

## 免疫麻痹与脓毒症

冀建超(综述) 胡森(审校)

【关键词】 脓毒症; 免疫麻痹; 免疫调节

中图分类号:R631;R364.7 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)06-0375-03

近年来的研究表明,抗炎反应及免疫麻痹可能是参与脓毒症致病过程的主要因素之一。免疫麻痹涉及复杂的免疫机制及细胞因子网络平衡状态改变,针对此种改变进行的免疫调节疗法可能不失为一种有效的脓毒症治疗措施。现就这方面的研究进展进行简要综述。

脓毒症被定义为由感染引起的全身性炎症反应综合征(SIRS),并证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。然而,近年来研究表明,脓毒症死亡并不全由过度的炎症反应所致,在一些脓毒症患者中可出现低下的炎症反应——“免疫麻痹”(immunoparalysis),由此引起迅速出现且难以控制的继发性感染也是引起脓毒症患者死亡的原因之一。

### 1 脓毒症与全身性炎症反应

脓毒症是机体免疫系统受到强烈刺激,进而引起多种生物级联反应所致,包括炎症反应过程(各种细胞因子、趋化因子等参与),凝集-纤溶系统改变以及细胞存活-死亡平衡关系的变化等。这些生物性变化在脓毒症的致病过程及器官功能障碍形成中有重要的作用<sup>[1]</sup>,而其中过度炎症反应较早发生且占据重要的地位。单核细胞、巨噬细胞及中性粒细胞受到感染及非感染性刺激时释放出大量细胞因子等炎性介质,参与促进脓毒症发生发展的促炎反应阶段,这些炎性介质的过度释放可诱发脓毒症、SIRS 及脓毒性休克。脓毒症早期全身炎症反应是炎性细胞因子尤其是肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 以及  $\gamma$ -干扰素( $\gamma$ -IFN)作用的结果<sup>[2]</sup>。当人们认识到 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 所致的炎症反应参与了 SIRS、脓毒症及多

器官功能障碍综合征(MODS)的致病过程后,便设计了各种针对这些炎症介质的外源性免疫制剂的抗炎治疗。这些抗炎物质包括抗体、可溶性受体、受体拮抗剂等阻抑 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等细胞因子作用的特异性物质,以及非甾体类抗炎药、糖皮质激素等非特异性抗炎药物<sup>[3]</sup>。尽管应用抗炎药物治疗动物脓毒症取得了良好的效果,但有关人体脓毒症的临床抗炎治疗试验却未获成功,甚至使病死率增加。

### 2 免疫麻痹的提出及其发生机制

有人认为脓毒症抗炎治疗失败的原因之一是对脓毒症的发展过程缺乏精确的免疫监控。研究表明,在脓毒症早期发生促炎反应后抗体会迅速出现强烈的抗炎反应,同时伴有大量的抗炎介质的释放,而且有一部分脓毒症患者表现出明显的免疫抑制状态<sup>[1]</sup>。Kox 等<sup>[2]</sup>也证实脓毒症早期及后期存在两种免疫状态,即早期的高炎症状态被机体的抗炎机制所拮抗,导致继发的低炎症状态。Bone 等<sup>[4]</sup>也强调,在脓毒症炎症反应的早期出现了代偿性炎症反应综合征(CARS)以抑制炎症反应的发展,这一反应在一些患者中占主导地位并诱导“免疫麻痹”的出现,其危害在于诱发继发性院内感染,使患者预后不良。研究表明,脓毒症患者主要的死因为脓毒性休克和多器官衰竭(MOF),而休克和 MOF 则可能与脓毒症后期过度的炎症损害或继发性感染有关。因此,有人推测抗炎反应及免疫麻痹是脓毒症主要的损伤因素<sup>[1]</sup>。

免疫麻痹是一种获得性免疫缺陷状态,可见于大手术、烧伤、多发性损伤及脓毒症患者,主要表现为脓毒症发展过程中单核细胞人类白细胞分化抗原 DR (HLA-DR)表达水平降低,单核细胞所诱导的抗原特异性 T 淋巴细胞活性降低,单核细胞释放多种细胞因子能力的改变以及多形核白细胞无反应性<sup>[5]</sup>。对

