

文章编号 1006-8147(2018)02-0142-03

论著

IL-18 在脓毒症及脓毒症休克中预测死亡的作用

杨蕊¹, 许华², 王兵², 王勇强²

(1.天津医科大学一中心临床学院重症医学科, 天津 300192; 2.天津市第一中心医院重症医学科, 天津市急救医学研究所, 天津 300192)

摘要 目的:探讨脓毒症及脓毒症休克患者血浆炎症因子水平与患者死亡率的相关性。方法:选取入住ICU并确诊为脓毒症的患者51例(试验组),包括25例脓毒症患者及26例脓毒症休克患者;对照组为随机选取的入住ICU的非脓毒症且病情危重的患者20例。采用酶联免疫吸附试验分别检测试验组及对照组病人的血浆炎症因子IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、IL-1 β 及TNF- α 的浓度水平,同时根据APACHE II、SOFA评分评估病情的严重程度。结果:与对照组相比,脓毒症患者组及脓毒症休克患者组IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-18浓度水平均有显著升高($P<0.05$)。比较脓毒症患者组及脓毒症休克患者组内生幸存者与死亡者血浆炎症因子水平发现,死亡者的IL-6、IL-8及IL-18浓度水平明显升高($P<0.05$),其他炎症因子无明显升高($P>0.05$)。采用多变量Logistic回归分析显示IL-18是患者预后的独立影响因素。结论:IL-18对于脓毒症及脓毒症休克患者死亡的预测有十分重要的作用。

关键词 脓毒症;脓毒症休克;死亡率;炎症;IL-18

中图分类号 R631

文献标志码 A

Role of IL-18 in predicting mortality of patients with sepsis and septic shock

YANG Rui¹, XU Hua², WANG Bing², WANG Yong-qiang²

(1.Department of Critical Care Medicine, The First Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China;

2.Department of Critical Care Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin Institute of Emergency Medicine, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To investigate the association between mortality and inflammatory markers in patients with sepsis and septic shock.

Methods: Eligible patients with sepsis were prospectively recruited and treated, including 25 sepsis patients and 26 septic shock patients. The control group contained 20 patients who were hospitalized in ICU without indication of sepsis. Serum levels of inflammatory mediators were measured (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1 β , TNF- α). Furthermore, severity and organ dysfunction according to APACHE II and SOFA were estimated. **Results:** The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 and TNF- α in experimental group were significantly increased compared with the control group ($P<0.05$). By comparing the survivors and non-survivors in both sepsis group and septic shock group, the levels of IL-6, IL-8 and IL-18 was significant increased ($P<0.05$), which did not occur in other inflammatory factors. Multivariate logistic regression analysis showed that the IL-18 were related to the mortality but independent of other inflammatory mediators in sepsis and septic shock ($P<0.05$). **Conclusion:** IL-18 is significant in predicting the mortality in patients with both sepsis and septic shock.

Key words sepsis; septic shock; mortality; inflammation; IL-18

脓毒症是宿主对感染的反应失调,产生危及生命的器官功能损害。脓毒症休克是指脓毒症伴循环及细胞/代谢功能障碍,其死亡风险较高。脓毒症和脓毒症休克是ICU中主要的医疗问题,每年全国的脓毒症患者为数百万人,且死亡人数超过患病人数的1/4,死亡率同多发伤、急性心肌梗死及中风相当^[1]。而脓毒症休克患者的死亡率为25%~80%^[2]。炎症反应作为整个病程中的主要部分,会释放一系列炎症

因子并产生级联“瀑布反应”,严重者发展为器官功能障碍^[3]。与脓毒症相关的炎症因子包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18^[4]。固有免疫系统作为人体免疫防御的第一道防线,是促炎反应信号通路的起点^[5]。这条通路的关键部分是caspase-1激活并释放具有生物活性的促炎因子IL-1 β 和IL-18^[6]。有研究表明,同时抑制IL-1 β 和IL-18释放对感染性休克具有治疗作用^[7]。本次试验通过收集病例并检测TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18,分析炎症因子在预测严重脓毒症及脓毒症休克患者死亡中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选对象为2015年2月-2017年

基金项目 卫生部国家临床重点专科建设项目(2011-873);天津市卫生和计划生育委员会攻关课题(14KG101);天津市卫生和计划生育委员会重点课题(2014KR07)

作者简介 杨蕊(1991-),女,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信作者:王勇强, E-mail: yongqiangwang1962@sina.com。

2月入住天津市第一中心医院ICU并确诊为脓毒症患者计51名,其中包括脓毒症患者25人,脓毒症休克患者26人;同时随机选取入住ICU治疗但未患脓毒症的对照组患者20人。对照组的病人不存在感染迹象。本次研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

试验组纳入标准:(1)所有患者的确诊均依据2016年欧洲重症医学会(ESICM)/美国危重病学会(SCCM)制定的脓毒症诊断标准^[8];(2)脓毒症休克患者存在血流动力学障碍,在充分容量复苏后仍需血管活性药物以维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,血清乳酸浓度 >2 mmol/L。试验组患者基础疾病主要为重症肺炎、血行感染、严重腹腔感染、胆道感染、多发伤、皮肤组织感染等。对照组患者为非炎症性疾病。

