

脓毒症研究若干重要科学问题的思考

姚咏明 盛志勇

100048 北京,解放军总医院第一附属医院创伤研究中心

通讯作者:姚咏明, Email: c_ff@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.003

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130035, 81372054, 81421064);国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2012CB518102)

Rethink of the major scientific issues in the pathogenesis of sepsis Yao Yongming, Sheng Zhiyong
Trauma Research Center, First Hospital Affiliated to the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China
Corresponding author: Yao Yongming, Email: c_ff@sina.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (Key Program) (81130035, 81372054, 81421064);
National Basic Research Program of China (973 Program) (2012CB518102)

近年来,尽管在严重脓毒症及脓毒性休克的液体复苏、创面处理、抗感染治疗策略、器官支持治疗等方面已取得显著进展,但病死率仍居高不下,临床救治十分困难。因此,脓毒症的研究已成为现代危重症医学十分活跃的前沿领域之一,许多重大科学问题亟待解决,只有深刻厘清脓毒症的根本发病过程和有效干预途径,才可能取得脓毒症及多器官功能障碍防治理念上的新突破。严重脓毒症的致病因素很多,且发生机制涉及炎症失控、免疫紊乱、凝血异常及组织损害等基本科学问题,并与机体多系统、多器官病理生理改变密切相关。现就严重脓毒症、脓毒性休克领域的若干重要科学问题进行简要讨论与分析,旨在进一步重视与聚焦脓毒症关键发病环节的研究,不断深化与提高其认识水平,为最终战胜这一人类顽症提供新思路。

1 肠道细菌/毒素移位与脓毒症

20世纪80年代以来,人们已发现肠道作为机体最大的细菌及毒素贮存库可能是原因不明感染的“起源地”,由肠道细菌/内毒素移位引起的肠源性感染与严重损伤等应激打击导致的脓毒症密切相关。淋巴循环在脓毒症病理过程中的重要地位受到关注,脓毒症状态下的淋巴系统是转运肠道致病因子的关键途径之一。在应激状态下,肠道作为产生危险信号分子的重要“起源地”,产生的大量毒性淋巴液能诱导机体发生免疫炎症级联反应,最终诱发脓毒性休克甚至多器官功能障碍综合征(MODS)。然而,肠道细菌/内毒素移位的确切病理生理意义与临床价值一直备受争议,同时革兰阳性(G⁺)菌外毒素在脓毒症发病中的潜在作用与临床意义有待进一步澄清。实际上,肠道作为诱发脓毒症的主要感

染源之一,其微生态改变可能发挥了关键作用,采用现代宏基因组学、生物信息学等先进技术从崭新的角度深入阐明肠道菌群紊乱在脓毒症发生中的作用与机制具有重要科学意义。

2 炎症反应的网络调控机制

脓毒症的实质是感染诱发的失控性全身炎症反应综合征(SIRS),其新定义更强调机体组织器官损害。但无论如何,从本质上讲,炎症反应贯穿于脓毒症的病理生理过程。既往研究证实,早期细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)]和晚期细胞因子[如高迁移率族蛋白B1 (HMGB1)]与脓毒症并发症的发生发展密切相关。然而,针对不同炎症介质拮抗治疗的临床试验均宣告失败,由此暴露出人们对脓毒症复杂体系认识的局限性。

新近研究发现,脓毒症是由多种原发病因、不同病原体及其毒力因子、宿主基因组多态性及其反应的不均一性所引起的极其复杂的病理过程。脓毒症复杂性(complexity)和非线性(non-linearity)的临床特点,造成了对其预警、诊断和疗效评估的不确定性。通常人们采用传统的线性研究方法,即分析单一因素或单一通路在脓毒症发病学中的可能作用,而忽视了复杂因素之间的相互作用和网络关系,因此很难精确揭示其发生机制和改进其防治措施。如果针对脓毒症非线性复杂体系的特点,采用多种组学技术并结合系统生物学整合研究策略,从系统水平阐明脓毒症的炎症发生机制及其网络图,发现新的预警生物标志物并揭示关键干预靶点,探讨脓毒症多靶点整合性防治新策略,将对降低严重脓毒症的发病率和病死率意义重大。

3 免疫功能紊乱机制与评估系统

长期以来,人们对于严重损伤打击造成机体免疫功能紊乱的确切机制及其在脓毒症中的重要地位认识不足,临床上缺乏切实有效的免疫调理措施。近年来,国际上对脓毒症的免疫学效应研究高度重视,越来越多的证据提示,免疫抑制(细胞免疫功能低下)同样是脓毒症的重要特征,其中抗原特异性T/B淋巴细胞、树突细胞等凋亡发挥了重要作用,使人们渐渐认识到,在感染过程中机体并非总是处于一成不变的炎症激活状态。脓毒症初始阶段机体可能以大量分泌促炎介质为主要特征;而随着脓毒症的进展,机体则进入免疫抑制阶段,主要表现为效应性T淋巴细胞增殖活性下降,出现以辅助性T细胞2(Th2)反应为主的免疫应答反应和大量免疫细胞凋亡,使宿主对病原体的易感性明显增强。因此,进一步揭示脓毒症的免疫障碍机制(包括神经-内分泌-免疫网络)以及明确机体的免疫功能状态(包括天然免疫和获得性免疫反应),探寻防治脓毒症的新措施与新方案,对提高急危重症患者的整体救治水平具有重要科学价值。

