

脓毒血症患者抗炎和促炎指标动态变化在临床病情评估中的意义*

苏明华,冯璇璘,邓磊,李依,李俊英,陈友岱[△]

(四川省医学科学院/四川省人民医院 EICU,成都 610072)

摘要:目的 研究脓毒血症患者抗炎、促炎指标动态变化在临床病情评估中的意义。方法 2010~2011 年该院 EICU 收治的脓毒血症患者 43 例作为研究对象,根据预后分为存活组和死亡组。采集诊断明确后第 1、3、5、7 天清晨血清样本,双抗体夹心 ELISA 法测定促炎指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1)]、抗炎指标(IL-4、IL-10)血清浓度,同时动态监测急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)。结果 两组 TNF- α 、IL-1 均呈早期上升,病程进展第 3 天达到峰值水平,之后逐渐下降,在相同监测时间点死亡组各项指标均显著高于存活组($P < 0.05$)。两组 IL-4 在第 5 天达到峰值水平后下降,在相同监测时间点死亡组指标均显著高于存活组($P < 0.05$)。存活组 IL-10 在第 5 天达到峰值水平后下降;死亡组 IL-10 水平呈现逐渐升高,并维持高位,第 3、5、7 天 IL-10 血清浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。存活组 APACHE II 呈显著下降趋势,而死亡组则呈上升趋势并维持高分值。结论 TNF- α 、IL-1 在脓毒血症早期呈迅速升高并达峰,IL-4、IL-10 升高并达峰时间较促炎指标延后,其中 IL-10 持续维持高水平提示预后不良。

关键词:脓毒血症;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素-1;白细胞介素-4;白细胞介素-10

中图分类号:R644

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)04-0467-03

Dynamic changes of the serum pro-and anti-inflammatory cytokines and its significance in assessing clinical condition for sepsis patients*

Su Minghua, Feng Xuanling, Deng Lei, Li Yi, Li Junying, Chen Youdai[△]

(Emergency Intensive Care Unit, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic change of pro-and anti-inflammatory cytokines of sepsis patients and its significance in clinical condition. **Methods** Forty-three sepsis patients from 2010 to 2011 were divided into the survival group and the death group. Morning serum samples were collected on the first, third, fifth and seventh day morning; ELISA method was used to quantify the serum level of TNF- α , IL-1, IL-4 and IL-10. The severity of patient's condition was assessed according to the APACHE II system. **Results** In the early stage, TNF- α and IL-1 in of both group increased and reached the peak on the third day; then there was a gradual decline. Test in the same time point showed that the indexes of death group were all higher than that of survival group ($P < 0.05$). IL-4 of the two groups reached its peak on the fifth day and then declined, and in the same time point, indexes of death group were much more higher than that of survival group ($P < 0.05$). IL-10 of the survival group reached its peak on the fifth day and then declined; in the death group, IL-10 level kept increasing and maintained high, there was no significant difference among the serum levels of the third, fifth and seventh day ($P > 0.05$). The APACHE II of the survival group declined significantly while in death group it kept increasing and stay high. **Conclusion** Pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1) ascended earlier than anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10), and the serum level of IL-10 keep high level prompt the poor prognosis.

Key words: sepsis; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-1; interleukin-4; interleukin-10

近 20 余年来,重症医学的发展为人类抗击脓毒血症尤其是严重脓毒血症提供了有力的支持。2001 年欧洲重症学会、美国重症学会和国际脓毒症论坛发起“拯救脓毒症战役”,2002 年欧美国家多个组织共同发起并签署“巴塞罗那宣言”^[1],医学界满怀信心,然而 10 余年后的今天,面临的仍然是脓毒血症居高不下的死亡率(30%~70%)^[2-3]。炎症-抗炎症因子平衡学说认为:脓毒血症早期以致炎因子增加为主要免疫学特征,并由此产生不同程度的临床炎症反应^[4],主要致炎因子包括:白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-8、IL-12。伴随机体炎症反应的为抗炎性反应,抗炎因子如:IL-4、IL-10、IL-13 及前列腺素 E2,理论上能降低机体炎症反应,从而达到炎症程度的自我调节和控制。本研究动态监测本院 EICU 内收治的

