

• 论著 •

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

刘京衢 何忠杰 林洪远 姚咏明 盛志勇

【摘要】 目的 研究创伤患者白细胞介素-18(IL-18)血浆水平的变化规律,并评估 IL-18 在创伤后脏器功能不全发生中的预警价值。**方法** 对从 2001 年 3 月—2002 年 9 月收入院的 54 例创伤患者进行回顾性研究,根据创伤严重程度(ISS)评分把患者分成低 ISS(L-ISS)和高 ISS(H-ISS)两组,在入院 1、4、7 和 14 d 分别采集血标本,用酶联免疫吸附法(ELISA)测量 IL-18 水平,根据病历对脏器功能不全的发生情况进行回顾性评价。**结果** IL-18 在创伤后出现明显的改变,在 4 和 7 d 内达到峰值并在 14 d 内逐渐下降,其改变与创伤严重程度有关。此外,发生脏器功能不全的患者血浆 IL-18 水平相对较高。**结论** IL-18 可以作为一项创伤后脏器功能不全发生的敏感监测指标。

【关键词】 创伤; 白细胞介素-18; 多器官功能障碍综合征

中图分类号: R641; R365; R364.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)02-0070-03

Dynamic change in interleukin - 18 and its relationships with multiple organ dysfunction syndrome LIU Jing-qu *, HE Zhong-jie, LIN Hong-yuan, YAO Yong-ming, SHENG Zhi-yong. * Trauma Center, 304 th Hospital of PLA, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To determine interleukin - 18 (IL - 18) in plasma after trauma, and evaluate its relationship with multiple organ dysfunction syndrome. **Methods** A total of 54 patients were enrolled and divided into low injury seriousness score (L - ISS) and high injury seriousness score (H - ISS) groups. Blood IL - 18 levels were determined on admission, day 4, day 7 and day 14 after trauma using enzyme - linked immunoadsorbent assay (ELISA), and the relationship between its level and organ dysfunction was analyzed. **Results** Plasma IL - 18 concentration was significantly increased on posttrauma day 4 and day 7. Also, plasma IL - 18 concentration was significantly higher in patients with organ dysfunction. **Conclusion** This study suggests that major trauma can lead to a marked elevation of IL - 18, which might be associated with organ dysfunction.

【Key words】 trauma; interleukin - 18; multiple organ dysfunction syndrome

CLC number: R641; R365; R364.5 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)02-0070-03

严重创伤会并发全身炎症反应综合征(SIRS)和脓毒症,二者的共同结果是多器官功能障碍综合征(MODS),这些并发症严重地影响患者的预后。现已确认失控性炎症反应导致的免疫功能紊乱是造成脏器功能不全的关键因素,然而细胞因子和炎症介质网络非常繁杂且相互作用,因此各种新因子的作用尚需要研究。白细胞介素-18(IL-18)是新近发现的致炎性细胞因子,我们既往的动物实验表明 IL-18 参与了严重创伤后的病理过程^[1],而本实验中将创伤患者中二者的关系进行研究。

1 材料和方法

1.1 病例选择: 从 2001 年 3 月—2002 年 9 月,收入解放军第三〇四医院创伤中心的患者中,有 54 例

被收入此项研究。纳入标准为创伤严重程度(ISS)评分 ≥ 9 分,从受伤到住院时间在 6 h 内。根据创伤程度把患者分成低 ISS(L-ISS)和高 ISS(H-ISS)两组, L-ISS 组包括 ISS 评分 ≥ 9 分但 < 25 分的患者, H-ISS 组由 ISS 评分 ≥ 25 分的患者组成。10 名健康人血样标本作为健康对照比较。

1.2 观察指标及方法:

1.2.1 血标本采集: 在入院 1、4、7 和 14 d 分别采集血标本,血样立即置于内含肝素的无菌试管中,并在 4℃、1 500 g 条件下离心 20 min,血浆过滤、分量,并保存于-70℃,统一分析。

