

· 论 著 ·

系统性炎症反应综合征患者血浆 D-二聚体与细胞因子动态变化的研究*

龙 鼎, 喻 莉[△], 武晓灵

(湖北省武汉市中心医院重症医学科 430014)

摘要:目的 探讨系统性炎症反应综合征(SIRS)患者血浆 D-二聚体、白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的动态变化及其对预后的影响。方法 选择 2008 年 1 月至 2010 年 1 月本科住院的 50 例 SIRS 患者作为 SIRS 组,将其按是否发生多器官功能障碍综合征(MODS)分为单纯 SIRS 组($n=26$)和 MODS 组($n=24$);按预后分为存活组($n=35$)和死亡组($n=15$)。测定其 SIRS 发生后第 1、3、5、7 天患者血浆 D-二聚体、IL-6 和 TNF- α 含量,并记录 APACHE II 评分;另选 35 例普通内科住院患者作为非 SIRS 组,30 例健康者作为对照组。对 SIRS 患者血浆 D-二聚体含量与 APACHE II 评分、IL-6 和 TNF- α 进行 Pearson 相关分析。结果 单纯 SIRS 组和 MODS 组患者血浆 D-二聚体、IL-6、TNF- α 含量较非 SIRS 组和对照组显著升高($P<0.01$)。SIRS 发生后第 3 天与第 1 天比较,存活组与死亡组患者血浆 D-二聚体含量的差异无统计学意义($P>0.05$),SIRS 发生后第 5、7 天,死亡组患者血浆 D-二聚体含量明显高于存活组($P<0.05$)。SIRS 发生后第 1、3、5、7 天,存活组与死亡组患者血浆 IL-6 和 TNF- α 含量比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。SIRS 患者 D-二聚体含量与 APACHE II 评分、IL-6、TNF- α 含量呈正相关(r 分别为 0.453、0.342、0.340, $P<0.01$)。结论 IL-6、TNF- α 参与 SIRS 患者的凝血功能障碍,D-二聚体与病情严重程度呈正相关;血浆持续高水平的 D-二聚体、IL-6、TNF- α 提示预后不良。

关键词: 系统性炎症反应综合征;多器官功能衰竭;白细胞介素类;肿瘤坏死因子 α ;D-二聚体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)08-0738-03

A study of dynamic changes of plasma D-dimer and cytokine of patients with systemic inflammatory response syndrome*

Long Ding, Yu Li[△], Wu Xiaoling

(Intensive Care Unit, Wuhan Central Hospital, Wuhan, Hubei 430014, China)

Abstract: Objective To explore the dynamic changes of plasma D-dimer, interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) of patients with systemic inflammatory(SIRS) and their influences on prognosis. **Methods** 50 patients with SIRS hospitalized from January 2008 to January 2010 in our hospital served as SIRS group which was subdivided into simple SIRS group ($n=26$) and MODS group ($n=24$) according to whether MODS occurred, and subdivided into survival group ($n=35$) and death group ($n=15$), according to their prognosis. Their plasma D-dimer, IL-6 and TNF- α were detected on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after SIRS occurred, and their APACHE II scores were recorded. Another 35 patients hospitalized in general medicine department served as non-SIRS group and 30 healthy people served as control group. The relations between plasma contents of D-dimer and APACHE II score, IL-6, TNF- α of patients with SIRS, respectively, were subjected to Pearson correlation analysis. **Results** The contents of plasma D-dimer, IL-6 and TNF- α of patients in simple SIRS group and MODS group were significantly increased when compared with non-SIRS group and control group ($P<0.01$). Compared with the 3rd day and the 1st day after SIRS occurred, plasma D-dimer content of patients in both survival group and death group showed no significant difference ($P>0.05$). Plasma D-dimer content of patients in death group was markedly higher than that in survival group ($P<0.05$). Compared the plasma contents of IL-6 and TNF- α of patients between survival group and death group on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after SIRS occurred, differences were found to be statistically significant ($P<0.01$). D-dimer content of patients with SIRS showed positive correlation with APACHE II score, IL-6 and TNF- α contents ($r=0.453, 0.342, 0.340$, respectively, $P<0.01$). **Conclusion** IL-6 and TNF- α participate in coagulation disorder of patients with SIRS, D-dimer has positive correlation with disease severity, and sustaining high levels of plasma D-dimer, IL-6, TNF- α indicate a poor prognosis.

