

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.010
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.010>

脓毒症患者血清 IL-3 的表达情况及其临床意义

王睿之¹, 禹茜¹, 蔡强², 宋琦³, 胡军涛¹

(1. 广西医科大学第一附属医院重症医学科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 南宁 530021;
3. 益都中心医院临床营养科, 山东 潍坊 262500)

[摘要] 目的: 检测不同程度脓毒症患者血清白介素-3(interleukin-3, IL-3)的表达情况, 并探究其与疾病的相关性。方法: 纳入2017年12月至2018年12月符合条件的脓毒症病例组100例, 分为非休克组($n=69$)和休克组($n=31$), 存活组($n=79$)和死亡组($n=21$)。并纳入同时期健康体检人群50例作为对照组。收集患者的血尿样本检测包括IL-3等相关生化指标, 同时记录患者急性病生理学和长期健康评价II(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分以及序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA), 作为评估疾病严重程度的指标。结果: 脓毒症病例组血清IL-3水平显著高于健康对照组($P<0.01$), 休克组血清IL-3水平高于非休克组($P<0.01$), 死亡组血清IL-3水平高于存活组($P<0.01$); 脓毒症患者血清IL-3水平与APACHE II评分($r=0.67$, $P=0.02$)及SOFA($r=0.59$, $P=0.03$)呈正相关联系; 脓毒症患者血清IL-3水平是患者发生死亡事件的独立危险因素($P=0.03$); IL-3水平判断脓毒症死亡预后的ROC曲线下面积为0.88, 灵敏度为0.86, 特异度为0.72($P=0.03$)。结论: 脓毒症患者血清IL-3水平升高, 且与疾病严重程度具有相关性, 可用于评估脓毒症患者预后。

[关键词] 脓毒症; 休克; 死亡; 白介素-3; 疾病严重程度

Expression of interleukin-3 in patients with sepsis and its clinical significance

WANG Ruizhi¹, YU Qian¹, CAI Qiang², SONG Qi³, HU Juntao¹

(1. Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanjing 530021; 2. Department of Anesthesiology, Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanjing 530021; 3. Department of Clinical Nutrition, Yidu Central Hospital, Weifang Shandong 262500, China)

Abstract **Objective:** To detect the serum levels of interleukin-3 (IL-3) in patients with sepsis and its clinical significance. **Methods:** One hundred cases of sepsis in our hospital from December 2017 to December 2018 were divided into a non-shock group ($n=69$), a shock group ($n=31$), a survival group ($n=79$), and death group ($n=21$). Fifty healthy people in the same period were enrolled as the control group. Blood and urine samples were collected for the measurement of IL-3 and other related biochemical indicators. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) were recorded as indicators to assess the severity

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-23

通信作者 (Corresponding author): 胡军涛, Email: hujuntao80@126.com

of the disease. **Results:** Serum levels of IL-3 in sepsis group were significantly higher than those in healthy control group ($P<0.01$), while serum levels of IL-3 in shock group were higher than those in non-shock group ($P<0.01$), and serum levels of IL-3 in death group were higher than those in survival group ($P<0.01$). Serum levels of IL-3 was positively correlated with APACHE II score ($r=0.67, P=0.02$) and SOFA score ($r=0.59, P=0.03$). Serum levels of IL-3 was an independent risk factor for death events in sepsis patients ($P=0.03$); the ROC curve area under which IL-3 level judged the prognosis of sepsis death was 0.88, sensitivity was 0.86, specificity was 0.72 ($P=0.03$).

Conclusion: Serum levels of IL-3 in sepsis patients are elevated and correlated with the severity of the disease. It can be used to evaluate the prognosis of sepsis.

