

脓毒症早期血清白细胞介素-18 和 10 在疾病严重程度及预后评估中的价值研究

孙荣青 张少雷

【摘要】 目的 观察脓毒症早期血清白细胞介素(IL-18、IL-10)的动态变化,评价其在脓毒症病情严重程度及死亡风险评估中的应用价值。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法。选择 2009 年 12 月至 2010 年 8 月住重症监护病房(ICU)72 h 以上的脓毒症患者 38 例,同时选取 20 例非脓毒症患者为对照组,根据 28 d 生存情况将脓毒症患者分为生存组(12 例)和死亡组(26 例)。记录患者入 ICU 后 24、48、72 h 的一般资料及实验室检查结果,并留取静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 IL-18、IL-10 浓度。**结果** 脓毒症组与对照组患者间生命体征、血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、血气分析及电解质比较均无差异。脓毒症组入选后 24、48、72 h IL-18 呈下降趋势,IL-10 呈上升趋势,IL-18/IL-10 比值呈下降趋势,各时间点均高于对照组。脓毒症患者死亡组 IL-18、IL-10 水平在 24、48、72 h 均高于存活组[IL-18(ng/L):108.36±18.54 比 91.66±21.49, 92.13±28.92 比 54.16±31.76, 91.78±17.33 比 76.04±22.09; IL-10(ng/L):99.42±12.10 比 77.20±9.47, 103.39±17.24 比 67.88±18.90, 118.99±11.20 比 99.20±12.46, $P<0.05$ 或 $P<0.01$];死亡组与存活组脓毒症患者 24、48、72 h IL-18/IL-10 比值均呈下降趋势,但两组间差异无统计学意义(1.09±0.19 比 1.20±0.32, 0.92±0.18 比 0.98±0.29, 0.78±0.15 比 0.77±0.23, 均 $P>0.05$)。**结论** 脓毒症早期血清 IL-18 与 IL-10 浓度升高,且死亡者高于存活者,随病程进展,IL-18 呈下降趋势,而 IL-10 呈上升趋势;血清 IL-18 和 IL-10 浓度均可用来评价脓毒症患者的疾病严重程度及预后。

【关键词】 脓毒症; 白细胞介素-18; 白细胞介素-10; 预后; 评估

The value of serum interleukin-18 and 10 in the evaluation of severity and prognosis in the early stage of sepsis SUN Rong-qing, ZHANG Shao-lei. Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, the Open Key Clinical Medical Experiment Laboratory Institute of Henan Province, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: SUN Rong-qing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 Objective To observe the dynamic changes in levels of serum interleukins (IL-18, IL-10) in the early stage of sepsis, and to appraise their values in the evaluation of severity and prognosis of sepsis. **Methods** Prospective randomized controlled study was conducted. Thirty-eight patients with sepsis who stayed longer than 72 hours in intensive care unit (ICU) from December 2009 to August 2010 were enrolled as sepsis group. At the same time, 20 patients without sepsis served as control group. The patients were classified as survival ($n=12$) or death group ($n=26$) according to 28-day survival. The clinical laboratory examination data were recorded at 24, 48, 72 hours after admission to the ICU, and venous blood was obtained at the same time. The IL-18, IL-10 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The vital signs, blood routine, liver function, renal function, coagulation function, arterial blood gas, and electrolyte showed no significant difference between sepsis group and control group 24, 48, 72 hours after admission, the levels of IL-18 were lowered, IL-10 elevated, the IL-18/IL-10 ratio was lowered in the sepsis group, and all of them were higher than control group at each time point. The levels of IL-18, IL-10 in death group of patients with sepsis were all higher than those of survival group at 24, 48, and 72 hours [IL-18 (ng/L): 108.36±18.54 vs. 91.66±21.49, 92.13±28.92 vs. 54.16±31.76, 91.78±17.33 vs. 76.04±22.09; IL-10 (ng/L): 99.42±12.10 vs. 77.20±9.47, 103.39±17.24 vs. 67.88±18.90, 118.99±11.20 vs. 99.20±12.46, $P<0.05$ or $P<0.01$]. IL-18/IL-10 ratios were all lowered in both non-survivors and survivors with sepsis at 24, 48, 72 hours, while the differences were not statistically significant (1.09±0.19 vs. 1.20±0.32, 0.92±0.18 vs. 0.98±0.29, 0.78±0.15 vs. 0.77±0.23, all $P>0.05$). **Conclusion** The levels of serum IL-18, IL-10 were all elevated in the early stage of patients with sepsis, and in non-survivors they were higher than those of survivors. With the progress of the illness, IL-18 showed a lowering tendency, while IL-10 showed an elevation. The levels of serum IL-18 and IL-10 may be valuable in evaluating the severity of sepsis and prognosis of patients with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Interleukin-18; Interleukin-10; Prognosis; Evaluation