Key words: systemic inflammatory response syndrome; multiple organ failure; interleukins; tumor necrosis factor-alpha; D-dimer

系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是危重病医学最常见的临床综合征之一,其显著特点是炎症介质、细胞因子的失控性释放。多种炎症介质、细胞因子可以直接或间接激活凝血系统及干扰机体的抗凝

系统,从而导致机体凝血功能的失调^[1-2]。本研究检测不同程度 SIRS 患者血浆 D-二聚体、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)的含量,观察其动态变化,探讨 SIRS 患者血浆 D-二聚体与 IL-6、

* 基金项目:武汉市卫生局临床医学科研资助项目(WX08D10)。

[△] 通讯作者, Tel: (027)82211248; E-mail: Yuli19641006@sina.com。

TNF- α 之间的关系及其与病情严重程度、预后的联系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 30 例近期无感染表现的来本院体检的健康人,将其作为对照组,其中,男 15 例,女 15 例;平均年龄(63.87 \pm 4.06)岁。选择 2008 年 1 月至 2010 年 1 月于本院普通内科住院的无感染、无 SIRS 表现的患者 35 例,将其作为非 SIRS 组,其中,男 17 例,女 18 例;平均年龄(65.69 \pm 7.90)岁;原发疾病:原发性高血压 6 例,心律失常 5 例,心绞痛 5 例,糖尿病 6 例,消化性溃疡 6 例,胃癌 3 例,脑梗死 4 例。选择 2008 年 1 月至 2010 年 1 月在本科住院的 SIRS 患者 50 例,将其作为 SIRS 组,其中,男 26 例,女 24 例,平均年龄(66.20 \pm 7.90)岁;其诊断符合 1991 年美国胸科医师协会和危重病医学会制定的 SIRS 诊断标准^[3];原发疾病:多发性创伤 15 例,慢性支气管炎伴感染 12 例,外科手术 10 例,急性胰腺炎 6 例,有机磷农药中毒 4 例,脑梗死 3 例。依据多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的诊断标准^[4],将所有 SIRS 组患者按是否发生 MODS 分为单纯 SIRS 组($n=26$)和 MODS 组($n=24$);按预后分为存活组($n=35$)和死亡组($n=15$)。排除标准:(1)年龄小于 18 岁的孕产妇;(2)恶性肿瘤;(3)转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)后 7 d 内死亡;(4)心肺复苏术后;(5)既往无血液系统疾病;(6)入住 ICU 时即有 SIRS 的患者。

1.2 方法 对照组患者于体检时、非 SIRS 组患者于入院当天抽取静脉血,均按照急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 进行评分。所有 SIRS 组患者于 SIRS 发生后的第 1、3、5、7 天进行 APACHE II 评分,并抽取静脉血。采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,用罗氏诊断公司试剂盒检测血浆 D-二聚体;TNF- α 、IL-6 采用上海太阳生物技术公司试剂盒检测,首先将静脉血用枸橼酸钠抗凝、轻摇、分离血浆和红细胞,保存于-70 $^{\circ}$ C 冰箱,以双抗体夹心抗生物素蛋白-生物素-过氧化物酶复合物(avidin-biotin-peroxidase complex, ABC)-ELISA 法及相应试剂盒检测,美国伯乐 550 酶标仪测定 TNF- α 、IL-6 的血浆浓度。

