

• 短篇论著 •

蜂蜇伤与患者血清细胞因子水平变化的关系*

刘利¹, 李甫罡^{2△}, 陈德政¹, 张勇¹

(简阳市人民医院: 1. 肾内科; 2. 中心实验室, 四川简阳 641400)

摘要:目的 探讨蜂蜇伤后患者白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)的变化以及与多器官功能衰竭综合征(MODS)的相关性。方法 选取 61 例蜂蜇伤患者作为蜂蜇伤组,并根据是否发生 MODS 分为 MODS 组和非 MODS 组;另选取 21 例健康人作为对照组。采用流式细胞术检测血清 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 的水平。比较蜂蜇伤患者和对照组、MODS 组和非 MODS 组之间细胞因子水平的差异。结果 蜂蜇伤患者血清 IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 的水平明显高于对照组($P < 0.05$),两组间 IL-4、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);蜂蜇伤后发生 MODS 的患者血清 IL-2、IL-10、IFN- γ 水平明显高于非 MODS 组($P < 0.05$),两组的 IL-4、IL-6、TNF- α 水平比较的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 蜂蜇伤后患者的部分细胞因子水平发生明显改变,细胞因子水平的改变可能参与到蜂蜇伤导致 MODS 发生的机制中。

关键词:蜂蜇伤; 多器官功能衰竭综合征; 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.028

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2020)05-0633-03

文献标识码:B

昆虫叮咬、蜇伤中毒事件在全球范围内已成为不可忽视的公共卫生问题。在临床上,胡蜂蜇伤并不少见,全世界大概有 5% 的人曾被黄蜂或蜜蜂蜇伤过^[1]。我国每年都会有非常多的蜂蜇伤事件发生,丘陵地带尤为突出^[2]。我国大约有 200 多种胡蜂,胡蜂的螫针无倒钩,所以胡蜂与蜜蜂相比,胡蜂可以反复蜇人,而多处蜇伤以及群蜂蜇伤更容易引起机体的严重反应。一般来说,单蜂或少量的蜇伤导致较轻微的局部症状比如疼痛、肿胀或是相对较轻的全身性症状,而群蜂或多处蜇伤可以导致严重的全身性表现或脏器损伤,比如休克、急性肾损伤(AKI)、急性肝衰竭、横纹肌溶解等,甚至发生多器官功能衰竭导致死亡^[3],既往的研究指出群蜂蜇伤的病死率大约在 15%~26%,而受累的器官越多,病死率越高^[4],如果蜇伤 30 处以上,无特殊处理,病死率达 90% 以上,致死的原因多是由于出现多器官功能衰竭综合征(MODS)^[5]。MODS 的发生是蜂蜇伤病情严重的标志^[6],促进各器官功能恢复是治疗的关键^[7]。目前蜂蜇伤中毒发病机制尚未完全清楚,本研究主要分析蜂蜇伤患者血清因子变化水平,初步探讨蜂蜇伤中毒患者可能的机制和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择简阳市人民医院 2016 年 9 月至 2018 年 9 月收治的胡蜂蜇伤患者 61 例,作为蜂蜇

伤组,其中男 33 例、女 28 例,年龄 20~85 岁,平均年龄(55 ± 16)岁;其中发生 MODS 患者 8 例,未发生 MODS 患者 53 例。选择同时期在本院进行体检的健康人群 21 例,作为对照组,其中男 10 例,女 11 例,年龄 25~81 岁,平均年龄(58 ± 14)岁。两组年龄、性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究均取得受试者知情同意,符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:有明确的胡蜂蜇伤病史,蜂蜇伤 6 h 内入院,住院病历资料完整。MODS 定义按照文献标准^[8]。排除标准:排除治疗期间自动出院、病例资料不全的患者;排除既往有严重基础病患者;排除存在急性、慢性免疫炎症性疾病患者。

1.3 血清细胞因子检测方法

1.3.1 标本的收集 入组的健康人群入院体检时、蜂蜇伤患者入院 24 h 内,遵循无菌操作取外周血约 5 mL,于 4℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后编号分装保存于-70℃ 冰箱待检测;

