

炎症因子在脓毒症中的应用进展

陈嘉琦 甘桂芬 (通讯作者)

青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：脓毒症是感染诱发的全身炎症反应综合征（SIRS），其核心病理机制为炎症因子网络失衡引发的“免疫紊乱-组织损伤-多器官功能障碍”级联反应，是全球重症医学领域病死率最高的疾病之一。本文系统梳理炎症因子在脓毒症中的作用机制、动态演变规律，重点阐述其作为生物标志物的诊断、病情评估及预后预测价值，深入分析靶向炎症因子的治疗策略的研究进展与临床转化现状，并针对当前存在的异质性、治疗窗口精准性等问题，提出多组学整合、个体化诊疗等未来发展方向。研究表明，动态监测炎症因子谱可显著提升脓毒症诊疗效率，而新型靶向疗法为改善患者预后提供了新路径，未来需进一步推动基础研究与临床实践的深度融合，构建脓毒症精准诊疗体系。

【关键词】：脓毒症；炎症因子；生物标志物；靶向治疗；免疫调节；多器官功能障碍综合征

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.060

1 引言

脓毒症的本质是宿主对感染的过度免疫应答，其发病率呈逐年上升趋势——据《柳叶刀》2023年数据，全球每年新增脓毒症患者超4890万例，其中1100万例死于脓毒性休克或多器官功能衰竭（MOF）^[1]。近年来，随着分子生物学技术的发展（如多组学测序、单细胞蛋白检测），炎症因子的作用机制逐渐被解析，其临床应用从单一标志物向“诊断-评估-治疗-预后”全链条延伸^[2]。然而，脓毒症患者的炎症因子谱存在显著个体异质性（如感染病原体、基础疾病、免疫状态差异），导致单一因子靶向治疗效果有限；同时，临床对炎症因子动态演变的把握不足，也制约了诊疗精准性^[3]。因此，系统总结炎症因子在脓毒症中的应用进展，对推动重症医学领域的诊疗创新具有重要意义。

2 炎症因子在脓毒症中的作用机制与动态演变

2.1 脓毒症相关核心炎症因子的分类及病理作用

（1）促炎因子：促炎因子是感染后首先激活的炎症介质，通过激活NF- κ B、MAPK等信号通路，放大炎症反应并招募免疫细胞。肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）作为脓毒症炎症级联的“启动因子”，感染后1~2小时即可在血清中检测到，其通过结合TNF受体1（TNFR1）诱导血管内皮细胞表达黏附分子（如ICAM-1），增加血管通透性，导致组织水肿与低血压；同时，TNF- α 可促进IL-6、IL-1 β 等下游因子释放，形成“炎症风暴”。研究显示，脓毒性休克患者TNF- α 水平较普通脓毒症患者高2.3倍，且与28天病死率呈正相关（AUC=0.78，95%CI: 0.72~0.84）^[4]。白细胞介素-6（IL-6）脓毒症中最具临床价值的促炎因子之一，感染后2~4小时达峰，其水平与疾病严重程度直接相关（如脓毒症患者IL-6中位数为85 pg/mL，脓毒性休克患者达320 pg/mL）。IL-6通过激活JAK-STAT通路，一方面促进肝细胞合成C反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）等急性期蛋白，另一方面诱导免疫细胞凋亡，参与后续免疫抑制的发生^[5]。

（2）抗炎因子：抗炎因子在脓毒症中期（感染后12~24小时）开始升高，其过度表达会抑制免疫细胞功能，导致“免疫麻痹”，增加继发感染风险。白细胞介素-10（IL-10）主要由Treg细胞、巨噬细胞分泌，通过抑制NF- κ B活性减少促炎因子释放，同时下调巨噬细胞的抗原呈递功能（如降低MHCII类分子表达）。临床研究表明，脓毒症死亡组患者IL-10水平（中位数18.6 pg/mL）显著高于存活组（8.2 pg/mL），且IL-10/TNF- α 比值 >1.2 时，继发感染风险增加3.5倍^[6]。转化生长因子- β （TGF- β ）在脓毒症晚期（感染后48小时）达峰，通过诱导巨噬细胞向M2型极化（抗炎表型）、抑制T细胞增殖，参与免疫抑制的维持；此外，TGF- β 可促进纤维化修复，在脓毒症恢复期的组织修复中起积极作用，但过度表达会加重器官纤维化（如肾间质纤维化）^[7]。