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.013

作者单位:450052 河南,郑州大学第一附属医院 ICU,河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室

通信作者:孙荣青,Email:rongqing.sun@126.com

脓毒症是当前造成重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因,生物标记物^[1]可以帮助识别和排除脓毒症,判定哪些患者能从脓毒症的治疗中获益及对治疗反应进行评估。有学者发现目前大约有 178 种脓毒症生物标记物,且大多已应用于临床^[2-4]。白细胞介素-18(IL-18)与其他促炎因子共同通过自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 淋巴细胞及其他类型的细胞来促进 γ -干扰素(IFN- γ)^[5]。大量研究表明,IL-18在脓毒症的发生发展中起重要作用,且与脓毒症严重程度相关^[6-7]。IL-10 可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-6 和 IL-8 等促炎因子的产生^[8],对脓毒症的发生和转归有重要的调节作用^[9]。本研究中采用前瞻性随机对照研究方法,通过观察脓毒症早期血清 IL-18、IL-10 变化,评估其在脓毒症疾病严重程度及预后评价中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选取 2009 年 12 月至 2010 年 8 月住本院 ICU 72 h 以上,并符合 2001 年国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准^[10-11]的患者 38 例,随机选取同期住院的 20 例非脓毒症患者作为对照组。根据 28 d 的生存情况将脓毒症患者分为存活组与死亡组。排除以下病例:晚期恶性肿瘤;年龄 < 18 岁;急性冠脉综合征;急性脑血管意外;活动性出血;慢性肾衰竭。本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会批准,治疗方案均获得患者及家属知情同意。

1.2 观察指标:于入 ICU 后 24、48、72 h 进行检测。①一般指标:记录患者的生命体征(包括体温、呼吸频率、心率、血压),并进行血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、动脉血气分析等检查。②细胞因子检测:分别留取静脉血 3 ml,离心取血清,置 -70 °C 保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 IL-18、IL-10 浓度,并计算 IL-18/IL-10 比值。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本间均数比较用 t 检验,多组间比较用方差分析,组间比较用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况:58 例患者中男 38 例,女 20 例;年龄 19~94 岁,平均(57±19)岁;住 ICU 时间 3~56 d,平均(7.2±7.5) d。脓毒症组与对照组患者体温、呼吸频率、心率、血压、血常规、肝功能、肾功能、凝血功能、血气分析及电解质等指标比较差

异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

2.2 脓毒症组与对照组炎症指标比较(表 1):脓毒症组 24、48、72 h 的 IL-18、IL-10 及 IL-18/IL-10 比值均高于对照组(均 $P < 0.01$)。脓毒症组随时间延长,IL-18 逐渐下降,IL-10 逐渐上升,IL-18/IL-10 比值逐渐下降(均 $P < 0.05$);而对照组不同时间点间各指标无明显变化(均 $P > 0.05$)。

表 1 脓毒症组和对照组患者入 ICU 后不同时间炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-18 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-18/IL-10 比值
脓毒症组	24 h	38	103.08±20.77 ^a	92.40±15.33 ^a	1.13±0.24 ^a
	48 h	38	94.53±21.54 ^a	100.88±14.99 ^{ab}	0.95±0.22 ^{ab}
	72 h	38	86.81±20.08 ^{ab}	112.74±14.76 ^{abc}	0.86±0.22 ^{abc}
对照组	24 h	20	31.84±14.29	55.79±13.12	0.63±0.42
	48 h	20	32.51±16.21	56.66±11.81	0.60±0.35
	72 h	20	32.16±16.32	57.49±11.48	0.59±0.34

