

中性粒细胞和白细胞介素-18 在脓毒症中的作用研究进展

王君灵 任胜勇 刘仕豪 秦秉玉

郑州大学人民医院河南省人民医院重症医学部, 郑州 450003

通信作者: 秦秉玉, Email: nicolasby@126.com

【摘要】 脓毒症是由感染引发的危重症性疾病,以炎症应答失调为主要特征。中性粒细胞 (Neu) 不仅是直接抵御病原微生物感染的重要细胞,也是调节机体免疫应答的重要细胞,在脓毒症中发挥“双刃剑”的作用。白细胞介素-18 (IL-18) 是一种经典的炎症小体相关的强效致炎因子,在 Neu 的迁移和活化中起关键作用。鉴于此,本文对 Neu 和 IL-18 在脓毒症中的作用进行总结,旨在为后续深入探究脓毒症的发病机制、开发 IL-18 相关生物制剂及制定靶向治疗策略提供理论依据。

【关键词】 脓毒症; 中性粒细胞; 白细胞介素-18

基金项目: 河南省重点研发与推广专项基金 (232102311022); 博士后科研启动基金 (HN2022097, ZC20230003); 河南省自然科学基金 (202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250426-00232

Research advance on the roles of neutrophils and interleukin-18 in sepsis

Wang Junling, Ren Shengyong, Liu Shihao, Qin Bingyu

Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: nicolasby@126.com

【Abstract】 Sepsis is a critical illness induced by infection and characterized by dysregulated inflammatory responses. Neutrophils (Neu) are not only key effector cells that directly combat pathogenic microbial infections, but also crucial regulators of immune responses, thus playing a double-edged sword role in sepsis. Interleukin-18 (IL-18) is a classical inflammasome-associated potent pro-inflammatory factor, and plays an imperative role in the migration and activation of neutrophils. Therefore, this article summarizes the roles of neutrophils and IL-18 in sepsis, aiming to provide a theoretical basis for further in-depth exploration of the pathogenesis of sepsis, the development of IL-18 related biological agents, and the formulation of targeted therapeutic strategies.

【Key words】 Sepsis; Neutrophil; Interleukin-18

Fund program: Key Research and Development and Promotion Special Foundation of Henan Province (232102311022); Start-up Foundation for Doctoral Scientific Research (HN2022097, ZC20230003); Natural Science Foundation of Henan Province (202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250426-00232

脓毒症是由感染诱发、以机体早期过度的免疫反应和继发的免疫抑制为主要特征的危及生命的器官功能障碍综合征,如不及时治疗,可迅速发展为重症脓毒症、脓毒症性休克甚至死亡^[1]。近年来,随着医疗技术的不断进步,医务人员对脓毒症患者实施了精准的抗感染、调节免疫应答和器官支持治疗,但脓毒症病死率仍居高不下,是院内患者死亡的主要原因之一^[2],可能与机体免疫功能严重紊乱有关^[3]。

众所周知,中性粒细胞(neutrophil, Neu)是外周血白细胞中数量最多的细胞类型。作为机体天然免疫应答的重要细胞,Neu是最早到达病原微生物感染部位的主要效应细胞,在脓毒症尤其是重症脓毒症的抗感染、组织修复和过度炎症反应诱导的器官损伤乃至个体死亡中发挥至关重要的作用。近年来,白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)作为一种经典的炎症小体相关的细胞因子,在脓毒症的炎症应答、Neu的迁移和活化中的作用也备受关注。鉴于此,本文通过PubMed检索“neutrophil and sepsis”“IL-18 and sepsis”“IL-18 and neutrophil migration”“IL-18 and neutrophil activation”,通过中国知网检索“中性粒细胞和脓毒症”