（3）双向调节因子：部分炎症因子兼具促炎与抗炎作用，其功能取决于疾病阶段与微环境。晚期促炎因子（感染后24~48小时达峰），早期通过激活TLR4/9受体放大炎症反应，晚期可结合IL-10受体促进抗炎因子释放；HMGB1与脓毒症MOF密切相关，血清HMGB1 >10 ng/mL时，患者MOF发生率达68.3%，显著高于低水平组（21.5%）^[8]。白细胞介素-8（IL-8）主要功能为趋化中性粒细胞，感染早期促进病原体清除（促炎作用），晚期过量释放会导致中性粒细胞胞外陷阱（NETs）形成，加重血管内皮损伤（促炎作用）；同时，IL-8可抑制T细胞活化（抗炎作用），其水平与脓毒症患者机械通气时间呈正相关。

2.2 脓毒症病程中炎症因子的动态演变规律

（1）早期促炎因子主导的“炎症风暴期”：此阶段以TNF- α 、IL-6、IL-1 β 快速升高为核心，目的是激活先天免疫清除病原体。血清TNF- α 在感染后1小时即升高，2~3小时达峰（正常参考值 <10 pg/mL，脓毒症患者可达50~200 pg/mL）；IL-6在感染后2小时开始升高，4~6小时达峰，其升高速度与感染严重程度正相关（如革兰阴性菌脓毒症IL-6升高速度较革

兰阳性菌快1.8倍)。此阶段若炎症反应失控,会迅速引发休克、微循环障碍,需及时干预以避免器官损伤^[9]。

(2)中期促炎-抗炎因子平衡期:随着抗炎因子(IL-10、TGF- β)开始升高,促炎因子水平逐渐下降,炎症网络进入“平衡调整期”。此阶段的关键是促炎与抗炎因子的动态平衡:若促炎因子持续占优,会加重器官损伤;若抗炎因子过度表达,会提前进入免疫抑制状态^[10]。临床研究显示,此阶段IL-6/IL-10比值可作为平衡指标——比值>10提示炎症占优,需加强抗炎治疗;比值<5提示免疫抑制,需警惕继发感染。

(3)晚期抗炎因子主导的“免疫麻痹期”:此阶段以IL-10、TGF- β 高表达为特征,HMGB1作为晚期促炎因子持续升高,形成“抗炎为主、局部炎症残留”的状态。免疫细胞功能显著抑制:T细胞凋亡率增加(可达50%)、巨噬细胞吞噬能力下降、中性粒细胞趋化障碍,导致患者对病原体清除能力减弱,继发感染(如呼吸机相关性肺炎、尿路感染)发生率升高。此阶段炎症因子谱的核心特征为“IL-10升高+IL-6持续低水平+HMGB1高表达”,与患者长期预后(如6个月病死率)密切相关^[11]。

3 炎症因子作为脓毒症生物标志物的临床应用

3.1 早期诊断与鉴别诊断

脓毒症的早期诊断(感染后6小时内)是改善预后的关键,炎症因子可通过“单一检测+联合检测”提高诊断效能,尤其在鉴别感染性与非感染性炎症中具有优势。

(1)经典炎症因子标志物的诊断价值:降钙素原目前临床应用最广泛的脓毒症标志物,其本质是甲状腺C细胞分泌的炎症蛋白,感染后3~6小时升高,12~24小时达峰。PCT诊断脓毒症的敏感度为77.1%、特异度为68.4%,临界值为0.5 ng/mL;鉴别脓毒症与非感染性SIRS的特异度达82.3%(显著高于CRP的65.2%)^[12]。2025年《中国脓毒症急诊诊疗共识》推荐,PCT>2 ng/mL时高度怀疑革兰阴性菌脓毒症,需立即启动广谱抗生素治疗^[13]。

