

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.004>

血清 IL-17、IL-18 联合检测对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值

许英珠，文晓宏，卢运生

(东方市人民医院重症医学科，海南 东方 572600)

[摘要] 目的：探讨血清白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-18联合检测对脓毒症并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的诊断价值。方法：选取2019年11月至2021年11月东方市人民医院收治的120例脓毒症患者，根据是否合并有AKI分为AKI组($n=42$)与非AKI组($n=78$)；同时参照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)分期标准将AKI患者分为I期组、II期组、III期组，比较不同组血清IL-17、IL-18表达水平，并分析脓毒症合并AKI患者临床分期与血清IL-17、IL-18的相关性及二者联合诊断脓毒症合并AKI的临床价值。结果：AKI组血清IL-17、IL-18水平均显著高于非AKI组(均 $P<0.05$)。不同AKI分期组血清IL-17、IL-18水平比较，III期组>II期组>I期组($P<0.05$)。Spearman秩相关分析显示：AKI分期与血清IL-17、IL-18水平呈显著正相关($P<0.05$)；血清IL-17、IL-18、IL-17与IL-18联合诊断脓毒症合并AKI的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.826、0.677、0.904，IL-17与IL-18联合诊断脓毒症合并AKI的价值高于IL-17、IL-18单独检测($P<0.05$)。结论：脓毒症并发AKI患者血清IL-17、IL-18水平显著升高，二者联合检测对脓毒症并发AKI的早期诊断有较高的价值。

[关键词] 脓毒症；急性肾损伤；白细胞介素-17；白细胞介素-18；诊断

Diagnostic value of combined detection of serum IL-17 and IL-18 on sepsis complicated with acute kidney injury

XU Yingzhu, WEN Xiaohong, LU Yunsheng

(Department of Critical Medicine, Dongfang People's Hospital, Dongfang Hainan 572600, China)

Abstract **Objective:** To investigate the value of combined detection of serum interleukin-17 (IL-17) and IL-18 in the evaluation of sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods:** One hundred and twenty patients with sepsis admitted to Dongfang People's Hospital from November 2019 to November 2021 were selected and divided into an AKI group ($n=42$) and a non-AKI group ($n=78$) according to whether they had AKI. At the same time, patients with AKI were divided into stage I group, stage II group, and stage III group according to the staging standard of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). The expression levels of serum IL-17 and

IL-18 in different groups were compared, and the correlation between the clinical staging of patients with sepsis complicated with AKI and serum IL-17 and IL-18 was analyzed. The clinical value of the combined diagnosis of sepsis complicated with AKI was also analyzed. **Results:** The serum levels of IL-17 and IL-18 in the AKI group were significantly higher than those in the non-AKI group (both $P<0.05$). Comparison of serum IL-17 and IL-18 levels in different AKI staging groups showed that stage III group > stage II group > stage I group ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that AKI staging was significantly positively correlated with serum IL-17 and IL-18 levels ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of serum IL-17, IL-18, IL-17 combined with IL-18 in the diagnosis of sepsis complicated with AKI was 0.826, 0.677, and 0.904, respectively. The value of IL-17 combined with IL-18 in the evaluation of sepsis complicated with AKI was higher than that of IL-17 and IL-18 alone ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum IL-17 and IL-18 levels in patients with sepsis complicated with AKI are significantly elevated, and the combined detection of the two has high value for the early diagnosis of sepsis complicated with AKI.

