

全身炎症反应综合征患者血清细胞因子动态变化的研究

梅雪 李春盛 王烁

【摘要】 目的 检测全身炎症反应综合征(SIRS)患者血清促炎和抗炎细胞因子的浓度变化,探讨二者的动态变化规律及其对预后的影响。方法 113 例患者按 SIRS 诊断标准分为 SIRS 组(78 例)和非 SIRS 组(35 例);SIRS 组按预后分为生存组(37 例)和死亡组(41 例);另选 30 例健康成人作为正常对照组。用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清促炎和抗炎细胞因子浓度。流式细胞仪测定单核细胞中人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达强度。结果 SIRS 组、死亡组患者血清中促炎因子水平较非 SIRS 组和生存组显著增高(P 均 <0.01),并且随着时间推移和病情加重而逐渐增高;抗炎因子及单核细胞 HLA-DR 的表达强度均不断降低,尤其是 HLA-DR 最终低于非 SIRS 组和生存组(P 均 <0.01)。白细胞介素-6(IL-6)、HLA-DR 与急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)有显著相关性。决定系数 $R^2=0.811$,可以建立多元线性回归方程: $APACHEⅡ=(0.180 \times IL-6)-(0.868 \times HLA-DR)+22.265(F=49.290, P<0.01)$ 。结论 SIRS 患者促炎细胞因子持续升高,抗炎细胞因子、单核细胞 HLA-DR 表达强度持续降低提示预后不良。

【关键词】 全身炎症反应综合征; 细胞因子; 代偿性抗炎反应综合征

Dynamic changes in serum levels of cytokines in patients with systemic inflammatory response syndrome

MEI Xue, LI Chun-sheng, WANG Shuo. Department of Emergency, Chaoyang Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China

【Abstract】 **Objective** To study the dynamic changes in serum levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and the effect on prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** One hundred and thirteen patients were divided into two groups according to diagnostic criteria of SIRS: SIRS group ($n=78$) and non-SIRS group ($n=35$). SIRS group was divided into two subgroups according to the prognosis: survival group ($n=37$) and death group ($n=41$). Another 30 healthy adults served as normal controls. Concentrations of inflammatory, anti-inflammatory cytokines in serum and human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) expression intensity of monocytes were measured. **Results** The serum levels of inflammatory cytokines in patients of SIRS and death groups were obviously higher compared with non-SIRS and survival group (all $P<0.01$), and they increased in quantity progressively along with the progress and seriousness of the existing diseases. Anti-inflammatory cytokines and the HLA-DR expression intensity of monocyte in SIRS and death group declined progressively, especially the value of HLA-DR was lower compared with that of non-SIRS and survival group (all $P<0.01$). There were significant correlations among the IL-6, HLA-DR and APACHEⅡ ($R^2=0.811$, $APACHEⅡ=(0.180 \times IL-6)-(0.868 \times HLA-DR)+22.265$, $F=49.290$, $P<0.01$). **Conclusion** The progressive increase in inflammatory cytokines and the progressive decline of anti-inflammatory cytokine and HLA-DR expression intensity of monocyte in patients with SIRS indicate a poor prognosis.

【Key words】 systemic inflammatory response syndrome; cytokine; compensatory anti-inflammatory response syndrome

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是重症患者的主要死因,而全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是 MODS 的发生基础^[1]。目前研究发现,危重患者往往存在 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)两个过程。在炎症过程中,促炎/抗炎反应、促炎/抗炎因子一开始即同时存在,二者的消长决定患者病情演变、发展及转归。而 SIRS 与 CARS 的失衡以及由此引发的全身

免疫状态异常在 MODS 发生、发展进程中发挥重要作用。鉴于此,检测 SIRS 患者血清促炎/抗炎细胞因子的浓度变化,探讨其动态变化规律,对阐明 SIRS 发展及 MODS 演变机制和指导临床治疗有重要意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象:①正常对照组:选 30 例近期无感染表现的健康人,其中男 18 例,女 12 例;平均年龄(62.19±13.22)岁。②非 SIRS 组:普通内科病房住院患者 35 例,男 20 例,女 15 例;平均年龄(57.20±8.19)岁;分别为糖尿病、血小板减少性紫癜、蛋白尿待查、消化性溃疡患者,近期无感染、无 SIRS 表现。

