

·述评·

持续性炎症 - 免疫抑制分解代谢综合征
——ICU 滞留患者炎症、免疫及代谢状态新解说

马晓春 陈铭铭

随着医疗技术和科学研究的发展,以及对脓毒症和多器官功能衰竭(MOF)的关注,越来越多的重症患者得以成功脱离早期危重状态,暴发的 MOF 得到缓解,残留有可控性的器官功能障碍。这些患者滞留于重症监护病房(ICU),通常需要长期的紧急医疗支持(long-term acute care, LTAC),很难恢复正常的生理功能。这些都归因于迅速下降的体重或极差的营养状态、长期的免疫抑制以及反复发生的院内感染,有人将具有这一系列特点的患者归类,建立了持续性炎症 - 免疫抑制分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)^[1]的概念,对于理解此类患者的病理生理过程和为此类患者提供合理的治疗无疑是很有意义的。

1 炎症与 PICS

自从 1980 年最早的促炎因子例如白细胞介素 -1(IL-1)和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)被发现,人们猜想是过度的固有免疫反应导致脓毒症患者死亡^[2-3]。一旦暴露于感染源或产生内源性危险信号,就会作用于 Toll 样受体(TLR)或启动核苷酸结合寡聚化结构域蛋白(NOD)信号通路,导致早期应答基因活化和过度表达,驱使核转录因子 - κ B(NF- κ B)活化,过度产生多种促炎因子,通过中性粒细胞(PMN)活化、内皮细胞损伤、灌注不足和组织损伤引发早期 MOF,从而导致死亡^[4-7]。约有 150 项临床试验试图阻断这种早期炎症反应,但无一例外都失败了^[8]。就连美国食品与药物管理局(FDA)唯一认证的用于治疗严重脓毒症和感染性休克的药物(活化蛋白 C)也因上市后的临床试验无法证明早期良好预后而于 2011 年末自动退市^[9]。通过阻断炎症反应来治疗脓毒症从理论和技术上都是困难的。因为固有免疫反应启动迅速,干预治疗不可避免地错过了早期炎症介质的释放;此外,这些炎症介质作用并不是单一的,例如抗 TNF- α 治疗虽然可能对于部分重症患者有效,但对于相对轻度的患者则可能是有害的^[10]。

与此同时,人们认识到严重创伤和脓毒症不仅与过度的炎症反应有联系,也与免疫妥协相关^[11]。在定义全身炎症反应综合征(SIRS)时, Bone 描述了炎症后的免疫抑制,提出了代偿性抗炎反应综合征(CARS),其表现为循环中抗炎细胞因子(例如 IL-10、IL-6)和细胞因子拮抗剂[例如 IL-1 受体拮抗剂(IL-1 ra)、可溶性肿瘤坏死因子受体 1(sTNFR-1)]增加^[12],以及存在获得性免疫缺陷。在动物模型中,这些细胞因子是迟于早期炎症介质出现的,在危重症患者体内这些抗炎介质可以持续几天甚至几周,并且浓度持续增加,而促炎因子却“消失”了,使得当时的研究者认为 CARS 是继发于 SIRS 之后产生的^[13-16]。然而在此后的多种微生物感染及腹腔感染所致脓毒症模型中,阻断早期促炎反应对抗炎反应和获得性免疫抑制均未起到作用^[17-18]。Xiao 等^[19]通过全基因组表达分析确切证明了在严重钝器伤患者体内抗炎基因和促炎基因表达是同时进行的,这个 Glue Gran 项目的发现产生了新的 SIRS-CARS 模型,即促炎反应和抗炎反应是同时启动的。

2 免疫与 PICS

在固有免疫中,终末分化的巨噬细胞、血液单核细胞和树突细胞是清除病原体和抗原呈递的关键效应细胞。巨噬细胞功能障碍是导致固有免疫和获得性免疫抑制的主要原因^[20]。随着细菌清除、抗原呈递和释放促炎因子的能力下降,机体进入“免疫瘫痪”状态,容易发生继发感染^[6,20-21]。在严重脓毒症中,这种免疫妥协非常严重,以致于免疫刺激治疗并不能启动脓毒症早期的促炎反应^[22]。导致脓毒症患者免疫抑制的另一方面原因是缺乏 T 淋巴细胞,其机制包括凋亡清除、增殖减少和 Th2 极化^[23-26]。程序性死亡分子 -1(PD-1)蛋白阻止了 T 淋巴细胞增殖,导致 T 淋巴细胞无应答,增加单核细胞产生 IL-10^[22,27]。严重创伤和脓毒症的免疫抑制还与增加的抑制细胞群相关。最有代表性就是由 Sakaguchi 等^[28]提出的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 调节性 T 细胞群(Treg)。研究表明在许多疾病中,天然存在的 Treg 在抑制免疫反应过程中起到重要作用^[29]。虽然试图阻断脓

