

论著·临床研究

血清巨噬细胞迁移抑制因子和白细胞介素 10 水平与重症脓毒症患者生存时间的相关性*

陈琛¹, 苏华², 许玉环², 马琴琴¹

(河北北方学院附属第一医院:1. 重症医学科;2. 检验科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 探讨血清巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)和白细胞介素-10(IL-10)水平对重症脓毒症患者生存时间的影响。方法 收集 2015 年 7 月至 2017 年 7 月于该院住院接受治疗的重症脓毒症患者入组。记录患者的性别、年龄和器官功能障碍信息。根据患者生存时间将其分为 A、B 两组, A 组生存时间小于 72 h, B 组生存时间大于 30 d。采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒测定血清 MIF 和 IL-10 水平。采用 COX 回归分析脓毒症死亡风险的影响因素。结果 A、B 两组间性别、年龄、呼吸功能障碍和肾、肝功能损害情况差异无统计学意义($P>0.05$);而在心血管功能障碍、乳酸代谢障碍和血液功能障碍 3 方面差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组血清 MIF 和 IL-10 水平分别为(7 633±658)和(883±312)pg/mL, B 组血清 MIF 和 IL-10 水平分别为(2 598±764)和(583±276)pg/mL; A 组的血清 MIF 和 IL-10 水平均高于 B 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素和多因素分析均表明心血管、代谢和血液功能障碍以及 MIF 和 IL-10 水平升高均为脓毒症死亡风险因素, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 心血管、代谢和血液功能障碍以及 MIF 和 IL-10 水平升高是重症脓毒症患者快速死亡的风险因素。

关键词:脓毒症; 血清巨噬细胞迁移抑制因子; 白细胞介素-10; 生存时间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.008 **中图法分类号:**R631

文章编号:1673-4130(2019)11-1314-04

文献标识码:A

Correlation between serum macrophage migration inhibitory factor and interleukin-10 levels and survival time of patients with severe sepsis*

CHEN Chen¹, SU Hua², XU Yuhuan², MA Qinqin¹

(1. Department of Critical Care Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) and interleukin-10 (IL-10) levels on the survival time of patients with severe sepsis. **Methods** The patients with severe sepsis hospitalized in the hospital from July 2015 to July 2017 were collected. The patients' gender, age, and organ dysfunction information were recorded. According to the survival time of patients, they were divided into A and B groups. The survival time of group A was less than 72 hours, and the survival time of group B was greater than 30 days. Serum MIF and IL-10 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. Cox regression was used to analyze the risk factors for sepsis mortality. **Results** There were no significant differences in gender, age, respiratory dysfunction and renal and hepatic impairment between the two groups ($P>0.05$), but there were statistical differences in cardiovascular dysfunction, substance metabolism disorder and blood dysfunction between the two groups ($P<0.05$). Serum MIF and IL-10 levels in group A were (7633±658) and (883±312) pg/mL, respectively, and serum MIF and IL-10 levels in group B were (2598±764) and (583±276) pg/mL, and serum MIF and IL-10 levels in group A were significantly higher than those in group B and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Both univariate and multivariate analysis showed that cardiovascular, metabolic, and hematologic dysfunction, as well as elevated MIF and IL-10 levels were risk factors for death of sepsis patients ($P<0.05$). **Conclusion**

* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研课题(20180824)。

作者简介:陈琛,男,主治医师,主要从事重症感染与炎症细胞因子之间关系的研究。

本文引用格式:陈琛,苏华,许玉环,等.血清巨噬细胞迁移抑制因子和白细胞介素 10 水平与重症脓毒症患者生存时间的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11):1314-1316.

Cardiovascular, metabolic, and blood dysfunction, as well as elevated MIF and IL-10 levels, are risk factors for rapid death in patients with severe sepsis.