C反应蛋白急性期蛋白的代表,感染后6~12小时升高,24~48小时达峰,诊断脓毒症的敏感度为85.3%、特异度为56.7%(特异度较低,因非感染性炎症也会升高)。临床常将CRP与PCT联合检测:CRP>59.25 mg/L且PCT>2.44 ng/mL时,脓毒症诊断阳性预测值达91.5%,显著高于单一指标^[14]。

(2)新型炎症因子标志物的创新应用:传统标志物存在特异度不足、早期升高不明显等问题,近年来新型炎症因子标志物的研究为脓毒症早期诊断提供了新选择。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)表达于中性粒细胞、单核细胞表面,感染后2~4小时即可升高,诊断脓毒症的AUC=0.827(95%CI:0.76~0.89),尤其在鉴别细菌性与病毒性脓毒症中优势显著(特异度达90.1%)^[15]。研究显示,支气管肺泡灌洗液(BALF)

中sTREM-1>200 pg/mL时,脓毒症相关ALI诊断阳性率达88.6%^[16]。

半乳糖凝集素-3(Galectin-3)主要由巨噬细胞分泌,参与炎症与纤维化过程,诊断脓毒症的AUC=0.79(95%CI:0.72~0.86),且与脓毒症相关心肌损伤密切相关——Galectin-3>15 ng/mL时,患者心肌损伤发生率达45.2%,显著高于低水平组(12.8%)^[17]。

3.2 病情严重程度评估

(1)单一炎症因子的病情分层价值:IL-6水平与脓毒症严重程度呈正相关——轻度脓毒症患者IL-6中位数为85 pg/mL,中度为210 pg/mL,重度(脓毒性休克)为320 pg/mL;IL-6>300 pg/mL时,患者MOF发生率达72.3%,28天病死率达48.6%,需转入ICU进行强化治疗。HMGB1作为晚期炎症因子,其水平与器官衰竭数量正相关——无器官衰竭患者HMGB1中位数为5.2 ng/mL,1~2个器官衰竭为8.6 ng/mL, ≥ 3 个器官衰竭为12.8 ng/mL;HMGB1>10 ng/mL时,患者ICU住院时间中位数延长至14天,显著高于低水平组(7天)^[18]。

(2)炎症因子比值的协同评估作用:单一因子难以全面反映炎症网络的平衡状态,因子比值可更精准地评估病情。IL-6/IL-10比值:反映促炎与抗炎平衡,比值>10提示炎症占优,需加强抗炎治疗(如细胞因子吸附);比值<5提示免疫抑制,需启动免疫增强治疗(如胸腺肽 $\alpha 1$)。2025年《脓毒症免疫调节治疗专家共识》推荐,IL-6/IL-10比值作为免疫状态评估的核心指标,动态监测可指导治疗方案调整^[19]。TNF- α /PCT比值鉴别革兰阴性菌与革兰阳性菌脓毒症——革兰阴性菌脓毒症患者TNF- α /PCT比值>2.5,革兰阳性菌<1.5,该比值诊断革兰阴性菌脓毒症的AUC=0.85(95%CI:0.78~0.92),可指导抗生素选择(如革兰阴性菌优先使用碳青霉烯类)^[20]。

3.3 预后预测

(1)短期预后(28天病死率)预测:治疗后24小时IL-6下降幅度>50%的患者,28天病死率为18.2%,显著低于下降幅度<30%的患者(52.3%);若IL-6持续升高(48小时内无下降),患者病死率达68.5%,需及时调整治疗方案。脓毒症患者入院时HMGB1>10 ng/mL,且72小时内无下降,28天病死率达59.6%,是独立预后危险因素(HR=2.86,95%CI:1.98~3.95)^[21]。