于不同的患者其免疫麻痹的致病机制是不同的,免疫麻痹可见于发生细菌内毒素胃肠道移位或发生脓毒症患者,也可见于发生全身炎症反应的患者及抗炎反应的早期阶段如交感神经受诱导活动增强时。有人以脂多糖(LPS)诱导单核细胞形成的内毒素耐受作为全身炎症反应所致的免疫麻痹试验模型,并以 IL-10 预处理单核细胞诱导免疫麻痹,结果发现与 IL-10 预处理的单核细胞组相比,LPS 在更大程度上损伤了单核细胞的抗原呈递能力,从而使抗原特异性 T 淋巴细胞增殖及分泌  $\gamma$ -IFN 的能力降低。提示促炎反应与抗炎反应均可诱导免疫麻痹的形成。同时研究表明“免疫麻痹”的形成既不是由病原体直接作用所致,也不依赖于特异性致病原或毒素,在一些无菌性损伤(烧伤、大手术等)或接受大剂量免疫抑制治疗的患者中其单核细胞亦可出现失活状态<sup>[6]</sup>。

细菌免疫反应的形成取决于机体天然屏障及特异性免疫系统的相互作用,而特异性免疫系统的作用则体现于完整的单核细胞-T 淋巴细胞-中性粒细胞的相互作用<sup>[7]</sup>。单核及巨噬细胞的功能包括:识别、摄取、杀灭侵入机体的微生物,并激活免疫反应;释放 TNF、IL-1、IL-10 等炎性介质及表达 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、CD80、CD86 而履行的抗原呈递功能。单核细胞促进炎症反应及抗原呈递能力受到  $\gamma$ -IFN、粒-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)等免疫刺激因子的正性调节,同时受到 IL-10、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、前列腺素、儿茶酚胺和凋亡的负性调节。免疫麻痹患者的单核细胞、T 淋巴细胞以及中性粒细胞功能均发生了紊乱:促炎介质分泌减少;在单核细胞上的主要组织相容性复合物(MHC-II)类分子如 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP 及共刺激分子 CD86、CD58 表达减少,而 CD40、CD54、CD80 表达增加;T 淋巴细

基金项目:全军“十五”重大医学科研基金资助项目(01L081)

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院

作者简介:冀建超(1971-),男(汉族),河北省邯郸市人,硕士研究生,主治医师。

胞上 CD28 表达减少及增殖受抑制, T 淋巴细胞尤其是 Th1 细胞反应降低; 中性粒细胞功能受抑制, 超氧阴离子产生减少; LPS 诱导核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 表达增加; IL-10、TGF- $\beta$  分泌增加。其中 IL-10 对脓毒症及创伤神经内分泌应激反应所致的免疫麻痹的形成具有重要的作用<sup>[5,8-10]</sup>。

