

· 新型冠状病毒感染 · 评价与分析 ·

新型冠状病毒感染患者血清和肺泡灌洗液中
白细胞介素 6 的动态变化及临床意义袁灵敏¹ 李群² 黄燕¹¹龙游县人民医院重症医学科,衢州 324400; ²龙游县人民医院中医科,衢州 324400

通信作者:袁灵敏,Email: ylmzjly1@163.com

【摘要】 目的 探讨 COVID-19 患者血清和肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 IL-6 的动态变化及与临床预后关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 5 月龙游县人民医院重症医学科收治的 48 例 COVID-19 患者作为试验组,并选取同时间段 45 例非 COVID-19 病毒性肺炎患者作为对照组,分别监测两组患者血清和 BALF 中的 IL-6 水平。根据临床预后情况将试验组分为好转组(26 例)和恶化组(22 例),分析两组患者血清和 BALF 中 IL-6 的变化,并在病程第 10 天计算临床肺部感染评分(CPIS),分析 IL-6 与 CPIS 的相关性。结果 试验组患者血清和 BALF 中 IL-6 水平分别为 (24.90 ± 7.56) pg/mL 和 (79.46 ± 23.81) pg/mL,均高于对照组的 (3.60 ± 1.36) pg/mL 和 (28.29 ± 10.87) pg/mL,差异有统计学意义($t = 19.203$ 和 13.466 , P 均 < 0.001)。COVID-19 患者组内比较,好转组患者血清和 BALF 中 IL-6 水平分别为 (22.73 ± 5.72) pg/mL 和 (72.58 ± 18.23) pg/mL,均低于恶化组 [(27.45 ± 8.72) pg/mL 和 (87.59 ± 27.31) pg/mL],差异有统计学意义($t = -2.175$ 和 -2.198 , $P = 0.029$ 和 0.028)。相关性分析结果显示,IL-6 水平与 COVID-19 患者的 CPIS 呈显著正相关($r = 0.760 \sim 0.905$, $P < 0.001$)。结论 IL-6 能反映 COVID-19 的严重程度,且与患者的预后密切相关,IL-6 水平越高提示预后越差。

【关键词】 新型冠状病毒感染;白细胞介素 6;肺泡灌洗液;预后;相关性

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231114-00085

Dynamic changes and clinical significance of interleukin-6 in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with COVID-19Yuan Lingmin¹, Li Qun², Huang Yan¹¹Department of Critical Care, Longyou County People's Hospital, Quzhou 324400, China; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Longyou County People's Hospital, Quzhou 324400, China

Corresponding author: Yuan Lingmin, Email: ylmzjly1@163.com

【Abstract】 Objective To explore the dynamic changes of IL-6 in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with COVID-19 and its correlation with clinical prognosis. **Methods** From January 2020 to May 2023, 48 COVID-19 patients admitted to intensive care unit of Longyou County People's Hospital were selected as the experimental group, and 45 patients with non-COVID-19 viral pneumonia in the same period were selected as the control group. IL-6 levels in serum and BALF were detected in both groups. According to clinical prognosis, the experimental group was divided into the improved group (26 cases) and the deteriorated group (22 cases), and the changes of IL-6 in serum and BALF of the two groups were analyzed. On the 10th day of illness, the clinical pulmonary infection score (CPIS) was calculated, and its correlation with IL-6 was analyzed. **Results** The levels of IL-6 in the serum and BALF in the experimental group were (24.90 ± 7.56) pg/mL and (79.46 ± 23.81) pg/mL, respectively, which were significantly higher than those in the control group [(3.60 ± 1.36) pg/mL and (28.29 ± 10.87) pg/mL] ($t = 19.203$ and 13.466 , $P < 0.001$). Among COVID-19 patients, the IL-6 levels in serum and BALF in the improved group were (22.73 ± 5.72) pg/mL and (72.58 ± 18.23) pg/mL, respectively, which were significantly lower than those in the deteriorated group [(27.45 ± 8.72) pg/mL and (87.59 ± 27.31) pg/mL] ($t = -2.175$ and -2.198 , $P = 0.029$ and 0.028). Correlation analysis revealed a significant positive correlation between IL-6 levels and CPIS of COVID-19 patients ($r = 0.760 \sim 0.905$, $P < 0.001$). **Conclusions** The level of IL-6 can reflect the severity of COVID-19 and is closely related to

the patient's prognosis. Higher levels of IL-6 indicate a poorer prognosis.