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.002

基金项目:辽宁省医学高峰建设工程项目(2010-1067)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者:马晓春,Email:xcma2972@sina.com

毒症或 SIRS 所致促炎反应的临床研究失败了, 但更吸引人的证据表明通过靶向逆转 T 淋巴细胞及巨噬细胞功能障碍来恢复免疫功能的治疗似乎是更可行的, 其临床研究结果说明, 应用获得性免疫激动剂治疗免疫抑制要比阻断炎症反应更有效^[22]。

在严重创伤和脓毒症患者中, 炎症和免疫抑制会持续相当长的一段时期, 在最初的损伤过后, 骨髓中的粒细胞迅速边缘化并沿着趋化因子梯度到达感染和损伤部位^[30]。骨髓排空和淋巴细胞凋亡为造血干细胞创造了空间, 并使其产物趋向于髓细胞前体, 以分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞和树突细胞, 这种对于炎症的应答称之为紧急髓细胞生成^[31-34]。骨髓衍生抑制细胞(MDSCs)出现于此应答过程中, 其主要作用是促进获得性免疫抑制和持续性炎症反应, 这对脓毒症患者是有害的, 但也对继发感染起到免疫监视作用^[31-35]。

3 代谢与 PICS

持续存在的炎症-免疫抑制过程会消耗大量能量, 这些能量需要通过脂肪和蛋白分解代谢产生。尽管已经增加了重症患者的营养支持, 但持续的分解代谢状态仍导致了体重的严重丢失, 身体器官的功能状态也随之明显下降。

4 PICS 的定义和诊断标准

随着 MOF 模式的改变, 对于免疫状态的传统定义已经过时。随着现代 ICU 诊断和治疗水平的不断进步, 重症患者的生存得以延续, 滞留 ICU 的患者增多。这些患者往往表现为可控的器官功能障碍、继发感染、对生命支持需求以及蛋白分解代谢增加为特点的综合征。有人将这种新的综合征定义为 PICS。这类患者同时面临着慢性炎症、获得性免疫抑制、继发院内感染和严重的蛋白分解代谢等几大挑战。

鉴别符合 PICS 的长期入住 ICU 患者需要相关的临床实验室检查。PICS 的诊断标准包括以下几方面^[1]: ①入住 ICU 时间 > 10 d; ②持续存在的炎症反应定义为 C-反应蛋白浓度 > 150 mg/L 和视黄醇结合蛋白浓度 < 10 mg/L; ③免疫抑制粗略定义为淋巴细胞总数 < $0.80 \times 10^9/L$; ④分解代谢状态定义为血清白蛋白浓度 < 30 g/L, 肌酐身高指数 < 80%, 住院期间体重下降超过 10% 或体质指数 < 18 kg/m^2 。虽然这些参数并不是炎症反应、免疫抑制和蛋白分解代谢的直接测量结果, 但却具有代表性, 并易于在 ICU 中获得。

令人欣慰的是, 随着重症医学的发展, 越来越多的实验室技术被常规应用于临床。快速酶联免疫吸附试验(ELISA)和流式荧光技术已用于测量血浆蛋白及细胞因子(例如 IL-6、IL-10 等)以评估患者的炎症反应。降钙素原(PCT)已经在欧美用于常规临床检测, 在我国一些大型医院已逐步开展起来。一度受限于大批量临床检测的流式细胞计数技术现已成为临床的常规设施, 使得鉴别细胞表型变得更加容易, 以便更好地评估患者的免疫抑制。

5 临床干预和医疗管理

在 ICU 中与 MOF 作斗争已经过 40 年, 目前我们面临的问题是对于幸存于 ICU 的长期滞留患者, 不明原因伴有可控性器官功能障碍、分解代谢增加、严重营养不良和反复感染, 以及如何使他们脱离 LTAC 恢复正常生活。虽然 PICS 已经被认可, 但纠正这些异常的过程是相当困难的, 使这些患者恢复正常功能也是几乎不可能的。这其中有几大挑战需要我们去面对: 首先是早期识别 PICS; 其次是理解目前正在发生的病理生理改变; 最后就是针对 PICS 中的各个方面给予特异性靶向治疗。

PICS 的出现不可避免地导致了医疗资源的消耗和人口寿命的增加, 它将引领 ICU 走进新的历程。希望随着检测和治疗技术的发展, PICS 能够得到更好的干预和管理, 并有程序化的指南来指导临床实践。

