

IL-6 在多发伤预后评估的研究进展

张永虎

南华大学附属第二医院急诊科 创伤中心 421001

摘要: 在多发伤治疗的紧急治疗过程中, 器官功能的障碍不仅频繁出现, 而且程度相当严重, 这已经变成了创伤晚期常见的致死因素。由于多种因素导致机体功能受损或衰竭, 如休克、感染等。在遭受严重创伤后, 多器官功能障碍综合征(MODS)的患者死亡率依然高达 50%。临床研究进一步证实, 血浆中细胞因子水平的增加与创伤患者 MODS 的发病率有密切关系。病死率有密切关系, 尤其是急性感染和休克期。创伤的严重程度与死亡率之间有着紧密的联系。因此, 建立可靠的动物实验模型对于评价多发伤伴脓毒症时体内炎症反应状态具有重要意义。虽然血浆中的 IL-6 水平能够作为鼠脓毒症模型预后的预测指标, 但这一指标在人体科学研究中依然存在一定的争议。多发伤是一种常见损伤形式, 其发生发展过程受多种因素影响。本研究旨在深入了解多发伤患者血浆中 IL-6 水平在多发伤预后评价中的最新研究进展。

关键词: IL-6; 多发伤; 预后评估; 研究进展

多重损伤是一种因单一原因造成的损伤, 同时造成两处或以上的解剖部位损伤。而多重损伤, 则是指一处以上部位受到致命损伤 (AIS \geq 4 次 ISS \geq 16 次)。因损伤的严重程度、隐蔽性和多变性, 常发生多脏器功能不全综合征 (MODS)。从而导致不良的预后。因此对其进行及时准确地预测并制定有效治疗措施成为临床医生面临的一大挑战^[1]。至今, 众多国内外学者对 MODS 有不同的学说, 主要有“肠内毒素学说”、“巨噬细胞学说”、“微循环学说”、“继发学说”等。在此基础上, 我们提出了一系列的免疫活性成分, 如急变反应蛋白、多种细胞因子等, 在应激性炎症反应中发挥重要作用。

人体受到重创时, 其所产生的压力应答可引起免疫、神经-内分泌等多种系统的紊乱。这将引起一系列炎症因子及组织因子的表达水平改变, 从而破坏其平衡状态, 最终可能导致创伤后的全身炎症反应综合征 SIRS、MODS, 并最终导致多器官功能衰竭和死亡。目前认为严重创伤是由多重因素造成的一种复杂病理过程, 涉及多个方面和环节。大量研究显示, 通过抑制机体的炎症反应、减轻机体的应激状态, 可提高机体的免疫力, 减少严重并发症的发生。结果提示, 多发伤病人炎症因子水平的改变与疾病转归有密切关系^[2]。对多发伤炎症因子水平的研究, 有助于对其进行综合评价, 并对其诊断和治疗有一定的指导意义。创伤后 SIRS 和 MODS 的发生, 本质上是由一系列炎症因素引起的“瀑布”反应; 严重外伤致死病人的血清内毒素、细胞因子水平在伤后相应时间点明显高于存活患者。一般来说, 创伤患者的血清细胞因子水平在创伤后的前 3-5 天内持续升高, 并且细胞因子在器官衰竭发展中的主要作用已被充分证明^[3]。创伤或感染会触发 IL-6 的释放, IL-6 是在受伤后, 在身体受到压力时会大量分泌的生物活性物质^[4]。

我们对所有收住院创伤患者进行了 IL-6 的动态检测, 所采用的检测技术的整个检测流程都严格遵循使用说明, 并由我科医护 POCT 培训合格后来执行。主要原理: 基于自主研发的循环增强荧光免疫平台, 以石英针包被荧光素化鼠抗人 IL-6 抗体 1 后作为生物传感器, 以装有 IL-6 干燥液、生物素化鼠抗人 IL-6 抗体 2、荧光物质 Cy5-SA 及洗涤液的试剂条作为反应主体。检测过程中, 配套仪器复