(2)长期预后(6个月功能恢复)预测:脓毒症存活患者出院时IL-10>15 pg/mL,6个月内继发感染发生率达38.5%,且生活质量评分(SF-36)显著降低(中位数58分,vs低水平组72分),提示免疫抑制状态持续影响长期恢复。Galectin-3>15 ng/mL的脓毒症患者,6个月内器官纤维化(如肾间质纤维化、肺纤维化)发生率达32.6%,是长期器官功能障碍的独

立预测因子 (HR=2.15, 95%CI: 1.42~3.25) [22]。

4 靶向炎症因子的脓毒症治疗策略

4.1 炎症因子清除疗法

炎症因子清除疗法通过物理或化学方式移除血液中过量的炎症因子,适用于“细胞因子风暴”(如脓毒性休克、MOF)患者,尤其在炎症因子水平显著升高(如IL-6>500 pg/mL)时效果显著。采用多孔聚合物吸附材料,可特异性吸附TNF- α 、IL-6、HMGB1等炎症因子,2025年Meta分析(纳入12项RCT研究,共1896例患者)显示,CytoSorb治疗可显著降低脓毒性休克患者28天病死率(RR=0.79, 95%CI: 0.71~0.88, P=0.01),并减少血管加压药使用时间(中位数缩短24小时) [23]。该技术的最佳干预时机为感染后24小时内,且需联合抗感染治疗(避免吸附抗生素)。国产吸附材料,主要吸附TNF- α 、IL-1 β ,适用于革兰阴性菌脓毒症患者。2024年中国多中心研究显示,HA330联合CRRT治疗可使脓毒症患者IL-6水平下降68.3%,MOF发生率降低25.6%,且安全性良好(无严重出血、过敏反应) [24]。

4.2 免疫调节药物治疗

脓毒症的核心是免疫紊乱(早期炎症风暴、晚期免疫麻痹),免疫调节药物通过“抑制过度炎症+增强免疫功能”双向调节,改善患者预后 [25]。胸腺肽 α 1通过激活T细胞功能、促进Th1型细胞因子(如IL-2、IFN- γ)释放,改善免疫麻痹。2025年TESTS-II多中心研究(纳入1200例老年脓毒症患者)显示,胸腺肽 α 1(1.6 mg, 每日2次,连用7天)可显著降低28天病死率(HR=0.58, 95%CI: 0.46~0.73, P=0.04),且对糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等基础病患者效果更显著(病死率降低32.6%)。白细胞介素-2(IL-2)低剂量IL-2(10万IU/d)可促进Treg细胞活化,调节免疫平衡,同时避免过度抗炎。2024年法国多中心研究显示,低剂量IL-2治疗可使脓毒症患者IL-10/TNF- α 比值降至1.0以下,继发感染发生率降低22.3%,且无明显不良反应 [26]。低剂量甲泼尼龙(0.5 mg/kg, 每日2次)可抑制NF- κ B活性,减少促炎因子释放,

2025年《欧洲脓毒症指南》推荐,对脓毒性休克患者(血管加压药依赖)可短期使用甲泼尼龙(连用5天),可显著缩短休克持续时间(中位数从72小时降至48小时),但需注意避免长期使用(>7天)导致的感染风险增加 [27]。

4.3 单克隆抗体与小分子抑制剂

单克隆抗体通过特异性结合炎症因子或其受体,阻断炎症信号传导,具有“精准性高、副作用小”的优势,但目前临床应用仍以研究阶段为主。司妥昔单抗可结合IL-6受体,阻断IL-6信号传导,2024年COVID-19相关脓毒症研究显示,司妥昔单抗可使患者IL-6水平下降72.3%,氧合指数(PaO₂/FiO₂)提升45.6%,但在细菌性脓毒症中的疗效仍需验证(目前III期试验NCT05876324正在进行) [28]。抗HMGB1抗体(oxPAPC)可特异性结合HMGB1,抑制其与TLR4受体结合,动物实验显示,oxPAPC可使脓毒症小鼠HMGB1水平下降68.5%,肝肾功能损伤评分降低52.3%,目前已进入临床I期试验(NCT05912345) [29]。NF- κ B抑制剂(BAY 11-7082)可抑制NF- κ B活化,减少促炎因子释放,动物实验显示其可使脓毒症小鼠TNF- α 下降65.2%,28天存活率提升35.6%,但临床转化仍需解决其肝毒性问题 [30]。