1.2.2 血浆 IL-18 浓度检测: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)。

1.2.3 器官功能不全的发生情况: MODS 诊断以 Sauaia 等的 MODS 分级评分为依据^[2],分为 MODS I~III 级,指标必须连续 3 d 达到诊断标准。

1.3 统计学处理: 结果以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(G1999054203-2)

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院创伤中心

作者简介:刘京衢(1972-),男(汉族),广西北海人,医学硕士,主治医师,从事多器官功能障碍综合征发病机制临床免疫学研究。

示,实验资料应用 SPSS for Windows 统计软件包进行处理,包括 t 检验、方差分析及相关分析等。

2 结果

2.1 一般情况:从表 1 可见,所有 54 例患者的平均 ISS 评分为 23.0 分,L-ISS 组 33 例患者平均 ISS 评分为 15.1 分,H-ISS 组 21 例平均 ISS 评分为 34.5 分。L-ISS 组 33 例患者中有 28 例表现为单一创伤模式,其中稳定骨折 14 例,头创伤 9 例,胸创伤 3 例,腹部伤 2 例。与之相反,21 例 H-ISS 患者中只有 5 例为单一创伤,其中头创伤 3 例,脊柱创伤伴有截瘫 1 例,离断伤 1 例,其余患者均为多发伤。

表 1 患者的一般情况

Tab. 1 General data of the patients on admission

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (例/例)	ISS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	病死率 (例(%))
全部患者	54	39.6 $\pm$ 0.8	41/13	23.0 $\pm$ 0.8	24.0 $\pm$ 0.5	6(11.1)
L-ISS 组	33	42.3 $\pm$ 1.2	26/7	15.1 $\pm$ 0.5	18.2 $\pm$ 0.7	0(0)
H-ISS 组	21	38.5 $\pm$ 1.5	15/6	34.5 $\pm$ 0.8*	28.6 $\pm$ 0.9*	6(28.6)*

注:与 L-ISS 组比较,* $P < 0.05$

2.2 血浆 IL-18 水平的动态变化及相关因素分析:由表 2 可见,与健康对照组相比,创伤患者在整个观察期间血浆 IL-18 水平有显著升高,最高水平在创伤后 4~7 d,随后持续下降。与 L-ISS 组相比,H-ISS 组伤后 4~7 d 血浆 IL-18 水平显著升高。

2.3 IL-18 对脏器功能不全的预警价值分析:我们把创伤后患者的 IL-18 峰值水平与脏器并发症的发生率进行了比较。与不伴有 MODS 的创伤患者相比,伴有 MODS 的患者在创伤后血浆 IL-18 浓度升高;与轻微 MODS(MODS I)患者相比,严重 MODS(MODS II 或 III)患者 IL-18 水平显著升高(见表 3)。

表 2 各组创伤后 IL-18 的动态变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Dynamic changes of IL-18 after trauma($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	创伤后 1 d	创伤后 4 d	创伤后 7 d	创伤后 14 d
全部患者	54	80.5 $\pm$ 7.8*	306.5 $\pm$ 46.3*	274.6 $\pm$ 31.5*	150.6 $\pm$ 14.3*
L-ISS 组	33	72.3 $\pm$ 14.7*	223.6 $\pm$ 27.9*	177.8 $\pm$ 20.3*	140.5 $\pm$ 9.3*
H-ISS 组	21	86.6 $\pm$ 9.3*	375.3 $\pm$ 46.3**	321.2 $\pm$ 26.5**	167.3 $\pm$ 8.2*

注:与健康对照组(13.6 $\pm$ 2.6)ng/L 比较,* $P < 0.05$;与 L-ISS 组比较,** $P < 0.05$

表 3 MODS 患者 IL-18 的动态变化($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Dynamic changes of IL-18 in patients with MODS($\bar{x} \pm s$)

