值均 < 0.1 ，将其纳入多因素 Logistic 回归分析显示，IL-6、C1q 以及 SIC 评分是急诊住院以及重症监护室患者发生脓毒症不良预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Multifactorial logistic regression analysis of sepsis prognosis

表 4. 脓毒症预后的多因素 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
IL-6	0.003	0.001	11.372	0.001	1.003	1.001~1.005
C1q	-0.021	0.006	10.541	0.001	0.980	0.968~0.992
PCT	-0.002	0.005	0.267	0.605	0.998	0.989~1.007
CRP	0.113	0.131	0.750	0.387	1.120	0.867~1.448
SIC 评分	0.003	0.001	11.372	0.001	1.003	1.001~1.005

3.4. IL-6、C1q 及 SIC 评分对脓毒症早期预警的预测效能

当 IL-6、C1q 及 SIC 评分单独检测时，SIC 评分对脓症患者早期预警价值较好，ROC 曲线下面积为 0.831，95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.788~0.873， $P < 0.001$ 。IL-6 + C1q + SIC 评分的预测价值优于三者单独预测， $AUC = 0.877$ ，95%CI 为 0.842~0.912， $P < 0.001$ 。见图 1 和表 5。

3.5. IL-6、C1q 及 SIC 评分对脓症患者预后的预测效能

ROC 曲线分析显示，对于脓毒症患者的预后而言 IL-6、C1q 及 SIC 评分的 AUC 分别是 0.694、0.697 和 0.629，其对应的截断值分别为 120.81 pg/mL、137.5 mg/L 和 3.5 分。IL-6 + C1q + SIC 评分联合应用的预测效能最高，其灵敏度为 0.71，特异度为 0.779，AUC 为 0.772。见图 2 和表 6。

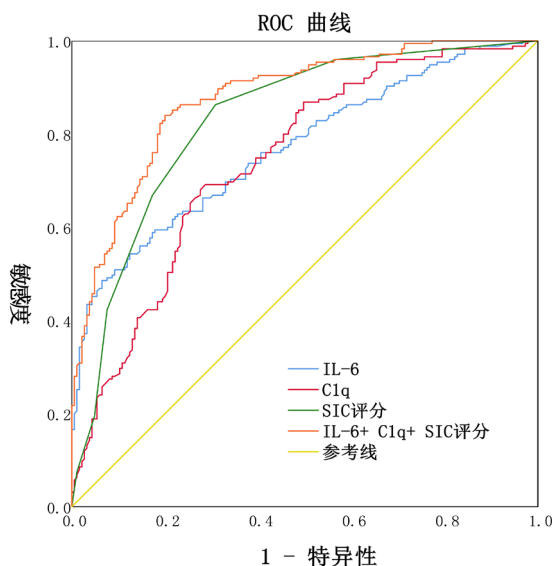


Figure 1. ROC curves of IL-6, C1, and SIC scores alone and in combination for sepsis warning
图 1. IL-6、C1、SIC 评分单独及联合应用对脓毒症预警的 ROC 曲线

Table 5. Early warning effect of IL-6, C1q and SIC score alone and in combination on sepsis

表 5. IL-6、C1q 及 SIC 评分单独及联合应用对脓毒症的早期预警作用

检验变量	AUC	截断值	灵敏度	特异度	P值	约登指数	95%CI
IL-6	0.769	112.410	0.486	0.935	<0.001	0.421	0.721~0.817
C1q	0.743	139.300	0.691	0.714	<0.001	0.405	0.693~0.794
SIC评分	0.831	1.500	0.863	0.692	<0.001	0.555	0.788~0.873
IL-6 + C1q + SIC评分	0.877		0.840	0.800	<0.001	0.640	0.842~0.912

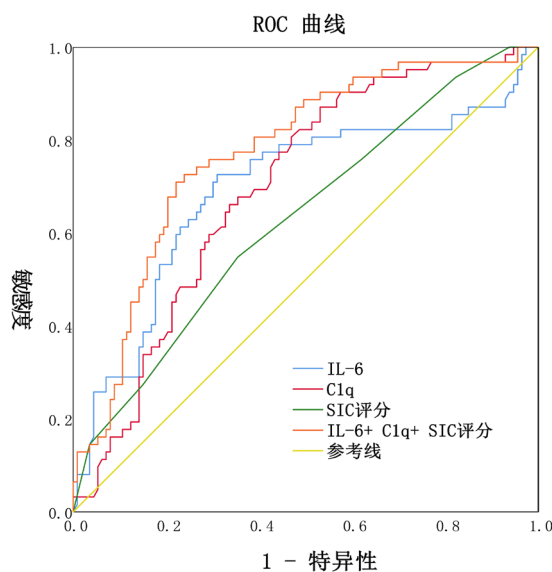


Figure 2. ROC curves of IL-6, C1q, and SIC scores and the combination of all three for predicting death at 28 d in patients with sepsis

图 2. IL-6、C1q、SIC 评分及三者联合预测脓症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