Keywords sepsis; shock; death; interleukin-3; severity of the disease

脓毒症是临床常见的由感染引起的全身炎症反应综合征，表现为全身炎症反应，常伴随各器官功能衰竭、休克^[1-4]。流行病学研究^[5-6]发现：每年全球有超过1 800万严重脓毒症病例，在重症监护患者中其发病率约为30%，而且发病率逐年升高。脓毒症发病凶险迅速，病死率高。研究^[7-8]发现全球每年约1.4万人死于相关并发症，在部分重症患者中其病死率高达50%。脓毒症给家庭和社会带来了沉重的经济负担。

目前关于脓毒症的病理生理机制尚不清楚。促炎症因子及相关炎症反应在脓毒症的发生发展中起关键作用^[9-10]。最新有研究^[11]发现急性骨髓炎小鼠模型中，IL-3参与了脓毒症的发生发展。该研究发现IL-3能促进骨髓细胞的增殖和侵袭，引起促炎症细胞的过度激活释放，导致全身炎症反应、多器官功能衰竭、死亡。然而关于IL-3表达变化与脓毒症的联系目前仍不十分清楚。因此本临床研究旨在探究不同程度脓毒症患者IL-3的表达情况，并分析其与疾病的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取广西医科大学第一附属医院2017年12月至2018年12月共100例脓毒症患者，设置为病例组。根据患者起病内是否发生休克将病例组分为休克组($n=31$)和非休克组($n=69$)。随访患者30 d记录病死率，根据是否发生死亡事件将病例组分为存活组($n=79$)和死亡组($n=21$)。另设同期健康体检者作为对照组($n=50$ 例)。

排除标准：年龄 <18 岁或 >80 岁；肿瘤；妊娠；原发性免疫缺陷；住院前4周内接受过糖皮质激素治疗；住院前8周内接受过化疗；实验中途自愿要求放弃或中断研究；精神疾病等。

本研究获得广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准，所有对象签署实验知情同意书。

1.2 脓毒症患者病情严重程度和临床预后评估

确诊脓毒症24 h内收集患者的最差生理指标，血尿生化和患者日器官系统最差指标等，由同一位经验丰富的医师按照急性病生理学和长期健康评价II评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II)^[12]以及序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)^[13]对患者进行评分。同时对患者进行30 d随访，记录患者随访期间的生存情况。

1.3 ELISA 检测血清 IL-3 水平

确诊脓毒症当天抽取患者静脉抗凝血10 mL，3 000 r/min离心20 min，提取上清后放入 -80°C 冰箱保存。同时抽取健康人群血液作为对照组。遵循ELISA检测试剂盒(批号：17835-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司)按说明书测定血清IL-3水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析，两独立组比较使用t检验，多组计量资料比较使用单因素方差分析，计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计数资料用卡方检验。血清IL-3水平与相关实验室和临床检测指标的相关性检测使用Pearson相关性研究。采用logistic回归分析评估脓毒症患者死亡的独立危险因素。受试者工作特征(receiver operating character, ROC)曲线评估血清IL-3水平预测脓毒症患者发生死亡事件的能力。 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者血清 IL-3 水平变化

病例组与对照组间年龄和性别差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ，表1)。与对照组比较，病例组血清IL-3水平显著升高，差异有统计学意义($P<0.01$)。病例组APACHE II评分和SOFA见表1。

2.2 脓毒症患者非休克组和休克组血清 IL-3 水平变化

对照组、非休克组和休克组年龄、性别差异无统计学意义(均 $P>0.05$, 表2); 休克组血清IL-3水平最高, 其次为非休克组, 对照组最低, 差异有统计学意义($P<0.01$); 此外休克组APACHE II评分和SOFA均显著高于非休克组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 脓毒症存活组与死亡组血清 IL-3 水平变化

对照组、存活组和死亡组年龄、性别差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 死亡组血清IL-3水平最高, 其次为存活组, 对照组最低($P<0.01$); 此外死亡组APACHE II评分和SOFA均显著高于存活组, 差异有统计学意义($P<0.01$, 表3)。