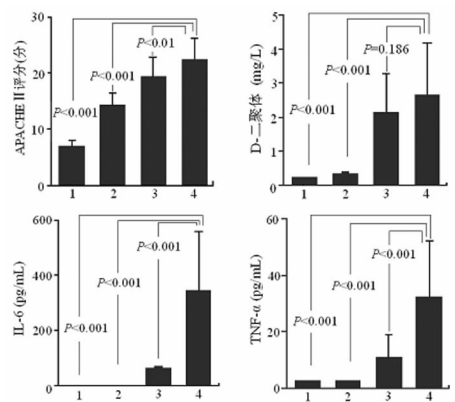
1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,相关分析应用 Pearson 相关系数法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、非 SIRS 组、单纯 SIRS 组及 MODS 组患者 APACHE II 评分、D-二聚体、IL-6、TNF- α 的比较 对照组、非 SIRS 组、单纯 SIRS 组及 MODS 组患者年龄和性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。MODS 组患者 APACHE II 评分为(21.96 \pm 4.18)分,显著高于单纯 SIRS 组[(19.00 \pm 3.51)分]、非 SIRS 组[(13.97 \pm 2.22)分]和对照组[(6.63 \pm 1.10)分]($P<0.01$)。MODS 组和单纯 SIRS 组患者血浆 D-二聚体的差异无统计学意义($P>0.05$),但明显高于对照组及非 SIRS 组($P<0.01$)。MODS 组和单纯 SIRS 组患者血浆 IL-6、TNF- α 含量比较,差异有统计学意义($P<0.01$),且两组患者血浆 IL-6、TNF- α 含量均明显高于非 SIRS 组和对照组($P<0.01$)。见图 1。

2.2 存活组与死亡组患者 APACHE II 评分、D-二聚体、IL-6 及 TNF- α 的比较 SIRS 发生后第 3 天与第 1 天比较,存活组与死亡组患者 APACHE II 评分均下降($P<0.01$),SIRS 发生后第 5 天和第 7 天死亡组患者 APACHE II 评分均呈现上升趋势,而存活组患者 APACHE II 评分一直较死亡组低($P<0.01$)。SIRS 发生后第 3 天与第 1 天比较,存活组与死亡组患者血浆 D-二聚体含量差异无统计学意义($P>0.05$),SIRS 发生后第 5、7 天,死亡组患者血浆 D-二聚体含量明显高于存活组($P<0.05$)。SIRS 发生后第 1、3、5、7 天,存活组与死亡组患者血浆 IL-6 和 TNF- α 含量比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 2。