Key words: sepsis; serum macrophage migration inhibitory factor; interleukin-10; survival time

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征，是住院患者死亡的主要原因之一^[1]。早期全身炎症反应综合征(SIRS)的特征在于促炎介质的表达，其后是发展代偿性抗炎症反应综合征(CARS)^[2-3]。研究表明，促炎介质的表达可能引发一系列早期反应从而导致早期死亡^[4-5]。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是全身性炎症反应的一种重要调节因素，其过表达可能导致严重脓毒症的早期死亡^[6-8]。此外，小鼠模型实验显示白细胞介素-10(IL-10)在感染后 12 h 内达到峰值，表明早期 IL-10 水平升高也可能是造成机体炎症反应不足和控制感染失败的原因^[9]。本研究通过比较不同生存时间的两组严重脓毒症患者的血清 MIF 和 IL-10 水平，探讨血清 MIF 和 IL-10 水平与严重脓毒症患者生存时间的相关性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2015 年 7 月至 2017 年 7 月于本院住院接受治疗的 135 例重症脓症患者入组。入选标准：(1)根据脓毒症国际诊断标准^[10]，被确诊为脓症患者；(2)年龄大于 18 岁，精神状态良好；(3)患者生存时间小于 72 h 或大于 30 d。排除标准：(1)不愿参与本研究的患者；(2)不能进行正常交流的患者。本研究已获得所有研究对象的知情同意，并获得医院伦理委员会批准。根据患者生存时间将其分为 A、B 两组，A 组生存时间小于 72 h，B 组生存时间大于 30 d；其中 A 组 15 例，男 8 例，女 7 例，B 组 120 例，男 65 例，女 55 例。记录患者的性别、年龄和心血管功能障碍(收缩压 < 90 mm Hg，平均动脉压 < 65 mm Hg，或收缩压降低 > 40 mm Hg)、呼吸系统障碍(双侧肺部浸润，动脉氧分压与吸入氧分量之比 < 300 mm Hg)、肾功能损害[血清肌酐水平 > 2 mg/dL 或尿量持续 2 h < 0.5 mL/(kg·h)]、肝功能损害(总血清胆红素水平 > 2 mg/dL)、乳酸代谢障碍(血清乳酸水平 > 2 mmol/L)和血液功能障碍(血小板计数 < 100 × 10⁹/L)等信息。

1.2 方法 收集所有患者清晨空腹血样，将血液收集在无菌试管中，离心并将血清分装到 Eppendorf 管中并在 -70 °C 储存直至分析。血清 MIF 和 IL-10 水平采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(MIF: RayBio-tech, Norcross, GA, USA; IL-10: Biologend, San Diego, CA, USA)测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料以频数表示，利用 χ^2 检验/ t 检验比较不同组间的基本信息差异，采用 COX 回归

分析脓毒症死亡风险的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料对比 本研究两组的一般资料见表 1。两组间性别、年龄、呼吸功能障碍和肾、肝功能损害情况差异无统计学意义($P > 0.05$)；而在心血管功能障碍、乳酸代谢障碍和血液功能障碍 3 方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组一般资料对比

指标	A 组(n=15)	B 组(n=120)	χ^2/t	P
性别(男/女,n)	8/7	65/55	0.004	0.950
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.22 ± 10.30	68.21 ± 10.53	0.116	0.197
心血管功能障碍[n(%)]	13(86.6)	72(60.0)	4.066	0.044
呼吸功能障碍[n(%)]	8(53.3)	49(40.8)	0.854	0.355
肾功能损害[n(%)]	7(46.7)	65(54.2)	0.301	0.583
肝功能损害[n(%)]	3(20.0)	15(12.5)	0.649	0.421
乳酸代谢障碍[n(%)]	12(80.0)	62(51.6)	4.322	0.038
血液功能障碍[n(%)]	8(53.3)	25(20.8)	7.625	0.006

2.2 2 组血清 MIF 和 IL-10 水平比较 A 组血清 MIF 和 IL-10 水平分别为(7 633 ± 658)和(883 ± 312) pg/mL，B 组血清 MIF 和 IL-10 水平分别为(2 598 ± 764)和(583 ± 276) pg/mL；A 组的血清 MIF 和 IL-10 水平均显著高于 B 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组巨噬细胞迁移抑制因子和 IL-10 水平比较(pg/mL)