### 3 免疫麻痹的治疗策略

研究表明, 遗传性 TNF 缺陷小鼠对 LPS 介导的损伤具有抵抗力, 但却无法控制细菌感染, 这些小鼠腹腔注射灭毒性大肠杆菌 E 不引起脓毒症, 而注射致病菌却能引起脓毒症和死亡; 而抗炎因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 缺乏的小鼠不仅对 LPS 十分敏感, 同时也极易因细菌诱发的失控炎症反应而发生休克。以上资料提示, 良好的平衡性炎症反应对控制细菌感染非常重要<sup>[11]</sup>。机体对感染发生过度及过低的炎症应答均能导致死亡, 而且过低的炎症反应一旦达到免疫麻痹的程度, 机体发生继发性感染的危险性则会大幅增加<sup>[9]</sup>。由于过度的炎症反应和细胞介导的免疫抑制常见于机体对创伤的反应中, 而且脓毒症患者也不一定都处于免疫过度激活状态; 因此, 任何免疫调节治疗都应基于免疫功能的监测, 以便筛选出适合此类治疗的患者。在免疫功能的监测方面, 解放军第三〇四医院全军烧伤研究所刘静杰等通过测定单核细胞 HLA-DR, 观察到重度烧伤后患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达率显著降低, 降低程度及持续时间与伤情有关, 中度与轻度患者 [(13.86 ± 2.40)% 比 (58.80 ± 5.60)%]、特重和中度患者 [(4.30 ± 1.50)% 比 (13.86 ± 2.40)%] 比较差异均显著 ( $P$  均  $< 0.01$ ); 认为 HLA-DR  $< 30\%$  为免疫加强治疗的指征<sup>[12,13]</sup>。解放军第三〇四医院 ICU 林洪远等研究发现, 创伤后脓毒症患者存在严重的免疫抑制状态, 他们用胸腺肽 (TP-5) 对 20 例脓毒症患者进行治疗, 结果显示: 全组和存活组患者单核细胞 HLA-DR 治疗后明显升高, 与治疗前比, 分别为 (54.7 ± 22.1)% 比 (26.3 ± 13.2)% ( $P < 0.001$ ) 和 (59.1 ± 18.9)% 比 (27.7% ± 13.8)% ( $P < 0.001$ ), 差异均显著; 用单核细胞 HLA-DR  $< 30\%$  进行判断并指导进行特异性的免疫增强治疗安全、可靠<sup>[14,15]</sup>。另外, 体外 IL-12 及 TNF 分泌试验, Th1/Th2 平衡关系,

NF- $\kappa$ B 的状态以及 CD64 阳性的中性粒细胞测定等结果, 都是极有价值的标准参数<sup>[16]</sup>。

在脓毒症免疫麻痹状态下, 如果单核细胞促炎反应功能以及 MHC-II 类分子表达未能恢复, 那么任何脓毒症患者都难以存活。有研究表明,  $\gamma$ -IFN 可使血浆中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平以及单核细胞 HLA-DR 的表达增加, 从而改善脓毒症患者的免疫状态, 提高其存活率; 另外, 应用 GM-CSF 可以增加中性粒细胞的数量及活性, 进而减少脓毒症的发生率及病死率<sup>[21]</sup>。Yekebas 等<sup>[17]</sup>应用持续性静-静脉血液滤过 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 去除脓毒症介质, 从而逆转了脓毒症诱导的免疫麻痹。Weighardt 等<sup>[18]</sup>报道, 免疫刺激物——含有 CpG 序列基序的寡聚脱氧核苷酸 (CpG-ODN) 可以改善  $\gamma$ -IFN 依赖性 Th1 细胞的反应性, 增强中性粒细胞在原发感染部位的聚集, 上调巨噬细胞受体, 使细胞活性及活性氧代谢产物增加, 从而成为治疗脓毒症诱导的免疫麻痹的有效药物。总之, 当患者的单核细胞表达 HLA-DR, 表现出抗炎炎症应答时, 低剂量的  $\gamma$ -IFN 治疗安全而且有效; 而在那些处于促炎反应阶段的患者中使用  $\gamma$ -IFN 则是有害的, 因为  $\gamma$ -IFN 与 TNF- $\alpha$  在诱导脓毒性休克方面具有协同作用<sup>[19]</sup>。Bone 等<sup>[4]</sup>指出, 在促炎与抗炎反应并存的患者中, 应用  $\gamma$ -IFN 也是有害的, 抗炎治疗只适用于脓毒症早期的过度炎症反应阶段。当患者发生了免疫麻痹的时候, 去除抑制因子 (血浆置换) 或者应用单核细胞激活因子 ( $\gamma$ -IFN、GM-CSF 等) 等有助于免疫功能的恢复<sup>[20]</sup>。另外, 免疫营养 (immunonutrition) 治疗可改善机体的免疫功能, 从而减少 MODS 患者感染发生率及住院时间, 其是否有利于免疫麻痹的治疗尚待进一步研究<sup>[21]</sup>。

### 参考文献:

- Pugin J. Sepsis and immune response [J]. Intensive Care Med, 1999, 25 (3): 1027-1028.
- Kox W J, Volk T, Kox S N, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2000, 26 (Suppl 1): 124-128.
- Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis [J]. Intensive Care Med, 1999, 25 (4): 556-566.

