

全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的治疗进展

徐盛明,刘明媛,李保春* (第二军医大学长海医院肾内科,上海 200433)

[摘要] 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)是重症监护病房(ICU)中治疗的难题。除传统的治疗方法外,近年来人们尝试通过免疫治疗来调节机体的炎症反应系统,纠正机体异常自身应答,从而达到治疗 SIRS 和 MODS 的目的。本文从阻断炎症反应的激活、调节炎症反应的活性、基因治疗以及中西医结合治疗几个方面综述了 SIRS 和 MODS 的治疗进展。

[关键词] 全身炎症反应综合征;多器官功能障碍综合征;治疗

[中图分类号] R 59 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2004)08-0886-03

Progress in treatment of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome

XU Sheng-Ming,LIU Ming-Yuan,LI Bao-Chun* (Department of Nephrology,Changhai Hospital,Second Military Medical University,Shanghai 200433,China)

[ABSTRACT] The treatment of systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome(MODS) is difficult in ICU. In addition to traditional methods, immunologic therapy has been used recently to treat SIRS and MODS through adjusting inflammatory responses and redressing abnormal responses. This article reviews the progress in treatment of SIRS and MODS,including blocking inflammatory activation, modifying the activation of inflammation, giving gene therapy and combination therapy of TCM and western medicine.

[KEY WORDS] systemic inflammatory response syndrome;multiple organ dysfunction syndrome

[Acad J Sec Mil Med Univ,2004,25(8):886-889]

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)是由严重生理损伤和病理改变引发全身炎症反应-抗炎反应失衡的一种临床过程。分为6期:全身感染或脓毒症、败血症综合征、早期感染性休克、难治性感染性休克、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)以及死亡。目前临床治疗措施有:(1)生命支持。维持体温,肠道内、外营养,能量供给;(2)呼吸支持。一般氧疗,机械通气,表面活性物质等;(3)循环支持。调整出入量,维持水电解质酸碱平衡。酌情应用晶体、胶体、血管活性药物^[1],以及弥漫性血管内凝血(DIC)时肝素的应用;(4)清除感染灶。全身、局部应用抗生素,外科处理,尽量避免介入性操作;(5)其他。糖皮质激素、丙种球蛋白的应用以及血液滤过、持续肾脏替代治疗(CRRT)等。但临床死亡率仍大于50%,且医疗费用昂贵。因此,人们尝试通过调节机体的炎症反应系统纠正机体自身应答,阻断机体自身的炎症反应恶化进程。

1 阻断炎症反应的激活

细菌内毒素(LPS)是最常见的炎症反应激活因子。动物实验^[2]表明可溶性CD14可阻断血中LPS与单核巨噬细胞的CD14受体结合,减少细胞炎性因子的释放。一种人型抗LPS单抗在治疗败血症性休克的临床试验中失败,但对血细菌培养阳性、革兰染色阴性的患者回顾性研究表明其仍有治疗作用。多克隆抗LPS抗体、鼠源性抗LPS抗体临床试验结

果均不理想,可能是受限于目前实验室对细菌或LPS的检测技术。另外,连续血液净化(CBP)和LPS吸附柱可明显减少血浆LPS浓度。

2 调节炎症反应的活性

2.1 抑制I期炎症反应的活性 I期炎症反应包括血管舒张的启动、血管通透性的增加、水肿的形成、化学趋化剂的产生以及各种生物活性产物的释放等。凝血系统和血小板的激活可能启动I期炎症反应。丝氨酸蛋白酶抑制剂抗凝血酶Ⅲ和肝磷脂能够抑制凝血系统和血小板的过激反应。肝磷脂可显著增强内源性抗凝血酶Ⅲ的活性,可能也存在直接的抗血小板凝聚作用。单纯运用抗凝血酶Ⅲ、肝磷脂或两者联合运用于败血症或LPS血症动物模型均有较好抗炎效果^[3]。另外,缓激肽拮抗剂NO合成酶抑制剂N-甲基-L-精氨酸用于临床治疗败血症休克的患者,抗炎疗效也不理想。补体特异活性产物的抗体(抗-C5a抗体)可用于抑制补体系统活性,目前仍处于动物实验研究中。抗组胺治疗用于休克感染动物模型有效,而用于败血症患者无明显疗效。