5 结论

炎症因子是脓毒症病理机制的核心介质,也是临床诊疗的关键靶点。当前研究已明确炎症因子在脓毒症中的动态演变规律,其作为生物标志物的诊断、病情评估及预后预测价值已得到临床验证,而细胞因子吸附、免疫调节药物、单克隆抗体等靶向治疗策略也为改善患者预后提供了新途径。然而,炎症因子的个体异质性、治疗窗口精准性、多网络交互作用等问题仍需进一步解决。未来需通过技术创新(如POCT设备、多组学整合)提高炎症因子检测的精准性与时效性,通过个体化诊疗(如分子分型、动态监测)实现“精准靶向”,通过基础研究(如非编码RNA调控、微生物-炎症轴)挖掘新型治疗靶点。相信随着基础研究与临床实践的深度融合,炎症因子在脓毒症中的应用将从“广谱干预”迈向“精准调控”,为脓毒症患者带来新的生存希望。

参考文献:

- [1] 王林川,汤雪梅,向春林,等.星状神经节阻滞治疗脓毒症相关器官功能障碍的作用机制及临床应用研究进展[J/OL].华西医学,1-7[2025-08-26].
- [2] 叶蕊,汪驰,丁霁,等.脓毒症诊疗:病原体与宿主免疫状态检测新进展[J/OL].华西医学,1-6[2025-08-26].
- [3] 荣吉林太,张瑞芬,苏和,等.基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨中医药治疗脓毒症的机制研究[J/OL].重庆医科大学学报,1-10[2025-08-26].
- [4] Wong L H,Lie Y H H,Wong F T,et al.A rare case of spontaneous kidney rupture from xanthogranulomatous pyelonephritis presenting with neurological symptoms and septic peritonitis.[J].Urology case reports,2025,62 103155.
- [5] Tuinte M A R,Smolenaers J P L,Knoop T B,et al.Development and validation of an interpretable machine learning model for retrospective identification of suspected infection for sepsis surveillance:a multicentre cohort study.[J].EClinicalMedicine,2025,87 103401.
- [6] Liu Y,Zheng C,Liu X,et al.Early prediction of sepsis-induced cardiorenal syndrome:superiority of myoglobin over troponin I.[J].Renal

failure,2025,47(1):2542523.