溶试剂孔 1, 试剂孔 2 和试剂孔 3, 接着将一定体积的样本加入试剂孔 1 中, 然后运用生物传感器分别和样本, 生物素化 IL-6 抗体 2、荧光物质 Cy5-SA 及洗涤液经过多次捕获、反应和清洗流程, 使生物传感器对同一样本进行多次反应, 导致荧光信号循环累积而不断增强, 检测时通过 635nm 的光照射生物传感器进而激发产生 670nm 荧光信号, 荧光信号强度与 IL-6 浓度成正比: 反应体系中的鼠 IgG 可以防止人抗鼠抗体 (HAMA) 样本出现假阳性结果。正常数值 IL-6 浓度 $<10\text{pg/ml}$ 。

胸部钝性创伤所致肺挫伤患者外周血 IL-6 表达水平上升, 且随着肺挫伤的严重程度加重而逐步上升^[5]。炎症因子 IL-6 和 IL-8 在颅脑外伤后的中枢神经系统表达显著增高。急性脑外伤后脑脊液 IL-6 和 IL-8 的含量在伤后 24 h 快速上升, 3 d 后逐渐降低, 14 d 后仍保持较高水平。脑损伤后的炎症反应在本质上是机体的一种抗损伤反应, 因此, 本项目拟在前期工作基础上, 通过对小鼠模型进行干预, 研究其对小鼠脑内炎症反应的影响, 并探讨其作用机制。Pesic G 等人将 IL-6 直接用作股骨骨折后压力响应的早期指标; IL-6 在骨骼损伤后浓度上升, 表明它在骨折修复的炎症阶段发挥了作用。Cunha、Zu 和 Wei 等认为 IL-6 是疾病转归、手术预后最直接的临床标志物^[6、7]。

白介素-6 (IL-6) 是一种由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、内皮细胞等细胞分泌的免疫调节因子, 在诱导 T 淋巴细胞 (NK) 活化中发挥重要作用。目前认为其主要作用为抗炎与免疫调节功能。某些研究指出, 那些创伤后预后不佳的人, 在早期的血液样本中可以检测到 IL-6 的不正常上升。目前认为其主要通过诱导中性白细胞向嗜酸性粒细胞转化以及抑制吞噬细胞功能来影响感染后伤口愈合进程^[8]。SIRS 发生时, 前炎症因子最先被激活, 继而引起体内 IL-6 的释放。我们前期研究发现, IL-6 在小鼠模型中的 IL-6 可促进单核-巨噬细胞及中性粒细胞的活化, 促进炎症介质的产生。所以, IL-6 在炎症反应中起着中心调控作用, 是炎症免疫应答的重要媒介^[9]。

血清中 IL-6 水平可反应组织损伤程度, IL-6 刺激细胞释放活性氧、多种酶, 促进粒细胞在肺毛细血管的聚集、激活, 从而介导创伤后细胞炎症反应, 引起多器官组织损

伤^[10]。此外,在多发性伤中也发现有明显的白细胞浸润现象,即感染引起局部或全身性炎症反应。临床研究显示,通过抑制炎症反应,可显著降低 SIRS、MODS 等严重并发症的发生,改善预后,降低死亡率。多因素参与了多种损伤的炎症反应。因此,本研究将为临床评价创伤严重程度及机体炎症反应、寻找有效的抗炎药物奠定基础。IL-6 可以在受伤后的 1 小时内被检测到,尽管其出现的时间晚于核因子- κ B 和 TNF- α ,但其半衰期却超过了这两种细胞因子。这种特性使其成为一种理想的免疫调节物质而被广泛用于治疗各种原因引起的严重感染以及其他炎症反应性疾病。IL-6 的持续释放可能引发组织的急性炎症反应,但更为关键的是,这可能会导致其他关键的抗炎物质和细胞因子抑制剂的表达出现异常。因此,对损伤局部的细胞及体液进行调节,以抑制或延缓这些炎症介质的分泌就显得尤为重要了。有研究表明,IL-6 的大量释放是一个危险的信号,IL-6 的含量增加与创伤患者的死亡有很大的关系。因此,了解机体对损伤部位产生免疫应答时体内不同细胞及分子间相互作用的改变及其机制,有助于更好地理解免疫系统在创伤愈合过程中所发挥的作用。