Keywords sepsis; acute kidney injury; interleukin-17; interleukin-18; diagnosis

脓毒症是由感染引起的一种炎症性反应综合征，可导致宿主多器官功能衰竭，甚至危及生命^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是严重脓毒症常见并发症之一，具有病情进展快、发病率高、病死率高的特点^[2]。脓毒症患者一旦并发AKI，不仅会加重病情，加大医疗花费，还会导致病死风险增高^[3]。因此，脓毒症相关AKI的早期诊断识别对患者预后极为重要。临床发现，炎症在脓毒症并发AKI发生发展中起重要作用，早期积极控制炎症反应，可有效保护患者肾功能，预防疾病进展，某些炎症因子可能对脓毒症并发AKI的早期预测有较高的应用价值^[4]。近年报道^[5-6]显示：白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-18在脓毒症并发AKI患者血清中高表达，可能参与AKI的发生发展，但目前缺乏二者联合检测的报道。基于此，本研究探讨血清IL-17、IL-18联合诊断脓毒症并发AKI的临床价值，为AKI的诊断与治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2019年11月至2021年11月东莞市人民医院收治的120例脓毒症患者，根据是否合并有AKI分为2组，其中AKI组42例，非AKI组78例。纳入标准：1)年龄>18岁；2)符合脓毒症临床诊断标准^[7]；3)脓毒症合并AKI满足改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)分期标准^[8]；4)临床资料齐全。排除标准：1)脓毒症前已有AKI；2)合并有

慢性肾脏病；3)患有恶性肿瘤、自身免疫系统疾病；4)近期有免疫抑制剂类药物治疗史；5)肾移植术后。本研究已获得东莞市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

收集所有患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、体温、原发疾病、基础疾病等一般资料。同时，采集患者入组后第2天清晨空腹肘静脉血5 mL，离心后保留上清液，采用酶联免疫吸附法检测血清中IL-17、IL-18的表达水平。

参照KDIGO分期标准^[8]，将AKI组分为I期、II期、III期3个亚组，比较3个亚组血清IL-17、IL-18的表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐，用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内两两比较采用SNK-q检验；两组间比较采用独立样本t检验；计数资料用例(%)表示，比较采用 χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析脓毒症合并AKI临床分期与血清IL-17、IL-18的相关性；通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清IL-17、IL-18及二者联合对脓毒症并发AKI的诊断价值，并构建IL-17、IL-18二者联合的logistic回归模型，获得预测概率并行ROC曲线分析，曲线下面积(area under the curve, AUC)的比较用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI组与非AKI组一般资料比较

AKI组与非AKI组性别、年龄、BMI、体温、合并症等比较，差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ，表1)。

2.2 AKI组与非AKI组血清IL-17、IL-18水平比较

AKI组血清IL-17、IL-18水平均显著高于非AKI组(均 $P<0.05$ ，表2)。

2.3 不同AKI分期组血清IL-17、IL-18水平比较

不同AKI分期组血清IL-17、IL-18水平比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)，血清IL-17、IL-18水平III期组>II期组>I期组($P<0.05$ ，表3)。

2.4 相关性分析

经Spearman秩相关分析显示，脓毒症并发AKI患者临床分期与血清IL-17、IL-18水平呈正相关($r=0.417$ 、 0.569 ， $P<0.05$)。

表1 AKI组与非AKI组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the AKI group and the non-AKI group

项目	AKI组($n=42$)	非AKI组($n=78$)	χ^2/t	P
性别(男/女)/例	24/18	45/33	0.003	0.954
年龄/岁	57.29 ± 6.51	58.01 ± 6.34	0.587*	0.558
BMI/(kg·m ⁻²)	23.15 ± 2.70	23.86 ± 2.55	1.425*	0.157
体温/℃	37.58 ± 0.67	37.62 ± 0.70	0.303*	0.762
合并高血压/[例(%)]	14 (33.33)	28 (35.90)	0.079	0.779
合并糖尿病/[例(%)]	10 (23.81)	19 (24.36)	0.004	0.947
合并冠心病/[例(%)]	11 (26.19)	25 (32.05)	0.447	0.504

*为 t 值。

* means t value.

表2 AKI组与非AKI组血清IL-17、IL-18水平比较

Table 2 Comparison of serum IL-17 and IL-18 levels between the AKI group and the non-AKI group

组别	n	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(ng·L ⁻¹)
AKI组	42	42.06 ± 4.57	72.65 ± 9.02
非AKI组	78	35.58 ± 3.12	65.34 ± 8.25
t		9.178	4.480
P		<0.001	<0.001

表3 不同AKI分期组血清IL-17、IL-18水平比较

Table 3 Comparison of serum IL-17 and IL-18 levels in different AKI staging groups

组别	n	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-18/(ng·L ⁻¹)
I期组	20	40.15 ± 2.60	68.59 ± 5.25
II期组	13	42.81 ± 2.57^a	73.13 ± 5.50^a
III期组	9	45.18 ± 3.08^{ab}	80.98 ± 7.46^{ab}
F		11.544	14.014
P		<0.001	<0.001

与I期组比较，^a $P<0.05$ ；与II期组比较，^b $P<0.05$ 。

Compared with stage I group, ^a $P<0.05$; compared with stage II group, ^b $P<0.05$.