指标	A 组(n=15)	B 组(n=120)	t	P
MIF(pg/mL)	7 633 ± 658	2 598 ± 764	8.694	0.001
IL-10(pg/mL)	883 ± 312	583 ± 276	5.372	0.001

2.3 单因素分析 单因素分析显示心血管功能、乳酸代谢和血液功能障碍，以及 MIF 和 IL-10 水平升高均为脓毒症死亡风险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脓毒症死亡风险的单因素分析

因素	HR	95%CI	P
性别(男性)	1.122	0.937~1.123	0.766
年龄	0.945	0.672~1.534	0.684
心血管功能障碍	2.555	1.276~4.986	0.015
乳酸代谢障碍	3.022	1.142~6.356	0.006
血液功能障碍	2.672	1.158~4.092	0.004
MIF(升高)	1.532	1.102~2.322	0.003
IL-10(升高)	1.874	1.232~1.965	0.001

2.4 多因素分析 将单因素分析中显著的变量纳入多因素分析,结果显示心血管功能、乳酸代谢和血液功能障碍,以及 MIF 和 IL-10 水平升高均为脓毒症死亡风险因素($P < 0.05$)。

表 4 脓毒症死亡风险的多因素分析

因素	HR	95%CI	P
心血管功能障碍	2.548	1.155~4.567	0.038
乳酸代谢障碍	2.833	1.124~6.283	0.024
血液功能障碍	2.249	1.145~4.355	0.005
MIF(升高)	1.467	1.055~1.934	0.012
IL-10(升高)	1.762	1.032~2.468	0.005

3 讨 论

一般来讲,脓毒症的两阶段模型由最初的促炎阶段和随后的抗炎阶段组成。而本研究表明,在患有严重脓毒症的患者中同时发生促炎细胞因子和抗炎细胞因子如 MIF 和 IL-10 水平升高的现象,这与 TAMAYO 等^[11]和 CHUANG 等^[12]的研究结果类似,表明严重脓毒症的早期阶段同时存在促炎和抗炎反应。早期研究报道 IL-10 与严重脓症患者 48、72 h、15、28 d 病死率有显著相关性^[13]。而在最近发表的使用细胞因子多重分析的研究中,IL-10 并不是 48 h 死亡率的预测因子,但它是 28 d 死亡率的显著预测因子^[14]。然而,本研究表明 IL-10 水平升高与 72 h 死亡风险显著相关,与上述结果不同,推测可能有以下原因:(1)患者的来源不同,同时各项研究的方法以及质控标准不同;(2)采集血样的时间不同,可能导致血清因子测定的水平差异;(3)测量细胞因子水平的方法不同。这些都可能导致不同研究间的差异性。

高 MIF 水平和肾上腺不良反应与严重脓毒症患者的早期死亡有关^[15-16]。本结果表明,MIF 水平升高是严重脓症患者死亡风险的独立风险因素之一。结合以前的研究结果,表明脓毒症两阶段模型中初始均会发生促炎阶段。此外,在脓毒症大鼠模型中腹腔内注射重组 MIF 会诱导弥散性血管内凝血(DIC),而在 DIC 脓症患者中也发现持续的 MIF 水平升高及可溶性纤维蛋白和低蛋白 C 活性增强^[17]。因此,推测 MIF 和蛋白 C 活性水平之间存在显著负相关,而该相关性可能参与脓症患者快速死亡结局,但这仍需要在未来的工作中进一步探索。

IL-10 是由多种类型细胞分泌的有效内源性免疫抑制剂细胞因子,包括 T 辅助(Th)2 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和上皮细胞。它抑制 Th1 促炎性细胞因子,包括干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1b、IL-8、IL-12 和 IL-21。MIF 是全身炎症反应的关键介质,由垂体前叶和免疫细胞分泌,主要是 T 细胞。它刺激促炎细胞因子包括 TNF- α 、