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院

作者简介:梅雪(1971-),男(汉族),北京人,医学硕士,主治医师。

③SIRS 组:急诊重症监护室(ICU)住院患者 78 例中男 42 例,女 36 例;平均年龄(60.25±12.87)岁。原发病为重症肺炎,急性坏死性胰腺炎,心肺复苏后,胸腹联合伤。诊断按照 1991 年美国胸科医师学会和危重病医学会(ACCP/SCCM)制定的 SIRS 标准^[2]:①体温>38℃或<36℃;②心率>90 次/min;③呼吸频率>20 次/min,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)<32.25 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);④外周血白细胞计数>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L,或未成熟粒细胞>0.10。符合 2 项以上即诊断为 SIRS。按照患者预后分为生存组(37 例)和死亡组(41 例)。所有患者入院 1、3、5 和 7 d 进行急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)评分^[3],并取静脉血 15 ml,其中 5 ml 用枸橼酸钠抗凝;10 ml 低温 3 000 r/min 离心 5~10 min,离心半径 15 cm,分离血清,贮存于-70℃冰箱。

1.2 炎症/抗炎细胞因子的检测:白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-10、IL-13 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),采用相应试剂盒,所有试剂盒均购自上海太阳生物技术公司。

1.3 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达:枸橼酸钠抗凝外周血 50 μl,加 10 μl 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗人 HLA-DR 标记单核细胞;取等量血样加入等体积 FITC 标记同型小鼠 IgG 为空白对照(试剂均为美国 Pharmingen 公司产品)。流式细胞仪(美国 Calibur 公司)每管收集 20 000 个细胞测定其表面荧光强度。

1.4 统计学处理:采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析。数据以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,方差分析;建立多元线性回归方程, $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 促炎细胞因子 IL-6、IL-8 及 TNF-α 变化(表 1):SIRS 组和死亡组从入院 1 d 开始三者就明显升高,且随时间推移而继续升高,至 5 d 后 SIRS 组与正常对照组和非 SIRS 组比较,差异均非常显著(P 均<0.01),生存组与对照组比较差异亦非常显著(P 均<0.01)。

2.2 抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-13 变化(表 2):SIRS 组从入院 1 d 起 IL-10 和 IL-13 明显升高(P 均<0.01);但随着时间推移有逐渐降低的趋势。死亡组 IL-10 和 IL-13 亦呈进行性降低趋势,至入院 7 d 已明显低于生存组(P 均<0.01)。

2.3 各组单核细胞 HLA-DR 表达强度的变化(表 2):SIRS 组和死亡组单核细胞 HLA-DR 表达强度进行性下降,至入院 5 d 已显著低于正常对照组和非 SIRS 组,且死亡组低于生存组(P 均<0.01)。

2.4 生存组与死亡组各细胞因子变化规律(图 1,图 2,表 2):生存组所有促炎因子入院 7 d 有明显下降趋势,而抗炎因子及代表免疫功能的 HLA-DR 有明显升高趋势。死亡组促炎因子居高不下,抗炎因子进行性下降。

2.5 各组 APACHEⅡ评分变化(表 3):SIRS 组和死亡组 APACHEⅡ评分随着病情进展均明显增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.6 APACHEⅡ评分与 HLA-DR 和 IL-6 的相关性分析:决定系数 $R^2=0.811$,建立多元线性回归方程:APACHEⅡ=(0.180×IL-6)-(0.868×HLA-DR)+22.265。多元回归分析发现,入院 7 d IL-6 和 HLA-DR 与 APACHEⅡ评分有显著相关性($F=49.290, P<0.01$)。

表 1 各组促炎细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF-α 的变化($\bar{x}±s$)

