

• 综述 •

脓毒症临床实验免疫指标研究进展

孙成栋 张淑文 董军

【关键词】 脓毒症; 免疫; 细胞因子

脓毒症是临床危重患者主要的死亡原因之一,在美国每年约有 54 万脓毒症患者,其中 21.5 万患者终因脓毒症而死亡^[1],随着对脓毒症病理生理过程认识的加深和现代分子生物学技术的应用,人们对于脓毒症的发病机制有了更深了解,大量研究表明脓毒症的发生与免疫功能紊乱密切相关。因此,深入探讨脓毒症中免疫功能紊乱的病理生理基础可进一步阐明脓毒症的发病机制,并为其预防和治疗开拓新的思路,研究中选取何种指标评价脓毒症患者免疫功能的变化程度及药物的疗效尤为重要,现就脓毒症的免疫指标进行总结与评价。

1 特异性免疫

1.1 核转录因子- κ B(NF- κ B):NF- κ B 活化是各种因子的启动因子,启动各个因子的基因转录,NF- κ B 活化不但引起炎症因子的过度释放,还与机体的免疫抑制有关,这与脓毒症的发生有重要关系。维持 NF- κ B 在合适水平,将有利于免疫功能恢复,实验中可测定肺泡巨噬细胞核蛋白提取物或分离外周血单核细胞,用 Bradford 法测定蛋白^[2],用凝胶电泳迁移率测定 NF- κ B 的活性。其方法如下:①NF- κ B 同源寡核苷酸片段的标记;②标记寡核苷酸片段的纯化;③结合反应;④质量分数为 6%的聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)200 V 电泳 1.5 h;⑤放射自显影,-70℃曝光 48~72 h,自动洗片机冲洗;⑥自身竞争抑制试验。结果判断:①放射自显影结果出现较游离探针明显滞后带,自身竞争抑制试验使滞后带明显减弱或消失;②用四星图像软件分析系统(SXIMAGE)软件测定其灰度值(A 值),脓毒症患者该因子的活性显著增高。

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院感染急救内科

作者简介:孙成栋(1975-),男(汉族),山东省烟台市人,医学博士,研究方向为多器官功能衰竭的诊治(E-mail:Sunchd2000@163.com)。

1.2 Th1/Th2 与 CD4⁺ 阳性细胞计数: T 辅助细胞(Th)根据功能不同可分为 Th1 和 Th2 两个亚群,Th1 细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2、6、8(IL-2、6、8),促进细胞免疫;Th2 细胞分泌 IL-10 和 IL-4,促进体液免疫。Th1/Th2 平衡变化是体内炎症反应与抗炎反应免疫平衡变化的基础,与患者预后关系密切。Th1/Th2 平衡向 Th2 方向偏移,可能是导致脓毒性休克的重要因素之一^[3]。Th 细胞亚群测定采用流式细胞计(FACS)检测全血细胞,静脉全血 2 ml 溶血清除红细胞后加入荧光标记 CD4 抗体,佛波醇脂(PMA)、伊诺霉素(lonmycin)、Monensin 处理后加入标记 IFN- γ ;抗体(PE)、IL-4 抗体(FITC),FACS 计数 CD4⁺ 细胞中 INF- γ ⁺ 细胞(Th1)、IL-4⁺ 细胞(Th2)百分比^[4]。亦可进行 CD4⁺ 阳性细胞计数来反映 Th1 细胞的功能^[5]。

1.3 人白细胞 DR 抗原(HLA-DR): 抗原呈递是单核/巨噬细胞的重要功能。单核细胞表达的 HLA-DR 是发挥呈递作用的关键性效应分子,其表达的高低可以反映机体免疫功能状态。脓毒症患者单核细胞表达的 HLA-DR 迅速受到抑制而水平下降,使正常的免疫应答受抑制,导致细胞损伤,促进了多器官功能障碍综合征(MODS)的发生与发展。检测方法:抽取静脉血,置入乙二胺四乙酸(EDTA)真空采血管;采用单荧光抗体标记,用流式细胞仪测定粒细胞、淋巴细胞和单核细胞表面 HLA-DR 抗原表达水平;用荧光标记单克隆抗体,收集 3 000~5 000 个单核细胞,测定荧光标记阳性的粒细胞、淋巴细胞和单核细胞百分率及平均荧光强度^[6]。