“IL-18 和脓毒症”“IL-18 和中性粒细胞迁移”“IL-18 和中性粒细胞活化”,就 Neu 和 IL-18 在脓毒症中的作用研究进行总结,现报告如下。

1 Neu 在脓毒症中的潜在保护作用

趋化因子是炎症条件下选择性募集 Neu 的关键介质,也是诱导 Neu 从骨髓迁移至血流并在 Neu 凋亡和清除的生命末期诱导其归巢的主要调节因子^[4]。脓毒症时,巨噬细胞等炎症细胞释放的趋化因子可以诱导 Neu 迁移至感染部位^[5],随后 Neu 通过其胞膜表面的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 等模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 等,进而直接杀伤病原体^[6]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是一类至少含有一个氧原子和未配对电子的分子或自由基,主要包括超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基等氧自由基。生理状态下,肝细胞和巨噬细胞在有氧呼吸或炎症过程中可产生少量 ROS,参与肌肉收缩、血管张力调节、细

胞分化和凋亡等过程^[7]。当机体发生感染时,活化后的 Neu 可产生大量 ROS,以杀伤被吞噬的病原体^[8]。此外,活化 Neu 释放的抗菌肽和溶菌酶不仅可以抑制外毒素的产生^[9],还可以进一步破坏病原体结构,增强杀菌效应^[10]。有研究显示,Neu 活化后形成的胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)可以通过释放富含组蛋白与颗粒蛋白的 DNA 网络,实现对病原体的固定和杀伤^[11]。此外,活化的 Neu 还可以释放促进组织修复和再生的内皮细胞生长因子^[12];临床研究亦显示,Neu 减少的早产儿感染后更易罹患脓毒症^[13],提示 Neu 在抑制脓毒症发生发展中具有重要的保护作用。

值得注意的是,Neu 还可协同其他免疫细胞(如巨噬细胞^[14]和树突细胞^[15])释放信号分子,诱导彼此活化和分化,共同参与吞噬杀菌过程,并调节感染相关炎症反应。此外,死亡 Neu 释放的信号物质可促进巨噬细胞吞噬其细胞残骸,进而减轻继发性炎症反应和组织损伤^[16]。

2 Neu 在脓毒症中的潜在致病作用

然而,Neu 的过度活化也是导致机体损伤的元凶;其释放的 ROS 在发挥杀菌作用的同时,会非特异性氧化损伤宿主的 DNA、蛋白质、脂质和碳水化合物等,进而介导心、脑和肺等重要器官的病理损害;同时,其释放的溶菌酶等也可以非特异性损伤邻近正常的细胞和组织^[7,17]。此外,活化的 Neu 在感染部位释放大量的细胞因子和趋化因子,既可以募集其他细胞至炎症部位,加重局部的炎症反应,也可以扩散至全身,诱导全身性炎症反应和脓毒症症状^[4,14],这对脓毒症患者的高病死率具有重要影响^[18]。

更重要的是,脓毒症状态下,Neu 的长期活化会诱发免疫抑制,降低机体对继发感染的防御能力;脓毒症后期持续的炎症和免疫应答也会诱导 Neu 功能耗竭和死亡,这与脓毒症患者器官功能障碍的发生密切相关^[19],提示及时清除死亡的 Neu 是限制炎症的重要机制之一。此外,NET 还可以损伤周围组织,促进凝血过程及微血栓形成,加剧器官灌注障碍与功能衰竭^[20]。