Table 1 Changes of IL-6, IL-8 and TNF-α levels in each group($\bar{x}±s$)

ng/L

指标	组别	例数(例)	入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
IL-6	非 SIRS 组	35	36.5±6.2	41.4±7.3*	41.7±6.9*	42.9±8.1*
	SIRS 组	78	55.6±28.3**	66.8±28.1***	79.9±37.6****	78.5±34.6****
	生存组	37	45.5±10.7	56.1±9.7	65.5±22.3	63.9±23.0
	死亡组	41	76.5±17.2****	90.4±19.7****	108.1±21.3****▲	123.5±12.1****▲
IL-8	非 SIRS 组	35	11.8±2.6	12.3±3.3	11.6±3.5	13.1±5.2
	SIRS 组	78	17.8±10.3**	19.2±13.3***	21.4±13.9****	25.1±13.1****
	生存组	37	14.1±7.0	15.6±8.2	16.3±8.8	13.6±4.2
	死亡组	41	22.5±6.3**▲	26.1±9.0****▲	27.7±8.3****▲	33.5±5.2****▲
TNF-α	非 SIRS 组	35	20.0±5.7	17.4±5.5	17.0±6.1	20.0±8.3
	SIRS 组	78	31.0±10.8**	35.8±11.9****	52.1±20.0****	47.6±12.1****
	生存组	37	14.1±7.0	15.6±8.2	16.3±8.8	13.6±4.2
	死亡组	41	22.5±6.3**▲	26.1±9.0****▲	27.7±8.3****▲	33.5±5.2****▲

注:正常对照组参数:IL-6 为(30.5±5.1)ng/L,IL-8 为(10.5±2.1)ng/L,TNF-α 为(15.9±3.2)ng/L;与正常对照组比较;

** $P<0.05$,*** $P<0.01$;与非 SIRS 组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与生存组比较:▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表 2 各组抗炎细胞因子 IL-10、IL-13 和单核细胞 HLA-DR 表达强度的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of IL-10, IL-13 levels and expression of HLA-DR in monocytes in each group($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
IL-10(ng/L)	非 SIRS 组	35	6.8±1.8	6.6±1.7	5.9±1.0	6.1±1.4
	SIRS 组	78	12.2±2.3 ^{***}	10.9±2.6 ^{**}	10.2±1.8 ^{**}	10.9±2.0 ^{**}
	生存组	37	9.6±2.4	9.8±2.7	12.9±3.0	14.5±1.8
	死亡组	41	13.1±2.0 [▲]	12.5±2.7 [▲]	8.8±1.6 [▲]	7.9±2.1 ^{▲▲}
IL-13(ng/L)	非 SIRS 组	35	16.5±2.1	15.2±2.2	16.8±3.9	17.3±2.3
	SIRS 组	78	21.2±3.3 ^{***}	21.9±2.1 ^{**}	17.9±1.8 [□]	15.1±2.5 [□]
	生存组	37	15.8±2.7	18.9±2.3	19.7±3.0	19.7±3.0
	死亡组	41	16.0±2.0	12.1±3.1	12.5±3.3 [▲]	12.5±3.3 ^{▲▲}
HLA-DR 表达(%)	非 SIRS 组	35	32.3±4.9	32.1±5.2	35.5±4.7	33.5±3.7
	SIRS 组	78	25.7±5.6	25.0±5.3 ^{**}	19.1±3.8 ^{***}	17.7±2.8 ^{***}
	生存组	37	22.9±3.5	23.0±5.1	23.3±3.8	25.3±3.2
	死亡组	41	19.5±4.2	16.4±3.5 [▲]	14.9±4.0 ^{***▲}	8.6±2.5 ^{***▲}

注:正常对照组参数;IL-10 为(6.5±1.5)ng/L,IL-13 为(10.8±1.5)ng/L,HLA-DR 为(35.2±5.2)%;与正常对照组比较:

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与非 SIRS 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与生存组比较: ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表 3 各组 APACHE II 评分变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes of APACHE II in each group($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数(例)	入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
非 SIRS 组	35	3.6±0.5	3.3±0.5	3.6±0.4	3.5±0.4
SIRS 组	78	21.7±8.8 ^{***}	18.7±9.6 ^{***}	16.1±9.0 ^{***}	19.4±9.4 ^{***}
生存组	37	11.7±6.2	9.2±3.9	8.2±4.6	8.0±3.8
死亡组	41	26.1±8.0 ^{***▲}	28.0±7.9 ^{***▲}	23.5±8.6 ^{***▲}	27.2±8.3 ^{***▲}