1.4 外周血淋巴细胞 CD30 的动态表达:CD30 分子是肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的一员,在活化的 B、T 细胞上均有表达。研究表明,CD30 在 Th2 细胞上有较高表达,而在 Th1 细胞上则呈低表达或不表达,因此可作为有效 Th2

细胞的表达指标,取外周全血进行三色荧光标记,以流式细胞术对 CD4 细胞表面 CD30 分子的表达情况进行分析。结果能表明 TH2 细胞分化情况随病程发展有所不同^[7]。

1.5 细胞凋亡:脓毒症时,由于细菌及内毒素的不断入侵,T 细胞在受到外来抗原刺激后被激活,当出现异常的活化信号或非特异性损伤时可导致淋巴细胞的凋亡^[8]。不仅出现非成熟淋巴细胞凋亡,成熟淋巴细胞也出现明显的凋亡;在脾脏和淋巴结内细胞凋亡的发生不如胸腺中明显。虽然淋巴细胞对外界的刺激异常敏感是细胞自身的一种保护机制,但是未成熟 T 细胞大量凋亡将引起释放至外周淋巴器官中的成熟淋巴细胞减少,继而直接和间接损害免疫功能,最终将导致免疫抑制,这种抑制以 T 细胞功能抑制尤为突出^[9]。另一方面脓毒症时淋巴细胞凋亡增加代表机体免疫系统的一种代偿,以抑制早期失控的炎症反应,以提高机体的生存率。细胞凋亡是平衡炎症反应和抗炎过程之间的关键调节因子。常见的检测部位为胸腺、淋巴结、骨髓与脾脏,检测方法可应用标记抗体对细胞或组织内相应的抗原进行定位、定性或定量检测。经组化或原位杂交显色后,用显微镜、荧光、电子显微镜观察。凋亡过程多伴有新基因表达,大量的基因可能与程序性细胞凋亡(PCD)的发生有关,如 c-fos、c-myc、转化生长因子- β (TGF- β)、p53、bcl-2、apt-4、apt-5、nuc-1、ced-2、ced-3、egl-1 等,它们促进或抑制 PCD 的发生,但只有少部分被确定为 PCD 所需,如 p53、c-myc 的表达可诱导细胞发生凋亡;bcl-2 则可抑制凋亡的发生;caspase3 属于胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶家族,在凋亡执行阶段起中心作用^[10],凡是能作为抗原、半抗原的物质与凋亡相关基因蛋白,均可以应用免疫组化与原位杂交准确定位。除光镜下观察外,也可输入医学图像分析系统进行图像处理,检测阳性细胞的平均 A 值。它在细胞、染色体或亚细胞水

平原位检测抗原分子,是其他生物技术难以达到和代替的。缺点是易于产生假阳性与假阴性,对于标本固定、选择、干燥、储存要求比较高。

1.6 淋巴细胞增殖反应:通常检查胸腺、骨髓、脾脏或淋巴结的淋巴细胞增殖反应,无菌取动物的检测组织,通过金属网碾压后,收集网下细胞悬液,离心、洗涤后去红细胞,纯化分离单个核细胞后,利用单核细胞与多型核细胞黏附塑料及毛玻璃的特性分离淋巴细胞,调节细胞浓度,用刀豆素进行刺激、孵育,最后在 540 nm 处测定 A 值。检测该指标可反映机体细胞免疫功能的整体变化^[11]。

2 非特异性免疫

2.1 外周血中性粒细胞吞噬功能测定:取外周抗凝血 2 ml,用明胶分离白细胞,配成白细胞悬液,加入等量金黄色葡萄球菌悬液,37 °C 水浴 20 min,细胞涂片,瑞氏染色,油镜下观察计数 200 个中性粒细胞吞噬细菌的百分率^[12]。

2.2 白细胞移行抑制实验:取外周抗凝血 4 ml,用明胶分离白细胞。分别在有植物血凝素(PHA)和无 PHA 条件下,充填毛细血管,并置 37 °C 培养箱 6 h,将各管细胞移行面积用投影仪投影,并描绘在厚薄均匀的优质纸上,求积仪求面积,按公式计算移行抑制指数(MIT)^[13]。