【Key words】 COVID-19; Interleukin-6; Bronchoalveolar lavage fluid; Prognosis; Correlation
DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231114-00085

多数 COVID-19 患者临床表现为发热、干咳和乏力等,也有严重者出现呼吸困难,并可在短时间内发展成急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1]。研究表明, IL-6 在 COVID-19 的发生发展过程中起重要作用^[2]。然而, COVID-19 患者血清与肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 IL-6 的变化和相互关系,以及与患者预后的关系尚未明确。本研究通过监测 COVID-19 患者血清和 BALF 中 IL-6 的动态变化,探讨血清和 BALF 中 IL-6 的水平与 COVID-19 患者临床预后的关系,为临床诊断和治疗提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选择 2020 年 1 月至 2023 年 5 月就诊于龙游县人民医院 ICU 的 COVID-19 患者 48 例为试验组,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第十版)》的诊断标准^[3]。选取同时间段 45 例非 COVID-19 病毒性肺炎患者作为对照组。本研究经龙游县人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号:202002),所有研究对象试验前均签署知情同意书。

纳入标准:①年龄范围为 18~85 岁;②气管插管或气管切开行有创呼吸机辅助通气治疗。排除标准:①严重免疫功能低下;②严重凝血功能障碍或血小板减少;③难以控制的呼吸衰竭(氧合指数 <60 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)。参照《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[4]中相关标准,根据患者入组后第 10 天的临床疗效,将试验组再分为好转组(26 例)和恶化组(22 例)。好转组:经治疗后患者显效或有效者;恶化组:治疗后无效或死亡者。治疗后症状及体征明显改善或完全消失,各项指标均基本恢复正常者为显效;治疗后症状及体征有所缓解,各项指标好转者为有效;治疗后病情无明显变化甚至加重者为无效。

二、研究方法

所有入选患者进行抗感染、抗休克、抗低氧血症及维持内环境稳定等治疗,在入组本研究的第 1、5、10 天收集血清及 BALF 样本。

1. 血清样本收集

在采集 BALF 前 0.5 h,收集患者外周静脉血(约 5 mL),在室温下静置 30 min 后以离心速率 3 000 r/min,离心半径 13.5 cm,离心 10 min,留取 2 mL 血清-70 °C 保存。

2. BALF 样本收集

使用 Olympus-60 纤维支气管镜到达相应支气管开口,将 100~250 mL 的 0.9% 氯化钠溶液分次快速注入后回收,回收液以离心速率 1 800 r/min,离心半径 13.5 cm,离心 10 min,留取上清液在-70 °C 保存。操作过程符合《ICU 患者支气管肺泡灌洗液采集、送检、检测及结果解读规范》^[5]。操作过程严格遵守无菌操作原则,操作过程中经皮动脉血氧饱和度 $<90\%$ 或心率加快超过 20%即暂停操作,同时呼吸机需要提供 100%氧气供应,直至经皮动脉血氧饱和度回升至 93%以上再继续进行操作。

3. IL-6 测定

用多功能自动血细胞分析仪及其配套试剂 (Sysmex XN900, Kobe, Japan) 检测 BALF 和血清中 IL-6 水平。

三、观察指标

记录所有患者的性别、年龄及入组时的急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 和氧合指数等血气分析指标。比较试验组和对照组患者第 1、5、10 天血清及 BALF 中 IL-6 的动态变化。比较好转组和恶化组患者第 1、5、10 天血清及 BALF 中 IL-6 的动态变化。在病程第 10 天时,对 COVID-19 患者进行临床肺部感染评分 (clinical pulmonary infection score, CPIS)^[6],评分越高表明感