1.3.2 血清细胞因子的检测 血清白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、 γ 干扰素(IFN)- γ 的浓度采用商品化人 Th1/Th2 亚群检测试剂盒(赛基生物,批号:20180301)利用流式微球技术进行检测。重悬、梯度稀释标准微球,混合捕获微球每管加入 25 μ L,待测血清样本或标准品加入量为 25

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ370,17PJ065)。

△ 通信作者, E-mail: lifugang89@126.com。

本文引用格式:刘利,李甫罡,陈德政,等.蜂蜇伤与患者血清细胞因子水平变化的关系[J].国际检验医学杂志,2020,41(5):633-635.

μL, 室温孵育 2.5 h, 清洗一次后每管加入 100 μL PBS 溶液, 立即在流式细胞仪上机检测(美国贝克曼, 型号 FC500), 根据标准曲线计算所测细胞因子浓度。所有操作均按照说明书进行。

1.4 统计学处理 所有的实验数据采用 SPSS21.0 软件分析, 正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 蜂蜇伤组与对照组血清细胞因子水平比较 蜂蜇伤患者血清 IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ 的水平明显高于对照组 (*P* < 0.05), 蜂蜇伤患者 IL-10 相较于对照组的升高水平最为明显; 两组的 IL-4、TNF-α 水平的差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 蜂蜇伤组与对照组血清细胞因子水平比较 (pg/mL)				
项目	蜂蜇伤组 (<i>n</i> = 61)	对照组 (<i>n</i> = 21)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-2	6.70 ± 3.37	4.39 ± 1.00	4.793	<0.01
IL-4	8.91 ± 5.43	7.48 ± 3.20	1.450	0.152
IL-6	39.85 ± 35.99	17.40 ± 14.84	2.769	<0.01
IL-10	52.24 ± 45.31	8.86 ± 5.78	7.306	<0.01
TNF-α	8.46 ± 4.87	9.25 ± 3.80	-0.758	0.452
IFN-γ	23.54 ± 11.11	15.89 ± 4.50	4.425	<0.01

2.2 蜂蜇伤患者中 MODS 组和非 MODS 组血清细胞因子水平比较 蜂蜇伤后发生 MODS 的患者血清 IL-2、IL-10、IFN-γ 的水平明显高于非 MODS 组 (*P* < 0.05), 两组的 IL-4、IL-6、TNF-α 水平的差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 蜂蜇伤患者中 MODS 组和非 MODS 组血清细胞因子水平比较 (pg/mL)				
项目	MODS 组 (<i>n</i> = 8)	非 MODS 组 (<i>n</i> = 53)	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-2	9.24 ± 4.52	6.31 ± 3.03	-2.381	0.021
IL-4	12.35 ± 7.20	8.39 ± 5.00	-1.966	0.054
IL-6	44.46 ± 21.21	39.15 ± 37.82	-0.582	0.569
IL-10	97.67 ± 54.10	45.38 ± 40.12	-2.627	0.030
TNF-α	10.74 ± 6.58	8.12 ± 4.54	-1.087	0.309
IFN-γ	34.39 ± 18.13	21.90 ± 8.81	-3.178	<0.01

3 讨 论

蜂毒成分复杂, 包括蜂毒肽(溶血肽)、磷脂酶 A2、组胺、透明质酸酶、肥大细胞脱颗粒肽等^[9], 每种成分具有不同的生物学作用, 因此所介导的临床表现也不相同, 症状轻微者可表现为局部皮肤瘙痒、红肿、疼痛等过敏反应。严重可导致血管内溶血、横纹肌溶解、心肌损伤、肺水肿、肝小叶中心性坏死、急性肾损伤、弥散性血管内凝血(DIC)、神经系统损伤等多系统