2.3 胸腺指数:称取胸腺重量,结果以胸腺指数表示。胸腺指数 = 胸腺重量(kg)/体重(kg)^[14]。

2.4 C 反应蛋白(CRP)和前白蛋白(PA):CRP 是一种重要的急性炎症反应物质,可反映细胞因子所介导的全身炎症反应程度,是人体血清中的非抗体性蛋白质,由肝细胞合成,脓毒症时,单核细胞释放 IL-1,在 IL-1 的作用下,参与合成分泌 CRP 的肝细胞量增加,对于辨别细菌感染及疗效评价有较高的价值,是评价损伤的综合总体量化指标,采用单向琼脂扩散法进行检测^[15]。PA 是肝脏合成的负性急性时相蛋白,为甲状腺激素的载体蛋白,并与视黄醇结合蛋白形成复合物参与维生素 A 的转运,其半衰期短,仅为 12 h,是体内容积最小的蛋白池,当机体热量不足或蛋白丢失后,PA 即迅速下降,PA 是一个敏感的营养代谢指标^[15],有研究显示,PA 在重症胰腺炎中可作为估计预后有价值的指标^[15],方法为透射免疫比浊法。

2.5 补体 C3、C4:补体系统作为非特异

性免疫系统中极为重要的组成部分之一,当受到激活后,补体各成分按一定顺序呈现连锁酶促反应,参与机体防御功能和自稳状态,C4 参与经典途径上的激活过程,C3 在经典途径和旁路途径上均起作用。Kirschfink^[17]提出全身炎症反应综合征(SIRS)存在补体活化作用的证据:①休克、多器官功能衰竭(MOF)等危重患者临床上均有补体过度活化作用的表现;②补体缺乏的转基因动物模型发生炎症时组织损失很轻;③应用补体抑制剂可阻止 C3、C5 的连锁酶促反应,减轻 SIRS 所致组织损伤。Hazelaer 等^[18]提出,感染性休克患者存在补体的活化作用机制,其表现为死亡组血清 C3b/C4b 水平升高 2.2 倍,有统计学意义。病情恶化时 C3、C4 和血小板从明显升高→下降→低于正常值这一重要现象,可能为补体系统过度活化、补体消耗增多,从而激活补体凝血纤溶激肽系统,出现血小板减少及组织器官损伤。CRP 的持续升高,C3、C4 和血小板的持续下降是脓毒症患者病情恶化的重要标志性信号。

2.6 IκBα:一般情况下,NF-κB 与其抑制蛋白 IκB 结合,以无活性形式存在于细胞的胞浆中。在外界信号的刺激下,IκB 发生磷酸化后降解,释放出游离的 NF-κB 并转移到细胞核内激活相关的基因表达。NF-κB 分子从胞浆的结合状态游离出来继而转移入细胞核与多种因素密切相关,其中 IκB 生成和降解对这一过程具有重要作用。IκB 是细胞内 NF-κB 的主要抑制分子,包括 IκBα、IκBβ 等,其中以 IκBα 最为重要^[19]。IκBα 与 NF-κB 结合后干扰核转运信号,阻止 NF-κB 进入核内发挥作用;IκBα 还干扰核内的 NF-κB 与特定 DNA 序列的结合并解离已形成的 NF-κB DNA 复合物,终止 NF-κB 的持续作用。另一方面,IκBα 自身的基因转录同时受到 NF-κB 的调控,活化的 NF-κB 进入核内将上调 IκBα 基因转录,形成负反馈以维持细胞功能相对稳定。因此,细胞内的 IκBα 基因表达水平对于细胞内的 NF-κB 活力具有重要影响。用 Western blot 检测细胞胞浆中 IκBα 的蛋白水平,检测各取等量的胞浆蛋白,加入上样缓冲液后,加热、变性,PAGE 并电转移至硝酸纤维素滤膜。封闭后加入抗体,碳酸缓冲液(TBS)洗膜后,化学发光增强剂