参考文献

- [1] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72: 1491-1501.
- [2] Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81: 7907-7911.
- [3] Shirai T, Yamaguchi H, Ito H, et al. Cloning and expression in *Escherichia coli* of the gene for human tumour necrosis factor. *Nature*, 1985, 313: 803-806.
- [4] Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*, 1987, 316: 379-385.
- [5] Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest*, 1988, 81: 1162-1172.
- [6] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997, 112: 235-243.
- [7] Kawai T, Akira S. Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors. *Trends Mol Med*, 2007, 13: 460-469.
- [8] Wiersinga WJ. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17: 480-486.
- [9] Mitka M. Drug for severe sepsis is withdrawn from market, fails to reduce mortality. *JAMA*, 2011, 306: 2439-2440.

- [10] Qiu P, Cui X, Barochia A, et al. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 20: 1555–1564.
- [11] MacLean LD, Meakins JL, Taguchi K, et al. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg*, 1975, 182: 207–217.
- [12] Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 1996, 24: 163–172.
- [13] Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*, 1988, 318: 1481–1486.
- [14] van der Poll T, Jansen J, van Leenen D, et al. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis*, 1993, 168: 955–960.
- [15] Moldawer LL. Interleukin-1, TNF alpha and their naturally occurring antagonists in sepsis. *Blood Purif*, 1993, 11: 128–133.
- [16] Rogy MA, Coyle SM, Oldenburg HS, et al. Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor and interleukin-1 receptor antagonist levels in critically ill patients. *J Am Coll Surg*, 1994, 178: 132–138.
- [17] Remick D, Manohar P, Bolgos G, et al. Blockade of tumor necrosis factor reduces lipopolysaccharide lethality, but not the lethality of cecal ligation and puncture. *Shock*, 1995, 4: 89–95.
- [18] Eskandari MK, Bolgos G, Miller C, et al. Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. *J Immunol*, 1992, 148: 2724–2730.
- [19] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*, 2011, 208: 2581–2590.
- [20] Munoz C, Carlet J, Fitting C, et al. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest*, 1991, 88: 1747–1754.
- [21] Ayala A, Chaudry IH. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock*, 1996, 6 Suppl 1: S27–38.
- [22] Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med*, 2010, 363: 87–89.
- [23] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J Immunol*, 2001, 166: 6952–6963.
- [24] Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol*, 2005, 174: 5110–5118.
- [25] Scumpia PO, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. Treatment with GITR agonistic antibody corrects adaptive immune dysfunction in sepsis. *Blood*, 2007, 110: 3673–3681.
- [26] Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Delano MJ, et al. Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. *J Exp Med*, 2010, 207: 319–326.
- [27] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6303–6308.
- [28] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*, 1995, 155: 1151–1164.
- [29] Fehérvári Z, Sakaguchi S. CD4⁺ Tregs and immune control. *J Clin Invest*, 2004, 114: 1209–1217.
- [30] Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Thayer TC, et al. Neutrophil mobilization from the bone marrow during polymicrobial sepsis is dependent on CXCL12 signaling. *J Immunol*, 2011, 187: 911–918.
- [31] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1⁺CD11b⁺ population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med*, 2007, 204: 1463–1474.
- [32] Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. *J Immunol*, 2010, 184: 2247–2251.
- [33] Ueda Y, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. *J Exp Med*, 2005, 201: 1771–1780.
- [34] Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med*, 2011, 17: 281–292.
- [35] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 162–174.

(收稿日期: 2012-08-01) (本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

管型肾病引起急性肾损害的机制及其防治

管型肾病(又称骨髓瘤肾病)是多发性骨瘤的常见肾脏并发症之一,其发病机制与机体产生的抗免疫球蛋白游离轻链(FLCs)单克隆抗体有关,FLCs单克隆抗体能与Tamm-Horsfall糖蛋白(THP)结合并沉积在远端肾单位的管腔中,从而导致管腔堵塞。最近美国学者进行了一项相关研究,研究人员发现,FLCs中互补性决定区3(CDR3)中的二级结构和关键氨基酸残基是FLCs与THP相互作用的主要决定因素。基于上述发现,研究人员研发了一种能与THP竞争结合FLCs的多肽;这种多肽能有效抑制管型肾病小鼠管型的形成并能预防急性肾损害的发生。该研究提示管型的形成是管型肾病急性肾损害的发病机制之一,同时还为管型肾病的防治提供了新的方法和理论依据。

罗红敏, 编译自《J Clin Invest》, 2012, 122: 1777–1785; 胡森, 审校