器官功能损害, 甚至发生 MODS 导致死亡^[3]。

研究显示, 蜂蜇伤后患者的 IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ 水平明显较健康人升高, 其中以 IL-10 的变化最为明显, 提示免疫炎症、细胞因子水平变化可能参与蜂蜇伤致病过程中。蜂蜇伤早期患者外周血白细胞总数(WBC)和中性粒细胞升高, 提示免疫炎症在蜂蜇伤即发挥作用。蜂毒中的透明质酸酶是其第二常见的过敏原, 水解的透明质酸片段具有强烈的促炎、促血管生成效应^[10]。肥大细胞脱颗粒肽在低浓度时可以介导肥大细胞脱颗粒并释放大量的组胺、引发炎症^[11]。有报道指出蜂毒可以引起体内一些细胞因子水平改变^[12]。其中 IL-2 主要由 T 细胞分泌, 可以刺激 T 细胞活化, 促进 B 细胞、NK 细胞增殖, 可诱导 T 细胞分泌 IFN-γ、TNF、集落刺激因子(CSF)等细胞因子。IL-6 可促进 T 细胞表面 IL-2r 的表达, 增强 IL-1 和 TNF 对 TH 细胞的致有丝分裂作用; IL-6 控制 B 细胞和体液免疫, 通过定义的 Toll 样受体对 B 细胞的先天活化也控制 B 细胞产生 IL-6, IL-6 与 IL-1b 组合提供了产生 IL-10 分泌调节性 B 细胞的必要承诺信号。IL-10 是一个以免疫抑制为主的多项免疫调节因子, 可由多种细胞合成分泌, IL-10 可以抑制树突状细胞和巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-12 和 TNF 等促炎因子, 还可抑制 Th1 亚群分泌 IFN-γ 和 IL-2, 但同时 IL-10 也具有免疫刺激作用, 可以促进 T 细胞的增殖与分化促进多种细胞因子的释放^[13-14]。IFN-γ 可作为免疫刺激因子引起 IL-2、IL-12、TNF-α 等细胞因子上调, 通过抑制 CD4⁺ Th2 细胞的增殖而抑制其分泌 IL-10、IL-4、IL-5 等激活 B 细胞的细胞因子。蜂毒促进肥大细胞脱颗粒以及白细胞趋化性, 激活炎症细胞, 导致大量炎症介质失控性释放^[15], 同时在黏附分子介导下, 内皮细胞和中性粒细胞激活补体与激肽系统, 引起“瀑布式”全身炎症反应综合征(SIRS)。笔者推测, 可能在蜂毒成分的作用下, IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ 可能作为细胞因子网络中的调节因子通过相互调控、导致多种细胞因子的活化和产生, 参与蜂蜇伤中毒的发病和进展。

研究中发现, 蜂蜇伤 MODS 患者的 IL-2、IL-10、IFN-γ 的水平显著高于非 MODS 患者, 提示这些细胞因子可能参与蜂蜇伤所致的 MODS 的发生发展中。蜂蜇伤容易引起多个脏器的功能损害, 一般以血液系统及肾脏损害出现最早、最严重。尤其是出现 AKI 在引发 MODS 中起非常重要的作用, 有研究表明, 蜂蜇伤后出现 AKI 的患者有 90% 以上合并 MODS^[16]。目前的研究表明细胞因子在 AKI 或者 MODS 的发病机制均起到重要的作用。在 AKI 发生时, 受损的肾小管上皮会释放促炎因子, 同时血管通透性发生改变, 天然免疫的效应细胞迅速趋化到损伤

部位吞噬以及清除抗原,但与此同时炎症效应细胞会进一步活化并且释放大量的炎性介质,炎症反应扩大进一步导致肾损伤加重^[17]。在 MODS 的发病机制中,“细胞因子瀑布效应”学说得到普遍的认同,过度的炎症可以导致 MODS 的发生^[18],近年来有较多动物研究表明拮抗炎症因子能有效的对抗 MODS 的发生或起保护作用,也有部分药物已进入临床试验研究^[19]。而在蜂蜇伤中,临床常使用糖皮质激素对抗炎症、抑制免疫应答,有研究指出糖皮质激素联合血液净化治疗蜂蜇伤导致 MODS 临床疗效更显著,有利于患者的器官功能恢复、改善预后^[20]。相较于健康对照,蜂蜇伤患者 IL-6 水平明显升高,但是相对于非 MODS 患者,MODS 患者中 IL-6 并未明显升高,最近的研究指出,蜂蜇伤后发生 SIRS 的患者 IL-6 明显升高,并观察到与 IL-6-572G 等位基因显著相关^[21],本研究未得到相似的结论,考虑样本较小有待进一步验证。本研究表明蜂蜇伤后发生 MODS 的患者血清部分细胞因子显著升高,提示这些细胞因子可能参与到蜂蜇伤后 MODS 的发生。抑制炎症因子的释放能否改善蜂蜇伤患者 MODS 的发生、预后有待进一步研究。