2.3 SIRS 患者血浆 D-二聚体含量与 APACHE II 评分、IL-6、TNF- α 的相关性分析 SIRS 患者血浆 D-二聚体含量与 APACHE II 评分、IL-6、TNF- α 呈正相关,见表 1。



1: 对照组; 2: 非 SIRS 组; 3: 单纯 SIRS 组; 4: MODS 组。

图 1 各组患者 APACHE II 评分、D-二聚体、IL-6、TNF- α 的比较

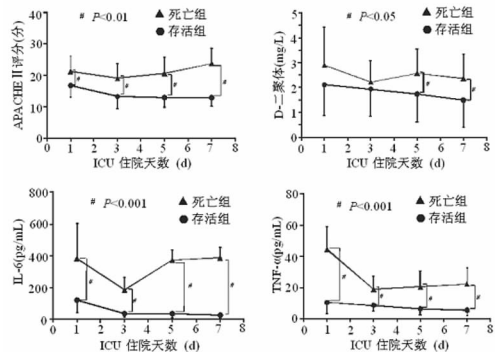


图 2 死亡组和存活组患者 APACHE II 评分、D-二聚体、IL-6、TNF- α 的比较

表 1 D-二聚体与 APACHE II 评分、IL-6、TNF- α 的相关性

指标	D-二聚体	
	r	P
APACHE II 评分	0.453	0.000
IL-6	0.342	0.000
TNF- α	0.340	0.000

3 讨论

MODS 是危重患者死亡的主要原因,研究发现几乎所有

MODS 患者在疾病发展过程中都出现了 SIRS^[4]。发生 SIRS 时,机体炎症细胞过度激活,失控性释放大细胞因子,如 IL-6、IL-8、TNF- α 等^[5-6],继而发展为 MODS,本研究进一步证实了这一过程。SIRS 时,患者血浆 IL-6、TNF- α 均明显高于对照组和非 SIRS 组患者($P < 0.01$)。SIRS 合并 MODS 时,患者血浆 IL-6、TNF- α 水平进一步升高,MODS 组患者血浆 IL-6、TNF- α 水平明显高于单纯 SIRS 组;死亡组患者血浆 IL-6、TNF- α 水平明显高于存活组。随着时间推移和病情的变化,存活组患者血浆 IL-6、TNF- α 水平呈逐渐下降趋势,而死亡组患者血浆 IL-6、TNF- α 水平虽有所下降,但仍保持高水平,无法降至正常范围,在 SIRS 发生后第 5、7 天又出现上升趋势,且血浆 IL-6 水平在第 7 天出现的差异性较前更加明显。这表明这些细胞因子在 SIRS 的发生、发展过程中起着非常重要的作用,持续高浓度的 IL-6、TNF- α 提示患者预后不良。研究证明全身性感染患者血浆 IL-6 水平与疾病严重程度相关,IL-6 可用于评价 SIRS 和 MODS 的程度,可作为其监测指标^[7-8]。

在 SIRS 时,过度释放的细胞因子通过多种途径激活凝血系统,形成复杂的炎症介质、细胞因子、补体网络的反应体^[9-10],严重者可导致弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)。D-二聚体是血浆交联纤维蛋白原被纤维蛋白酶降解的特异性标记物,现已被公认为是反映纤维蛋白溶解、降解程度的重要指标之一^[11],也是目前诊断 DIC 前期最有价值的指标之一。作者发现 SIRS 组患者血浆 D-二聚体水平明显高于非 SIRS 组和对照组,说明 SIRS 患者存在凝血和纤维蛋白溶解紊乱的现象,继发的纤维蛋白溶解系统活化在 SIRS 发生、发展的病理生理中起着重要作用。而且随着 MODS 的出现,血浆 D-二聚体水平进一步升高,但在本研究中单纯 SIRS 组和 MODS 组患者血浆 D-二聚体水平没有明显差异,这可能与样本量不足有关,有多项报道证实患者发生 MODS 时,血浆 D-二聚体水平显著升高^[12-13]。但随着病情进展,死亡组与存活组比较,SIRS 发生后第 5、7 天患者血浆 D-二聚体水平出现明显差异,这提示凝血功能紊乱与 SIRS 病情严重程度密切相关,死亡组患者凝血系统被激活的程度较存活组高,微循环障碍更严重,这增加了患者的病死率。这一结果与以往报道基本一致^[14]。本研究发现血浆 D-二聚体水平和 APACHE II 评分呈正相关,这也与上述观点一致。

TNF- α 是诱导细胞反应的最初炎症因子,具有广泛生物学效应,在细胞和亚细胞水平激发一系列“瀑布效应”,诱导 IL-1 β 、IL-6 等多种炎症因子作用于内皮细胞,增加毛细血管通透性,并导致局部缺血和血栓形成^[15]。有学者认为,“凝血瀑布”被激活与凝血功能紊乱的起始因素是细胞因子^[4]。作者观察到 SIRS 患者血浆 D-二聚体水平与 IL-6、TNF- α 水平呈正相关,说明 IL-6、TNF- α 在微循环障碍中扮演了重要角色。有人认为 D-二聚体水平明显升高,一方面反映体内纤维蛋白水平较高,易形成血栓;另一方面提示 D-二聚体过多,可促进局部炎症细胞,特别是单核细胞合成并释放某些细胞因子,导致凝血亢进,加重血栓形成倾向,加剧微循环障碍,使病情恶化^[16]。

综上所述,作者认为在 SIRS 患者中广泛存在凝血功能紊乱及微循环障碍,IL-6、TNF- α 参与了此过程,并与疾病严重程度有关。动态监测血浆 D-二聚体、IL-6、TNF- α 的变化可灵敏

地反映 SIRS 患者的病情严重程度、凝血功能及微循环状况,对判断预后也有一定价值。

参考文献:

