

## 浅析脓毒症发病的性别差异及其机制

姚咏明 杜晓辉

临床上许多疾病的发生存在明显的性别差异,而这种差异大多与体内性激素含量的差异有关,尤其是雌激素已经被证实对内毒素所致急性肺损伤具有保护作用。那么脓毒症状态下雌雄性个体的病情严重程度是否也同样存在差异,弄清楚这一问题对我们综合防治脓毒症具有极其重要的意义。

### 1 性别差异与免疫性疾病及脓毒症

流行病学资料显示,患多发性硬皮症和类风湿关节炎的女性是男性的2~3倍;重症肌无力患者中女性多达75%;系统性红斑狼疮的性别差异更大,男女比例达到1:9。在英国,85万罹患自身免疫性疾病患者中女性占80%。据报道,在男女之间免疫应答程度存在差异,女性对免疫应答表现得更强烈,产生更多的抗体,以提高细胞介导的免疫应答能力。自身免疫性疾病主要以女性患者为主,提示性激素起着调节作用。值得重视的是,免疫性疾病中性别差异可影响治疗效果。性激素可通过几种可能的方式影响机体免疫系统,包括调节性T细胞受体的信号系统、T淋巴细胞和抗原呈递细胞活化分子的表达、细胞因子基因的转录和翻译等。如能精确在细胞和分子水平阐明哪些性激素改变了机体免疫功能,以及涉及到哪些关键信号转导系统,将有助于进一步理解免疫性疾病性别差异的本质和临床意义。不同性别间脓毒症的发病率也存在显著差异。男性患者脓毒症的发生率一直较高,并且在过去的20年里没有太大的变化。据法国170个重症监护病房(ICU)8周内收治11 828例患者流行病学调查显示,严重脓毒症发病率为9%,其中男性占63%,女性占37%,经多元分析证实,严重脓毒症高危因素中就有男性。

### 2 脓毒症的内分泌调节过程

内分泌系统是机体重要的防御系统之一。机体可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴加速能量供给,保护心、脑、肺等重要器官,降低过度炎症反应以及抑制生殖等非必要的能量消耗,确保机体承受打击所造成的损害。首先,下丘脑-垂体-肾上腺轴在脓毒症早期活化并引起促肾上腺皮质激素释放激素的释放,从而进一步促进促肾上腺皮质激素和皮质醇浓度升高。其次,下丘脑-垂体-肾上腺轴的持续活化可从多个环节抑制性腺轴,使睾酮、雌激素及黄体生成素分泌减少,并且脓毒性休克患者的脱氢表雄酮及其硫酸盐水平下降。

性激素尤其是雌激素具有重要免疫调节效应,脾T淋巴细胞广泛表达雌激素受体,并具有与雌激素代谢相关的酶类,且雌激素受体基因敲除小鼠的胸腺发育不良。17 $\beta$ -雌二醇可保护创伤失血小鼠的免疫系统,减少免疫抑制的发生。雌激素还能抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )生成,改善类风湿关节炎症状。老年男性患者应用睾酮能提高应激时循环中单核细胞数量及雌二醇水平,同时睾酮还可通过增强糖皮质激素的敏感性间接参与调控炎症反应。脱氢表雄酮是睾酮及雌激素合成前体,为血循环中分布最丰富的类固醇激素之一,它可有效恢复脓毒症大鼠T淋巴细胞免疫功能,并抑制循环中TNF- $\alpha$ 水平。脱氢表雄酮及其硫酸盐水平严重下降可能提示机体的肾上腺功能趋于衰竭,病死率会上升。脓毒性休克的死亡组患者脱氢表雄酮及其硫酸盐水平显著低于生存组,且与年龄、白细胞介素-6(IL-6)水平无明显相关。

有研究证实,发情前期的雌性动物在脓毒症或创伤失血后发生细胞免疫及心血管功能抑制的比例低于雄性动物。给雌性动物进行去势手术后,动物发生免疫、心血管功能抑制的比例上升;而应用17 $\beta$ -雌二醇可保护去势手术后的雌性动物以及雄性动物的免疫和心血管功能;而脱氢表雄酮则能抑制脓毒症大鼠TNF- $\alpha$ 合成与释放,并降低其死亡率。

### 3 雌激素对脓毒症和多器官损害的作用

近年来人们发现性激素受体广泛存在于中枢神经、骨、消化系统、呼吸系统、皮肤等部位,在人体的生理和病理状态中发挥着重要作用。实验研究显示,给大鼠注射脂多糖(LPS)制备急性肺损伤模型后,肺组织明

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.001

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(2005CB522602);国家自然科学基金项目(30872683,30371390)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所 解放军总医院野战外科研究所

显受损,肺泡内渗出增加,支气管肺泡灌洗液中蛋白含量及肺通透指数均显著升高;但若在致伤的同时补充外源性雌激素,血中雌二醇和催乳素水平升高,肺组织雌激素和孕激素受体的表达显著增强,肺脏病理损伤则明显减轻。还有研究表明,高浓度雌激素能消除活性自由基的毒性作用,增加有益细胞因子IL-2、IL-3的水平,降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10的水平,减轻炎症反应对机体的损害。有资料证实,高雌激素水平同时促进靶细胞雌、孕激素受体的表达,当体内雌激素浓度升高时,其靶细胞雌激素受体数量也随之增加,亲和力增强,使靶细胞对雌激素的敏感性升高;同时上调的肺组织雌激素和孕激素受体使得局部雌激素浓度增高。但是局部雌激素高浓度究竟是通过减少自由基的毒性作用,还是通过增加IL-2、IL-3的水平,降低炎症因子水平来实现对肺组织的保护效应有待深入探讨。