IL-6 显示出强烈的炎症引发能力,它可以直接影响内皮细胞的透明性提高,促使炎症液分泌增多,与 TNF- α 等因子协同,形成网状炎症介质网络。Tom Malysch 等通过小鼠多发性创伤模型,发现 IL-6 信号传导的调节可以减弱创伤后的破坏性免疫反应,证明了 IL-6 信号通路在多发性创伤中的调节作用,失血性休克是炎症反应的主要触发因素^[11]。IL-6 不只是作为一个信号来调控身体的防御机制,它还能触发中性粒细胞的凋亡过程,从而帮助炎症反应得到缓解;同时也可能通过刺激细胞因子分泌和促进细胞外基质合成而引起多种炎症性疾病。此外,它还可能导致免疫系统功能的紊乱,从而在受伤后抑制免疫功能。

因此,多发性伤害的患者往往会出现全身性的炎症反应综合症、脓毒症和 MODS,其中脓毒症主要表现为严重的创伤和烧伤。感染致组织器官功能衰竭和功能障碍,是导致创伤患者死亡的主要原因之一,这会对患者的预后产生严重的不良影响。

参考文献:

[1] 林曦,高劲谋,胡平,等.严重多发伤患者血清 CRP、IL-6、IL-10 的变化及对 MODS 预测价值的比较[J].

中华创伤杂志,2008,24(7):551-552.

[2] 张剑杰,孙波,孙勤.早期血浆 IL-6 水平与多发伤患者预后的关系[J].浙江中西医结合杂志,2020,30(01):50-52.

[3] Samy A.H. Hammad, Naira F. Evaluation of interleukin-6 (IL-6) estimation in autopsied chest traumatic cases: Prospective study, 2019, 19 (3):77-89.

[4] Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases, a personal memoir. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2010, 86:717-30.

[5] 张盼盼,易军,董家寿,柳雅奎,李奎.外周血 CD44、TNF- α 和 IL-6 在胸部钝性创伤所致肺挫伤的表达水平及其临床意义.川北医学院学报,2021,36(3):333-336.

[6] PESIC G, JEREMIC J, NIKOLIC T, et al. Interleukin-6 as possible early marker of stress Response after femoral fracture[J]. Molecular and cellular biochemistry, 2017, 430(1-2): 191-199.

[7] WEI X, NA X, LIAO G, et al. The up-regulation of IL-6 in DRG and spinal dorsal horn contributes to neuropathic pain following L5 ventral root transection[J]. Experimental Neurology, 2013, 241: 159-168.

[8] 王和贤,杨军,姜波健.严重多发伤患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的变化及意义[J].重庆医学,2004(08):1198-1199.

[9] Valença Pereira Felipe, Fang Qian, et al. IL-6 enhances CD4 cell motility by sustaining mitochondrial Ca²⁺ through the noncanonical STAT3 pathway[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 118(37):e2103444118.

[10] Pielmann S, Kerner T, Ahlers O, et al. Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNF α) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2001, 45(3):364.

[11] Tom Malysch, Jens Michael Reinhold, Christopher A Becker. In vivo immunomodulation of IL6 signaling in a murine multiple trauma model. Immunol Res. 2023 Apr;71(2):164-172.

《ISS 评分联合 IL-6 在严重多发伤的预后评估中的作用研究》衡阳市科技局指导项目(202121034624)