

• 论 著 •

脓毒血症患者血清 IL-6 IL-10 的表达水平及其对免疫功能的影响

樊 锐, 沈 健, 奚维嘉, 曹 平, 袁 佳, 叶宥文
(同济大学附属杨浦医院急诊科, 上海 200090)

摘 要:目的 探讨脓毒血症患者血清白介素(IL)-6、IL-10 的表达水平, 及其与免疫功能的相关性。方法 将 56 例脓毒血症患者根据病情分为脓毒血症组 18 例, 严重脓毒血症组 21 例, 脓毒性休克组 17 例。同时根据患者 2 周内的存活情况分为存活组和死亡组。选择同期健康体检者 30 例纳入对照组。比较分析各组患者血清 IL-6、IL-10 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 的变化。结果 脓毒血症患者血清 IL-6、IL-10 水平均较对照组明显升高, 且随着脓毒血症病情的加重, IL-6、IL-10 水平越高; 脓毒血症患者中入院第 3 天 IL-6 明显降低, 但严重脓毒血症组、脓毒性休克组中 IL-10 水平与入院第 1 天无明显变化, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与存活组比较, 死亡组入院第 1 天和第 3 天血清 IL-6、IL-10 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 严重脓毒血症组、脓毒性休克组 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 与 IL-6、IL-10 均呈线性负相关 ($P<0.05$)。结论 脓毒血症患者血清 IL-6、IL-10 呈高表达状态, 且与患者的病情严重程度及免疫功能密切相关。

关键词:脓毒血症; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10; 免疫功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)22-3250-03

Expression of serum IL-6 and IL-10 in sepsis patients and their impacts on immune function

Fan Rui, Shen Jian, Dou Weijia, Cao Ping, Yuan Jia, Ye Youwen

(Department of Emergency, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, China)

Abstract: Objective To study the expression of serum interleukin(IL)-6 and IL-10 in sepsis patients, and their correlations with immune function. **Methods** A total of 56 patients with sepsis were divided into three groups, including 18 patients in sepsis group, 21 patients in severe sepsis group, 17 patients in septic shock group. All the patients were also divided into survivor and death group according to whether they survived within 2 weeks. Other 30 healthy persons were selected in the control group. Serum IL-6 and IL-10, $CD4^+/CD8^+$ were detected and compared. **Results** Serum IL-6 and IL-10 levels in the three sepsis groups were significantly higher than those in control group, and with the severity aggravating, these indicators increased. The level of serum IL-6 in sepsis patients was significantly reduced at the 3rd day, while there was no difference on the serum IL-10 in severe sepsis group and septic shock group compared with that at admission ($P>0.05$). Compared with survivor group, serum IL-6 and IL-10 levels on both admission and the 3rd in death groups increased significantly ($P<0.05$). $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ were negative related with serum IL-6 and IL-10 in both severe sepsis and septic shock group ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of IL-6 and IL-10 in patients with sepsis are over-expressive, and closely related with disease activity and immune function.

Key words: sepsis; interleukin-6; interleukin-10; immune function

脓毒血症是内、外科危重症患者的常见并发症, 处理不当极易进展为脓毒症休克、多器官功能障碍综合征(MODS)。虽然近年来对其病理过程和治疗措施取得长足进步, 但其病死率仍居高不下, 高达 30%~50%, 且错过合适的治疗时机 1 h, 患者的病死率将上升 5%~10%^[1-2]。脓毒血症的发病机制复杂, 涉及感染、炎性反应及免疫等一系列问题, 其中目前普遍认为促炎-抗炎因子平衡的破坏在脓毒血症的发生、发展过程中具有重要作用^[3-4], 任何一方的过度优势均会导致炎性反应失控而引起组织细胞损伤。本研究通过检测脓毒血症患者促炎细胞因子白介素(IL)-6、抗炎细胞因子 IL-10 的变化, 探讨其与脓毒血症患者免疫功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2014 年 6 月本院 ICU 住院的 56 例脓毒血症患者为研究对象。入组标准: (1) 均符合 2003 年国际脓毒血症诊断标准^[5]; (2) 年龄 18~80 岁; 排除糖尿病、肿瘤、严重营养不良等影响免疫系统的疾病及过敏体质