注:ICU,重症监护病房,IL-18,白细胞介素-18,IL-10,白细胞介素-10;与对照组同期比较,^a $P < 0.01$;与本组 24 h 比较,^b $P < 0.05$;与本组 48 h 比较,^c $P < 0.05$

2.3 脓毒症存活组与死亡组患者的一般资料和炎症指标比较(表 2):38 例脓毒症患者中存活 12 例,死亡 26 例。存活组与死亡组患者 24、48、72 h 的一般资料及实验室检测结果间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。脓毒症死亡组各时间点 IL-18、IL-10 明显高于存活组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但两组间 IL-18/IL-10 比值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。死亡组随时间延长 IL-18 和 IL-18/IL-10 比值呈下降趋势,IL-10 呈上升趋势(均 $P < 0.05$);存活组 48 h IL-18、IL-10 较 24 h 时降低,但 72 h 时又回升,IL-18/IL-10 比值则随时间延长逐渐下降(均 $P < 0.05$)。

表 2 脓毒症存活组和死亡组患者入 ICU 后不同时间炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-18 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-18/IL-10 比值
存活组	24 h	12	91.66±21.49	77.20±9.47	1.20±0.32
	48 h	12	54.16±31.76	67.88±18.90	0.98±0.29
	72 h	12	76.04±22.09	99.20±12.46 ^{cd}	0.77±0.23 ^c
死亡组	24 h	26	108.36±18.54 ^a	99.42±12.10 ^b	1.09±0.19
	48 h	26	92.13±28.92 ^b	103.39±17.24 ^{bc}	0.92±0.18 ^c
	72 h	26	91.78±17.33 ^{bc}	118.99±11.20 ^{bcd}	0.78±0.15 ^{cd}

注:ICU,重症监护病房,IL-18,白细胞介素-18,IL-10,白细胞介素-10;与存活组同期比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与本组 24 h 比较,^c $P < 0.05$;与本组 48 h 比较,^d $P < 0.05$

3 讨论

目前发现促炎因子 IL-18 参与了细胞调节和感染、创伤及炎症时的起始免疫反应^[12],并在脓毒症等疾病中有重要作用^[18]。在脓毒症致死性后果的早期预测指标中,升高的 IL-18 浓度可作为早期预测指标^[14]。Großmyer 等^[7]对 9 例术后脓毒症患者入 ICU 起始 96 h 的 IL-18 水平与 6 例健康成人进行比较发现,IL-18 在健康人体内存在,而且是人类炎症反应的一部分。近期一项儿童脓毒症研究发现,脓毒症组 IL-18 水平明显高于正常对照组,且与脓毒症严重程度相关^[15],说明 IL-18 作为一种重要的促炎细胞因子参与了脓毒症的发生发展过程^[16]。还有学者发现 IL-18 与创伤后器官功能不全具有相关性^[17]。本研究中脓毒症组 IL-18 水平均高于对照组,但随时间的延长脓毒症组 IL-18 呈下降趋势,说明 IL-18 水平反映了病情的严重程度及进展;同时脓毒症死亡组 IL-18 水平高于存活组,说明 IL-18 水平与脓毒症的预后相关,水平越高,预后越差。

IL-10 主要由辅助性 T 细胞 2(Th2)细胞、活化的上皮细胞和单核细胞合成释放,能够抑制促炎因子表达及脓毒症的炎症反应^[8]。急性胰腺炎时 IL-10 等抗炎因子升高,可能与后期的免疫抑制相关^[18]。有学者研究不同病情程度的脓毒症患者炎症因子浓度后发现,脓毒症组患者血清 IL-10 明显高于对照组,严重脓毒症组高于轻症组^[19],说明脓毒症时主要表现为炎症反应的持续激活,严重脓毒症时抗炎因子表达明显增加。另一项研究发现,血清 IL-10 水平可以作为脓毒症发生发展的早期预测指标^[20]。本研究中,脓毒症组患者 IL-10 水平均明显高于对照组,且随时间变化脓毒症组 IL-10 水平呈升高趋势,说明 IL-10 水平与疾病严重程度相关,随着疾病进展 IL-10 的升高对炎症反应起到抑制作用。脓毒症死亡组患者 IL-10 水平显著高于存活组。