2.5 ROC 曲线分析

血清IL-17、IL-18评估脓毒症并发AKI的AUC分别为0.826、0.677，灵敏度分别为73.81%、

64.29%，特异度分别为83.33%、65.38%。IL-17与IL-18联合诊断脓毒症并发AKI的AUC为0.904，显著高于二者单独检测($P<0.05$ ；表4，图1)。

表4 血清IL-17、IL-18及二者联合诊断脓毒症并发AKI的价值

Table 4 Value of serum IL-17, IL-18 and their combination in diagnosis of sepsis complicated with AKI

指标	截断值/(ng·L ⁻¹)	AUC	灵敏度/%	特异度/%	95%CI	P
IL-17	40.61	0.826	73.81	83.33	0.746~0.889	<0.001
IL-18	68.18	0.677	64.29	65.38	0.586~0.760	0.001
IL-17与IL-18联合	—	0.904	90.48	80.77	0.837~0.951	<0.001

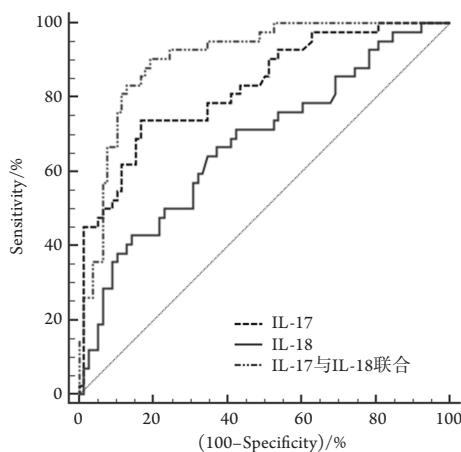


图1 血清IL-17、IL-18及二者联合诊断脓毒症并发AKI的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum IL-17, IL-18 and their combination in the diagnosis of sepsis complicated with AKI

3 讨论

AKI是脓毒症常见的合并症，主要临床特征为肾功能短时间内急剧下降，尿量减少，尿素氮及血肌酐(serum creatinine, SCr)水平显著上升。据报道^[9]显示：脓毒症是AKI主要诱因之一，约60%的脓毒症患者会并发AKI，病死率高达70%，严重危害患者生命健康。因此，脓毒症合并AKI的早期诊断与治疗对患者预后极为重要。目前，临床主要依据SCr、尿量诊断脓毒症并发AKI，但临床价值有限，无法准确反映患者肾功能，这是因为脓毒症的干预手段，如液体复苏、利尿剂、肌肉灌注等会影响患者尿量与SCr水平，限制二者在脓毒症并发AKI中的诊断价值^[10]。此外，人体肾脏具有强大的代偿功能，只有肾脏发生严重损伤时，

SCr、尿素氮水平才会明显升高，此时患者处于AKI晚期，错失最佳干预时机。为此，临床一直致力于寻找新的脓毒症并发AKI早期诊断标志物。

既往研究^[11]显示：炎症反应是脓毒症并发AKI最主要的生理病理机制之一，在脓毒症阶段，机体即释放大量的炎症因子，激活并损伤肾小管毛细血管内皮，致使肾间质炎症细胞浸润，其中Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路为其公认的信号通路之一。当TLR4及其受体被激活后，可通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖通路及MyD88非依赖通路暴发炎症级联反应，激活核因子κB信号通路，促进肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、IL-1、IL-6等促炎因子分泌及释放，最终导致肾小管细胞凋亡，诱发AKI^[12]。IL-18为单核巨噬细胞分泌的一种促炎因子，能够诱导淋巴细胞增殖，参与炎症级联反应和肾脏炎性损伤^[13]。脓毒症病情可刺激淋巴细胞大量合成并释放IL-18，形成多种细胞因子调节的暴发性炎症反应，引起肾脏缺血再灌注损伤，导致肾小管毛细血管微循环障碍而诱发AKI。近些年研究^[14]还发现：免疫功能紊乱是脓毒症并发AKI发病的重要环节，不同CD4⁺T细胞均参与其中，尤其是Th17细胞，可有效评估AKI病情程度。IL-17是Th17细胞的分泌物，可能对脓毒症合并AKI的早期预测有一定的价值。本研究结果显示：AKI组性别、年龄、BMI、体温、合并症等一般资料与非AKI组比较均无显著差异，血清IL-17、IL-18水平均显著高于非AKI组，提示IL-17、IL-18可能参与了脓毒症合并AKI的发病过程。穆晓琨等^[15]采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)建立脓毒症AKI大鼠模型，发现CLP术后大鼠肾组织中IL-18含量及血清IL-18水平显著高于假手

