

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.012

文章编号: 1005-8982(2016)03-0059-04

临床论著

白细胞介素 -33 在不同严重程度脓毒症中的变化

陈睦虎¹, 甘辞海², 胡迎春¹, 周凯¹

(四川医科大学附属第一医院 1. 急诊医学部, 2. 中心 ICU, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 分析血浆白细胞介素 -33(IL-33)在不同严重程度脓毒症中的变化。 **方法** 选取 2012 年 1 月 - 2015 年 4 月该院重症加强治疗病房(ICU)收治的 120 例脓毒症患者为研究对象。根据器官功能、感染严重程度将患者分为一般脓毒症组(36 例)、严重脓毒症组(36 例)和感染性休克组(48 例),并选取同期在该院行健康检查的 120 例志愿者作为对照组。比较患者 ICU 各时间的 APACHE II 评分、降钙素原(PCT)、白细胞介素 -33(IL-33)、白细胞介素 -6(IL-6)、白细胞介素 -1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)和可溶性人基质裂解素 2(sST2)的变化;比较患者 ICU 住院时间和机械通气时间;比较不同预后脓毒症患者 ICU 各时间的 IL-33 水平变化。 **结果** 脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平高于对照组,且脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平随患者病情加重而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 ICU 住院和机械通气时间随患者病情加重而延长,且感染性休克的死亡率显著高于其余两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT、IL-33、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、sST2 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT、IL-33、IL-6 水平随 ICU 住院时间延长而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 IL-1 β 、TNF- α 、sST2 水平随 ICU 住院时间延长,变化不明显($P > 0.05$)。入 ICU 30 d 后有 9 例患者死亡为死亡组,111 例患者存活为存活组。死亡组患者的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。存活组患者的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而下降,死亡组患者入 ICU 3 h 内 IL-33 水平较存活组低,入 ICU 24 h 和 5 d 时 IL-33 水平高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** 脓毒症患者入 ICU 时血浆 IL-33 水平升高,而后随 ICU 住院时间延长而降低,且随患者病情加重而升高,因此血浆 IL-33 水平能提示患者的预后。

关键词: 白细胞介素 -33;重症加强治疗病房;脓毒症

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Changes of interleukin 33 level in sepsis of different severity

Mu-hu Chen¹, Ci-hai Gan², Ying-chun Hu¹, Kai Zhou¹

(1. Emergency Department, 2. Central ICU, the First Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the plasma interleukin 33 (IL-33) changes in sepsis of different severity. **Methods** A total of 120 sepsis patients who were admitted to the Intensive Care Unit (ICU) in our hospital from January 2012 to April 2015 were selected. According to organ function of the patients and the severity of infection they were divided into general sepsis group (36 cases), severe sepsis group (36 cases) and septic shock group (48 cases). And 120 volunteers for health check during the same period were selected as control group. APACHE II score, procalcitonin (PCT), IL-33, IL-6, IL-1 β , changes in tumor necrosis factor - α (TNF- α) and sST2 of the patients were compared at different time in the ICU. The duration of ICU stay and mechanical ventilation in the ICU were compared between the sepsis groups. The changes of IL-33 levels were compared between the sepsis patients with different prognosis at different time. **Results** APACHE II score, PCT and IL-33 levels in the sepsis groups were higher than those in the control group; and APACHE II score, PCT and IL-33 levels in the sepsis patients increased with the increase in the severity of the dis-

收稿日期: 2015-11-04

ease, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The duration of ICU stay and mechanical ventilation in the sepsis patients prolonged as the disease worsened, and mortality of the septic shock group was significantly higher than that of other two groups ($P < 0.05$). APACHE II score, PCT, IL-33, IL-6, IL-1 β , TNF- α and sST2 levels in the sepsis groups were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). APACHE II score, PCT, IL-33 and IL-6 levels in the sepsis patients decreased as the duration of ICU prolonged, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). IL-1 β , TNF- α and sST2 levels in the sepsis patients did not have significant changes as the duration of ICU stay prolonged ($P > 0.05$). Nine patients who died 30 d after hospitalization in the ICU were enrolled into the death group, and the remaining 111 survival patients into the survival group. IL-33 level of the death group rose as the ICU time prolonged, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). IL-33 level in the survival group decreased as the duration of ICU stay prolonged. IL-33 level in the death group was lower than that in the survival group within 3 h in the ICU, but significantly higher than that in the survival group at 24 h and on the 5th day in the ICU ($P < 0.05$). **Conclusions** In patients with sepsis, plasma IL-33 level increases at the time of entering into ICU, but reduces as the duration of ICU stay prolongs, and elevates as the patients' situation worsens. Therefore, plasma IL-33 level can be a prognostic predictor for sepsis patients.