2.4 脓毒症患者血清 IL-3 与疾病严重程度的相关性

以APACHE II评分和SOFA作为判断疾病严重程度的指标, 以C反应蛋白和降钙素原作为炎症因子指标, 相关性分析结果显示: 脓毒症患者血清IL-3水平分别与APACHE II评分($r=0.67$, $P=0.02$)以及SOFA($r=0.59$, $P=0.03$)呈正相关; 此外, 脓毒症患者血清IL-3水平与C反应蛋白($r=0.48$, $P=0.03$)和降钙素原($r=0.39$, $P=0.04$)水平呈正相关(表4)。

2.5 脓毒症患者血清 IL-3 是脓毒症患者死亡的独立危险因素

对脓毒症生存组和死亡组的C反应蛋白, 降钙素原, IL-3, APACHE II评分和SOFA进行logistic回归分析, 结果显示: 降钙素原, IL-3水平及SOFA是脓毒症患者死亡预后的独立危险因素($P<0.05$, 表5)。

表1 病例组与对照组基本资料和血清IL-3水平变化

Table 1 Basic information and serum levels of IL-3 in the case group and the control group

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	IL-3/(pg·mL ⁻¹)	APACHE II评分	SOFA评分
对照组	50	59.8 ± 10.7	28/22	12.23 ± 3.65	—	—
病例组	100	63.1 ± 8.94	54/46	68.92 ± 12.43	19.24 ± 4.83	7.89 ± 2.57
P		0.90	0.86	<0.01	—	—

表2 脓毒症患者非休克组, 休克组与对照组基本资料和血清IL-3水平变化

Table 2 Basic information and serum levels of IL-3 in the non-shock group, the shock group and the control group

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	IL-3/(pg·mL ⁻¹)	APACHE II评分	SOFA评分
对照组	50	59.8 ± 10.7	28/22	12.23 ± 3.65	—	—
非休克组	69	62.41 ± 12.28	36/33	37.64 ± 7.56*	14.78 ± 3.89	6.78 ± 2.09
休克组	31	63.84 ± 11.43	18/13	97.34 ± 10.57**	26.36 ± 3.24	11.56 ± 2.13
P		0.89	0.84	<0.01	<0.01	<0.01

与对照组比较, * $P<0.05$; 与存活组比较, ** $P<0.05$.

Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the non-shock group, ** $P<0.05$.

表3 脓毒症患者存活组, 死亡组与对照组基本资料和血清IL-3水平变化

Table 3 Basic information and serum levels of IL-3 in death group, survival group and control group

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	IL-3/(pg·mL ⁻¹)	APACHE II评分	SOFA评分
对照组	50	59.8 ± 10.7	28/22	12.23 ± 3.65	—	—
存活组	79	61.43 ± 13.25	43/36	41.56 ± 7.39*	13.54 ± 4.78	5.77 ± 1.56
死亡组	21	64.15 ± 12.49	11/10	101.25 ± 10.34**	31.23 ± 4.64	13.56 ± 2.45
P		0.91	0.96	<0.01	<0.01	<0.01

与对照组比较, * $P<0.05$; 与存活组比较, ** $P<0.05$.

Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the non-shock group, ** $P<0.05$.

表4 脓毒症患者血清IL-3与相关实验室及临床指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum IL-3 and related laboratory and clinical indicators in sepsis

项目	r	P
血肌酐	-0.34	0.56
胆红素	0.51	0.23
血小板计数	0.27	0.46
C反应蛋白	0.48	0.03
降钙素原	0.39	0.04
APACHE II评分	0.67	0.02
SOFA	0.59	0.03

表5 脓毒症患者死亡危险因素的logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of death risk factors in sepsis

变量	B	OR	95% CI	P
C反应蛋白	0.07	1.11	0.98~1.12	0.06
降钙素原	0.71	2.09	1.62~2.61	0.02
IL-3	0.26	1.13	0.78~1.76	0.03
APACHE II	0.31	1.45	0.91~1.89	0.09
SOFA	0.67	2.13	1.45~3.24	0.01