染越严重。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料正态数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验和校正 t 检验分别用于方差齐与不齐的两组间均值比较, 单因素方差分析用于多组间比较。计数资料以例 (%) 表示, χ^2 检验用于计数资料组间比较。采用 Person 分析检验 IL-6 与 CPIS 评分的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

表 1 可见, 本研究共纳入 48 例 COVID-19 患者为试验组和 45 例普通肺炎患者为对照组, 两组患者在年龄、性别、APACHE II 评分、PaO₂、PaCO₂ 及氧合指数等基线水平比较, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别		统计值	P 值
	试验组 (n=48)	对照组 (n=45)		
男性(例)	33	29	0.194 ^a	0.660
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	69.46±6.40	71.69±7.43	-1.555 ^b	0.124
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$)	19.90±3.14	20.67±3.80	-1.068 ^b	0.288
动脉血氧分压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	57.98±7.40	60.04±8.32	-1.267 ^b	0.208
动脉血二氧化碳分压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	60.54±7.61	62.64±8.82	-1.233 ^b	0.221
氧合指数(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	164.13±39.80	172.29±35.00	-1.048 ^b	0.298

注: 试验组: COVID-19 患者; 对照组: 非 COVID-19 病毒性肺炎患者; APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 1 mmHg=0.133 kPa; ^a: χ^2 值; ^b: t 值

二、试验组与对照组血清和 BALF 中 IL-6 水平

表 2 可见, 试验组在第 1、5、10 天血清 IL-6 水平分别为 (43.85±6.52) pg/mL、(34.73 ± 6.57) pg/mL

和 (24.90±7.56) pg/mL; BALF 中的 IL-6 水平分别为 (124.27 ± 24.26) pg/mL、(103.06 ± 23.92) pg/mL 和 (79.46±23.81) pg/mL, 均高于对照组相应时间点, 差异均有统计学意义 ($t=36.648$ 、 29.180 、 19.203 、 16.236 、 15.507 和 13.466 , P 均 < 0.001)。试验组组内比较, 第 5 天和第 10 天的血清和 BALF 中 IL-6 均较之前明显下降, 差异均有统计学意义 ($F=90.728$ 和 41.878 , $P < 0.001$), 见表 2。

三、COVID-19 不同预后患者血清和 BALF 中 IL-6 水平比较

COVID-19 患者根据不同预后分为好转组和恶化组, 第 1 天两组患者血清和 BALF 中 IL-6 水平比较, 结果显示差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在第 5 天和第 10 天时, 好转组患者的血清 IL-6 水平分别为 (30.85±2.75) pg/mL 和 (96.65±16.50) pg/mL, BALF 中的 IL-6 水平分别为 (22.73±5.72) pg/mL 和 (72.58±18.23) pg/mL, 均低于恶化组相应时间点的 IL-6 水平 ($t=-5.453$, $P < 0.001$; $t=-1.999$, $P=0.042$; $t=-2.175$, $P=0.029$; $t=-2.198$, $P=0.028$), 且好转组患者血清和 BALF 中 IL-6 均随着时间的推移出现持续性下降, 差异均有统计学意义 ($F=125.287$ 和 11.715 , $P < 0.001$), 见表 3。

四、COVID-19 患者 CPIS 比较及其与 IL-6 的相关性

COVID-19 患者中, 两组患者入组第 1 天 CPIS 评分比较无明显差异。随着时间的推移, 好转组患者的 CPIS 评分逐渐下降, 而恶化组则进行性升高, 差异均有统计学意义 ($F=47.151$ 和 11.751 , P 均 < 0.001)。好转组患者第 5、10 天的 CPIS 评分分别为 (6.65 ± 1.26) 分和 (5.00 ± 1.23) 分, 与恶化组的 (9.09±1.15) 分和 (9.91±0.81) 分比较明显下降, 差异