3 IL-18 在脓毒症中的潜在作用仍存在争议

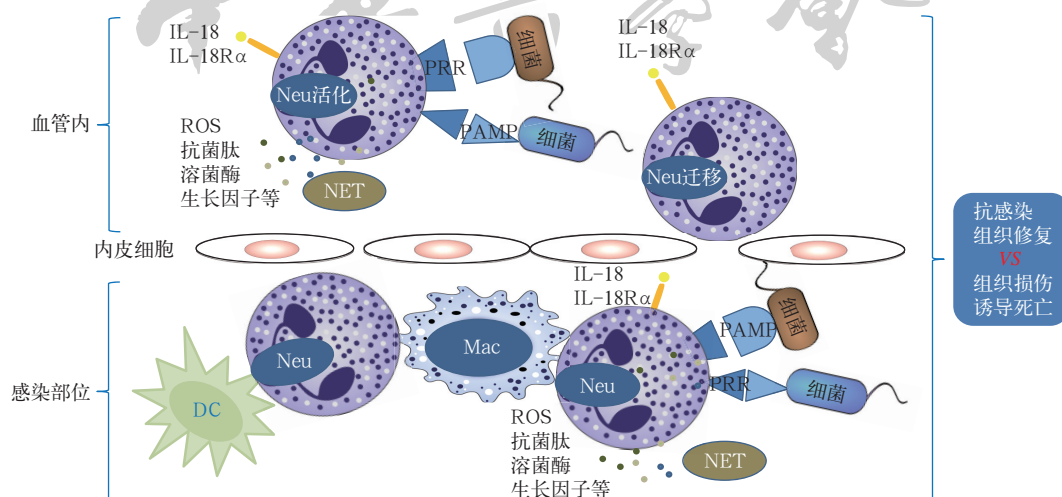
IL-18 可通过诱导肥大细胞等脱颗粒、募集粒细胞至炎症部位、增加自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)和自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT 细胞)的细胞毒性等途径发挥其致炎作用^[21]。目前,IL-18 在脓毒症中的作用存在争议:一方面,脓症患者血液 IL-18 水平升高^[22];细菌代谢产物如脂多糖可诱导炎症细胞释放 IL-18 以促进局部和全身性炎症反应,进而诱导机体出现脓毒症相关症状^[23];特异性阻断 IL-18 可降低大肠杆菌和鼠伤寒沙门菌内毒素血症诱导的脓毒症小鼠的死亡率^[24]。另一方面,IL-18 也可诱发器官病变^[25-26];IL-18 缺陷小鼠对金黄色葡萄球菌的清除能力下降,反而加重脓毒症的严重程度^[27]。这提示 IL-18 可能在不同病原类型、不同疾病阶段或不同免疫背景下呈现差异化效应,其具体作用机制仍需进一步深入研究。

4 IL-18 可诱导 Neu 迁移,但在 Neu 活化中的作用仍存在争议

基于非感染性疾病的研究显示,IL-18 介导的 Neu 募集,在慢性胰腺炎相关急性肺损伤^[28]及自身抗体诱导的关节炎^[29]发病过程中起重要作用。更重要的是,感染部位产生的 IL-18 也可诱导 Neu 迁移,进而发挥抗感染防御作用^[24]。此外,Neu 不仅可合成无生物学活性的 IL-18 前体蛋白^[30],还可合成诱导 IL-18 前体裂解为成熟 IL-18 的 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体^[31-32],进而通过旁分泌或自分泌方式诱导 Neu 活化、焦亡或释放 NET^[33-35]和 ROS^[36]。鉴于 NET^[37]、ROS^[38]和 IL-18^[39]均可诱导 Neu 活化,上述发现提示三者之间可能存在一种诱导 Neu 活化的自我放大机制。但是,也有研究显示,IL-18 对 Neu 的活化无显著影响^[24]。因此,IL-18 在 Neu 迁移及触发活化/效应分子释放中的作用仍需进一步验证。

5 总结和展望

综上所述,Neu 通过与病原体的直接交互作用及诱导机体免疫反应和组织修复,在脓毒症中发挥“双刃剑”的作用(图 1)。因此,调节 Neu 的迁移和活化、抑制过度的炎症反



注:IL-18 为白细胞介素-18, IL-18R α 为白细胞介素-18 受体 α 链, Neu 为中性粒细胞, PRR 为模式识别受体, PAMP 为病原相关分子模式, ROS 为活性氧, NET 为中性粒细胞胞外陷阱, DC 为树突状细胞, Mac 为巨噬细胞

图 1 Neu 和 IL-18 在脓毒症中的潜在作用示意图

应、促进 Neu 的凋亡和及时清除,对脓毒症的治疗具有重要意义。同时,减少 NET 的形成或中和其负面效应、维持免疫抑制与激活之间的动态平衡,也是潜在的脓毒症治疗策略。IL-18 在脓毒症中既可通过促进炎症反应清除病原体,也可诱导组织损伤。IL-18 可诱导 Neu 迁移,但其在 Neu 活化中的作用仍不明确。