(ECL)增强发光,X 射线曝光。

3 细胞因子

3.1 TNF-α:该因子具有全身作用,可产生高热、高代谢,又能刺激内皮细胞产生内皮素(ET)及一氧化氮(NO),是产生高排低阻高循环动力状态的重要原因,而且它还能刺激内皮细胞及白细胞产生黏附分子,在微循环中使白细胞黏附于内皮细胞,而导致严重的微循环障碍,并能激活膜磷脂酶 A₂ 引起花生四烯酸代谢紊乱,后者对微循环障碍、细胞功能障碍的发生均起重要作用。TNF-α 过度分泌导致机体过强的炎症反应,引起血管通透性增强、血流动力学严重紊乱、微循环障碍以及细胞功能障碍,最终导致 MOF,该因子与疾病的严重程度和预后有关^[20]。

3.2 可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R):sIL-2R 是由激活 T 细胞释放的一条多肽链,是机体免疫系统激活的重要标志之一。作为机体免疫激活的一种非特异性指标,其水平的高低能反映与 T、B 细胞激活有关的某些疾病活动性、预后及对治疗的反应等。体内对 IL-2 起应答反应的靶细胞膜上可表达相应的受体,且可释放入血流形成 sIL-2R,它能与 IL-2 结合而使之失活,从而起免疫抑制作用。因此,IL-2/sIL-2R 系统的分泌水平在一定程度上可作为衡量免疫水平的指标之一^[21]。脓毒症患者血清 sIL-2R 水平明显升高,死亡者明显高于存活者。

3.3 IL-10、IL-4:IL-10、IL-4 是一种抗炎因子,体内分泌 IL-10 的主要细胞是 CD4⁺ 的 Th2 细胞。从炎性(Th1)反应转变为抗炎性(Th2)反应是脓毒症发生免疫抑制的机制之一^[22,23]。脓毒症在病变晚期,其免疫功能处于 Th2 细胞为主的免疫抑制状态,单核细胞的 IL-10 分泌比例增高,血中 IL-10 始终处于高水平状态^[22]。

3.4 IL-10/TNF-α 比值:TNF 代表炎症反映,IL-10 代表抗炎反应,两者之间的比值代表机体是处于免疫抑制还是亢进阶段^[23]。

3.5 IL-6:IL-6 为二级炎症反应介质的主要成分,IL-6 在损伤反应中有多元化作用,能抑制内毒素(LPS)诱导的 TNF-α 合成及 TNF-α 诱导的 IL-1 合成,后者反过来又促进 IL-6 的转录与合成,由于循环中 IL-6 的清除率远

低于其他细胞因子,因此其水平能反映疾病的严重程度及预后情况,检测其水平如果发现 IL-6 持续升高;往往预后不良^[6]。

3.6 IL-16:IL-16 可能是一种潜在的早期促炎细胞因子。LPS 刺激后产生致炎物质作用于上皮细胞和 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞,进而促使细胞分泌 IL-16,最终引发炎症反应。另外 IL-16 还可诱导单核/巨噬细胞、CD4⁺ T 细胞等表达细胞因子受体,该类细胞可分泌其他相关炎性细胞因子,如 TNF、IL-1、IL-6 等。这就印证了 IL-16 与其他炎性细胞因子关系密切且相互调节的推测。可以用免疫组化方法检测 IL-16^[24]。

3.7 IL-2:IL-2 是在促细胞分裂或特异性抗原刺激下由辅助 T 细胞产生的一种淋巴因子,成熟、静止的 T 细胞的增殖是通过信号转导而引发的,IL-2 诱导的细胞增殖反应阶段是整个免疫应答过程中的关键阶段。IL-2 含量与活性变化直接反映了机体免疫功能的盛衰。IL-2 在应激状态下急危重患者中的含量随时间明显下降^[25]。

3.8 IL-1 β 、IL-1:可溶性 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)及其基因的监测:脓毒症患者血 IL-1 β 水平增高,TNF- α 和 LPS 均能诱导 IL-1 β 产生,IL-1 β 可诱导出所有的脓毒症症状和体征,如:发热、食欲不振、低血压等。应用 IL-1ra 阻滞 IL-1 β ,使脓毒症和休克动物模型的死亡率和疾病严重程度减轻。IL-1 β I 型和 II 型受体均位于血管内皮细胞表面,不仅是 IL-1ra,而且 IL-1 I 型受体抗体也可用于减轻 IL-1 β 效应。IL-1 β 和 TNF- α 均可以诱导脓毒性反应,但 TNF- α 和 IL-1 β 二者具有协同作用。IL-1 家族细胞因子,如 IL-1a,IL-1 β 和 IL-1ra 在全身性感染发病过程中起非常重要的作用。与 TNF 相似,IL-1a 和 IL-1 β 也是关键的促炎介质。IL-1ra 作为重要抗炎介质,通过与 IL-1 I 型和 II 型受体竞争性结合,可以对 IL-1a 和 IL-1 β 的活性进行调控^[26]。