者。其中男 32 例, 女 24 例; 年龄 44~76 岁, 平均 (51.8 ± 4.6) 岁; 包括重症肺炎 29 例, 其他类型感染 27 例。按照脓毒血症的分级标准^[6], 将全部患者按照入院时病情分为脓毒血症组 ($n=18$), 严重脓毒血症组 ($n=21$), 脓毒性休克组 ($n=17$) 3 组。按照 2 周内的存活情况, 将脓毒血症患者分为存活组 ($n=34$) 与死亡组 ($n=22$)。另外, 选择本院同期体检健康者纳入对照组 ($n=30$), 其中男 15 例, 女 15 例; 年龄 40~80 岁, 平均 (52.7 ± 4.4) 岁。各组的性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者分别于入院第 1、3 天清晨 7:00~8:00 抽取空腹静脉血 5 mL, 肝素钠抗凝, 取 3 mL 血样, 充分混匀后 3 000 r/min 离心 10 min, 留取上层血清液, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-6、IL-10 水平, 试剂盒购自美国 ADL 公司。其余 2 mL 血样使用流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 的变化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及

统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 LSD-*t* 检验,多组间比较采用方差分析,相关性分析采用 Pearson 线性相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组不同时间 IL-6、IL-10 水平比较 入院第 1、3 天,3 组脓毒血症患者 IL-6、IL-10 水平均较对照组明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);且随着脓毒血症病情的加重,患

者 IL-6、IL-10 水平也依次升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。脓毒血症组患者入院第 3 天 IL-6、IL-10 均较入院第 1 天明显降低 ($P < 0.05$)。严重脓毒血症组及脓毒性休克组入院第 3 天 IL-6 转入院第 1 天明显降低 ($P < 0.05$),但严重脓毒血症组、脓毒性休克组中 IL-10 与入院第 1 天比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组不同时间 IL-6、IL-10 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6		IL-10	
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天
对照组	30	15.9±3.7	15.9±3.7	12.5±2.4	12.5±2.4
脓毒血症组	18	74.5±23.4*	25.7±8.1*▲	45.3±9.6*	28.7±11.2*▲
严重脓毒血症组	21	247.8±67.5*#	178.5±53.6*#▲	60.2±15.8*#	57.3±12.1*#
脓毒性休克组	17	473.3±98.4*#△	274.7±74.2*#△▲	81.1±7.3*#△	80.3±14.2*#△

*: $P < 0.05$,与对照组比较;#: $P < 0.05$,与脓毒血症组比较;△: $P < 0.05$,与严重脓毒血症比较;▲: $P < 0.05$,与入院第 1 天比较。

2.2 死亡组与存活组 IL-6、IL-10 水平变化比较 入院第 1、3 天,存活组 IL-6、IL-10 水平明显低于死亡组,差异均有统计学意义 ($t_{第1天} = 4.55, 9.07, t_{第3天} = 5.08, 12.12, P < 0.05$)。存活组入院第 3 天,IL-6、IL-10 水平明显低于入院第 1 天,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),而死亡组入院第 3 天与入院第 1 天比较,IL-6、IL-10 水平均无明显差异,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各组不同时间外周血淋巴细胞亚群变化比较 入院后第 1、3 天,各组 CD4⁺、CD8⁺ 均有不同程度降低,而脓毒血症组、严重脓毒血症组和脓毒性休克组 CD4⁺/CD8⁺ 依次降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 IL-6、IL-10 与外周血淋巴细胞亚群的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,严重脓毒血症组、脓毒性休克组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与 IL-6、IL-10 均呈线性负相关 ($P < 0.05$),*r* 值见表 4。