Keywords: interleukin 33; duration of ICU stay; sepsis

脓毒症是一种因感染而造成的全身炎症反应综合征,发病率和死亡率较高,要消耗大量的医疗资源,严重脓毒症发病的本质是机体释放炎症介质过多而造成的免疫反应失控,进而导致患者免疫功能紊乱,体内炎症因子的平衡状态遭到破坏^[1]。白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)能够参与T淋巴细胞亚群介导的自身特异性变态反应、免疫调节、心血管稳态等过程。有研究指出,IL-33能促进中性粒细胞趋向感染部位,缓解脓毒症反应,改善预后^[2]。本文重点对血浆IL-33在不同严重程度脓毒症中的变化进行探究,以期能改善预后,现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年1月-2015年4月本院重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)收治的120例脓毒症患者为研究对象,并选取同期在本院行健康检查的120例志愿者作为对照组。所有患者自愿参加本研究并签署知情同意书。脓毒症患者120例,男性78例,女性42例;年龄30~87岁,平均(64.6 \pm 11.4)岁。一般脓毒症组患者36例,男性22例,女性14例;年龄31~86岁,平均(61.4 \pm 15.3)岁。严重脓毒症组患者36例,男性19例,女性17例;年龄31~87岁,平均(63.6 \pm 14.6)岁。感染性休克组患者48例,男性37例,女性11例;年龄30~85岁,平均(62.7 \pm 13.9)岁。对照组120例,男性80例,女性40例;年龄31~88岁,平均(65.3 \pm 10.4)岁。4组的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可

比性。

脓毒症患者分组标准:①一般脓毒症组:符合全身炎症反应综合征的标准,并且经实验室病原学证明存在高度可疑的感染部位,未表现出组织低灌注或者器官功能不全。②严重脓毒症组:符合脓毒症的诊断标准^[3],且存在组织低灌注、器官功能不全和低血压症状。③感染性休克组:符合脓毒症的诊断标准且存在休克症状。

1.2 方法

患者入ICU 3 h内采集静脉血5 ml,离心取上层血清置于-80℃冰箱冷冻保存待测。取患者的血液和引流液样本,行血常规、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血生化检测,并进行细菌培养。用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和可溶性人基质裂解素2(soluble human stromelysin-2, sST2)水平。

1.3 观察指标

观察并记录患者入ICU 3 h内、24 h及5 d时的一般生命体征、APACHE II评分、临床病情变化。并记录治疗过程中患者的ICU住院时间、微生物培养结果、机械通气时间和临床转归。记录对照组健康状态下的APACHE II评分、PCT、血浆IL-33、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、sST2水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,正态分布

的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[M(QL,QU)]表示,多组间比较用单因素方差分析,计数资料以率表示,用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平比较

脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平高于对照组,且脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平随患者病情加重而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 患者预后指标比较

脓毒症患者的 ICU 住院和机械通气时间随患

表 1 4 组 APACHE II 评分、PCT 和 IL-33 水平比较

组别	例数	APACHE II 评分 / [M(Q _L , Q _U), 分]	PCT/[M(Q _L , Q _U), μg/L]	IL-33/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
一般脓毒症组	36	9.0(8.0,17.0)	32.21(16.34,54.32)	12.10 ± 1.09
严重脓毒症组	36	16.0(10.0,22.0)	50.28(19.69,78.78)	13.75 ± 13.52
感染性休克组	48	24.0(21.0,33.0)	73.84(24.18,200.00)	16.24 ± 12.53
对照组	120	5.0(4.0,7.0)	0.10(0,0.10)	8.12 ± 0.83
Z/F 值		9.947	7.009	3.122
P 值		0.008	0.022	0.022