3.9 IL-8:IL-8 是目前已知最强的多形核白细胞(PMN)趋化和刺激因子,其主要靶细胞是 PMN,能增强粒细胞穿透能力,诱导 PMN 趋化进入组织间隙和炎症区域,促进 PMN 跨膜运动和在肺组织的“扣押”。IL-8 能诱导细胞变形反应,脱颗粒反应,呼吸爆发及释放蛋白

酶、溶酶体酶类和氧自由基,促进 PMN 在血管内皮细胞上聚集,增加 PMN 对血管内皮细胞层的穿透力和血管内皮层的通透性,最终造成肺微循环障碍和功能损害。IL-8 mRNA 主要表达于肺泡巨噬细胞和 PMN,尚见于血管内皮细胞^[27]。

3.10 IL-18:IL-18 最初名为 IFN- γ 诱导因子,是近年新发现的一种肝、肺、肾组织分泌的重要促炎细胞因子,在机体感染与免疫过程中具有一定作用^[28]。LPS 是诱导 IL-18 分泌的重要原因。

3.11 细胞因子信号转导抑制因子(SOCSs):SOCSs 是新近发现的一族可被细胞因子诱导的细胞因子信号转导抑制因子,主要参与对 JAK/STAT 等信号通路的“负反馈”调控过程,在调节细胞生长、发育和维持机体内稳态方面具有重要作用^[29]。目前已发现该家族至少存在 8 个成员:即 SOCS1~7 和细胞因子诱导的 Src-同源结构 2 包含蛋白(CIS)。其中 SOCS1、SOCS2、SOCS3 和 CIS 在机体免疫调控中的作用较突出。业已明确,IFN- γ 、IL 和 TNF- α 等均可有效刺激 SOCSs 的活化,而它们反过来又可抑制上述细胞因子的信号转导过程^[30]。不仅如此,由一种细胞因子诱导的 SOCSs 还可调控其他细胞因子信号强度,提示它们还可能参与了不同细胞因子之间的协同或拮抗作用。脓毒症时 SOCSs 上调肺脏 IFN- γ 生成的减少,局部组织中 SOCS1、SOCS2 和 SOCS3 的基因表达亦明显降低。

3.12 巨噬细胞游走抑制因子(MIF):MIF 是由垂体前叶、促肾上腺皮质激素、单核/巨噬细胞、嗜酸粒细胞、T 细胞、肥大细胞等分泌的一种炎性细胞因子,一种神经内分泌激素,一种催化酶在许多疾病的病理过程中发挥着重要作用,感染开始 8 h 后抗 MIF 抗体治疗仍然可保护小鼠免遭细菌性腹膜炎的致死效应,其临床重要性在于人脓毒症性休克的治疗往往是在症状出现及感染建立情况下开始的,抗 MIF 治疗脓毒症性休克有着特别的优势^[31]。革兰阳性(G⁺)菌外毒素能够诱导巨噬细胞分泌 MIF,在 D-半乳糖敏感的小鼠中毒休克毒素 1(TSST1)休克模型中,抗 MIF 抗体能明显提高其存活率。该因子的监测可对病情的发展与预后有一个较好的评价。

以上因子均可以用酶联免疫吸附法(ELISA)或放射免疫方法测定。

综上所述,上述指标中既有特异性又有非特异性的免疫指标,我们对脓毒症免疫状态的认识是:病理损害打击下的机体反应将通过两条不同途径,同时造成特异性免疫系统抑制和非特异性炎症反应亢进。但至今还没有一种简便有效的方法来检测危重患者,特别是脓毒症性休克患者的免疫状况,这也是脓毒症死亡率居高不下的原因之一,合理的选择免疫指标是实验成败的关键。总之随着实验动物科学的不断发展,实验指标将更臻完善,对脓毒症病理生理的研究以及治疗药物的开发,将起到有利的促进作用。

参考文献:

- Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United State, analysis of incidence, outcome, and associated cost of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 1303-1310.
- Ross L P, Helen F G, Jatinder K D, et al. Increased nuclear factor κ B activation critically ill patients who die [J]. Crit Care Med, 2000, 28: 1047-1051.
- Porter C M, Clipstone N A. Sustained NFAT signaling promotes a Th1-like pattern of gene expression in primary murine CD4⁺ T cells [J]. J Immunol, 2002, 168: 4936-4945.
- 于泳浩, 梁晓宇, 傅强, 等. 严重腹腔感染患者 Th 细胞亚群的变化 [J]. 中国急救医学, 2002, 22: 652.
- Sjöberg T, Mzezewa S, Jönsson K, et al. Immune response in burn patients in relation to HIV infection and sepsis [J]. Burns, 2004, 30: 670-674.
- 余晨, 刘志红, 郭啸华. 连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征及脓毒症对机体免疫功能的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12: 2-9.
- DelPrete G, DeCarli M, Almerigogna F, et al. Preferential expression of CD30 by human CD4⁺ T cells production, but interleukin-12 therapy improves survival in peritonitis [J]. Am J Surg, 2001, 182: 491-497.
- Hotchkiss R S, Tinsley K W, Swanson P E, et al. Sepsis induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 16: 6952.
- Hotchkiss R S, Swanson P E, Freeman B D, et al. Apoptotic cell cleavage in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction [J]. Crit Care, 1999, 27: 1230-1251.

- 10 Wolf C M, Eastman A. The temporal relationship between protein phosphatase, mitochondrial cytochrome C release, and caspase activation in apoptosis[J]. Exp Cell Res, 1999, 247: 505 - 513.
- 11 董月清, 姚咏明, 魏鹏, 等. 丙酮酸乙酯对烫伤延迟复苏大鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 12 - 15.
- 12 余贺, 谢少文, 杨贵贞, 等主编. 临床免疫学技术[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1982. 319 - 323.
- 13 陶义训, 尹学念, 主编. 临床免疫学检验(上册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983. 44 - 46.
- 14 李蓉, 程建祥, 陈文丽. 皮质醇及肿瘤坏死因子 α 对脓毒症大鼠免疫功能的影响[J]. 医学文选, 2004, 23: 423 - 424.
- 15 顾恬冀. C 反应蛋白及前白蛋白对脓症患者病情的评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2004, 10: 195 - 196.
- 16 柴家科, 吴焱秋, 胡森, 等. 脓毒症大鼠血浆 C 反应蛋白变化及与内毒素水平关系的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 656 - 658.
- 17 Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation[J]. Immunopharmacology, 1997, 38: 51 - 62.
- 18 Hazelzet J A, de Groot R, van Mierlo G, et al. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura [J]. Infect Immun, 1998, 66: 5350 - 5356.
- 19 Ross L P, Helen F G, Jatinder K D, et al. Increased nuclear factor κ B activation in critically ill patients who die [J]. Crit Care Med, 2000, 28: 1047 - 1051.
- 20 吴洁莹, 杨皓庄, 张穗梅, 等. 氯胺酮对腹腔感染脓毒症小鼠死亡率和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 273 - 275.
- 21 Parsons P E, Moss M, Vannice J I, et al. Circulating IL - 1ra and IL - 10 levels are increased but are not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at risk patients [J]. AM J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 1467 - 1473.
- 22 Kelly J L, O'Suilleabhain C B, Soberg C C, et al. Severe injury triggers antigen specific T - helper cell dysfunction [J]. Shock, 1999, 12: 39 - 45.
- 23 李文雄, 陈惠德, 王小文. 脓症患者血清 TNF α , IL - 10 水平、IL - 10/TNF α 比值的变化及其临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18: 229 - 231.
- 24 Center D M, Kornfeld H, Cruikshank W W. Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand [J]. Immunol Today, 1996, 17: 476.
- 25 陈铭, 谢晓华. 通腑泻热灌肠剂对急性阑尾炎脓毒症患者 IL - 2 影响的临床观察[J]. 新中医, 2001, 13: 23 - 24.
- 26 Wang X D, Liu Y S, Feng J M. Expression and significance of IL - 6 mRNA and its protein in liver after injury in rats [J]. J Med Coll of PLA, 1998, 13: 111.
- 27 Berner R, Tuxen B, Clad A, et al. Elevated gene expression of interleukin - 8 in cord blood is a sensitive maker for neonatal infection [J]. Eur J Pediatr, 2000, 159: 205 - 210.
- 28 李红云, 姚咏明, 董宁, 等. 白细胞介素 18 在大鼠脓毒症中的改变及其与内毒素血症的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20: 1046.
- 29 Cooney R N. Suppressors of cytokine signaling (SOCS), inhibitors of the JAK/STAT pathway [J]. Shock, 2002, 17: 83 - 90.
- 30 Krebs D L, Hilton D J. SOCS, physiological suppressors of cytokine signaling [J]. J Cell Sci, 2000, 113: 2813 - 2819.
- 31 任清华, 胡森. 巨噬细胞趋化抑制因子水平与脓毒症预后有关[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 645.