IFN- γ 、IL-1b、IL-6、IL-8 和 IL-22 的表达和分泌。本研究结果证实,由于严重脓毒症而在 72 h 内死亡的患者具有显著的 MIF 和 IL-10 水平升高现象。下一步研究将聚焦于 Th1 细胞分泌的促炎性细胞因子是否在严重脓症患者的高 MIF 和 IL-10 水平的双重作用下产生。此外,笔者也将探讨 Th1/Th2 细胞在严重脓症患者中的差异表达谱。

4 结 论

本研究表明 MIF 和 IL-10 水平升高是重症脓症患者快速死亡的风险因素。而 MIF 和 IL-10 的自发表达是否影响严重脓症患者中 Th1/Th2 相关细胞因子的表达,从而形成不同结局,值得进一步研究。

参考文献

- [1] FERRER R, ARTIGAS A, LEVY M M, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain[J]. JAMA, 2008, 299(19): 2294-2303.
- [2] 叶声, 方丽, 王迪芬, 等. CRRT 对脓毒症急性肾损伤患者肾素活性、血管紧张素 I 及醛固酮水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2016, 41(8): 963-966.
- [3] 王翠娟, 李培杰, 王晓琴, 等. 右美托咪定联合亚低温对脓毒症大鼠炎症反应的影响[J]. 兰州大学学报(医学版), 2016, 42(6): 25-30.
- [4] WEBSTER N R, GALLEY H F. Immunomodulation in the critically ill[J]. Br J Anaesth, 2009, 103(1): 70-81.
- [5] 戴成, 朱肖萌, 于湘友. 亚甲蓝对脓毒症大鼠血压和病死率的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(4): 433-436.
- [6] CHUANG C C, WANG S T, CHEN W C, et al. Increases in serum macrophage migration inhibitory factor in patients with severe sepsis predict early mortality [J]. Shock, 2007, 27(5): 503-506.
- [7] EMONTS M, SWEEP F C, GREBENCHTCHIKOV N, et al. Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(10): 1321-1328.
- [8] 孙萍, 王东强, 周春雷, 等. 脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4): 364-367.
- [9] RUKAVINA T, TICAC B, VASILJEV V. IL-10 in antilipopolsaccharide immunity against systemic Klebsiella infections[J]. Mediators Inflamm, 2006, 32(6): 69431.
- [10] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645-646.
- [11] TAMAYO E, FERNANDEZ A, ALMANSA R, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock[J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(2): 82-87.
- [12] CHUANG T Y, CHANG H T, CHUNG K P, et al. High levels of serum macrophage migration (下转第 1320 页)

TAP、癌组织 miRNA-200b mRNA 表达水平与肝纤维化指标联合检测对原发性肝癌疾病预后评估的灵敏度、准确度和特异度分别为 0.985、0.972 和 0.832。说明血清 TAP、癌组织 miRNA-200b mRNA 表达水平联合肝纤维化指标能够对原发性肝癌进行有效诊断,其原因是血清 TAP、癌组织 miRNA-200b mRNA 表达水平作为在肝癌发生过程中即会明显变化的指标,用其预测肝脏疾病预后具有一定的临床意义,而肝纤维化是肝脏病变逐渐进展接近肝癌的一个病理期,因此两种指标联合能够兼顾特异度和准确性。

4 结 论

血清 TAP、癌组织 miRNA-200b mRNA 表达水平与肝纤维化指标联合检测可用于对原发性肝癌的预后进行评估诊断,其灵敏度、特异度及准确度均较高,具有较好的临床应用前景。

参考文献

[1] 李科,林国桢,李燕,等.广州市 2004—2013 年原发性肝癌流行现况和趋势分析[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(23):1527-1530.

[2] 余子牛,鲁东,周春泽,等.原发性肝癌患者 TACE 治疗后预后和生存分析[J].安徽医科大学学报,2015,50(10):1515-1518.

[3] MASTRON J K, SIVEEN K S, SETHI G, et al. Silymarin and hepatocellular carcinoma: a systematic, comprehensive, and critical review[J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(5):475-486.