2.2 抑制II期炎症反应的活性 II期炎症反应包括中性粒细胞、巨噬细胞与内皮细胞黏附及向组织迁移,释放细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[4]、白细胞介素2(IL-2)、IL-1、

[作者简介] 徐盛明(1978-),男(汉族),硕士,住院医师。

*Corresponding author. E-mail:xushengming@msn.com

IL-6等,从而导致组织损伤。有研究^[5]表明,急腹症SIRS患者的TNF- α 和IL-6均显著增高,MODS患者更高。人们研制了TNF单克隆抗体、可溶性TNF受体和抗TNF受体抗体、重组IL-1受体拮抗剂、IL-6抗体等用于败血症和LPS血症等动物模型均能取得较好结果,但用于临床则无明显疗效或不良反应较大。

近来研究发现NF- κ B(nuclear factor-kappa B)可调节炎症因子的转录、免疫细胞的凋亡。术后发生MODS的患者外周血炎症细胞中NF- κ B的水平明显升高,死亡者的NF- κ B浓度高于生存者。目前发现能激活NF- κ B的因素有LPS、TNF- α 、缺血、再灌注、氧中毒、活性氧、IL-1 β 、容积伤、气压伤等。NF- κ B调节的细胞因子有TNF- α 、TNF- β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管黏附分子1(VCAM-1)、E-选择素,粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-单核细胞刺激因子(GM-CSF)、环氧合酶2(COX-2)等。因此抑制NF- κ B的激活,可减少促炎基因的表达,减轻组织损伤和炎症反应,对于改善SIRS患者的预后具有重要意义^[6]。糖皮质激素、IL-10、NO、NF- κ B抑制因子(I κ B)可抑制NF- κ B的活性。

中性粒细胞与内皮细胞相互作用所致内皮损伤,与MODS的发生密切相关^[7,8]。某些黏附分子特异性抗体如抗CD18单克隆抗体可削弱中性粒细胞的附壁作用,但同时也削弱了其重要的局部抗炎作用。血小板活化因子(PAF)对中性粒细胞-内皮细胞的黏附有重要作用,PAF拮抗剂在动物实验研究中有效,但在临床试验中效果不佳。

CBP炎症介质清除的作用已被体外实验证实,但对血浆高浓度的炎症因子TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8没有较大的影响^[9],且不能抗内源性细胞因子产生。

2.3 抗氧化作用 中性粒细胞释放消化酶在活性氧的介导下可致组织、内皮细胞损伤,循环障碍等。抗氧化剂超氧化物歧化酶和过氧化氢酶已用于休克、LPS血症和败血症模型的实验中。Nitrones可清除机体内的氮氧化物,正应用于中枢神经系统炎症性损伤的临床研究。

2.4 调节免疫系统平衡机体抗 严重创伤或感染诱发超炎症反应,各炎症介质活性增加,机体随之产生代偿性的抗炎反应。如抗炎反应不充分或延迟则可能炎症反应失控,机体经历一个超强激活的级联放大反应过程,各种炎症介质、凝血抗凝物质耗竭,即炎症反应衰竭,机体陷入感染、器官功能不全等各种难治性困境。近年的研究证明参与SIRS、MODS的主要促炎因子^[10,11]有TNF家族,如TNF- α 、TNF- β ;IL家族,如IL-1、IL-2、IL-6、IL-8和IL-12;黏附分子家族,如ICAM-1、VCAM-1、E-选择素等,NF家族、急性期蛋白等。此外,还有趋化因子,如单核细胞因子1、CSF、COX-2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS);von Willebrand因子(vWF);以及整合素 β_2 等。抗炎因子有IL-4、IL-10、IL-13、IL-1拮抗因子(IL-1Ra)^[12]、转化生长因子 β (TGF- β)、前列腺素E₂(PGE₂)、内源性儿茶酚胺以及糖皮质激素。其中PGE₂可抑制T辅助细胞(TH)向TH₁转化,从而抑制IL-2、INF- γ 和IL-2受体的表达,抑制TNF- α 、IL-1的释放,并诱导IL-4、