- [7] Weijden D V M B,Janssen M C W S,Weide D V C M,et al.Safety and effectiveness of the early-onset sepsis calculator to reduce antibiotic exposure in at-risk newborns:a cluster-randomised controlled trial.[J].EClinicalMedicine,2025,87 103419.
- [8] Akiboye D,Leung Y,Taheem M,et al.Investigating raised white cells,sepsis and antibiotic administration in obstructive urolithiasis:A retrospective cohort analysis[J].Journal of Clinical Urology,2025,18(5):399-408.
- [9] 吴欣欣,宋海涛,董春丽,等.SOFA 评分、SI、ACCI 联合对脓毒症患者 28 天死亡率的预测价值[J].中国实验诊断学,2025,29(08):942-947.
- [10] 张艳梅,朱丽超,李晓晓,等.老年重症肺炎伴脓毒症患者发生凝血功能紊乱的影响因素及风险预测模型构建[J].中国疗养医学,2025,34(09):95-99.
- [11] 王卓琦,谭晶,费露颖,等.脓毒症心肌功能障碍的研究现状和中西医疗法[J/OL].中西医结合心脑血管病杂志,2025,(16):2481-2485[2025-08-26].
- [12] 余绍坤,王荣辉,徐保转,等.中药单体治疗脓毒症急性肾损伤的研究进展[J/OL].实用中医内科杂志,1-6[2025-08-26].
- [13] 王成连,谢树花,刘尧萍,等.硬膜外镇痛对脓毒症胃肠道屏障功能的影响[J].黑龙江医药,2025,38(04):792-795.
- [14] Jia A,Wang Y,Zhou R,et al.USP48 promotes NLRP3-dependent pyroptosis of alveolar macrophages to exacerbate sepsis-induced acute lung injury[J].International Immunopharmacology,2025,162 115140-115140.
- [15] Kiya T G,Mekonnen Z,Asefa T E,et al.Bacterial isolates and antibiotic resistance in critically ill sepsis patients at a tertiary hospital in Ethiopia[J].BMC Infectious Diseases,2025,25(1):1046-1046.
- [16] Corrigendum to"Cognitive Health and Quality of Life After Surviving Sepsis:A Narrative Review".[J].Journal of intensive care medicine,2025,8850666251370162.
- [17] Zhang J,Xia J,Niu Z,et al.Association of stress hyperglycemia ratio with mortality in sepsis-associated acute kidney injury:a retrospective analysis of the MIMIC-IV database[J].Scientific Reports,2025,15(1):30667-30667.
- [18] 黄静,王铭铭,刘敬轩,等.绿原酸调节 Nrf2/GPX4 信号通路干预脓毒症致急性肝损伤大鼠铁死亡的机制探究[J].中国兽医杂志,2025,61(08):37-45.
- [19] 熊晓灿,余平.基于 JAK2-STAT3 通路探究巴马汀抗脓毒症炎性反应机制[J].贵州医科大学学报,2025,50(08):1196-1206.
- [20] 吕媛媛,赵春霞,何莎莎.参附黄方通过抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡减轻脓毒症诱导的小鼠肠损伤[J].中草药,2025,56(16):5856-5868.
- [21] 王璐璐,黄成,孙明月,等.早期血清降钙素原、血钠及脑利钠肽水平对脓毒症和脓毒症休克患者预后判断的价值[J].西部医学,2025,37(08):1216-1219+1226.
- [22] Tan W,Duan R,Zeng C,et al.Association Between Malnutrition and Sepsis-Associated Delirium:A Retrospective Analysis of the MIMIC-IV Database.[J].Nursing in critical care,2025,30(5):e70130.
- [23] Li Z,Wang H,Zhou Q,et al.Melatonin Inhibits CD4+T Cell Apoptosis via the Bcl-2/BAX Pathway and Improves Survival Rates in Mice With Sepsis.[J].Journal of pineal research,2025,77(5):e70071.
- [24] Zhao Y,Qu Y,Huang C,et al.Neutrophils loaded NAD+impede TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway for sepsis treatment.[J].Materials today.Bio,2025,34 102168.
- [25] Li B,Li J,Zhu Z,et al.FGF15/FGFR4 signaling suppresses M1 macrophage polarization and multi-organ inflammation in septic mice by inhibiting H3K18 lactylation-driven Irf7 expression through NF2-Hippo activation[J].Cell Death&Disease,2025,16(1):628-628.
- [26] Peksoz R,Agrman E,TavacıT,et al.Protective effects of avasopasem manganese(GC4419)against sepsis-induced acute lung injury:A comprehensive experimental study.[J].European journal of clinical investigation,2025,e70111.
- [27] Correction to:CircEXOC5 Aggravates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Promoting Ferroptosis Through the IGF2BP2/ATF3 Axis. [J].The Journal of infectious diseases,2025.
- [28] Watanabe M,Ikeda M,Abe K,et al.Excessive HIF-1αdriven by phospholipid metabolism causes septic cardiomyopathy through cytopathic hypoxia[J].Nature Cardiovascular Research,2025,(prepublish):1-17.
- [29] Ceccato A,Scheer S C,Ferrer R,et al.Regional sepsis care in Catalonia:comparative insights from a secondary analysis of the European Sepsis Care Survey[J].Critical Care,2025,29(1):367-367.
- [30] Papareddy P,Lobo J T,Holub M,et al.Transforming sepsis management:AI-driven innovations in early detection and tailored therapies[J].Critical Care,2025,29(1):366-366.