试验组排除标准:(1)高尿酸血症患者;(2)合并恶性肿瘤的患者;(3)1年内接受过化疗的患者;(4)5d内接受过输血治疗的患者;(5)急性冠脉综合征患者;(6)半年内接受过穿刺置管的患者;(7)1年内接受过心脏外科手术的患者;(8)HIV阳性者。

1.2 样品采集 病例确诊后24h内抽取病人静脉血3mL,使用离心机以2000 r/min的速度离心10min,取上清液并保存于 -80°C 冰箱内待用。

1.3 观测指标 观察并比较两组患者及对照组确诊后24h内TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18水平。所有患者用ELISA检测血浆炎症因子水平(试剂盒购自北京晶美公司)。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;采用多变量Logistic回归分析方法筛选出最可能导致死亡的因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组之间参数的比较 脓毒症及脓毒症休克患者APACHE II评分、SOFA评分、死亡率均显著高于对照组(t 值分别为4.61、3.71;3.55、3.85;4.01、3.29; P 均 <0.05),并且脓毒症休克患者APACHE II评分及死亡率均显著高于脓毒症患者(t 值分别为3.37、4.14; $P<0.05$),但是脓毒症患者与脓毒症休克患者的SOFA评分无统计学差异($t=1.64$, $P>0.05$),见表1。

2.2 炎症因子与死亡率的关系 与对照组相比,脓毒症患者及脓毒症休克患者血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-18浓度水平有显著升高(t 值分别为3.01、3.35;4.64、3.72;3.68、3.07;3.17、3.46;3.93、3.64; P 均 <0.05)。IL-10水平在各组间无显著差异(t 值分别为0.74、0.68; $P>0.05$)。

由于脓毒症患者组与脓毒症休克患者组均有死亡病例,故分别比较这两组生存者与死亡者血浆炎症因子水平发现,死亡者的IL-6、IL-8及IL-18浓度水平明显升高(t 值分别为3.52、3.49;2.93、3.16;3.86、4.03; P 均 <0.05),而IL-1 β 、TNF- α 浓度水平无明显升高(t 值分别为0.82、0.68;0.688、1.35; $P>0.05$),见表2。

表1 脓毒症患者、脓毒症休克患者和对照组的临床参数($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Clinical parameters for septic patients, septic shock patients and the control group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)	APACHE II 评分 ^a	SOFA 评分 ^b	ICU 死亡率/ %
对照组	20	61.2 \pm 12.7	9/8	6.2 \pm 2.9	1.5 \pm 0.5	10
脓毒症患者	25	62.5 \pm 15.9	15/8	11.9 \pm 4.9	7.5 \pm 2.2	44
脓毒症休克患者	26	66.0 \pm 17.5	14/11	16.5 \pm 6.2	7.9 \pm 2.9	61.5

a.急性生理与慢性健康评分; b.序贯器官衰竭估计评分

表2 脓毒症患者及脓毒症休克患者中生存及死亡者炎症因子的比较

Tab 2 Comparison of inflammatory factors in survivors and non-survivors among septic patients and septic shock patients

指标	对照组	脓毒症患者($n=23$)		脓毒症休克患者($n=25$)	
		存活者($n=14$)	死亡者($n=9$)	存活者($n=13$)	死亡者($n=12$)
SOFA 评分	1.5 \pm 4.1	5.7 \pm 1.0	9.0 \pm 0.7	4.4 \pm 1.4	10.8 \pm 1.1
APACHE II 评分	6.2 \pm 2.9	9.5 \pm 1.2	14.0 \pm 2.0	12.8 \pm 1.6	20.2 \pm 1.8
TNF- α /(pg/mL)	6.9 \pm 0.8	7.6 \pm 1.1	10.5 \pm 1.6	7.8 \pm 1.1	8.2 \pm 1.0
IL-1 β /(pg/mL)	6.5 \pm 0.6	7.5 \pm 0.2	8.5 \pm 0.9	9.6 \pm 1.1	8.5 \pm 1.0
IL-6/(pg/mL)	17.5 \pm 4.3	24.5 \pm 6.01	95.6 \pm 56.2	29.8 \pm 28.3	109.9 \pm 43.6
IL-8/(pg/mL)	80.35 \pm 26.3	306.7 \pm 34.9	419.5 \pm 60.4	338.1 \pm 31.8	1169.8 \pm 274.4
IL-10/(pg/mL)	6.06 \pm 10.3	9.5 \pm 6.5	10.5 \pm 9.4	10.5 \pm 8.1	15.2 \pm 10.7
IL-18/(pg/mL)	30.6 \pm 15.2	39.6 \pm 28.1	77.2 \pm 35.3	46.0 \pm 39.4	116.4 \pm 64.9

2.3 脓毒症患者致死因素的多元 logistic 回归分析 以死亡为因变量,IL-6、IL-8、IL-18 浓度水平为自变量,进行多元 logistic 回归分析,结果提示 IL-18 表达水平是导致死亡的独立危险因素,见表 3。