IL-10等抗炎介质的释放。IL-10可抑制白细胞的趋化,部分抑制细胞因子的产生^[13,14]。另外,抗生素可降低血浆C反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-6水平^[15]。但如果抗炎反应过强,使炎症反应强度削弱、时间延迟或提前,免疫反应受到抑制,特异性及非特异性的细胞体液免疫应答下降,则可能导致所谓的代偿性抗炎反应综合征(CARS),各种机会感染增多。干扰素 α (IFN- α)、左旋咪唑、G-CSF、GM-CSF等可用于增强SIRS患者的免疫系统。

3 基因治疗

基因治疗的方法也被用于SIRS的治疗中。临床上,相同的菌血症患者,有的表现为耐受和轻度炎症反应,有的则发展为败血症、败血症性休克,甚至MODS和死亡。这表明个体的炎症应答能力、促抗炎反应的协调能力存在着生物多样性,个体的治疗是不完全一致的。利用脂质体转基因技术制成病毒疫苗传递某些必要的基因,可对抗过强的炎症反应。现已成功地给实验动物转入抗炎因子基因IL-4、IL-10^[6],抗氧化剂和抗蛋白酶等基因调节免疫应答,增强细胞的反应性、耐受性。通过腺病毒载体转导异种I κ B封闭NF- κ B活性^[17]。还有研究利用反义寡核苷酸与TNF、IL-1mRNA结合,封闭基因表达,避免细胞因子的产生过量,从而削弱炎症反应。在大鼠炎症模型中,用逆转录病毒转染IL-1Ra和一个LacZ标记基因后,检测转染细胞的炎症因子表达情况,发现IL-1Ra转染与炎症抑制显著相关。另有研究发现,感染和非感染性SIRS患者血浆活化的白细胞中IL-1Ra是增加的,但其分泌功能下降,因此提示应用基因工程的方法如果能从根本上调整细胞功能可能比单纯调整某个细胞因子的血浆浓度更为有效^[18]。细胞的应激性凋亡在SIRS的发生发展中起到重要作用,如何通过基因治疗的方法阻止细胞的应激性凋亡是今后的一个研究方向^[19]。另外,必须解决安全性、有效性等问题才可能将基因工程方法应用于临床。

4 中西医结合治疗

近年来,国内学者采用中西医结合方法防治SIRS、MODS的,取得一定成绩。中药大黄主要成分为大黄素、大黄酸和鞣酸等,具有泄下攻积、荡涤肠胃、清热解毒、凉血行瘀等功效。近年研究证明,大黄有退热、抗感染及排除肠道多种有害物质的作用,在治疗SIRS中有广泛的应用前景。在常规治疗的同时加用生大黄泡水鼻饲,120h后患者血浆内皮素、血肌酐、尿微量白蛋白、 β_2 微球蛋白均显著降低,提示对SIRS患者的肾功能有保护作用。另有报道,用大黄治疗SIRS患儿可提高治愈率,降低病死率,并且TNF- α 、CRP、补体(C₃、C₄)均有不同程度下降,因此大黄可能对炎症因子和补体有拮抗作用^[20]。含有大黄的汤剂如大承气汤不仅能改善胃肠道缺血,抑制菌群移位,减少LPS的释放,而且具有良好的免疫调理功能,可降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,降低病死率。

参脉注射液具有大补元气,益气固脱,养阴生津的功效,

治疗 LPS 所致小鼠 SIRS,可明显升高小鼠的低体温、低外周血白细胞数,改善低血糖状态,减轻各器官病理改变,降低血浆 LPS 和 TNF- α 水平^[21]。参脉注射液对于 LPS 相关 SIRS 也有显著的保护作用,可降低 LPS 浓度,减少了 TNF- α 表达。参附联合甲泼尼龙治疗儿童 SIRS 也取得一定疗效。血府逐瘀汤可降低 SIRS 患者超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,提高机体细胞抗氧化酶的活性,降低脂质过氧化,对 SIRS 患者加强一定的治疗作用。