表 2 死亡组与存活组 IL-6、IL-10 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6		IL-10	
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天
存活组	34	286.7±84.8#	114.5±59.2*#	55.7±10.6#	40.4±7.5*#
死亡组	22	403.1±105.5	436.3±136.8	72.6±14.3	75.2±20.4

*: $P < 0.05$,与存活组入院第 1 天比较;#: $P < 0.05$,与死亡组比较。

表 3 各组不同时间外周血淋巴细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天
对照组	30	41.44±11.32	41.44±11.32	28.63±4.33	28.63±4.33	1.59±0.47	1.59±0.47
脓毒血症组	18	21.03±10.03*	25.74±7.23*▲	24.54±4.47*	26.08±5.41*	0.73±0.23*	0.97±0.31*▲
严重脓毒血症组	21	17.52±7.57*#	19.86±6.64*#	22.57±3.65*	24.13±5.77*#	0.61±0.23*#	0.79±0.14*#▲
脓毒性休克组	17	10.12±7.22*#△	16.06±8.62*#△▲	21.64±2.64*#	23.24±4.46*#	0.45±0.16*#△	0.62±0.17*#△▲

*: $P < 0.05$,与对照组比较;#: $P < 0.05$,与脓毒血症组比较;△: $P < 0.05$,与严重脓毒血症比较;▲: $P < 0.05$,与入院第 1 天比较。

表 4 IL-6、IL-10 与外周血淋巴细胞亚群的相关系数

项目	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 1 天	入院第 3 天
IL-6	-0.59	-0.48	-0.39	-0.45	-0.58	-0.54
IL-10	-0.61	-0.52	-0.42	-0.48	-0.47	-0.44

3 讨 论

迄今为止,脓毒血症的发病机制尚未完全阐明,炎症细胞因子在其中发挥着重要作用。Bone 等^[7]最早提出代偿性抗炎反应综合征的假说,研究认为机体促炎与抗炎机制失衡是导致

脓毒血症发生、发展的重要环节,而免疫调理治疗可能是脓毒症以及 MODS 的重要治疗方法。脓毒血症多由炎症级联反应启动,早期表现为以 IL-6 为代表的促炎细胞因子的增加,产生不同程度的炎症反应,进而伴随机体的抗炎性反应,以 IL-10

为代表,下调促炎细胞因子的作用,降低失控性炎性反应,可能有利于减少组织损伤,改善患者的转归^[8]。

促炎介质 IL-6 是脓毒血症时由肝脏合成的急性时相蛋白的重要刺激因子,可在内皮细胞、巨噬细胞的刺激下大量释放,且其代谢时间长,易于检查,故被视为脓毒血症的重要标志物之一。研究指出,脓毒血症患者 IL-6 水平显著升高,且其幅度与病情严重程度和不良预后密切相关^[9]。抗炎介质 IL-10 作为脓毒血症细胞因子瀑布中的抗炎因子,可抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等促炎因子的合成。本研究结果显示,脓毒血症患者 IL-6、IL-10 水平均明显升高,且随着脓毒血症病情的加重,IL-6、IL-10 水平越高($P<0.05$),治疗后呈下降趋势,上述指标在死亡组患者中也明显升高,这可能与脓毒症所致血管内皮损害,导致 IL-6 失控性释放,促炎介质与抗炎介质动态平衡被打破有关^[10]。同时也说明 IL-6、IL-10 可在一定程度上作为脓毒血症严重程度及预后的评估指标。