注:正常对照组 APACHE II 评分(2.1±0.7)分;与正常对照组比较: ** $P < 0.01$;与非 SIRS 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与生存组比较:

▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

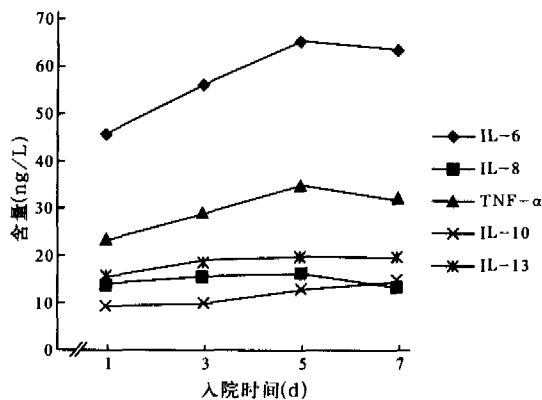


图 1 SIRS 生存组患者炎症细胞因子的变化

Figure 1 Changes of inflammatory cytokines in survivors with SIRS

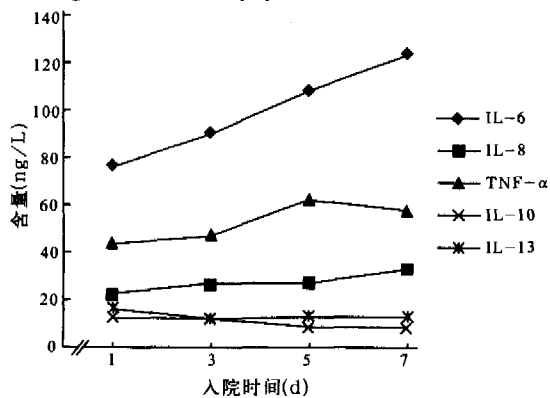


图 2 SIRS 死亡组患者炎症细胞因子的变化

Figure 2 Changes of inflammatory cytokines in non-survivors with SIRS

3 讨论

SIRS 是感染或非感染作用下机体炎症反应和抗炎反应失衡的一种表现。SIRS 时,机体炎性细胞过度激活,产生并释放大量的细胞因子,广泛作用于微血管系统,促进组织因子表达并激活外源性凝血途径,加上内皮细胞黏附分子(ECAM-1)、细胞间黏附分子(ICAM-1)的表达,造成微循环血栓形成及组织损伤^[1]。20 世纪 90 年代中期美国学者提出了 CARS 假说^[4-7],并指出多种细胞因子参与了 CARS 的发生,其中以 IL-4、IL-10、IL-13 等最为重要。CARS 在临床上以免疫抑制为主,在早期具有代偿意义,可减轻炎症对机体造成的损害;晚期常因免疫功能严重抑制而造成无法控制的感染。本研究中,SIRS 生存组患者促炎因子在入院 7 d 呈下降趋势,而抗炎因子和 HLA-DR 呈升高趋势;而死亡组 SIRS 患者促炎因子居高不下,抗炎因子则进行性下降,可见 SIRS 患者从开始即存在 SIRS/CARS 两种趋势。在二者相互斗争、相互制约的过程中,促炎介质逐渐降低、抗炎介质逐渐上升,达到动态平衡,疾病缓解或痊愈;如促炎介质持续升高、抗炎介质不能对其有效抑制,则会出现炎症反应的瀑布样扩大,最终导致病情恶化而死亡。

对于 SIRS 的治疗,应根据免疫状态不同而采

取不同的对策,而监测免疫状态,目前首推单核细胞 HLA-DR^[8-11]。单核细胞 HLA-DR 是单核/巨噬细胞表面的抗原表达,其功能是把经单核/巨噬细胞吞噬并处理后的抗原提呈给 T 辅助细胞,激活包括 T 细胞、B 细胞和吞噬细胞在内的所有免疫细胞。所以足够的 HLA-DR 表达对于特异性和非特异性免疫系统功能都十分重要^[12]。单核细胞 HLA-DR 表达对于评估 SIRS 患者的预后亦具有重要价值。有文献报道,在 SIRS 患者中,HLA-DR > 0.30,生存率可高达 90% 以上;若 HLA-DR < 0.30 且不能被免疫刺激,生存率仅为 8%^[13]。从某种意义上讲,HLA-DR 可作为炎症反应程度的指示剂,其表达增加,免疫反应正常;表达降低,则免疫反应不足。