2.6 脓毒症患者 IL-3 可判断死亡事件风险

IL-3对死亡事件的ROC曲线下面积为0.88，敏感度为0.86，特异度为0.72($P=0.03$, 图1)。

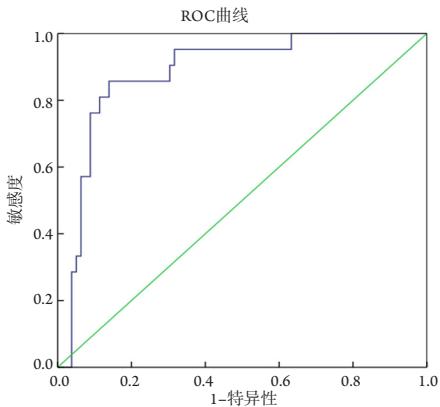


图 1 IL-3 评估脓毒症死亡预后的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of IL-3 to evaluate the prognosis of death in sepsis

3 讨论

本研究首次证实脓毒症患者血清IL-3水平较健康人群显著升高，且IL-3水平与疾病严重程度具有

相关性，是患者死亡事件的独立危险因素，可用于评估患者发生死亡事件风险。本研究结果对临床早期诊断和治疗，以及研发相关靶向用药具有一定指导价值。

IL-3又被称为多重集落刺激因子，主要由T细胞活化产生。既往对IL-3的认识主要局限在造血、抗肿瘤及免疫调节等作用^[14]。随着研究深入，相关学者逐渐发现IL-3炎症反应相关疾病中也发挥了重要作用^[11,15]。Weber等^[11]对IL-3^{-/-}基因敲除小鼠和野生WT小鼠分别进行了盲肠结扎穿孔手术，制造脓毒症小鼠模型，发现IL-3^{-/-}小鼠病死率，炎症反应强度均较WT小鼠显著下降；此外，体外研究发现IL-3能促进造血和炎症因子释放，扩大炎症反应。同时作者纳入60例脓毒症患者进行临床研究发现，确诊脓毒症24 h内血清IL-3水平与患者病死率具有相关性(血清IL-3水平>87.4 pg/mL提示预后不良)。本研究发现：脓毒症患者血清IL-3水平较健康人群显著升高；亚组分析发现，休克组患者血清IL-3水平高于非休克组，死亡组高于脓毒症组。同时我们对IL-3水平与相关临床和检验指标进行相关性分析发现，IL-3与疾病严重程度(APACHE II和SOFA评分)具有相关性，与炎症因子(C反应蛋白和降钙素原)具有相关性。此外，本研究首次对脓毒症死亡相关危险因素进行logistics回归分析，结果提示降钙素原，IL-3水平及SOFA评分是脓毒症患者死亡预后的独立危险因素。紧接着，我们评估了IL-3对脓毒症死亡事件的预测价值。根据ROC曲线分析结果提示，IL-3对死亡事件的ROC曲线下面积为0.88。因此脓毒症患者血清IL-3水平可用于评估患者发生死亡事件风险。以上结果证实：脓毒症患者血清IL-3的表达变化对患者的生存预后具有十分重要的意义，需要研究人员进一步探讨。

关于IL-3对脓毒症患者发病及预后影响的机制，目前仍不十分清楚，可能与以下有关：1)IL-3可作为炎症反应的始动环节，促进相关炎症因子释放(如IL-1 β , IL-6, TNF- α 等)，扩大患者炎症反应，导致脓毒症的发生发展^[11,16-19]。2)本研究证实IL-3与C反应蛋白，降钙素原具有相关性，而C反应蛋白和降钙素原都是目前已知的脓毒症患者不良预后的相关危险因素^[20-21]，因此可推测IL-3可通过影响C反应蛋白或者降钙素原发挥调控脓毒症相关病变的作用。3)IL-3具有促进造血和骨髓合成的作用，提升白细胞，血小板等数量，从而促进炎症反应发生发展，参与调控脓毒症^[22-23]。4)有研究^[15]证实IL-3可激活JAK2/STAT5信号通路，该通路在脓毒症发病中起十分关键的作用。