表 2 两组患者血清和肺泡灌洗液中 IL-6 的动态变化比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清中 IL-6 含量					肺泡灌洗液中 IL-6 含量				
		第 1 天	第 5 天	第 10 天	F 值	P 值	第 1 天	第 5 天	第 10 天	F 值	P 值
试验组	48	43.85 ± 6.52	34.73 ± 6.57 ^a	24.90 ± 7.56 ^{ab}	90.728	<0.001	124.27 ± 24.26	103.06 ± 23.92 ^a	79.46 ± 23.81 ^{ab}	41.878	<0.001
对照组	45	6.42 ± 2.17	4.44 ± 2.39	3.60 ± 1.36	23.129	<0.001	53.53 ± 17.39	40.67 ± 13.86	28.29 ± 10.87	35.114	<0.001
t 值		36.648	29.180	19.203			16.236	15.507	13.466		
P 值		<0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001	<0.001		

注: 试验组: COVID-19 患者; 对照组: 非 COVID-19 病毒性肺炎患者; 与第 1 天比较, ^a: $P < 0.05$; 与第 5 天比较, ^b: $P < 0.05$

表 3 不同预后 COVID-19 患者血清和肺泡灌洗液中 IL-6 的动态变化比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 IL-6 的动态变化					肺泡灌洗液 IL-6 的动态变化				
		第 1 天	第 5 天	第 10 天	F 值	P 值	第 1 天	第 5 天	第 10 天	F 值	P 值
好转组	26	42.27 ± 4.43	30.85 ± 2.75 ^a	22.73 ± 5.72 ^{ab}	125.287	<0.001	118.85 ± 19.53	96.65 ± 16.50 ^a	72.58 ± 18.23 ^{ab}	11.715	<0.001
恶化组	22	45.73 ± 8.06	39.32 ± 6.83	27.45 ± 8.72	30.216	<0.001	130.68 ± 27.99	110.64 ± 29.09	87.59 ± 27.31	12.920	<0.001
t 值		-1.960	-5.453	-2.175			-1.719	-1.999	-2.198		
P 值		0.067	<0.001	0.029			0.092	0.042	0.028		