术组, 而且其表达水平随肾损伤程度加重而升高, 从而证实IL-18参与了脓毒症并发AKI的病理变化过程。关于IL-17在脓毒症并发AKI中的研究较少, 有研究^[16]显示IL-17与脓毒症AKI密切相关。

本研究分析不同AKI分期组血清IL-17、IL-18表达水平, 发现脓毒症合并AKI临床分期与血清IL-17、IL-18水平呈正相关, 表明血清IL-17、IL-18不仅参与脓毒症并发AKI的发病机制, 还能反映其病情程度, 可能有助于脓毒症并发AKI的早期诊断。邱玉霞等^[17]研究亦显示: 脓毒症并发AKI III期组患者血清IL-18水平显著高于AKI I期组与II期组, 血清IL-18水平与老年脓毒症并发AKI病情程度相关, 可作为AKI预后评估指标。这与IL-18的多向生物学功能有关, 其为炎症级联反应启动因子, 在AKI发生时即大量分泌并释放, 并随着病情加重逐渐增多。IL-17是作为淋巴细胞分泌的特征性细胞因子, 可通过核因子κB信号途径发挥致炎作用, 参与抗感染免疫和介导炎性反应过程。脓毒症时, 机体炎症介质释放过度, 导致免疫反应失控, 多种炎症因子参与其中, IL-17表达增高会增大AKI的发生风险^[18]。王志高等^[19]研究显示: IL-17可预警脓毒症患者是否并发AKI, 对脓毒症并发AKI的早期诊断有较高的价值。但目前关于脓毒症患者IL-17、IL-18联合检测的报道尚缺乏, 二者诊断效能差异和联合价值不明确。本研究通过ROC曲线分析也显示: 血清IL-17、IL-18均能预测脓毒症合并AKI, 其中IL-18的预测价值稍低于IL-17(AUC: 0.677 vs 0.826), 二者联合预测脓毒症并发AKI的AUC为0.904, 血清IL-17、IL-18联合检测可以提高脓毒症并发AKI的诊断价值。

综上所述, 血清IL-17、IL-18水平与脓毒症并发AKI的病情程度相关, 二者可作为脓毒症并发AKI的早期诊断指标, 而且联合检测的价值更高。本研究存在局限性: 首先, 样本量较小, 难免存在统计偏差, 关于IL-17、IL-18在脓毒症并发AKI中的预测价值仍需大样本量研究进行验证; 其次, 未能对比分析IL-17、IL-18与其他生物标志物对脓毒症并发AKI的预测价值, 这有待后续完善。