[4] LIU Y N, YIN J J, ABOU-KHEIR W, et al. MiR-1 and miR-200 inhibit EMT via Slug-dependent and tumorigenesis via Slug-independent mechanisms [J]. Oncogene, 2013, 32(3):296-306.

[5] ZHU Z, FANG Z, HU X, et al. MicroRNAs and mesenchymal stem cells: hope for pulmonary hypertension[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2015, 30(3):380-385.

[6] 成琳,杨良根,许凌云,等.乳腺癌患者肿瘤异常蛋白表达

的影响因素研究[J].中国现代医学杂志,2018,(26):60-62.

[7] 张志伟,陈孝平.《原发性肝癌诊疗规范》(2017 版)解读[J].临床外科杂志,2018,26(1):5-8.

[8] 汪晋,马金良.肝癌预后相关影响因素[J].中国普通外科杂志,2015,24(2):270-274.

[9] 汪晋,马金良,许戈良,等.原发性肝癌手术预后的相关影响因素[J].世界华人消化杂志,2014,22(35):5526-5532.

[10] 褚志强,吴向未,杨宏强,等.原发性肝癌手术治疗的生存率分析及影响因素研究[J].实用医学杂志,2013,29(5):787-789.

[11] SARVAIYA P J, GUO D, ULASOV I, et al. Chemokines in tumor progression and metastasis [J]. Oncotarget, 2013, 4(12):2171-2185.

[12] 卜敏,恽惠方,陆燕丰.盐酸羟考酮或吗啡 PCIA 联合超声引导下 TAP 阻滞在胃肠肿瘤根治术后镇痛效果评价[J].重庆医学,2018,(10):1401-1403.

[13] 姜峰,杜然. TAP 联合 Ki-67 对判断非小细胞肺癌患者预后的临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2017,(1):104-106.

[14] 李云华,刘春磊,朱江,等.骨肉瘤组织中抑癌基因 TAp73 和自噬基因 Beclin1 的表达及其与肿瘤恶性程度的相关性[J].海南医学院学报,2017,(7):1001-1004,1008.

[15] 黄婷婷,江倩,杜婷,等.肺癌患者肿瘤异常糖链蛋白的表达及其意义[J].实用医学杂志,2017,(24):4149-4152.

[16] 杨西胜,汪建林,李小磊,等. microRNA-200a 在肝癌组织中的表达及临床意义[J].中华肝胆外科杂志,2014,20(6):406-409.

[17] 曹奎杰,刘燕婕.卵巢上皮癌患者 ABO 血型抗原表达异常与血清糖链蛋白水平的关系[J].中华检验医学杂志,2010,33(3):267-268.

[18] 杜伟,单幼兰,廖权利,等. HA、PⅢNP、LN、CIV 在慢性肝病及肝纤维化诊断中的临床意义[J].重庆医科大学学报,2013,38(5):530-533.

(收稿日期:2018-11-16 修回日期:2019-01-24)

(上接第 1316 页)

inhibitory factor and interleukin 10 are associated with a rapidly fatal outcome in patients with severe sepsis[J]. Int J Infect Dis, 2014, 20(1):13-17.

[13] MONNERET G, FINCK M E, VENET F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock; association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration [J]. Immunol Lett, 2004, 95(2):193-198.

[14] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3):486-552.

[15] 程园园,张洁,郭禹标,等.血清降钙素原和巨噬细胞移动抑制因子在脓毒症患者中的表达及意义[J].广东医学,2016,37(19):2920-2923.

[16] 吴述光,侯小丽,马胜喜.重症肺炎并发脓毒症患者血清高迁移率族蛋白 B1 检测的临床意义[J].新乡医学院学报,2018,34(2):143-145.

[17] GANDO S, SAWAMURA A, HAYAKAWA M, et al. High macrophage migration inhibitory factor levels in disseminated intravascular coagulation patients with systemic inflammation [J]. Inflammation, 2007, 30(3/4):118-124.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-02-25)