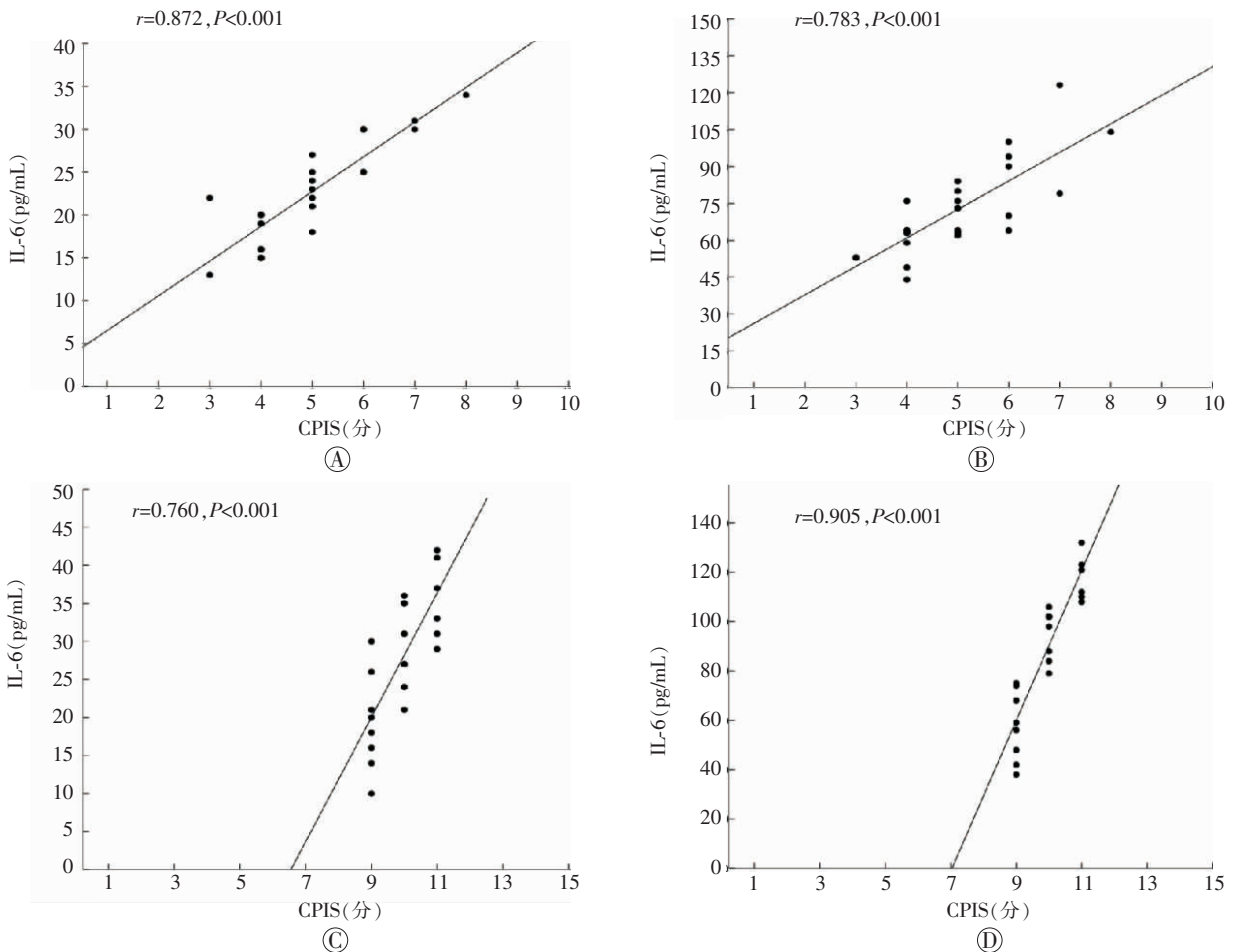
注:好转组:治疗后显效或有效的 COVID-19 患者;恶化组:治疗后无效的 COVID-19 患者;与第 1 天比较,^a: $P < 0.05$;与第 5 天比较,^b: $P < 0.05$

均有统计学意义($t = -6.935$ 和 -15.967 , P 均 < 0.001)。两组患者的 CPIS 评分与 IL-6 含量均呈正相关 ($r = 0.873, 0.783, 0.760$ 和 0.905 , P 均 < 0.001), 见图 1。

讨 论

SARS-CoV-2 传染性强, 病情变化迅速, 许多炎症反应细胞与疾病的发生发展密切相关^[7]。研究表

明, 炎症因子风暴可能是 COVID-19 严重的病理和临床表现恶化的原因, 而 IL-6 是引发炎症瀑布的一种关键炎症因子^[9]。也有研究显示, 重症 COVID-19 患者入院时 IL-6 显著高于非重症者, IL-6 水平升高预示病情加重, 其动态变化可作为重症 COVID-19 患者病情监测的一项重要指标^[8]。CPIS 是一项综合了临床、影像学和微生物学等标准来评估感染严重程



注:CPIS:临床肺部感染评分;好转组:治疗后显效或有效的 COVID-19 患者;恶化组:治疗后无效的 COVID-19 患者;Ⓐ:好转组血清 IL-6 与 CPIS 的关系;Ⓑ:好转组肺泡灌洗液 IL-6 与 CPIS 的关系;Ⓒ:恶化组血清 IL-6 与 CPIS 的关系;Ⓓ:恶化组肺泡灌洗液 IL-6 与 CPIS 的关系