综上所述,本研究提示蜂蜇伤后患者的部分细胞因子水平发生明显改变,细胞因子水平的改变可能参与到蜂蜇伤导致 MODS 发生的机制中。

参考文献

- [1] 张季林. 蜂毒免疫疗法治疗蜂蜇伤的研究态势[J]. 中医药学刊, 2003, 21(5): 673-674.
- [2] LOH H H, TAN C H. Acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome following multiple wasp stings: a case report[J]. Med J Malaysia, 2012, 67(1): 133-135.
- [3] GBD S, VASCONCELOS A G, AMT R, et al. Acute kidney injury complicating bee stings: a review[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2017, 59: e25.
- [4] 丁荣椿, 易城辉, 黄建灵. 黄蜂蜇伤致过敏性休克 11 例临床救治分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(7): 163-164.
- [5] 何阳杰. 血液透析与血液透析灌流防治蜂蜇中毒致多器官功能衰竭的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 54-55.
- [6] 中国毒理学会中毒与救治专业委员会, 中华医学会湖北省急诊医学分会, 湖北省中毒与职业病联盟. 胡蜂蜇伤规范化诊治中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(9): 819-823.
- [7] 梁运钦. 序贯性血液净化治疗蜂中毒并多器官功能障碍综合征疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, (51): 64-66.
- [8] 赵鹏飞, 付小萌, 王超, 等. 多器官功能障碍综合征诊断标准及评分系统现状[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(8): 630-636.
- [9] FITZGERALD K T, FLOOD A A. Hymenoptera stings[J]. Clin Tech Small Anim Pract, 2006, 21(4): 194-204.
- [10] MORENO M, GIRALT E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan[J]. Toxins (Basel), 2015, 7(4): 1126-1150.
- [11] SHARMA J N. Basic and clinical aspects of bradykinin receptor antagonists[J]. Prog Drug Res, 2014, 69(1): 1-14.
- [12] 夏成云, 张国元, 谢建平, 刘新军. 蜂螫伤中毒患者血清细胞因子的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(7): 592-595.
- [13] MACNEIL I A, SUDA T, MOORE K W, et al. IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells[J]. J Immunol, 1990, 145(12): 4167-4173.
- [14] 王佳丽, 刘丽华. IL-10 对肿瘤免疫双向调节的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 130-134.
- [15] RUEFF F, PRZYBILLA B. Sting challenge: indications and execution[J]. Hautarzt, 2014, 65(9): 796-801.
- [16] 谷晓玲, 甘林望, 吴蔚桦, 等. 蜂蜇伤致急性肾损伤的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, (5): 386-388.
- [17] ZHENG L, GAO W, HU C, et al. Immune cells in ischemic acute kidney injury[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(8): 770-776.
- [18] SAUAIA A, MOORE F A, MOORE E E. Postinjury inflammation and organ dysfunction[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(1): 167-191.
- [19] SUN X, JONES Z B, CHEN X M, et al. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 260.
- [20] 卢晓娥, 焦红霞, 孙媛等. 糖皮质激素与血液灌流治疗重度蜂蜇伤致多器官综合征临床疗效观察[J]. 西部医学, 2017, 29(10): 1433-1436.
- [21] SUN Y, YANG J, SUN Y, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and the risk of systemic inflammatory response syndrome caused by wasp sting injury[J]. DNA Cell Biol, 2018, 37(12): 967-972.

(收稿日期: 2019-06-05 修回日期: 2019-10-25)