本研究中,SIRS 组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平在各时间点明显高于非 SIRS 组和正常对照组,其中 IL-6 与 APACHE II 评分密切相关。表明这些细胞因子在 SIRS 的发生和发展过程中起着非常重要作用,且随着时间推移和病情加重而逐渐增高。持续升高的 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平提示患者预后不良。同时,SIRS 组单核细胞 HLA-DR 明显低于非 SIRS 组和正常对照组,且同 APACHE II 评分呈负相关,与抗炎因子一起随着时间推移和病情加重而逐渐降低,表明在危重患者中确实出现了免疫反应不足,致使过度的炎症反应无法被抑制。

参考文献:

- Dinarello C A. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock [J]. Chest, 1997, 112; S321-329.
- ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20: 864-874.
- Knaus K A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE I: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985, 13: 818.
- 尹文,梁继河,虎晓岷,等. 山莨菪碱对创伤性肺损伤细胞因子及其 mRNA 表达的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2000, 12: 515-516.
- 张连东,张旭红,宝山,等. 多器官功能障碍综合征血清炎症细胞因子变化的意义 [J]. 内科急危重症杂志, 2003, 9: 38-39.
- 林洪远,盛志勇. 全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 643-646.
- 商宏伟,岳茂兴. 多器官功能障碍综合征与免疫失衡 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 565-567.
- 林洪远,郭旭生,姚咏明,等. CD14⁺ 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 135-138.
- Itakura S Y, Ogura H, Tanaka H, et al. Paradoxical cytoskeleton and microparticle formation changes in monocytes and polymorphonuclear leukocytes in severe systemic inflammatory response syndrome patients [J]. J Trauma, 2003, 55: 1125-1132.
- Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber [J]. Am J Surg, 2004, 188: 150-156.
- 刘懿禾,崔克亮,曹书华. 单核细胞 HLA-DR 抗原表达在 MODS 早期诊断中的意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 539-541.
- Payen D, Faivre V, Lukaszewicz A C, et al. Assessment of immunological status in the critically ill [J]. Minerva Anestesiol, 2000, 66: 757-763.
- Walley K R, Lukacs N W, Standiford T J, et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis [J]. Infect Immun, 1996, 64: 4733-4738.

(收稿日期:2005-09-27 修回日期:2006-01-10)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

糖皮质激素减少猪脑死亡后心功能障碍的发生

器官移植供体大约半数来自于创伤性脑损伤及继发脑死亡(BD)患者,而其中只有 33% 的心脏适于移植。脑死亡后多种病理改变能导致心功能障碍而不适于移植。为了减少脑死亡相关的心功能障碍,目前措施是应用甲基泼尼松龙、甲状腺激素及抗利尿激素联合复苏法,但临床效果存在争议。最近美国科研人员对单独应用糖皮质激素对猪脑死亡后心功能障碍的保护作用进行了研究。他们将杂种猪进行硬膜下气囊扩张造成脑损伤,通过检测脑灌注压及激光多普勒血流确认脑死亡,并监测脑死亡后 6 h 的血流动力学指标。实验分 3 组(每组 5 只):组 I 给予生理盐水,组 II 于 BD 前 2 h 给予 30 mg/kg 甲基泼尼松龙,组 III 于 BD 后 1 h 给予 30 mg/kg 甲基泼尼松龙。结果显示:组 I 左心室搏出功逐渐降低,而组 II、组 III 脑死亡后 6 h 内左心室搏出功无明显降低,舒张功能也无明显降低。组 II 携氧能力较组 I 及组 III 强。研究人员认为,在脑死亡前后单独给予糖皮质激素能维持左心室的收缩及舒张功能;因此,在脑死亡后给予糖皮质激素可减少脑死亡引起的心功能障碍,从而提供更多的可移植心脏。

周国勇,周洁平,编译自《J Heart Lung Transplant》,2005,24:2249-2254;胡森,审校