- [1] Asakura H, Wada H, Okamoto K, et al. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(2):282-287.
- [2] Nielsen JS, Larsson A, Rix T, et al. The effect of activated protein C on plasma cytokine levels in a porcine model of acute endotoxemia[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6):1085-1093.
- [3] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(6):864-874.
- [4] 王可富, 田锁臣. 多器官功能障碍综合征[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:13-23.
- [5] 虎晓岷, 尹文, 宋祖军, 等. 危重病患者多器官功能障碍综合征细胞因子变化的意义[J]. *中国急救医学*, 2001, 21(12):683-685.
- [6] 方步武, 邱奇, 崔乃强, 等. 急腹症全身炎症反应综合征阶段细胞因子及炎症介质的变化特点[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(9):542-544.
- [7] Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients; association with Chlamydia pneumoniae seropositivity[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2):274-282.
- [8] 谭佩仪, 吴沃栋, 许耘红. D-二聚体及与纤溶酶原激活物抑制剂-1 比值评价合并糖耐量减低急性冠状动脉综合征患者纤溶受抑的研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(8):472-475.
- [9] Münzel T, Sinning C, Post F, et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction[J]. *Ann Med*, 2008, 40(3):180-196.
- [10] Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock[J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(6):581-587.
- [11] Lowe GD. How to search for the role and prevalence of defective fibrinolytic states as triggers of myocardial infarction? The haemostasis epidemiologist's view[J]. *Ital Heart J*, 2001, 2(9):656-657.
- [12] 丁欢, 马希刚, 马玉杰, 等. 脓毒症患者血浆抗凝血酶 III 及 D-二聚体与 SOFA 评分的相关性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(2):113-115.
- [13] 黄顺伟, 管向东. 重症脓毒症患者动态监测血乳酸及 D-二聚体的临床研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(5):492-494.

利联合应用可改善 CCHF 患者胰岛素抵抗,改善心力衰竭严重程度,且两药联合应用的治疗效果大于单用 ACEI。考虑其可能机制是:(1)血管紧张素 II 可通过促进肝糖原分解而提高交感神经兴奋性,减少胰岛素底物-1 与胰岛素受体结合,影响胰岛素的信号转导,促进 CCHF 患者的炎症反应而导致胰岛素抵抗,而缬沙坦与依那普利在不同水平上阻滞 RAS,抑制血管紧张素 II 的生物效应;(2)抑制缓激肽的降解,提高 CCHF 患者循环中缓激肽水平,从而可通过扩张血管,促进胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗;(3)抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶,从而改善 CCHF 患者的氧化应激,提高胰岛素敏感性。

综上所述,胰岛素抵抗是 CCHF 患者体内存在的现象,在临床上对 CCHF 患者联合应用缬沙坦与依那普利可明显改善 CCHF 患者的胰岛素抵抗,并改善其心力衰竭严重程度。

参考文献:

[1] Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 112(1): 48-53.

[2] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1547-1559.

[3] 李光伟, Step L. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(10): 656-660.

[4] Hoshino A, Nakamura T, Enomoto S, et al. Prevalence of coronary artery disease in Japanese patients with cerebral infarction; impact of metabolic syndrome and intracranial large artery atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2008, 72(3): 404-408.

[5] Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure[J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 334-341.

[6] Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients

at high cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2007, 115(11): 1371-1375.

[7] Adachi H, Ohno T, Oguri M, et al. Effect of insulin sensitivity on severity of heart failure[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77 Suppl 1: S258-262.

[8] Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(2): 527-532.

[9] Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 93-102.

[10] Alzadjali MA, Godfrey V, Khan F, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9): 747-753.

[11] Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, et al. A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(4): 737-743.

[12] Voros S, Yang Z, Bove CM, et al. Interaction between AT1 and AT2 receptors during postinfarction left ventricular remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(3): H1004-1010.

[13] 袁小媚, 马康华. 卡托普利和缬沙坦对大鼠心肌梗死后胶原网络重塑的干预研究[J]. *重庆医学*, 2006, 35(15): 1375-1377.

[14] Goossens GH, Blaak EE, Schiffrers PM, et al. Effect of short-term ACE inhibitor treatment on peripheral insulin sensitivity in obese insulin-resistant subjects[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12): 3009-3016.

[15] Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation[J]. *Diabetes*, 2007, 56(4): 901-911.

(收稿日期:2011-10-23 修回日期:2011-12-27)

(上接第 740 页)

[14] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2004, 126(4): 1087-1092.

[15] Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syn-

drome[J]. *J Pathol*, 2004, 202(2): 145-156.

[16] Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2004, 29(2): 152-156.

(收稿日期:2011-10-26 修回日期:2012-01-31)