Table 6. Prognostic value of each risk factor for sepsis
表 6. 各危险因素对脓毒症的预后价值

检验变量	AUC	截断值	灵敏度	特异度	P值	约登指数	95%CI
IL-6	0.694	120.810	0.726	0.690	<0.001	0.416	0.606~0.782
C1q	0.697	137.500	0.871	0.469	<0.001	0.340	0.619~0.776
SIC评分	0.629	3.500	0.548	0.646	0.005	0.194	0.544~0.715
IL-6 + C1q + SIC评分	0.772		0.710	0.779	<0.001	0.489	0.700~0.845

4. 讨论

脓毒症作为临床医生常见的急危重症之一，在重症监护室内有较高的发病率和死亡率，同时也是临床医师正在面对和需要解决的难题之一[3]。目前国际上对脓毒症及其相关并发症的诊断和治疗做了很多研究并得到了一定成效，但脓毒症的发病率和死亡率仍较高，尤其是脓毒症相关并发症种类多，涉及人体各个脏器功能，这就导致脓症患者住院时间长、花费高、预后差，需要我们更加完善以及深入对脓毒症及相关并发症的研究[10]。在脓毒症的诊疗过程中，对病原体的识别是指导抗生素用药的关键，但由于其阳性率低在感染早期病原体浓度低的情况下难以被检出，因此临床上迫切需要一项高效且便捷的指标来指导临床治疗。在本研究中，除临床常用炎症指标 PCT 和 CRP 外，我们选取了 IL-6、C1q 以及 SIC 评分这 3 项指标，将其进行单独及联合检测，评估它们对脓毒症早期预警及预后的预测价值。

IL-6 为一种具有多种生物活性的细胞因子，在炎症因子风暴中作为促炎因子与糖蛋白 130 以及特异性受体 IL-6R 结合，通过细胞内信号转导激活 Janus 激酶、Src 家族激酶以及 PI3K 信号通路等介导级联反应破坏体内平衡[11] [12]。IL-6 由巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、上皮细胞以及多种瘤细胞所产生，是重要的促炎因子，可调节免疫系统功能，由于其在机体感染后 2 小时后达到峰值且在循环中的清除率较低，临床上多用于炎症感染患者的病情及预后评估[13]。目前大多数医院已经将 IL-6 作为感染患者的常规检测指标，相较于临床常见的 CRP 而言，IL-6 的特异性高，可以作为细菌感染的早期识别指标之一[14]。在本研究中，脓毒症组的 IL-6 与 CRP 水平均明显高于非脓毒症组，而对于脓毒症死亡组与脓毒症幸存组患者而言，两组间 CRP 的水平变化不大，但脓毒症死亡组患者的 IL-6 水平要比脓毒症幸存组高出两倍不止，这与 Bozza 等人的研究结果一致，表明 IL-6 对预测脓症患者早期死亡具有良好的准确性[15]，其原因可能是 IL-6 的特异性高，通常在重症疾病中具有较高的应用价值。

炎症级联反应作为脓毒症进展的机制之一，在脓毒症相关器官损伤的发生发展中起了至关重要的作用，而补体系统的激活在级联反应中作为一种“催化剂”加速了炎症因子风暴的形成，损伤机体的健康组织细胞，造成器官受损和免疫功能障碍[16]。补体 C1q 作为补体系统的重要组成部分，在机体受到炎症刺激时可发出保护性免疫功能的信号，以抵抗炎症损伤[17]。Huan Li 等的研究表明脓症患者血清中的 C1q 水平显著降低，且其与脓症患者的高死亡率相关，在预测脓症患者 28 d 结局方面具有一定临床价值[7]。在本研究中，血清 C1q 在脓毒症组和非脓毒症组以及脓毒症幸存组和脓毒症死亡组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本研究的结果说明血清 C1q 水平的降低与因感染入院的患者进展为脓毒症的可能性之间有着密不可分的关系，特别是在感染早期，血清 C1q 水平降低，可以作为潜在的预警信号用于对脓毒症患者的早期识别。

感染性休克是导致患者死亡的常见病因，由于炎症反应影响机体凝血系统，引起凝血、抗凝以及纤溶系统失衡，导致脓毒症相关凝血功能障碍的发生，严重者可发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)，影响组织器官的血流灌注，加速多器官功能障碍[18]。近年来 SIC 评分成

为国内外脓毒症研究的热点,其作为脓毒症凝血功能障碍的评分由三个部分组成,SOFA评分、血小板计数,和国际标准化比值[19]。有研究发现随着SIC评分的升高脓症患者病死率呈现上升趋势,评分为6分的脓症患者病死率约为50% [8],这表明其在脓症患者死亡率方面有一定的预测价值,为评估急诊和重症监护室中的危重患者提供了一种重要方法[20]。Toshiaki Iba等人提到,相较于日本急性医学会(JAAM)-DIC评分而言,SIC评分与脓毒症患者的死亡率有很强的相关性[19]。为进一步探究SIC评分与脓毒症早期预警之间的关系,本研究通过对脓毒症组和非脓毒症组间的分析发现,SIC评分可以作为脓毒症早期预警的独立危险因素($P < 0.001$)。对于单一指标用于脓毒症早期预警的预测效能而言,SIC评分的预测效能高于IL-6与C1q。此外,在本研究中SIC评分对脓毒症的预后价值也得到验证。为提高实验室指标对脓毒症早期预警及预后预测的敏感性和特异性,提高其在临床上的预测效能,本研究将IL-6、C1q以及SIC评分联合检测发现三者联合对脓毒症预警及预后的预测效能优于单一指标检测。