表 3 脓毒症患者 ICU 各时间的 APACHE II 评分、PCT、IL-33 和其他炎症因子的变化比较

时间	例数	IL-33/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 / [M(Q _L , Q _U), 分]	PCT/[M(Q _L , Q _U), μg/L]	IL-6/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-1β/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	TNF-α/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	sST2/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
入 ICU 3 h 内	120	15.43 ± 7.22	18.0(11.0,25.0)	52.23(19.69,73.37)	86.27 ± 35.46	8.47 ± 5.59	193.21 ± 84.17	3 215.01 ± 1 184.51
入 ICU 24 h	120	11.82 ± 6.16	17.0(9.0,23.0)	45.12(12.35,71.47)	66.25 ± 27.78	7.73 ± 4.31	239.34 ± 98.55	3 246.00 ± 856.95
入 ICU 5 d	120	5.55 ± 2.25	11.0(8.0,17.5)	5.45(1.01,18.29)	34.14 ± 11.62	7.15 ± 4.24	216.51 ± 88.54	2 799.00 ± 927.35
对照组	120	8.12 ± 0.83	5.0(4.0,7.0)	0.10(0,0.10)	9.31 ± 0.95	5.17 ± 1.13	38.29 ± 21.49	1 648.29 ± 739.28
Z/F 值		4.823	9.738	9.763	4.782	2.321	2.222	1.211
P 值		0.004	0.008	0.007	0.012	0.431	0.378	0.423

2.4 不同预后脓症患者 ICU 各时间的 IL-33 水平变化比较

死亡组患者的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。存活组患者

者病情加重而延长,且感染性休克组的死亡率高于其余两组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 脓症患者 ICU 各时间的 APACHE II 评分、PCT、IL-33 和其他炎症因子的变化比较

脓毒症患者的 APACHE II 评分、IL-33、PCT、IL-6、IL-1β、TNF-α、sST2 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT、IL-33、IL-6 水平随 ICU 住院时间延长而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 IL-1β、TNF-α、sST2 随 ICU 住院时间延长,变化不明显($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 患者预后指标比较

组别	例数	ICU 住院时间 / [M(Q _L , Q _U), d]	机械通气时间 / [M(Q _L , Q _U), h]	转归 / 例	
				死亡	转科
一般脓毒症组	36	4.0(2.0,9.0)	1.0(1.0,3.0)	0	36
严重脓毒症组	36	6.0(3.0,22.5)	5.0(2.0,18.0)	0	36
感染性休克组	48	10.0(2.0,24.0)	9.0(2.0,24.0)	9	39
对照组	120	-	-	-	-
Z/χ ² 值		9.740	6.495	8.384	
P 值		0.008	0.028	0.032	

的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而下降,死亡组患者入 ICU 3 h 内 IL-33 水平较存活组低,入 ICU 24 h 和 5 d 时 IL-33 水平高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后脓症患者 ICU 各时间的 IL-33 水平变化比较

组别	例数	IL-33/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)			F 值	P
		3 h 内	24 h 内	5 d		
存活组	111	16.04 ± 8.62	6.76 ± 3.02	4.08 ± 1.33	7.798	<0.01
死亡组	9	15.26 ± 10.59	17.73 ± 10.20	20.21 ± 12.92	37.283	>0.05
<i>t</i> 值		2.163	2.589	3.479		
P 值		0.032	0.011	0.000		

3 讨论

近年来,随着人口的老齡化,脓毒症的发病率也逐年升高,根据脓毒症患者的病情可以将患者分为一般脓毒症、严重脓毒症和感染性休克脓毒症。IL-33 是一种新发现的细胞因子,其与 IL-1 受体 ST2 结合发挥作用,因此 IL-33 属于 IL-1 超家族成员,具有与 IL-1 相似或者交叉的信号传导通路,有致热、致炎、免疫调节的作用^[4]。IL-33 能够作用于 Th2 细胞,促进机体分泌 Th2 型细胞因子,激活 B₁ 细胞,促进细胞增殖分化,促进机体分泌 IL-5、IL-13 和 IgM 型抗体,同时 IL-33 能够促进嗜碱性粒细胞和肥大细胞活化,诱导其脱颗粒、成熟,进而提高细胞的生存期^[5]。有研究指出,其能够通过下调炎症反应,从而降低脓毒症患者的死亡率^[6]。本文重点对不同严重程度脓毒症中的血浆白细胞介素 -33 的变化进行研究,以期能改善预后。