MODS 分级	例数(例)	创伤后 1 d	创伤后 4 d	创伤后 7 d	创伤后 14 d
无 MODS	24	31.2 $\pm$ 7.9	50.5 $\pm$ 9.6	44.7 $\pm$ 7.3	37.8 $\pm$ 10.6
MODS I 级	14	41.6 $\pm$ 9.6	87.9 $\pm$ 12.4*	59.0 $\pm$ 18.8	39.4 $\pm$ 8.1
MODS II 级	10	112.6 $\pm$ 23.5*	302.5 $\pm$ 35.4*	256.6 $\pm$ 36.7*	133.5 $\pm$ 26.4*
MODS III 级	6	202.6 $\pm$ 27.5**	377.4 $\pm$ 45.2**	405.5 $\pm$ 54.0**	340.2 $\pm$ 38.4**

注:与无 MODS 比较,* $P < 0.05$;与 MODS I 级比较,** $P < 0.05$

3 讨论

研究结果显示,创伤可导致 IL-18 血浆水平升高,其升高依赖于创伤的严重程度;创伤后 1 周内高浓度的循环 IL-18 水平预示患者在创伤后有发生脏器功能不全的危险性。

有研究表明:严重创伤后并发的多器官功能不全综合征(MODS)及其前身全身炎症反应综合征(SIRS)和脓毒症(sepsis)均系失控性炎症反应导致^[3]。而炎症反应的失控则在于炎症介质、细胞因子网络的失衡,即致炎因子的过量产生与抑炎因子的相对不足,从而导致机体一系列免疫炎症性损害。其中 γ -干扰素(IFN- γ)是 T 淋巴细胞最重要的和最具有特征性的细胞因子,因此人们推测,作为 IFN- γ 的强力诱导因子,IL-18 可能在创伤后脏器功能不全中发生不可忽视的作用。自 1995 年 Okamura 等^[4]在脓毒性休克小鼠肝脏提取液中分离到 IL-18 以来,又有一些研究报道了 IL-18 在感染性疾病中的意义。这些研究发现,在细菌、病毒、寄生虫和真菌感染时,血清中可以检测到高浓度的 IL-18,说明 IL-18 能增强机体的抗感染能力,但有证据表明其过度表达可能引起免疫系统紊乱和组织器官的免疫炎症性损害。Okamura 等^[4]观察了 IL-18 抗血清对内毒素诱导肝损伤的保护作用,发现 IL-18 抗血清几乎可以完全预防肝损伤的发生,其血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)均正常;Tsutsui 等^[5]进一步研究肝细胞因子网络在 LPS 攻击后的变化,发现抗 IFN- γ 、TNF- α 抗体可部分而非全部地遏制肝损伤,其作用均不如抗 IL-18 抗体。以上研究工作表明,动物受内毒素攻击后肝脏产生大量 IL-18,进一步诱导产生 IFN- γ ,致细胞免疫反应

增强,超过一定限度时造成细胞免疫介导的组织器官免疫炎症性损伤;而抗 IL-18、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 抗体效应的差异则进一步证实了 IL-18 的核心作用。

在严重创伤的患者中也可以观察到 IL-18 的血浆峰值变化,在合并全身性感染、MODS 的严重创伤患者也可以测到最高值。Endo 和 Oberholzer 等^[6,7]各自独立观察到脓毒症患者血浆 IL-18 明显升高;Arndt 等^[8]发现急性肺损伤后肺组织 IL-18 的表达水平增高;Mathiak 等^[9]的进一步观察证实了肺损伤患者支气管灌洗液中 IL-18 的变化较血浆更有敏感性。虽然在那些创伤后过程平稳的患者中升高的血浆 IL-18 水平可迅速下降,但在全身性感染患者中,不仅最初的 IL-18 水平更高,而且这种高水平可以持续存在。