表 3 多变量 logistic 回归分析 IL-18 对脓毒症患者死亡的预测作用
Tab 3 Multivariable logistic regression analysis of the predictive value of IL-18 on the death of septic patients

	β	χ^2	P	OR	95%CI
IL-18	0.048	5.326	0.004	1.056	(1.005, 1.019)

3 讨论

据世界卫生组织不完全统计,发达国家脓毒症发病率以每年 8%~13% 的速度急剧增加,且住院患者的病死率高达 30%~60%。脓毒症以严重的炎症反应为特征,并会导致低血压和组织灌注不足。尽管近年来关于脓毒症的机制研究较多,但其确切机制仍未阐明。

已有文献报道 IL-18 在脓毒症中具有诊断和预测价值^[10]。IL-18 是广泛分布于体内的促炎因子,在感染所致的脓毒症级联“瀑布反应”中具有重要作用^[11]。李红云等^[13]运用 CLP 脓毒症模型,并检测肝、肺、肾组织中的 IL-18 水平,结果提示 IL-18 水平在各组织中均明显升高,故该研究认为 IL-18 在脓毒症中有重要作用。Arndt 等^[7]研究表明 IL-18 在脓毒症患者病情稳定时迅速下降,但当发生严重全身感染时 IL-18 浓度水平反而持续升高,提示 IL-18 很有可能与脓毒症患者的预后相关。然而,关于 IL-18 在脓毒症及脓毒症休克预后中的作用尚罕见研究报道。

本试验通过检测脓毒症患者及脓毒症休克患者血浆中炎症因子的表达情况,发现 IL-18 对于脓毒症及脓毒症休克患者死亡率的预测有十分重要的作用。为明确导致脓毒症休克患者组死亡率增高的影响因素,本次试验检测了相关炎症因子^[14]。经试验证实,脓毒症患者及脓毒症休克患者 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-18 浓度水平有显著升高 ($P<0.05$)。而对比脓毒症患者组及脓毒症休克患者组中生存者与死亡者的血浆炎症因子水平发现,死亡者的 IL-6、IL-8 及 IL-18 浓度水平明显升高 ($P<0.05$),其他炎症因子无明显升高。许多研究表明 IL-1 β 和 IL-18 有相似的作用^[15],但是本次研究表明 IL-18 在脓毒症休克死亡患者中明显增高,与 IL-1 β 相比,IL-18 更适合作为预测因子。

为进一步探讨影响脓毒症患者及脓毒症休克患者死亡率的因素,本研究通过多元 logistic 回归分析发现,IL-18 表达水平是导致死亡的独立危险因

素。尽管有研究表明应用中和 IL-1 β 或中和所有白介素的药物可以提高脓毒症患者的生存率^[16],但我们的研究表明在这些炎症因子中,IL-18 对死亡率有更显著的影响。

综上所述,IL-18 对于脓毒症及脓毒症休克患者死亡率的预测有十分重要的作用。这为研究有效的脓毒症治疗药物和降低脓毒症的死亡率提供了很好的依据,值得进一步的研究和推广。

参考文献:

- [1] Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017,43:304
- [2] Seeley E J, Matthay M A, Wolters P J. Inflection points in sepsis biology:from local defense to systemic organ injury[J]. Lupus, 2012, 30(5):L355
- [3] He W T, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. Cell Res, 2015,25(12):1285
- [4] Marshall J C, Vincent J L, Guyatt G H, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis:a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum[J]. Crit Care Med, 2005, 33(8):1708
- [5] Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence[J]. Nat Rev Immunol, 2007,7(3):179
- [6] Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme [J]. Science, 1997,275(5297):206
- [7] Berqhe T V, Demon D, Bogaert P, et al. Simultaneous targeting of IL-1 and IL-18 is required for protection against inflammatory and septic shock[J]. Crit Care Med, 2014,189(3):282
- [8] 薄禄龙,卞金俊,邓小明,等.2016 年脓毒症最新定义与诊断标准:回归本质重新出发[J].中华麻醉学杂志,2016,36(3):259
- [9] Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, et al. Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency[J]. Immunity, 2016, 44(6):1434
- [10] Qiao J, Liu Y, Li X, et al. Elevated expression of NLRP3 in patients with immune thrombocytopenia[J]. Immunol Res, 2016,64(2):431
- [11] Sims J E. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family[J]. Curr Opin Immunol, 2002,14(1):117
- [12] 李红云,姚咏明,董宁.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[J].解放军医学杂志,2004,29(1):30
- [13] Gao H M, Evans T W, Finney S J. Bench-to-bedside review:sepsis, severe sepsis and septic shock—does the nature of the infecting organism matter[J]. Crit Care Med, 2008,2(3):612
- [14] Yamashita H, Ishikawa M, Inoue T, et al. Interleukin-18 reduces blood glucose and modulates plasma corticosterone in a septic mouse model[J]. Shock, 2017,47(4):455
- [15] Sahoo M, Ceballos-Olvera I, Barrio L D, et al. Role of the inflammasome,IL-1 β and IL-18 in bacterial infection[J]. Sci World, 2011,11:2037

(2017-07-13 收稿)