本研究结果显示,脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT、IL-33、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、sST2 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 APACHE II 评分、PCT、IL-33、IL-6 水平随 ICU 住院时间延长而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者的 IL-1 β 、TNF- α 、sST2 水平随 ICU 住院时间延长,变化不明显($P > 0.05$)。有研究指出,PCT 是特异性较高的早期脓毒症诊断指标,能够较准确地反映促炎症因子的升高^[7]。IL-33 受体 sST2 对严重感染疾病的预后有良好的预后预测能力,并且其水平的高低与疾病的严重程度有较好的相关性。这是由于 sST2 不是急性期蛋白,其对脓症患者病情的预示能力不高。而 IL-33 的变化与患者的病情变化、ICU 住院时间呈正相关,其变化幅度对脓毒症患者的预后有良好的预测能力^[8]。本研究结果显示,患者入 ICU 30 d 后有 9 例患者死亡为死亡组,111 例患者存活为存活组。死亡组患者的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。存活组患者的 IL-33 水平随 ICU 住院时间延长而下降。死亡组患者入 ICU 3 h 内 IL-33 水平较存活组低,入 ICU 24 h 和 5 d 时 IL-33 水平显著高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 IL-33 水平能够提示感染的严重程度,当脓毒症

患者出现休克或者器官功能不全时,其体内 IL-33 水平会显著升高。因此 IL-33 水平能够在感染性疾病的初期发挥预测作用,并在脓毒症疾病过程中发挥免疫调节作用,改善预后。同时有研究指出,通过免疫调理后,脓毒症患者的 TNF- α 水平显著降低,抗炎因子 IL-10 水平显著升高,体液免疫中 IgG 水平轻微提高,细胞免疫中 CD4⁺ T 淋巴细胞数增加,从而提高脓毒症患者的住院生存率^[9],这也说明免疫调理能够干预 IL-33 作用于免疫通路过程,改善预后^[10]。

综上所述,脓症患者入 ICU 时血浆 IL-33 水平显著升高,而后随 ICU 住院时间延长而降低,且随患者病情加重而升高,因此血浆 IL-33 水平能提示患者的预后。

参 考 文 献:

- [1] 秦龙,张颖萍,刘秋曼,等.脓毒症并发胃肠道功能不全综合征死亡危险因素分析[J].中国现代医学杂志,2013,23(12):91-94.
- [2] Kashiwakura J, Yanagisawa M, Lee H, et al. Interleukin-33 synergistically enhances immune complex-induced tumor necrosis factor alpha and interleukin-8 production in cultured human synovium-derived mast cells[J]. Int Arch Immunol, 2013, 161(S2): 32-36.
- [3] Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, et al. Neutrophil CD64 with hematologic criteria for diagnosis of neonatal sepsis [J]. Am J Perinatol, 2014, 31(1): 21-30.
- [4] 刘力,吴刚明,莫丽群,等.脓毒症不同阶段对顺阿曲库铵药效学的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(26):46-51.
- [5] 崔碧娟,王青青.白细胞介素 33 的免疫学功能及其与疾病关系[J].浙江大学学报(医学版),2014,43(3):366-371.
- [6] 刘珍,孙希,吴忠道,等.IL-33 作用的靶细胞及其在寄生虫感染免疫中的作用[J].国际医学寄生虫病杂志,2013,40(4):206-211.
- [7] 常均,贾佳,臧彬,等.血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素 -6 和肿瘤坏死因子 - α 清除效果的分析[J].中华危重病急救医学,2014,26(9):676-678.
- [8] 陈凯.严重烧伤脓症患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、PLA2 的变化及器官功能损害状况分析[J].重庆医学,2014,43(8):937-940.
- [9] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等.脓症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):179-183.
- [10] 常均,贾佳,臧彬,等.白细胞介素 -33 在脓毒症中的变化及其与疾病严重程度的相关性分析[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):138-142.

(申海菊 编辑)