促炎因子 IL-18 与抗炎因子 IL-10 比值高低反映了病情严重程度。脓毒症组 IL-18/IL-10 比值高于对照组,说明比值越高患脓毒症的概率越大;在脓毒症组随时间延长 IL-18/IL-10 比值呈下降趋势,说明随着脓毒症的病情进展,机体渐趋于保护性,促炎因子水平下降,而抗炎因子渐升高。死亡与存活的脓毒症患者 IL-18/IL-10 比值均呈下降趋势,但两组间各时间点比较无明显差异,提示脓毒症早期 IL-18/IL-10 比值对预后的作用有待进一步研究。

综上所述,脓毒症早期血清 IL-18 与 IL-10 浓度均升高,死亡者高于存活者;随疾病进展,IL-18

浓度呈下降趋势,而 IL-10 浓度呈上升趋势。说明血清 IL-18 和 IL-10 浓度可用来评价脓毒症患者的疾病严重程度及预后;IL-18/IL-10 比值可以反映病情严重程度,但它对预后的作用有待进一步研究。

参考文献

- [1] 谭若铭,刘嘉琳,瞿洪平.生物标记物在成人脓毒症患者中的应用进展.中国危重病急救医学,2010,22,570-573.
- [2] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers, a review. Crit Care, 2010, 14, R15.
- [3] 康福新,王瑞兰.脓毒症早期诊断的生物标志物.中国危重病急救医学,2007,19,633-635.
- [4] 闫素英.脓毒症早期诊断的预警指标.中国危重病急救医学,2009,21,185-188.
- [5] Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18 and IL-33 families of cytokines. Immunol Rev, 2008, 223, 20-38.
- [6] Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. J Med, 2000, 31, 15-20.
- [7] Großmyer SR, Lin E, Lowry SF, et al. Elevation of IL-18 in human sepsis. J Clin Immunol, 2000, 20, 212-215.
- [8] Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis, an early and sustained response, although unpredictable of death. Crit Care Med, 1999, 27, 749-755.
- [9] Reynard MP, Turner D, Navarrete CV. Allele frequencies of polymorphisms of the tumour necrosis factor-alpha, interleukin-10, interferon-gamma and interleukin-2 genes in a North European Caucasoid group from the UK. Eur J Immunogenet, 2000, 27, 241-249.
- [10] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ELISM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Crit Care Med, 2003, 31, 1250-1256.
- [11] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.脓毒症定义及诊断的新认识.中国危重病急救医学,2004,16,321-324.
- [12] Stassen NA, Breit CM, Norfleet LA, et al. IL-18 promoter polymorphisms correlate with the development of post-injury sepsis. Surgery, 2003, 134, 351-356.
- [13] Reddy P. Interleukin-18: recent advances. Curr Opin Hematol, 2004, 11, 405-410.
- [14] Novotny A, Emmanuel K, Bartels H, et al. Indicators for early prediction of outcome in sepsis. Chirurg, 2005, 76, 837-844.
- [15] 蔡露良,向伟,谢耀琦,等.脓毒症儿童白细胞介素 18 基因启动子多态性研究.中华儿科杂志,2010,48,9-14.
- [16] 李红云,姚咏明,董宁,等.脓毒症大鼠多器官白介素 18 表达及其与内毒素血症的关系.解放军医学杂志,2004,29,30-32.
- [17] 刘京衡,何忠杰,林洪远,等.创伤患者外周血白细胞介素-18 水平与多器官功能障碍综合征严重程度的相关分析.中国危重病急救医学,2004,16,70-72.
- [18] 陈晓理,黄兴兰,吴浩,等.急性胰腺炎血中抗炎性细胞因子的变化和生长抑素的调节作用.中国危重病急救医学,2001,13, 223-225.
- [19] 宋振举,邸珊珊,童朝阳,等.脓毒症患者血清促炎和抗炎细胞因子的变化.中华急诊医学杂志,2008,17,1191-1194.
- [20] 盛颖,钱嵘,赵洁,等.不同阶段脓毒症患者细胞免疫功能的变化.中国医师进修杂志,2010,33,36-38.

(收稿日期,2011-01-10)

(本文编辑,李银平)