5. 结论

综上所述,IL-6、C1q以及SIC评分对脓毒症的早期预警及预后有一定预测价值,三者联合应用时预测效能最佳。当IL-6、SIC评分升高或者血清C1q水平降低时要警惕脓症患者病情进展的发生。本文存在一些不足:1) 本研究为单中心回顾性研究,其结果需要扩大样本量在多中心患者中进行验证。2) 本研究仅涉及入院后24小时内实验室结果,后续需要对各项指标进行动态监测,对脓症患者进行更长时间的预后随访,进一步明确脓症患者不同时间段内生物标志物的变化。

参考文献

- [1] Weng, L., Xu, Y., Yin, P., et al. (2023) National Incidence and Mortality of Hospitalized Sepsis in China. *Critical Care (London, England)*, **27**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04385-x>
- [2] Salomão, R., Ferreira, B.L., Salomão, M.C., et al. (2019) Sepsis: Evolving Concepts and Challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **52**, e8595. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198595>
- [3] Rivers, E.P. and Ahrens, T. (2008) Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for Early Identification of At-Risk Patients and Treatment Protocol Implementation. *Critical Care Clinics*, **24**, S1-S47. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.04.002>
- [4] 邹慧青, 张玲, 王厚照, 等. 不同临床标本微生物检验的阳性率结果对比[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(12): 1757-1759.
- [5] Xie, Y., Zhuang, D., Chen, H., et al. (2023) 28-Day Sepsis Mortality Prediction Model from Combined Serial Interleukin-6, Lactate, and Procalcitonin Measurements: A Retrospective Cohort Study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **42**, 77-85. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04517-1>
- [6] Li, H., Chen, J., Hu, Y., et al. (2021) Serum C1q Levels Have Prognostic Value for Sepsis and Are Related to the Severity of Sepsis and Organ Damage. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 4589-4600. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322391>
- [7] Gutiérrez-Pizarra, A., León-García, M.D.C., De Juan-Idígoras, R., et al. (2022) Clinical Impact of Procalcitonin-Based Algorithms for Duration of Antibiotic Treatment in Critically Ill Adult Patients with Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **20**, 103-112. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1932462>
- [8] 曾举浩, 丁洪光, 钟文宏, 等. SIC评分对脓症患者30d死亡的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(12): 1263-1267.
- [9] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [10] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., et al. (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- [11] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2014) IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, A016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>

-
- [12] Santos, S.S., Carmo, A.M., Brunialti, M.K., *et al.* (2016) Modulation of Monocytes in Septic Patients: Preserved Phagocytic Activity, Increased ROS and NO Generation, and Decreased Production of Inflammatory Cytokines. *Intensive Care Medicine Experimental*, **4**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0078-1>
- [13] Xu, Y.D., Cheng, M., Shang, P.P., *et al.* (2022) Role of IL-6 in Dendritic Cell Functions. *Journal of Leukocyte Biology*, **111**, 695-709. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0621-616RR>
- [14] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- [15] Bozza, F.A., Salluh, J.I., Japiassu, A.M., *et al.* (2007) Cytokine Profiles as Markers of Disease Severity in Sepsis: A Multiplex Analysis. *Critical Care*, **11**, R49. <https://doi.org/10.1186/cc5783>
- [16] Ghebrehiwet, B., Hosszu, K.H. and Peerschke, E.I. (2017) C1q as an Autocrine and Paracrine Regulator of Cellular Functions. *Molecular Immunology*, **84**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.11.003>
- [17] Bohlson, S.S., Fraser, D.A. and Tenner, A.J. (2007) Complement Proteins C1q and MBL Are Pattern Recognition Molecules That Signal Immediate and Long-Term Protective Immune Functions. *Molecular Immunology*, **44**, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.06.021>
- [18] Iba, T., Connors, J.M., Nagaoka, I., *et al.* (2021) Recent Advances in the Research and Management of Sepsis-Associated DIC. *International Journal of Hematology*, **113**, 24-33. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03053-y>
- [19] Iba, T., Nisio, M.D., Levy, J.H., *et al.* (2017) New Criteria for Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) Following the Revised Sepsis Definition: A Retrospective Analysis of a Nationwide Survey. *BMJ Open*, **7**, e017046. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
- [20] Iba, T., Arakawa, M., Levy, J.H., *et al.* (2018) Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 1020-1026. <https://doi.org/10.1177/1076029618770273>