目前,炎性介质尤其是 IL-10 等抗炎介质对脓毒血症患者免疫功能及预后的影响尚无定论,多数研究认为 IL-10 可通过 T 辅助细胞下调宿主反应,抑制 IL-6 等的过度表达,但过度的抗炎介质也可引起免疫功能抑制,减弱对致病菌的清除能力,甚至导致“免疫麻痹状态”,极大增加了二次感染的风险^[11-12]。本研究中,脓毒血症患者中入院第 3 天 IL-6 明显降低($P<0.05$),但严重脓毒血症组、脓毒性休克组中 IL-10 水平与入院第 1 天无明显变化($P>0.05$),而各组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均有不同程度降低,外周血淋巴细胞亚群与 IL-6、IL-10 均呈线性负相关,提示随着病情的加重,患者机体出现更强的损伤与免疫抑制,并由此导致患者的死亡。此外,本研究发现脓毒血症患者外周血淋巴细胞亚群之间变化不平衡,脓毒性休克患者淋巴细胞凋亡最明显,表明患者存在严重的免疫炎症调节功能紊乱,进而导致免疫麻痹,部分患者可死于低免疫状态。

综上所述,脓毒血症患者促炎/抗炎平衡及免疫功能紊乱,血清 IL-6、IL-10 水平呈高表达状态,且与患者的病情严重程度及免疫功能密切相关。故在脓毒血症的诊治过程中,加强对于炎性介质的动态监测有助于指导临床治疗和评判预后。

参考文献

[1] Vesteinsdottir ES, Karason SE, Sigurdsson H, et al. Severe sepsis

and septic shock; a prospective population-based study in Icelandic intensive care units[J]. Acta Anaesthesiol Stand, 2011, 55(6): 722-731.

[2] 曹书华. 脓毒症与多脏器功能失常综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(7): 781-782.

[3] Foldi V, Lantos J, Bogar L, et al. Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury[J]. J Burn Care Res, 2010, 31(3): 480-491.

[4] 付阳, 陈捷, 蔡蓓, 等. 血清降钙素原和免疫炎症因子 C 反应蛋白、白介素-6、血清淀粉样蛋白 A 在脓毒血症中的诊断价值[J]. 四川大学学报: 医学版, 2012, 43(5): 702-705.

[5] Ward PA. New approaches to the study of sepsis[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(12): 1234-1243.

[6] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1): 2-8.

[7] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process[J]. Chest, 1997, 112(1): 235-243.

[8] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis[J]. Immunobiology, 2012, 217(6): 616-621.

[9] Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, et al. The role of IL-6 for predict in gneonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Pediatr, 2011, 21(4): 411-417.

[10] 程璐, 鲁俊, 王醒, 等. 脓毒症患者血清 IL-6 及 IL-10 浓度变化与预后的相关性研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2014, 33(4): 441-443.

[11] 宋振举, 郇珊珊, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血清促炎和抗炎细胞因子的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(11): 1191-1194.

[12] 刘淑岩, 赵宇辉, 李莉, 等. 重度烧伤患者血清 IL-6 IL-10 变化及其与脓毒症发生及预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1497-1499.

(收稿日期: 2015-08-03)

(上接第 3249 页)

大、人性化的信息系统, 进一步提高送检标本的合格率, 健全分析前质量控制体系。

参考文献

[1] 丛玉隆. 临床实验室管理[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 119-120.

[2] 高原, 葛青玮, 李万华, 等. 1530 份不合格标本原因分析和改进措施[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 642-643.

[3] 王蓓丽, 孙林, 周佳桦, 等. 2007 至 2010 年检验不合格标本分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 305-308.

[4] 杨雪, 王治国. 检验医学分析前的差错类型与防范[J]. 中华医院管理杂志, 2013, 29(1): 31-34.

[5] Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency[J]. Clin Chem, 1997, 43(8 Pt 1): 1348-1351.

[6] 曾蓉, 王薇, 王治国. 临床检验质量控制指标的现状分析[J]. 中国医院, 2011, 15(6): 30-33.

[7] 续薇, 赵旭. 3501 份不合格标本的原因分析及解决对策[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(50): 587-589.

[8] 赖晓霏, 张莉萍. 2008~2010 年某院检验科不合格标本情况分析 & 质量控制[J]. 重庆医学, 2010, 39(24): 3365-3366.

[9] 高志宏, 陶志华, 袁谦, 等. 电子医嘱和条码管理系统在标本分析前质量控制中的作用[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9): 1058-1059.

(收稿日期: 2015-07-18)