脓毒血症患者诊断明确后第 1、3、5、7 天血清样本中 IL-1、TNF- α 、IL-4、IL-10 浓度,评估其在脓毒血症患者病情严重程度及预后评价中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010~2011 年收住本院 EICU 的脓毒血症患者 43 例,其中男 25 例,女 18 例,平均年龄(53.5 \pm 17.9)岁;入住时合并器官功能不全的严重脓毒血症患者 28 例,器官功能正常脓毒血症患者 15 例;住院存活 27 例,死亡 16 例,根据预后分为存活组和死亡组。排除糖尿病、肿瘤、重度营养不良、免疫系统疾病、器官移植术后或使用免疫抑制剂者。排除诊断明确后 1 周内死亡患者。

1.2 脓毒血症纳入标准^[5] 血培养结果阳性或存在明确的感

表 1 两组促炎、抗炎指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)	IL-1 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	IL-10(ng/L)	APACHE II (分)
存活组	27					
第 1 天		128.2 \pm 29.7	88.3 \pm 22.1	62.1 \pm 17.3	41.1 \pm 13.1	21.3 \pm 6.9
第 3 天		133.1 \pm 39.2	168.9 \pm 48.7	78.9 \pm 21.3	53.6 \pm 17.4	16.1 \pm 4.7
第 5 天		96.9 \pm 23.4	126.2 \pm 31.5	101.7 \pm 31.1	69.7 \pm 19.3	12.5 \pm 4.8
第 7 天		63.7 \pm 19.8	69.2 \pm 19.3	75.5 \pm 19.9	45.2 \pm 13.3	11.6 \pm 4.1
死亡组	16					
第 1 天		165.1 \pm 31.1	161.2 \pm 45.7	66.9 \pm 19.2	55.4 \pm 16.9	25.1 \pm 6.7
第 3 天		178.7 \pm 46.3	228.4 \pm 58.3	121.9 \pm 36.6	101.2 \pm 27.7	27.2 \pm 7.5
第 5 天		154.9 \pm 40.2	181.2 \pm 48.3	189.1 \pm 44.4	110.3 \pm 30.9	31.6 \pm 8.7
第 7 天		123.1 \pm 31.5	138.2 \pm 39.1	132.3 \pm 35.4	105.5 \pm 25.8	31.7 \pm 8.5

染部位[经血液、脑脊液、胸腔积液、腹腔积液、尿、痰培养阳性(或)CT、胸片确定感染部位];同时合并全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),诊断标准依据 2001 年国际脓毒症定义会议对 SIRS 定义修正后新的诊断标准[任何致病因素作用于机体所引起的全身炎症反应,并且具备以下 2 项或 2 项以上体征:体温大于 38℃ 或小于 36℃;心率大于每分钟 90 次;呼吸频率大于每分钟 20 次,或动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)<32 mm Hg;外周血白细胞计数大于 12×10⁹/L 或小于 4×10⁹/L,或未成熟粒细胞大于 0.10]。严重脓毒症即脓毒症合并 1 个或 1 个以上器官功能不全或衰竭,并且排除慢性疾病导致的器官功能障碍。

1.3 检测指标 采集诊断明确后第 1、3、5、7 天清晨血清样本,常温静置 30 min 后,离心机 4 000 r/min 离心 8~10 min,取上层血清样本并在 -20℃ 保存备用。动态监测降钙素原(procalcitonin, PCT)、血常规、血气分析、凝血常规、肝肾功能 and 生命体征,同时动态记录患者入住后急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)。采用欣博盛生物科技有限公司提供 ELISA 试剂盒,双抗体夹心 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-1、IL-4、IL-10 血清浓度。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行处理,数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较使用单因素方差分析,组间比较采用 *q* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组 TNF- α 、IL-1 均呈早期上升,病程进展第 3 日达到峰值水平,之后第 5、7 日呈逐渐下降,在相同监测时间点死亡组指标均显著高于存活组(*P*<0.05)。两组 IL-4 均在第 5 天达到峰值水平后下降,在相同监测时间点死亡组指标均显著高于存活组(*P*<0.05)。存活组 IL-10 在第 5 天达到峰值水平后下降;死亡组 IL-10 水平呈现逐渐升高,并维持高位,第 3、5、7 天 IL-10 血清浓度差异无统计学意义(*P*>0.05)。存活组 APACHE II 呈显著下降趋势,而死亡组则呈上升趋势并维持高分值;两组第 1 天评分值比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),但死亡组 APACHE II 分值仍明显高于存活组。见表 1。