参考文献

- 赵鹏, 刘星, 孟祥安, 等. 超声测定肾动脉阻力指数在脓毒症合并急性肾损伤患者中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 116-119.
- ZHAO Peng, LIU Xing, MENG Xiangan, et al. Role of renal arterial resistance index in patients with sepsis complicated with acute kidney injury[J]. Journal of Hunan Normal University. Medical Science, 2018, 15(3): 116-119.
- Xia S, Lin H, Liu H, et al. Honokiol attenuates sepsis-associated acute kidney injury via the inhibition of oxidative stress and inflammation[J]. Inflammation, 2019, 42(3): 826-834.
- Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J/OL]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218 (2022-10-15). <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004155>.
- 徐涛, 秦聪, 张杰. 脓毒性急性肾损伤和急性肺损伤的分子机制及治疗新进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 94-100.
- XU Tao, QIN Cong, ZHANG Jie. Molecular mechanism and treatment of septic acute kidney injury and acute lung injury[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18(1): 94-100.
- 佟庆, 侯燕燕, 田颖, 等. 血清IL-18BP、STC-1水平与脓毒症急性肾损伤及其预后的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(7): 882-885.
- TONG Qing, HOU Yanyan, TIAN Ying, et al. Correlation between serum IL-18BP, STC-1 levels and acute renal injury, prognosis of sepsis[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2021, 36(7): 882-885.
- 庞玉洪, 赵建明, 陈抗侵, 等. 外周血Th17细胞对脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度及预后的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(35): 3919-3922.
- PANG Yuhong, ZHAO Jianming, CHEN Kangqin, et al. Diagnostic value of peripheral blood Th17 cells in severity and prognosis of sepsis patients with acute kidney injury[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018, 27(35): 3919-3922.
- 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756.
- China Medical Association Emergency Doctors Branch, Chinese Research Hospital Society Shock and Sepsis Professional Committee. Chinese guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock (2018)[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2018, 38(9): 741-756.
- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.
- Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6): 546-553.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019, 364: k4891.

11. Fu Z, Liao W, Ma H, et al. Inhibition of neddylation plays protective role in lipopolysaccharide-induced kidney damage through CRL-mediated NF- κ B pathways[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 2830-2842.
12. Jin YH, Li ZT, Chen H, et al. Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- κ B/iNOS signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 5020-5025.
13. Wang C, Zhang J, Han J, et al. The level of urinary IL-18 in acute kidney injury after cardiopulmonary bypass[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 6047-6051.
14. 曾小娜, 尹连红, 许丽娜. 脓毒症性急性肾损伤发病机制[J]. 生理科学进展, 2020, 51(2): 122-126.
ZENG Xiaona, YIN Lianhong, XU Lina. Pathogenesis of sepsis induced acute renal injury[J]. Progress in Physiological Sciences, 2020, 51(2): 122-126.
15. 穆晓琨, 毕琳. NLRP3/ASC/caspase-1/IL-1 β /IL-18轴在大鼠脓毒症急性肾损伤中的作用[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(32): 93-95.
MU Xiaokun, BI Lin. The Role of NLRP3/ASC/caspase-1/IL-1 β /IL-18 axis in acute kidney injury with sepsis of rat[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2015, 43(32): 93-95.
16. 邓欣雨, 赵燕, 罗成玲, 等. 脓毒症急性肺损伤患者外周血Th22和Th17细胞水平变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 498-512.
DENG Xinyu, ZHAO Yan, LUO Chengling, et al. Changes and significance of peripheral blood Th22 and Th17 cells in sepsis patients with acute lung injury[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(4): 498-512.
17. 邱玉霞, 孙月玲, 宫保强, 等. 血清高迁移率族蛋白1及白细胞介素-18对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(6): 532-536.
QIU Yuxia, SUN Yueling, GONG Baoqiang, et al. Prognostic value of serum HMGB1 and IL-18 in elderly patients with sepsis complicated with acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2020, 40(6): 532-536.
18. 陈贵艳, 张鹏飞, 周大鹏, 等. 白介素-17及降钙素原与脓毒症的相关性研究[J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1850-1852.
CHEN Guiyan, ZHANG Pengfei, ZHOU Dapeng, et al. Correlation between interleukin-17, procalcitonin and sepsis[J]. Hebei Medicine, 2016, 22(11): 1850-1852.
19. 王志高, 唐雯, 张大权, 等. 白细胞介素-17水平对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(1): 48-51.
WANG Zhigao, TANG Wen, ZHANG Daquan, et al. Value of interleukin-17 level to the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2021, 35(1): 48-51.

本文引用: 许英珠, 文晓宏, 卢运生. 血清IL-17、IL-18联合检测对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 2884-2889. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.004

Cite this article as: XU Yingzhu, WEN Xiaohong, LU Yunsheng. Diagnostic value of combined detection of serum IL-17 and IL-18 on sepsis complicated with acute kidney injury[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(12): 2884-2889. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.12.004