图 1 两组患者血清及肺泡灌洗液 IL-6 与 CPIS 的相关性分析

度的评分系统,也可用于指导抗生素的调整,评分越高表明感染越严重,具有较高的敏感度与特异度^[9]。

一、COVID-19 患者血清及 BALF 中 IL-6 水平明显升高

本研究表明,COVID-19 患者的外周血中 IL-6 水平明显高于普通肺炎患者,与相关研究结果一致^[10]。本研究同时监测患者 BALF 中 IL-6 水平,结果表明 COVID-19 患者 BALF 中 IL-6 水平也高于普通肺炎患者,说明 SARS-CoV-2 引起肺部的炎症反应更显著。我们还发现 BALF 中的 IL-6 含量较血清显著升高,提示 SARS-CoV-2 首先在肺部产生一系列免疫应答,诱导大量 IL-6 合成并释放入 BALF 中,参与局部炎症反应,而后逐渐扩散至血液中产生全身炎症反应,该结果与非 COVID-19 患者研究相一致^[11]。随着病程的发展,两组患者外周血及 BALF 中 IL-6 均逐渐降低,表明患者疾病初期病情危重,经过治疗后有所好转,进一步证实 IL-6 能反应疾病严重程度。

二、血清和 BALF 中 IL-6 水平越低,患者预后越好

本研究根据临床转归情况把 COVID-19 患者分为好转组和恶化组,我们发现在病程的第 5 天和第 10 天好转组血清和 BALF 中的 IL-6 水平较恶化组均明显下降。好转组患者组内比较结果显示,随着时间的推移血清和 BALF 中的 IL-6 水平呈逐渐下降趋势,表明血清和 BALF 中 IL-6 水平越低,患者预后越好。经相关系数检验发现,CPIS 评分与血清和 BALF 中 IL-6 水平均呈明显的正相关,表明血清和 BALF 中 IL-6 能够反映感染严重程度,进一步证实其与 COVID-19 患者的预后有密切相关性。

综上所述,IL-6 在 COVID-19 的发生发展中起重要作用,血清和 BALF 中 IL-6 水平均能反映疾病的严重程度,且与患者的预后密切相关,IL-6 水平越高提示预后越差,为 COVID-19 的临床诊治效果评价提供重要依据。由于部分患者存在其他部位感染或后期出现院内感染等情况,况且抗生素的使用也可能会影响临床研究结果。本研究监测了患者病

情前期 IL-6 水平变化,并未评估病程后期该指标的动态变化及与患者预后的关系。另外,本研究的样本量较少,需要通过大样本研究进一步证实研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 袁灵敏:设计和实施研究、统计分析、解释数据、撰写文章;李群:采集和整理数据、统计分析;黄燕:审阅和修改文章

参 考 文 献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [2] Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(1): 1-7. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230106-00004.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2): 97-107. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. ICU 患者支气管肺泡灌洗液采集、送检、检测及结果解读规范[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(9):744-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200506-00566.
- [6] Shokouhi S, Niyati R, Darazam IA, et al. Resolution of chest X-Ray opacities in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2018, 18(1): 23-28. DOI: 10.2174/1871526517666170505122057.
- [7] 董陈颖, 杨鸿. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及中医药治疗[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(7): 15-18. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.07.004.
- [8] Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(7): e12421. DOI: 10.15252/emmm.202012421.
- [9] 罗源, 许继梅, 王继灵. 肺部超声联合 CRP、PCT、sTREM-1 检测及 CPIS 评分在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1): 58-62. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2022.01.015.
- [10] 罗一钧, 王艳. 新型冠状病毒肺炎患者白介素 6 的表达水平变化[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(3): 280-281, 297. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2022.03.008.
- [11] 兰博, 蓝桂伍, 黄华田, 等. 重症肺炎患者血清及肺泡灌洗液 CRP、PCT、IL-6 的表达及其临床价值研究[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(22): 3832-3835. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2021.22.013.

(收稿日期:2023-11-13)