3 讨 论

脓毒症是严重创伤、重度感染、大面积烧伤、休克等临床

急危重患者的严重并发症,病情加重合并器官功能不全为严重脓毒症或脓毒性休克,往往导致 2 个或 2 个以上器官功能障碍,临床定义为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),是脓毒症患者的主要死亡原因,也是重症医学工作中的重点和难点。

贯穿在 SIRS-脓毒症-严重脓毒症-MODS 病理生理过程中的主要临床特征为炎症反应。早在 20 世纪 80 年代脓毒症的研究已表明这种机体的炎症反应不单一由细菌及其毒素所致,而由脂多糖等诱导而产生的多种炎症介质、促炎因子的瀑布样释放更为关键^[6-8]。主要促炎因子包括:TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-8、IL-12、PAF、ADP、LTB₄、TXA₂、PF3-4。TNF- α 是感染及创伤后最早释放并且最关键的促炎因子,其具有显著的全身作用。TNF- α 的核心作用是在炎症反应中激活细胞因子级联反应,诱发 IL-1、IL-6、前列腺素等的分泌,由此激发炎症连锁反应^[9]。而 IL-1 协同 TNF- α 启动脓毒症的炎症反应,并在其发展过程中起放大作用,即所谓的免疫炎症瀑布反应。炎症时细胞因子还激活 PMN 和巨噬细胞中的 iNOS 释放 NO,影响血流动力学,参与脓毒症的发展过程。参与抗炎反应的介质主要包括:IL-4、IL-10、IL-13、IL-1 α 、TGF- β 等^[10]。IL-4 主要由肥大细胞或嗜碱性粒细胞系统成熟的 Th2 细胞分泌。IL-4 驱动 Th2 细胞响应,介导肥大细胞的聚集和活化,通过刺激 B 细胞分化为 IgE 分泌细胞来刺激 IgE 抗体的产生。IL-4 具有显著地抑制炎性细胞因子表达和释放的作用。它能够屏蔽或者抑制单核细胞产生的细胞因子,包括:IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8 和巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α ;IL-10 主要是由 CD4⁺ Th2、单核细胞、B-细胞合成的,IL-10 抑制单核/巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、粒细胞集落刺激因子、MIP-1 α 和 MIP-2 α 。IL-10 抑制主要组织相容性抗原 II 分子在细胞表面表达 B7 辅助分子,以及抑制 LPS 识别信号分子 CD14。它还抑制嗜中性粒细胞核自然杀伤细胞产生细胞因子。IL-10 抑制核因子 κ B (NF- κ B) 在 LPS 刺激以后的转移,促进促炎细胞因子前体的 mRNA 的降解。除此之外,IL-10 还可以衰减 TNF 受体在细胞表面的表达,促进 TNF 受体的脱落^[11]。

有学者的 SIRS 与代偿性抗炎反应综合征(CARS)平衡失控理论认为:感染与非感染因子作用局部细胞可产生促炎介质

和抗炎介质,当这两种介质泛滥入血可导致 SIRS 与 CARS,当 SIRS 为主即炎症反应在人体发挥主体作用时,出现休克、细胞凋亡、凝血功能紊乱和多器官功能障碍^[12];当 CARS 占据主导时,免疫功能全面抑制,对感染易感性增加;而当 CARS 与 SIRS 并存时,如彼此间作用相互加强,则最终形成对机体损伤更强的免疫失衡现象,产生更强的损伤和更严重的免疫抑制,即混合性拮抗反应综合征(MARS)^[13]。