(收稿日期: 2005 - 04 - 11)

修回日期: 2005 - 11 - 15)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

儿科重症监护治疗病房中红细胞输入治疗的前瞻性研究

最近, 加拿大蒙特利尔大学进行了一项有关儿科重症监护治疗病房(PICU)中红细胞输入治疗的前瞻性研究。研究对象为 1 047 例入住 PICU、且年龄超过 1 岁的患儿, 对其中的 985 例进行了前瞻性研究。每 139 例患儿中就有 1 例进行了红细胞输入治疗, 输红细胞率为 304 次/1 000 人。从患儿入院到首次输红细胞或患儿死亡或出院(未输入红细胞)期间, 记录影响医生作出输入红细胞治疗决定的因素, 并进行多元分析。结果显示, 在住院期间有 4 个主要因素影响医生决定是否输入红细胞: 即血红蛋白 $< 95 \text{ g/L}$ (占 13.26%, 95% 可信区间 8.04 ~ 21.88, $P < 0.001$), 心脏疾病 (占 8.07%, 95% 可信区间 5.14 ~ 14.65, $P < 0.001$), 儿科死亡危险评分 > 10 分 (占 4.83%, 95% 可信区间 2.33 ~ 10.04, $P < 0.001$), 住院期间出现多器官功能障碍综合征(MODS, 占 2.06%, 95% 可信区间 1.18 ~ 3.57, $P = 0.01$)。研究者认为, 相当部分的儿科重症患者需输入红细胞治疗。贫血、心脏疾病、重症程度和 MODS 是决定输入红细胞治疗的 4 个重要因素。

邹晓防, 编译自《Crit Care Med》, 2005, 33: 2637 - 2644; 胡森, 审校

肺脏在创伤后多器官功能障碍综合征发病中的作用

创伤后多器官功能障碍综合征(MODS)是由严重损伤和休克引起的炎症反应失调和器官功能障碍。损伤的肺组织能释放炎症介质, 导致全身器官功能障碍, 但肺功能障碍与 MODS 之间的关系需进一步研究。最近, 美国学者对 1 344 例创伤后可能发生 MODS 的患者进行了前瞻性研究。纳入标准: 年龄 > 16 岁, 创伤严重度评分 > 15 分, 在创伤重症监护治疗病房(ICU)中治疗及生存时间超过 48 h。排除标准: 单纯头部损伤, 头部损伤伴有身体其他部位损伤且简易创伤评分 < 2 分。在外科 ICU 记录 28 d 的临床指标和实验室数据, 直至患者死亡或出院。按 MODS 评分标准诊断发现, 1 344 例患者中有 1 011 例(75%)发生了器官功能衰竭, 其中 951 例(94%)出现肺功能障碍, 605 例 MODS 患者中有 598 例出现肺功能障碍。出现肺功能障碍的时间比出现心功能障碍的时间平均早 $(0.6 \pm 0.2) \text{ d}$, 比肝功能障碍早 $(4.8 \pm 0.2) \text{ d}$, 比肾功能障碍早 $(5.5 \pm 0.2) \text{ d}$ 。研究者认为, 肺损伤的严重程度决定心、肝、肾等器官功能障碍以及发生功能障碍的器官数目, 肺功能障碍在促进炎症性损害和 MODS 的发展中起重要作用。

邹晓防, 编译自《Surgery》, 2005, 138: 749 - 757; 胡森, 审校