- Bone R C, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (7): 1125-1128.
- Schultz M J, Olszyna D P, de Jonge E, et al. Reduced ex vivo chemokine production by polymorphonuclear cells after in vivo exposure of normal humans to endotoxin [J]. J Infect Dis, 2000, 182 (4): 1264-1267.
- Volk H D, Reinke P, Docke W D. Clinical aspects: from systemic inflammation to "immunoparalysis" [J]. Chem Immunol, 2000, 74: 162-177.
- Munoz C, Carlet C, Fitting B, et al. Dysfunction of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis [J]. J Clin Invest, 1991, 88: 1747-1758.
- Wolk K, Docke W D, von Baehr V, et al. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance [J]. Blood, 2000, 1996 (1): 218-223.
- Manhart N, Oismuller C, Lassnig A, et al. Receptor and non-receptor mediated formation of superoxide anion and hydrogen peroxide in neutrophils of intensive care patients [J]. Wien Klin Wochenschr, 1998, 110 (22): 780-796.
- Adib-Conquy M, Asehnoune K, Moine P, et al. Long-term impaired expression of nuclear factor- $\kappa$ B and I $\kappa$ B $\alpha$  in peripheral blood mononuclear cells of trauma patients [J]. J Leukoc Biol, 2001, 70 (1): 30-38.
- Pfeffer K. Mice deficient for the p55 kD tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxin shock, yet succumb to L. monocytogenes infection [J]. Cell, 1999, 73: 457-467.
- 林洪远, 盛志勇. 全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13 (11): 643-646.
- 刘静杰, 胡森, 董宁. 严重烧伤患者外周血单核细胞表面人白细胞 DR 抗原变化的初步研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15 (1): 23-25.
- Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the ramses study [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 765-769.
- 林洪远, 郭旭生, 姚咏明. CD14 单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15 (3): 135-138.
- Cavaillon J M, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, et al. Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon [J]. J Endotoxin Res, 2001, 7 (2): 85-93.
- Yekebas E F, Eisenberger C F, Ohnesorge H, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-

- venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7):1423-1430.
- 18 Weighardt H, Feterowski C, Veit M, et al. Increased resistance against acute polymicrobial sepsis in mice challenged with immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides is related to an enhanced innate effector cell response [J]. J Immunol, 2000, 165(8):4537-4543.
- 19 Ronco C, Tetra C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis; the peak concentration hypothesis [J]. Artif Organs, 2003, 27(9):792-801.
- 20 Volk H D, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation - rationale for a new therapeutic strategy in sepsis [J]. Intensive Care Med, 1999, 25: 1027-1028.
- 21 Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition; current status [J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(2): 128-132.

(收稿日期:2003-10-16)

修回日期:2004-05-18)

(本文编辑:李银平)

## • 方法介绍 •

## 喉罩:一种新型的气道管理方法

蔺汝云 宋江萍 张静

【关键词】喉罩;心肺复苏;人工气道

中图分类号:R605.973

文献标识码:B

文章编号:1003-0603(2004)06-0377-01

喉罩(LMA)是由 Brain 发明并且首先提倡使用的一种新型气道。我中心自 2003 年 7 月引进 LMA 应用于院外急救。下面就 LMA 的使用情况进行分析,旨在为院外急救复苏安全有效地应用 LMA 提供资料。

## 1 临床资料

1.1 病例选择:35 例各种原因导致呼吸、心跳骤停需行心肺复苏术成年患者,男性 20 例,女性 15 例;年龄 19~79 岁,平均 58 岁;均无明显张口活动受限。

1.2 选择 LMA 的原因:预计有气管插管困难的患者 19 例(其中肥胖、颈部粗短、喉头高者 11 例,现场条件限制插管体位者 5 例,头颈部外伤 3 例);气管插管失败后改用 LMA 者 14 例;搬运途中插管脱出改用 LMA 者 2 例。