本研究发现,促炎介质 TNF- α 、IL-1 在脓毒血症早期迅速升高并达到峰值,并且死亡组高于存活组,提示 TNF- α 、IL-1 升高程度与患者病情严重度有关;临床综合监测生命体征、血气分析、器官功能等指标计算 APACHE II 评分值,死亡组在疾病病程中呈现上升趋势,而存活组则逐渐下降。抗炎介质 IL-4、IL-10 上升并达峰时间较促炎介质迟滞,可能是炎症介质升高后机体产生继发反应,二者存在前因后果关系,与文献^[14-15]研究发现一致。另外,本研究发现死亡组 IL-10 在第 3、5、7 天 3 个监测时点均维持较高水平,且相互比较无显著差异,提示无明显血清浓度升降趋势,考虑与患者病情严重程度有关,持续较强的炎症反应导致机体过度的抗炎反应,即产生 MARS,导致更强的损伤和更严重的免疫抑制,机体处于“免疫麻痹”状态,并由此导致患者死亡,作者认为这是死亡组与存活组患者有明显异常之处。

炎症-抗炎平衡在临床工作中难以量化,理论上二者接近平衡状态能对机体产生较小的损伤,并取得理想的临床治疗效果,但实际上机体内细胞因子众多,生物学特性复杂,很难从单个或者数个介质水平监测而全面评价患者炎症-免疫功能状态,轻易使用免疫增强或免疫抑制剂均可能导致严重临床后果。

TNF- α 、IL-1、IL-4、IL-10 等炎症、抗炎指标血清水平对病情严重程度有提示意义,对预后评判也有较好的临床价值。本研究监测临床病例数量有限,且多为来源于院外的急危重症患者,尚需在监测数量、时间点、病员来源范围做进一步改良和优化。

参考文献:

- [1] Dellinger RP. The surviving sepsis campaign: 2013 and beyond[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(10): 1803-1805.
- [2] 曹书华. 脓毒症与多脏器功能失常综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(7): 781-782.
- [3] Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(4): 606-618.
- [4] Napolitano LM. Immune stimulation in sepsis: to be or not to be[J]. Chest, 2005, 127(6): 1882-1885.
- [5] 俞森洋. SIRS、sepsis、严重 sepsis 和 MODS 的诊断标准[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(1): 1-2.
- [6] Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, et al. Cytokine cascade in sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35(9): 535-544.
- [7] Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Circulation, 2003, 107(11): 1514-1519.
- [8] Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta analysis[J]. Thorax, 2004, 59(7): 574-580.
- [9] Johnson BL 3rd, Goetzman HS, Prakash PS, et al. Association between tumor necrosis factor- α promoter-308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 276-282.
- [10] Calvano SE, Xiao WZ, Richanls DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans[J]. Nature, 2005, 437(7061): 1032-1037.
- [11] Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(6): 581-587.
- [12] 龙鼎, 喻莉, 武晓灵. 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[J]. 重庆医学, 2012, 41(8): 738-740.
- [13] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis[J]. Immunobiology, 2012, 217(6): 616-621.
- [14] Saban MR, Hellmich H, Nguyen N, et al. Time course of LPS-induced gene expression in a mouse model of genitourinary inflammation[J]. Physiol Genomics, 2001, 5(3): 147-160.
- [15] 宋振举, 郦珊珊, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血清促炎和抗炎细胞因子的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(11): 1191-1194.

(收稿日期: 2014-09-12 修回日期: 2014-10-14)

(上接第 466 页)

- [10] Schuss P, Vatter H, Marquardt G, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy: the effect of timing on postoperative complications[J]. Neurotrauma, 2012, 29(6): 1090-1095.
- [11] 董明昊, 出良钊, 陈益民, 等. 钛网颅骨修补术后并发症的

临床观察[J]. 贵州医药, 2012, 36(12): 1085-1086.

- [12] 王国福, 刘智良, 陈祥忠, 等. 颅骨修补术对颅骨缺损患者脑血流动力学的影响(附 12 例报道)[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(5): 491-493.

(收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-19)