5 其他治疗

精氨酸、 ω -3 脂肪酸和核苷等用于增强机体的反应性,称为免疫营养支持疗法,可调整并维持正常的肠道菌群,选择性净化肠道,加强内脏的屏障作用,预防感染,降低重症患者感染病死率。

【参考文献】

- [1] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock [J]. *Chest*, 2001, 120(3):989-1002.
- [2] Wiegand G, Selleng K, Grundling M, et al. Gene expression pattern in human monocytes as a surrogate marker for systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. *Mol Med*, 1999, 5(3):192-202.
- [3] Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1998, 24(1):61-69.
- [4] Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(7):1599-1604.
- [5] Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Comment in: Procalcitonin, a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient [J]? *Intensive Care Med*, 2002, 8(9):1351-1356.
- [6] Mustapha S, Kirshner A, De Moissac D, et al. A direct requirement of nuclear factor-kappa B for suppression of apoptosis in ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(3):939-945.
- [7] Gando S, Kameue T, Matsuda N, et al. Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma [J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88(6):943-949.
- [8] van Griensven M, Kuzu M, Breddin M, et al. Polymicrobial sepsis induces organ changes due to granulocyte adhesion in a murine two hit model of trauma [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2002, 54(3):203-209.
- [9] Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, et al. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(12):1995-2000.
- [10] Cando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Out-of-hospital cardiac arrest increase soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase with endothelial injury [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26:38-44.
- [11] Yang Z, Zingarelli B, Szabo C. Effect of genetic disturbance of poly(ADP-ribose)synthetase on delayed production of inflammatory mediators and delayed necrosis during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Shock*, 2000, 13(1):60-66.
- [12] Sud S, Yang SY, Evans CH, et al. Effects of cytokine gene therapy on particulate-induced inflammation in the murine air pouch [J]. *Inflammation*, 2001, 25(6):361-372.
- [13] Murakami Y, Akahoshi T, Kawai S, et al. Antiinflammatory effect of retrovirally transfected interleukin-10 on monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in murine air pouches [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9):2504-2513.
- [14] Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia [J]. *Thorax*, 2003, 58(2):154-156.
- [15] Reix P, Bellon G, Bienvenu J, et al. Cytokine pattern in cystic fibrosis patients during antibiotic therapy and gene therapy using adenoviral vector [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2002, 13(3):324-330.
- [16] Ruan S, Tate C, Lee JJ, et al. Local delivery of the viral interleukin-10 gene suppresses tissue inflammation in murine pneumocystis carinii infection [J]. *Infect Immun*, 2002, 70(11):6107-6113.
- [17] Yang P, McKay BS, Allen JB, et al. Effect of mutant IkappaB on cytokine-induced activation of NF-kappaB in cultured human RPE cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(3):1339-1347.
- [18] Marie C, Muret J, Fitting C. Interleukin-1 receptor antagonist production during infectious and noninfectious systemic inflammatory response syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(7):2277-2282.
- [19] Cobb JP, Buchman TG, Karl IE, et al. Molecular biology of multiple organ dysfunction syndrome: injury, adaptation, and apoptosis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2000, 1(3):207-215.
- [20] 彭淑梅, 王淑珍, 赵建平. 大黄对全身炎症反应综合征患儿炎症因子和补体的影响及意义 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(4):264-266.
- Peng SM, Wang SZ, Zhao JP. Effect of rhubarb on inflammatory cytokines and complements in patients with systemic inflammation reaction syndrome and its significance [J]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi (Chin J Chin Integr Med)*, 2002, 22(4):264-266.
- [21] 魏育林, 李亚俊, 刘 轩, 等. 参麦注射液对内毒素所致小鼠全身炎症反应综合征和多器官功能失常综合征保护作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(1):47-50.
- Wei YL, Li YJ, Liu X, et al. Experimental study of protective effect of shenmai injection on endotoxin induced systemic inflammatory reaction syndrome and multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi (Chin J Chin Integr Med)*, 2001, 21(1):47-50.

【收稿日期】 2003-12-03

【修回日期】 2004-04-10

【本文编辑】 曹 静