

• 综述 •

多器官功能障碍综合征的免疫炎症反应机制研究进展

陈世德 李超乾(审校)

【关键词】 多器官功能障碍综合征; 免疫学; 细胞因子; 炎症介质

多器官功能障碍综合征(MODS)是指机体在遭受严重创伤、休克、感染及大手术等急性损害 24 h 后,同时或序贯性出现 2 个或 2 个以上器官功能障碍,不能维持内环境稳定的临床综合征^[1]。MODS 的自然病程一般为:重症急性疾病→机体应激反应→全身炎症反应综合征(SIRS)→MODS,在经历了上述各阶段后,最终可发展到多器官功能衰竭(MOF),导致死亡^[2]。

迄今为止,MODS 的发病机制尚未完全清楚,目前认为失控的“免疫炎症反应”是根本原因^[3]。现就炎症免疫细胞、炎症细胞因子、炎症介质等在 MODS 发生发展过程中的作用进行综述。

1 SIRS 与 MODS

SIRS 和 MODS 概念的提出是人们认识上的一个进步,它使我们能从根本上更深刻、更全面地理解从创伤、休克、感染等始发因素,经过 SIRS 共同途径,发展到 MODS 的全过程以及这些环节之间的内在联系。大量的动物实验与临床观察提示,机体炎症反应失控所致的 MODS 不仅与致炎介质过度表达、分泌有关,也与机体抗炎介质或内源性抑制因子产生异常有关。Bone^[3]针对创伤或感染时引起免疫功能降低和易感性增加的内源性抗炎反应,提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS)的概念,并提出了 CARS 的临床诊断标准,即外周血单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达量低于正常参考值 30%,且伴有炎症介质释放减少。上述概念表明,当促炎反应占优势时,即表现为 SIRS,使机体对外来打击反应过于强烈而损伤自身细

胞,导致 MODS;而抗炎反应占优势时,则多表现为 CARS,使机体对外来刺激反应低下,对感染易感性增强,从而加剧脓毒症和 MODS。

无论是 SIRS 还是 CARS,均反映了机体炎症反应失控,内环境稳定破坏,这可能是诱发 MODS 的根本原因之一。

2 炎症免疫细胞在 MODS 病程中的作用

机体炎症反应失控是发生 MODS 的主要机制之一^[3]。在 MODS 发生过程中,参与炎症反应的细胞有中性粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞(VEC)、淋巴细胞、树突状细胞等。

2.1 中性粒细胞作用:中性粒细胞受刺激后黏附,造成广泛微血栓形成,组织缺氧、能量代谢障碍,产生大量氧自由基,同时释放多种蛋白水解酶、花生四烯酸代谢产物,引起器官实质细胞膜和细胞器损伤,溶酶体酶活性升高,造成细胞坏死,使器官功能失调。

2.2 巨噬细胞作用:巨噬细胞被激活后释放大量细胞因子和炎症介质^[4],如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(ILs)、花生四烯酸代谢产物、氧自由基等,通过以下机制使器官功能失调:促进微血栓形成,加剧弥散性血管内凝血(DIC)形成;影响肝细胞合成蛋白的能力;促使肺纤维化,肺泡实变,严重影响气体交换。

2.3 VEC 作用:VEC 在遭受多种致病因素刺激后参与 MODS 的发生发展过程^[5-6]。严重损伤后脏器 VEC 受损、细胞间连接松懈、屏障功能障碍,引起毛细血管通透性增加;VEC 受损后失去抗凝血优势,使促凝途径增强、抗凝与促凝平衡破坏,导致血栓形成;VEC 受损后产生的内皮素、一氧化氮等血管活性物质异常,导致血管舒缩调节功能异常;缺血/再灌注造成 VEC 功能紊乱,释放氧自由基,参与再灌注损伤过程;VEC 可通过多种炎症介质上调黏附分子表达,与中性粒细胞相互作用诱导细胞间黏附,进

而导致细胞损伤和炎症反应。

2.4 淋巴细胞作用:研究证实,MODS 患者 T 细胞大量凋亡,致总数减少,亚群发生变化,造成免疫功能低下,血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)和补体(C3、C4)水平明显升高^[7-8],提示淋巴细胞参与了 MODS 的发生发展过程。