本研究有如下优势：1)国内首次探究脓毒症患者血清IL-3水平变化；2)将脓毒症进行亚组分析，休克组和非休克组，存活组和死亡组，进一步探究了不同状态脓毒症患者血清IL-3水平变化；3)证实了IL-3水平与脓毒症严重程度具有正相关联系；4)发现IL-3是脓毒症患者死亡事件的独立危险因素，可用于判断患者发生死亡事件的风险。

本研究尚存在以下局限性：样本量较少，可能造成统计误差较大；单中心研究，结果受到地域种族等限制；缺乏IL-3与其他炎症因子的比较；作为临床病例对照研究，缺乏对具体机制方面的探究。

总之，本研究证实了脓毒症患者血清IL-3较健康对照人群升高，且IL-3水平与疾病严重程度具有相关性，可用于评估患者的死亡预后。未来仍更大样本量的临床研究探究脓毒症患者血清IL-3的表达情况，以及更多机制方面研究探讨IL-3水平对脓毒症患者的病生理影响。

参考文献

1. Sheats MK. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils[J]. *Front Vet Sci*, 2019, 6: 69.
2. Chen AX, Simpson SQ, Pallin DJ. Sepsis guidelines[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(14): 1369-1371.
3. Joynt E. 脓毒症还面临更多的挑战：定义及诊断[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(11): 1699-1701.
Joynt E. More challenges were faced in sepsis: Definition and diagnosis[J]. *J Clin Pathol Res*, 2016, 36(11): 1699-1701.
4. 杨柳, 张芬, 王慷慨, 等. 脓毒症时心肌能量代谢障碍机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(8): 1212-1218.
YANG Liu, ZHANG Fen, WANG Kangkai, et al. Progress on the mechanism of myocardial energy metabolism disorders in sepsis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(8): 1212-1218.
5. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 380-386.
6. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2147.
7. Martim GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554.
8. Frimpong A, Thiam LG, Arko-Boham B, et al. Safety and effectiveness of antimalarial therapy in sickle cell disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 650.
9. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(7): 893-903.
10. de Oliveira VM, Moraes RB, Stein AT, et al. Accuracy of C-reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2017, 42: 129-137.
11. Weber GF, Chousterman BG, He S, et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis[J]. *Science*, 2015, 347(6227): 1260-1265.
12. Lee WS, Huang JF, Chuang WL. Outcome assessment in acute pancreatitis patients[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29(9): 469-477.
13. Kim M, Ahn S, Kim WY, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(5): 1557-1562.
14. Borriello F, Galdiero MR, Varricchi G, et al. Innate immune modulation by GM-CSF and IL-3 in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): E834.
15. Hu J, Tang Z, Xu J, et al. The inhibitor of interleukin-3 receptor protects against sepsis in a rat model of cecal ligation and puncture[J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 71-80.
16. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851.
17. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 463-475.
18. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
19. Min J, Nothing M, Coble B, et al. Integrated biosensor for rapid and point-of-care sepsis diagnosis[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3378-3384.
20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
21. Weidhase L, Wellhöfer D, Schulze G, et al. Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 150.
22. Esnault S, Kelly EA. Essential mechanisms of differential activation of eosinophils by IL-3 compared to GM-CSF and IL-5[J]. *Crit Rev Immunol*, 2016, 36(5): 429-444.
23. Aziz M, Holodick NE, Rothstein TL, et al. The role of B-1 cells in inflammation[J]. *Immunol Res*, 2015, 63(1/2/3): 153-166.

本文引用：王睿之, 禹茜, 蔡强, 宋琦, 胡军涛. 脓毒症患者血清IL-3的表达情况及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 322-326. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.010

Cite this article as: WANG Ruizhi, YU Qian, CAI Qiang, SONG Qi, HU Juntao. Expression of interleukin-3 in patients with sepsis and its clinical significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 322-326. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.010