1.3 使用方法:采用英国进口第二代 LMA,根据患者体形选择合适的 LMA 型号(表 1)。患者取水平仰卧位,头颈部处于正中位,采用盲探插入法。右手持笔式握住导管,喉罩背面紧贴患者硬腭往下送,通过舌根达喉部后可感到一定阻力,否则应退出重新插入。喉罩到达喉腔后,气囊充气,连接手动呼吸囊,挤压气囊,观察胸廓起伏是否满意。双肺听诊呼吸音清晰、无异常气流声,证明喉罩位置正确,固定好导管,接 Ambu 呼吸机,行机械通气。LMA 在体内可留置 4 h,足够院外急救使用;转送至 ICU 后,需长期行机械通气者,可选择与 LMA 匹配

表 1 不同型号 LMA 的特征及选择方法

LMA 型号	内径(mm)	长度(cm)	通气罩容量(ml)	能通过的导管直径(mm)	患者体质量(kg)
1	5.25	10.0	2~4	3.5	<6.5
2	7.00	11.5	10	4.5	6.5~20.0
2.5	8.40	12.5	15	5.0	20.0~30.0
3	10.00	19.0	20	6.0(带套囊)	30.0~50.0
4	10.00	19.0	30	7.0~7.5(带套囊)	50.0~70.0
5	10.00	19.0	40	8.0(带套囊)	>80.0

的气管导管置换 LMA,接呼吸机。

## 2 结果

35 例患者全部成功插入 LMA,保证气道通畅,成功率达 100%;其中 1 次 LMA 插入操作成功 31 例,2 次操作成功 4 例;插入 LMA 的操作时间(34.5±11.8)s,最长时间 58 s。5 例通气罩周围漏气;2 例呼吸道梗阻,经减少充气量、降低罩内压力及调整 LMA 位置后得到改善。无门齿脱落、误吸及反流、喉痉挛、意外脱出等并发症出现。

## 3 讨论

心肺复苏除有效胸外心脏按压和电击除颤外,快速有效的人工通气是复苏成败的关键。对心跳、呼吸停止及严重缺氧的呼吸衰竭患者,单纯依靠鼻导管及面罩吸氧或口对口呼吸不可能纠正缺氧状态,必须进行气管插管机械通气<sup>[1]</sup>。

气管插管的成功与操作者的熟练程度、插管方式选择、患者身体条件等因素明显相关。研究表明,即使在操作熟练的情况下,5 min 插管成功率为 92.7%,咽喉壁黏膜擦伤占 12.6%,误插入食管占 11.2%<sup>[2]</sup>。另外,现场心肺复苏条件有限,患者病情复杂,如何为气管插管困难或失败的患者快速有效地建立人工气道,LMA 的应用解决了这一难题。其优

点为:①操作简便、快速、易学,对条件(场地、人员、设备、患者体形、体位)要求很少,对患者呼吸道刺激小,置管成功率高,安全性好,并发症少,适于各种原因导致气管插管困难和失败患者的气道管理。②LMA 采用盲插方式,快速准确地把导管送入气管内,为抢救争取时间,并缩短医务人员暴露于污染环境的时间,并能在操作中与学生保持 60~80 cm 的间距,减少感染机会;而喉镜明视下行气管插管时,要充分暴露咽喉部位,医务人员与学生近距离接触,极易造成感染<sup>[3]</sup>。③LMA 清洗消毒后可重复使用,大大降低患者费用,有较好的社会效益和经济效益。

## 参考文献:

- 徐红梅,张国庆,来庆阁.长期气管插管并呼吸支持抢救合并呼吸衰竭危重患者 48 例 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(3):170-171.
- 周维忠,郭庆章.气管插管术在急救中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(5):264.
- 赵东卫.抢救 SARS 时气管插管方式与医务人员感染的分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(7):444.

(收稿日期:2004-03-05)

修回日期:2004-05-02)

(本文编辑:李银平)

作者单位:650021 昆明,云南省急救中心

作者简介:蔺汝云(1966-),女(汉族),云南省人,主治医师。