鉴于此,有必要通过收集脓毒症患者及脓毒症动物模型的血液和原发感染部位的灌洗液标本,结合跨内皮迁移实验,从蛋白和 mRNA 水平分别探讨 IL-18 对脓毒症状态下 Neu 迁移、活化的影响,及其对细胞因子和炎症介质分泌的调控作用,并明确其潜在机制。上述研究将为阐明 IL-18 对脓毒症患者 Neu 迁移活化的影响及机制提供理论基础与实验依据,同时为 IL-18 相关生物制剂的研发奠定分子基础,进而为脓毒症的生物治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Yang WS, Kang HD, Jung SK, et al. A mortality analysis of septic shock, vasoplegic shock and cryptic shock classified by the third international consensus definitions (Sepsis-3)[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(9): 857–863. DOI: 10.1111/erj.13218.
- [3] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis[J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450–2464. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
- [4] Capucetti A, Albano F, Bonecchi R. Multiple roles for chemokines in neutrophil biology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1259. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01259.
- [5] Margraf A, Ley K, Zarbock A. Neutrophil recruitment: from model systems to tissue-specific patterns[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(7): 613–634. DOI: 10.1016/j.it.2019.04.010.
- [6] Sethi S, Chakraborty T. Role of TLR-/NLR-signaling and the associated cytokines involved in recruitment of neutrophils in murine models of *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Virulence*, 2011, 2(4): 316–328. DOI: 10.4161/viru.2.4.16142.
- [7] Jakubczyk K, Dec K, Kaiduńska J, et al. Reactive oxygen species: sources, functions, oxidative damage[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2020, 48(284): 124–127.
- [8] Lu J, Liu JY, Li A. Roles of neutrophil reactive oxygen species (ROS) generation in organ function impairment in sepsis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(6): 437–450. DOI: 10.1631/jzus.B2101075.
- [9] Schlievert PM, Kilgore SH, Beck LA, et al. Host cationic antimicrobial molecules inhibit *S. aureus* exotoxin production[J]. *mSphere*, 2023, 8(1): e0057622. DOI: 10.1128/mSphere.00576–22.
- [10] Burnet M, Metcalf DG, Milo S, et al. A host-directed approach to the detection of infection in hard-to-heal wounds[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10): 2408. DOI: 10.3390/diagnostics12102408.
- [11] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2737–2753. DOI: 10.1093/cvr/cvab329.
- [12] Kasama T, Miwa Y, Isozaki T, et al. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 273–279. DOI: 10.2174/1568010054022114.
- [13] Shah J, Balasubramaniam T, Yang J, et al. Leukopenia and neutropenia at birth and sepsis in preterm neonates of <32 weeks' gestation[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(9): 965–972. DOI: 10.1055/s-0040-1721133.
- [14] Schulz C, Petzold T, Ishikawa-Ankerhold H. Macrophage regulation of granulopoiesis and neutrophil functions[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(3): 182–191. DOI: 10.1089/ars.2020.8203.
- [15] Bohannon J, Cui WH, Sherwood E, et al. Dendritic cell modification of neutrophil responses to infection after burn injury[J]. *J Immunol*, 2010, 185(5): 2847–2853. DOI: 10.4049/jimmunol.0903619.
- [16] Shen XF, Cao K, Zhao Y, et al. Targeting neutrophils in sepsis: from mechanism to translation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 644270. DOI: 10.3389/fphar.2021.644270.
- [17] Ginsburg I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae[J]. *APMIS*, 2002, 110(11): 753–770. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2002.1101101.x.
- [18] Scozzi D, Liao FY, Krupnick AS, et al. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953195. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953195.
- [19] Zhu CL, Wang Y, Liu Q, et al. Dysregulation of neutrophil death in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 963955. DOI: 10.3389/fimmu.2022.963955.
- [20] Zhang H, Wang YHZ, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [21] 王君灵,何韶衡. IL-18 在过敏性气道疾病中的作用研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(4): 654–659. DOI: 10.7652/jdyxb202304024.