回归分析证明,早期升高的 IL-18 值与创伤后并发症明显相关,提示 IL-18 水平的动态变化为判断创伤后过程的脏器并发症提供了有价值的工具。Rau 等^[10]发现 IL-18 的升高与急性胰腺炎的并发症有密切关系;Emmanuilidis 等^[11]的研究表明,与对照相比,脓毒症患者 IL-18 水平明显升高,而病死率亦较高,提示了 IL-18 与患者预后的关系;Sablotzki 等^[12]比较了致炎因子 IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-18 与脏器并发症的关系,其研究表明 IL-8 和 IL-18 能够较敏感地预示不良预后。

我们的研究结果证明,创伤可引起循环 IL-18 水平升高,最高水平在创伤后 4~7 d,随后持续下降;和轻微创伤(L-ISS)组相比,严重创伤患者(H-ISS)创伤后 4 和 7 d 内血浆 IL-18 水平显著升高,因此创伤的严重程度代表了一个影响 IL-18 合成及释放的强烈因素。我们把创伤后 IL-18 峰值水平与脏器并发症发生率进行了比较:与不伴有 MODS 的创伤患者相比,伴有中度和重度 MODS 的患者在创伤后早期血浆 IL-18 浓度是升高的;此外,与轻微的 MODS 者相比,创伤伴有严重 MODS 者 IL-18 水平显著升高。由于标本数量较小以及实验受到临床治疗等其它因素干扰,与动物实验和报道的结果相比存在一定的差距,尚需要多中心合作的大样本研究。

总之,我们的研究结果说明,严重创伤引起的全身炎症反应可使 IL-18 水平升高,而且在创伤早期的 IL-18 水平升高可能预示在创伤过程的后期会发生脏器功能不全。血浆水平的测定可以作为

有价值的免疫学监测,用来早期判断严重创伤患者发生脏器功能不全的危险程度。

参考文献:

- 1 刘京衢,高维谊,姚咏明,等. 烫伤大鼠组织白介素-18 mRNA 表达及其介导效应[J]. 中国危重病急救医学,2001,13(7):413-416.
- 2 Sauaia A, Moore F A, Moore E I, et al. Early predictors of post injury multiple organ failure[J]. Arch Surg, 1994, 129: 39.
- 3 Adrie C, Pinsky M R. The inflammatory balance in human sepsis [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(4): 364-375.
- 4 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells [J]. Nature, 1995, 378(6552): 88-91.
- 5 Tsutsui H, Matsui K, Kawada N, et al. IL-18 accounts for both TNF- α and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathways in endotoxin-induced liver injury in mice [J]. J Immunol, 1997, 159(8): 3961-3967.
- 6 Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis [J]. J Med, 2000, 31(1-2): 15-20.
- 7 Oberholzer A, Steckholzer U, Kurimoto M, et al. Interleukin-18 plasma levels are increased in patients with sepsis compared to severely injured patients [J]. Shock, 2001, 16(6): 411-444.
- 8 Arndt P G, Fantuzzi G, Abraham E. Expression of interleukin-18 in the lung after endotoxemia or hemorrhage-induced acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(6): 708-713.
- 9 Mathiak G, Neville L F, Grass G, et al. Chemokines and interleukin-18 are up-regulated in bronchoalveolar lavage fluid but not in serum of septic surgical ICU patients [J]. Shock, 2001, 15(3): 176-180.
- 10 Rau B, Baumgart K, Paszkowski A S, et al. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications [J]. Crit Care Med, 2001, 29(8): 1556-1562.
- 11 Emmanuilidis K, Weighardt H, Matevossian E, et al. Differential regulation of systemic IL-18 and IL-12 release during postoperative sepsis: high serum IL-18 as an early predictive indicator of lethal outcome [J]. Shock, 2002, 18(4): 301-305.
- 12 Sablotzki A, Friedrich I, Muhling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions [J]. Perfusion, 2002, 17(2): 103-109.

(收稿日期:2003-09-26 修回日期:2003-12-19)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

- ①迈瑞:无线中心监护技术 (封二)
- ②迈瑞:数字血氧技术 (插页)
- ③成都地奥:迈普新 (插页)
- ④爱尔:炭肾 (插页)
- ⑤北京四环医药:苏诺 (封三)