4 凝血功能障碍及调节途径

在严重创伤应激状态下,机体的凝血系统与炎症反应相互促进,对脓毒症的发病过程产生显著的影响,构成脓毒症及MODS发生发展的核心因素。在由感染诱发的凝血紊乱过程中,微生物及其毒素攻击造成内皮细胞受损是凝血启动的关键步骤,细菌内/外毒素释放入血后与宿主细胞相互作用,刺激单核/巨噬细胞和内皮细胞产生细胞因子及炎性介质,诱导组织因子在内皮细胞、单核细胞中广泛表达,并增加血管内皮通透性,暴露内皮下基底膜和胶原组织,激活凝血级联反应。脓毒症时内皮功能受损还表现为炎症-凝血相互放大环路的形成,最终导致凝血亢进,失去有效抑制和产生大量凝血酶的作用。内皮细胞作为凝血和炎症相互作用的“桥梁”,介导了凝血病理发展过程,并持续放大炎症效应。因此,进一步澄清凝血功能障碍途径及内皮细胞损害机制,寻找调节凝血功能平衡和保护内皮细胞的新措施,将有助于严重脓毒症的防治。

5 脓毒性脑病的发生机制及其诊治

长期以来,人们始终没有对中枢神经系统在脓毒症中的损害给予足够的重视与关注。脓毒性脑病是由脓毒症引起的中枢神经系统功能障碍,也是导致重症加强治疗病房(ICU)患者死亡的重要原因之一。由于脓毒性脑病的临床表现多样且缺乏特异性,并且其发病机制迄今仍不明确,从而严重影响了其临床诊断与防治对策。新近的资料提示,脓毒性脑

病的实质是全身炎症反应在中枢神经系统的局部表现,其中最重要的是由脓毒症产生的炎性细胞因子作用于大脑组织,或是脑细胞对这些介质反应的结果,炎性介质对血脑屏障的破坏和微循环障碍是其重要病理基础,中性粒细胞、星形胶质细胞、内皮细胞和神经元很可能是最主要的靶细胞和参与者。因此,非常有必要深入探究脓毒性脑病的病理生理机制与干预策略,包括全身炎症反应对血脑屏障和颅内局部微循环的影响、线粒体功能障碍、代谢紊乱途径等重要环节及其调控方法。

6 机体器官和系统之间的相互作用研究

脓毒症涉及机体多器官和系统功能改变及其相互影响,但目前缺乏对各器官和系统相互作用在脓毒症发病过程中确切效应及其复杂调节机制的充分了解。例如,脓毒症的发病过程涉及多系统功能异常及平衡失调,除炎症反应失控外,还与机体神经系统、内分泌系统、免疫系统、凝血系统及其相互作用有关,其中神经系统在机体炎症反应及脓毒症发展中具有重要调控作用。严重感染初期神经系统即将炎症信息迅速传递到中枢神经,通过调节内分泌系统、免疫系统等影响脓毒症的病理过程;而神经系统本身亦可通过神经递质直接参与调节脓毒症的发生发展。机体各器官间相互作用与协调效应是维护内稳态的生理基础,脓毒症时平衡失调或破坏无疑会加剧功能障碍及组织损害进程。因此,针对脓毒症病理过程中重要器官和系统间可能影响环节与关键调节途径展开研究,将有助于从整体上深化对脓毒症发生本质及其精准调控的理解。

7 脓毒症相关基因多态性及其预警价值

人类基因组计划的完成和功能基因组学研究的进展,为脓毒症等复杂疾病的认识带来了新的机遇,功能基因组学与系统生物学的结合将是脓毒症研究领域取得突破性进展的希望所在。随着人类基因组研究的不断深入,人们逐渐认识到遗传学机制的差异性在许多疾病发生发展中内因的物质基础。目前,通过对创伤、感染后并发严重脓症患者重要炎性介质基因型分析发现,严重创伤或感染后全身炎症反应失控及器官损害受体多种基因的调控,多种细胞因子或者效应分子等存在基因多态性,使有的人群易于并发脓毒症,有的人群则不然,表现出高度的个体差异性。进一步采用全基因组学和生物信息学技术与方法,系统探讨基因组多态性的功能意义与潜在价值,将有助于早期识别严重脓毒症易感人群,并为其预后分析和基因治疗提供新的理论依据及系统解决方案。

(收稿日期:2016-01-08)(本文编辑:李银平)