除肺组织外,国内外还有一些关于外源性雌激素对其他脏器保护作用的报道,如雌激素补充疗法可以明显降低冠心病的发病率和死亡率,且在动物脑缺血/再灌注损伤及实验性卒中后神经保护方面有积极作用。外源性雌激素可通过基因或非基因组两种途径对抗多种损伤因素,例如雌激素可通过结构-活性关系实现抗氧化作用,提高机体抗氧化能力,从而减少神经元的损害;并促进神经营养因子的表达,改善细胞修复功能;通过抑制关键转录因子的活化来减轻脑缺血/再灌注所致炎症反应程度。

我们通过系列实验证明雌激素对机体确实具有明确保护作用。首先表现为LPS攻击后,雌、雄性大鼠的死亡率明显不同,雌性较雄性死亡率低、预后好;其次,雄性大鼠预先给予雌激素后再给予LPS攻击则能有效降低其死亡率,而雌性大鼠给予大剂量三苯氧胺竞争性结合雌激素受体后再注射LPS,则死亡率较未给予三苯氧胺组大鼠明显上升。进一步分析可见,雄性脓毒症大鼠肺脏以及心肌、肝脏组织炎症反应程度明显重于雌性脓毒症动物,其改变与血浆中17 $\beta$ -雌二醇水平呈正相关,说明内源性雌激素水平差异可能是导致雌、雄性脓毒症大鼠各项指标差异的原因之一,也提示内源性雌激素可能减轻LPS攻击所致脓毒症大鼠炎症反应,从而起到保护重要脏器功能损害的作用。但我们在实验中同时注意到,外源性雌激素似乎没有发挥与内源性雌激素同等的保护效应,如雌性去卵巢+雌激素处理与雌性去卵巢脓毒症动物比较,以及雄性+雌激素处理与雄性脓毒症大鼠比较,多脏器损害指标下降程度均有限,其确切机制尚不清楚,有待进一步研究。

#### 4 脓毒症发病性别差异的可能机制和意义

许多临床观察表明,雌激素对心脏病和脑卒中及缺血/再灌注损伤等有积极的治疗效果,而且雌性实验动物组织损伤也明显轻于雄性。雌激素作为保持雌性生理特征的主要性激素既然有如此多的正面效应,那么是否意味着雌性较雄性具备更好的抵抗外界侵袭的能力呢?有报道,在一组外科ICU脓毒性休克患者中,男性患者的病死率(70%)明显高于女性患者(26%),二者差异非常显著;分析一组儿童烧伤病例发现,同样伤情下男性患儿病死率(15%)亦明显高于女孩(3%)。为验证性别差异导致这样截然不同预后的原因,有学者进行了深入研究,试图从不同侧面揭开这一谜底。例如,采用LPS体外刺激健康男性及女性外周血单核细胞,发现TNF- $\alpha$ 及IL-6水平无性别差异,而男性的抗炎细胞因子IL-10水平则明显低于女性,可以部分解释男性脓毒症患者较女性预后差的原因;另有资料显示,在人类及动物模型中,雌性体循环中多种免疫球蛋白含量均高于雄性,在外界抗原刺激下雌性个体产生抗体及初级、次级免疫反应均强于雄性个体。上述报道从不同角度分析了雌、雄性个体不同预后的原因,但其确切的分子与信号机制并不清楚。为此,我们采用大鼠内毒素血症模型,以心肌、肝脏、肺脏等重要脏器作为靶器官分析雌、雄性大鼠Toll样受体4/核转录因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路活化的差异及其意义。结果证实,脓毒症状态下雌、雄性大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B活性存在明显差异。首先,从跨膜信号转导角度,各器官跨膜信号转导受体TLR4及重要辅助因子髓样分化蛋白2的基因及蛋白表达在雌、雄性大鼠中存在显著差异;其次,作为细胞内关键转录因子的NF- $\kappa$ B活性亦明显不同,且TNF- $\alpha$  mRNA表达及血中TNF- $\alpha$ 含量同样存在着性别差异。上述不同指标的变化趋势及规律基本一致,说明它们作为TLR4/NF- $\kappa$ B信号转导通路的组成部分共同参与了LPS诱导的细胞信号途径活化过程。但正常情况下雌、雄性大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B活性并无明显差异,说明生理情况下TLR4/NF- $\kappa$ B信号转导通路处于一种未活化状态或者静态平衡状态。在LPS刺激下,雌性脓毒症大鼠重要脏器TLR4/NF- $\kappa$ B信号转导通路的活化显著弱于雄性,导致所产生的炎症反应亦弱于雄性,从而部分解释了在临床及动物实验中观察到脓毒症状态下雌、雄性个体存在不同预后的原因,也激发人们进一步探讨产生这一现象的生物学基础,进而为脓毒症的预防和治疗探索一条新途径。

(收稿日期:2009-02-25) (本文编辑:李银平)