2.5 树突状细胞作用:树突状细胞作为重要的抗原呈递细胞和免疫辅助细胞,对建立 T 细胞的免疫应答和调节免疫反应起关键作用。研究发现,在 MODS 早期,树突状细胞明显增生,其强大的抗原呈递功能可能启动了机体在 MODS 早期的免疫亢进反应^[9]。在 MODS 终末期,树突状细胞虽然增生,但多数变性失活,并能通过分泌一些细胞因子及 Fas/FasL 途径诱导辅助 T 细胞亚群分化,同时引起周围淋巴细胞的大量凋亡,可促进免疫抑制和 MODS 的发生。

3 免疫活性因子在 MODS 病程中的作用

3.1 细胞因子:机体在严重创伤、感染和休克等致病因素作用下,体内单核/巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等多种免疫活性细胞产生细胞因子。根据作用不同,细胞因子分为两类,即促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等)和抗炎因子(IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子- β 等)。在 MODS 的发生发展过程中,促炎因子与抗炎因子均可产生,两者相互抵制。

TNF- α 和 IL-1 等促炎因子在脓毒性休克和 MODS 发生发展过程中起重要作用^[10]。TNF- α 能促进其他促炎因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等)的生成。在动物实验中,注射大剂量 TNF- α 可造成典型的 SIRS,并导致 MODS。在感染性休克动物模型中,早期应用 TNF- α 单克隆抗体或可溶性 TNF- α 受体,不仅可降低血 TNF- α 含量,并能抑制 IL-1、IL-6 等释放,防止 MODS 的发生。目前认为,TNF- α 主要通过以下方面发挥作用:TNF- α 可激活中性粒细胞与 VEC,促使其释放大量氧自由

基金项目:广西科学基金资助项目(桂科自 0728126)

作者单位:530021 广西医科大学第一附属医院急诊科

作者简介:陈世德(1966-),男(汉族),广西人,医学硕士,副教授,副主任医师,研究方向为内科急危重病的基础与临床研究(E-mail:chensider@yahoo.com.cn)。

基与弹性蛋白酶,对 VEC 和器官组织细胞产生损害作用;TNF- α 可刺激 VEC 表达组织因子,使微血管表面促凝活性升高,抑制凝血酶调节蛋白表达,导致微血栓形成;TNF- α 还可促使 VEC 与器官组织细胞凋亡。

研究发现,烧伤后并发 MODS 的死亡患者血浆 IL-6 水平持续增高,并且是烧伤后存活者的 10 倍,提示 IL-6 与烧伤患者发展为致死性 MODS 有关^[11]。严重烧伤后淋巴细胞产生 IL-4 减少可能是 IL-6 过量产生的原因,并证明应用 IL-4 及抗 IL-6 治疗可以恢复烧伤后机体免疫平衡。林洪远等^[12-13]研究表明,给予免疫刺激剂胸腺 5 肽治疗后,HLA-DR>30% 的脓毒症患者全部存活,细胞因子 TNF- α 、IL-6 较治疗前明显下降,而死亡患者的变化不大,因此提出,CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 鉴别脓毒症免疫抑制并指导免疫刺激治疗安全可靠。

3.2 炎症介质:免疫活性因子中除了细胞因子,炎症介质在 MODS 的免疫调节中起十分重要的作用^[14]。致病微生物及其毒素除直接损伤细胞外,主要通过炎症介质如 TNF- α 、ILs、血小板活化因子(PAF)、花生四烯酸代谢产物、白细胞三烯、磷脂酶 A₂、血栓素 A₂、 β -内啡肽、缓激肽等作用,促使机体发生 VEC 炎症反应,毛细血管通透性增加,凝血与纤溶,心肌抑制,血管张力失控导致机体内环境紊乱^[15]。

花生四烯酸代谢产物,尤其是脂氧合酶和环氧合酶是 SIRS 及 MODS 的重要自分泌和旁分泌继发性炎症介质。TNF- α 、IL-1、脂多糖均可诱导 VEC 释放前列腺素 E₂ 和 I₂。前列腺素 E₂ 可舒张小血管和增加微血管的通透性,吸引白细胞使 IL-1 分泌增加,IL-1 反过来又可使白细胞激活后脱颗粒,释放氧自由基和蛋白水解酶,造成组织损伤。内毒素可诱导巨噬细胞、中性粒细胞、血小板和 VEC 释放 PAF,其可以减弱心肌收缩力和降低血压,并刺激 TNF- α 、白细胞三烯和血栓素 A₂ 的释放,促进白细胞黏附和后继的自由基形成;PAF 可促进血小板聚集,导致微血栓形成。前降钙素、血管紧张素转换酶 II、白细胞黏附分子(L-血清素)等内源性炎症介质与