- [22] Lauw FN, Simpson AJ, Prins JM, et al. Elevated plasma concentrations of interferon (IFN)-gamma and the IFN-gamma-inducing cytokines interleukin (IL)-18, IL-12, and IL-15 in severe melioidosis[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(6): 1878–1885. DOI: 10.1086/315155.
- [23] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768–2782. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.006.
- [24] Moreno SE, Alves-Filho JC, Alfaya TM, et al. IL-12, but not IL-18, is critical to neutrophil activation and resistance to polymicrobial sepsis induced by cecal ligation and puncture[J]. *J Immunol*, 2006, 177(5): 3218–3224. DOI: 10.4049/jimmunol.177.5.3218.
- [25] Sivakumar PV, Westrich GM, Kanaly S, et al. Interleukin 18 is a primary mediator of the inflammation associated with dextran sulphate sodium induced colitis: blocking interleukin 18 attenuates intestinal damage[J]. *Gut*, 2002, 50(6): 812–820. DOI: 10.1136/gut.50.6.812.
- [26] Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury[J]. *Biomarkers*, 2011, 16 Suppl 1: S22–S30. DOI: 10.3109/1354750X.2011.587129.
- [27] Wei XQ, Leung BP, Niedbala W, et al. Altered immune responses and susceptibility to Leishmania major and Staphylococcus aureus infection in IL-18-deficient mice[J]. *J Immunol*, 1999, 163(5): 2821–2828.
- [28] Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Kumar S, et al. IL-18-mediated neutrophil recruitment promotes acute lung injury in inflammation-mediated chronic pancreatitis[J]. *Mol Immunol*, 2023, 155: 100–109. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.01.012.
- [29] Kaieda S, Kinoshita T, Chiba A, et al. IL-18 receptor- α signalling pathway contributes to autoantibody-induced arthritis via neutrophil recruitment and mast cell activation[J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34(3): 500–508. DOI: 10.1093/mr/road043.
- [30] Zhang HY, Wang JL, Wang L, et al. Role of IL-18 in atopic asthma is determined by balance of IL-18/IL-18BP/IL-18R[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 354–373. DOI: 10.1111/jcmm.13323.
- [31] Paget C, Doz-Deblauwe E, Winter N, et al. Specific NLRP3 inflammasome assembling and regulation in neutrophils: relevance in inflammatory and infectious diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1188. DOI: 10.3390/cells11071188.
- [32] Iwaniuk A, Jablonska E. Neutrophils in health and disease: from receptor sensing to inflammasome activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6340. DOI: 10.3390/ijms24076340.
- [33] Tall AR, Westertep M. Inflammasomes, neutrophil extracellular traps, and cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 721–727. DOI: 10.1194/jlr.S091280.
- [34] Ward PA, Fattahi F. New strategies for treatment of infectious sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 187–192. DOI: 10.1002/JLB.4MIR1118-425R.
- [35] Jorgensen I, Lopez JP, Laufer SA, et al. IL-1 β , IL-18, and eicosanoids promote neutrophil recruitment to pore-induced intracellular traps following pyroptosis[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(12): 2761–2766. DOI: 10.1002/eji.2016466647.
- [36] Dominic A, Le NT, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10–12): 784–796. DOI: 10.1089/ars.2020.8257.
- [37] Dömer D, Walther T, Möller S, et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636954. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636954.
- [38] Lorne E, Zmijewski JW, Zhao X, et al. Role of extracellular superoxide in neutrophil activation: interactions between xanthine oxidase and TLR4 induce proinflammatory cytokine production[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294(4): C985–C993. DOI: 10.1152/ajpcell.00454.2007.
- [39] Leung BP, Culshaw S, Gracie JA, et al. A role for IL-18 in neutrophil activation[J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2879–2886. DOI: 10.4049/jimmunol.167.5.2879.

(收稿日期: 2025-04-26)

(本文编辑: 张耘菲)