MODS 发生也有关。

此外,有学者提出补体在 MODS 发生中的作用,特别是 C3a 的增高以及由此导致的 C3a/C3 比值增高与 MODS 的发生有关。

4 肠道免疫屏障损伤

肠道是除体表以外隔绝外环境的主要屏障,又是体内最大的细菌储源,同时也是除胸腺外最大的淋巴器官,起着免疫防御和免疫监视的作用。同时,肠道又是细胞因子的重要产地,因而是机体防御的主要参加者和全身炎症反应的调节者。研究发现,临床上死于脓毒症的 MODS 患者中有 30% 找不到感染灶,但经血培养发现血中存在与肠道常驻菌相似的细菌,因此学者们认为肠源性感染在 MODS 中有着重要的意义^[16]。MODS 的发生发展往往先有创伤、出血、感染、手术等原始刺激,在应激条件下,肠道发生缺血/再灌注损伤。由于缺血、缺氧导致肠黏膜上皮坏死,黏膜下水肿,肠绒毛顶部细胞坏死、修复能力降低,肠通透性增加,从而破坏肠道特异性免疫屏障和非特异性免疫屏障,为致病微生物及内毒素进入机体血液和淋巴循环创造有利条件,形成肠道的“菌群移位”,引发机体更严重的免疫失衡,促进 MODS 的发生发展。同时,MODS 伴随的全身及局部炎症介质的迅速级联性释放增加则进一步加重了肠黏膜损伤,参与此过程的各种细胞因子和炎症介质构成网络,彼此促进、叠加,炎症免疫紊乱不断加重,推动了 MODS 的发展。

综上所述,MODS 形成的关键是炎症免疫细胞、炎症细胞因子、炎症介质所构成的炎症反应系统和抗炎反应系统的失衡。因此,如何调控三者的变化和维持两个系统的稳态已成为 MODS 研究的热点。

参考文献:

- 1 陈敏英,管向东.多器官功能障碍综合征[J].中国实用外科杂志,2003,23(2):126-128.
- 2 汤耀卿.多器官功能障碍综合征[J].外科理论与实践,2004,9(5):附1-4.
- 3 Bone R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. Ann

Intern Med,1996,125(8):680-687.

- 4 Peitzman A B,Udekwu A O,Ochoa J, et al. Bacterial translocation in trauma patients[J]. J Trauma,1991,31(8):1083-1087.
- 5 杨宗诚.烧伤早期脏器损害发病机制的探讨[J].解放军医学杂志,1998,23(2):84-87.
- 6 乔万海,王静,裴红红.多器官功能障碍综合征患者循环内皮细胞数量和血脂水平变化及临床意义[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(3):165-167.
- 7 高越,何建如,陈小青,等.急性有机磷农药中毒并发多器官功能障碍综合征患者 T 淋巴细胞亚群的研究[J].中国工业医学杂志,2003,16(1):6-8.
- 8 王兵,张畔.多器官功能障碍综合征中急性虚证发病与辅助 T 淋巴细胞 1/2 平衡之间的关系及治疗对策[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(1):58-61.
- 9 陆江阳,王晓虹,孙宇,等.MODS 大鼠胸腺树突状细胞病理改变及作用的研究[J].中国危重病急救医学,2001,13(11):675-677.
- 10 Ruetten H,Thiememann C. Combination immunotherapy which neutralises the effects of TNF alpha and IL-1 beta attenuates the circulatory failure and multiple organ dysfunction caused by endotoxin in the rat [J]. J Physiol Pharmacol,1997,48(4):605-621.
- 11 Ferrer T J,Webb J W,Wallace B H, et al. Interleukin-10 reduces morbidity and mortality in murine multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. J Surg Res,1998,77(2):157-164.
- 12 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(3):135-138.
- 13 林洪远,盛志勇.脓毒症免疫调理治疗的新思路[J].中国危重病急救医学,2004,16(2):67-69.
- 14 盛志勇,胡森.多器官功能障碍综合征[M].北京:科学出版社,1999:11-63.
- 15 景炳文.多器官功能障碍综合征[J].中国急救医学,1997,17(4):53-56.
- 16 Yao Y M,Redl H,Bahrami S, et al. The inflammatory basis of trauma/shock associated multiple organ failure [J]. Inflamm Res,1998,47(5):201-210.

(收稿日期:2007-02-10)

修回日期:2007-08-10)

(本文编辑:李银平)