严重创伤致多器官功能不全综合征的发病机制

Pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome caused by severe trauma

杨新征[1],朱宝宇[2],于 飞[3] (1. 解放军第 222 医院病理科,吉林 吉林 132011;2. 吉林大学中日联谊医院胃肠外科,吉林 长春 130033;3. 解放军第 222 医院特诊科,吉林 吉林 132011)

[关键词] 创伤;MODS;免疫 - 炎症反应
[中图分类号] R641 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)06-0663-02

创伤是当今社会的一大公害,尽管目前在创伤预防、急救及新药开发方面取得了一定进展,但其死亡率仍居高不下,引起死亡的常见原因之一即是多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)[1]。虽然创伤后发生 MODS 的病理过程和发病机制尚不完全清楚,但广泛的不可控制的免疫炎症反应可能在重要生命器官功能衰竭的发生中具有关键作用[2-3],这一观点已受到越来越多研究者和临床医生的认同,本文对此进行综述。

1 MODS 的发病机制

多器官功能不全综合征(MODS),是指疾病过程中,序贯地并发两个以上远离病变部位的器官功能不全或衰竭,其病理生理基础是多种炎症细胞及炎症介质参与的炎症反应。在细胞水平表现为炎症细胞浸润,固有细胞损伤;在分子水平表现为促炎因子和粘附因子的过度表达及多种炎症介质的产生。后来的研究发现,遭受不同创伤的病人在复苏后早期都发生了全身性的、过度的炎症反应(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)。这种炎症反应在早期有益于患者的恢复,但是如果炎症反应过于激烈或者持续发生,可引起机体出现失控的、自我持续放大的、恶性的全身性炎症反应,从而诱发 MODS[2,4]。

非脓毒症引发 MODS 的机制可能包括:①巨噬细胞理论,活化巨噬细胞产生大量细胞因子和炎性介质;②微循环理论,持续低血容量性休克引起组织缺氧和缺血再灌注损伤,诱发 MODS;③内皮细胞与白介素相互作用导致远隔器官的损害;④肠源性假说,肠源性细菌或其产物引起 MODS,这可以解释为什么 30% 死于 MODS 的菌血症患者未能发现明显的感染灶;⑤二次打击理论,多器官功能衰竭主要由多种因素引起。

2 创伤后免疫反应和 MODS

2.1 创伤后免疫反应

免疫 - 炎症反应是创伤的直接后果[5]。多形核白细胞、内皮细胞、巨噬细胞和淋巴细胞活化后可分泌多种介质,包括细胞因子和其它活性物质,如 NO、血小板活化因子、生长因子等,引发一系列反应以适应创伤。肾上腺素的释放抑制了胰岛素分泌,并刺激生长激素和肾素的分泌及蛋白水解和糖原分解,促进肝脏糖异生。肝脏能合成许多创伤急性期反应产物,如 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、蛋白酶抑制剂和纤维蛋白原。休克期补体系统被激活,参与止血和清除体内废物。细胞因子作为关键性的介质,可以结合到靶细胞的特定受体并启动细胞间的第二信号传导,致使靶细胞状态改变。因此,创伤或失血后的机体反应是细胞和分子复杂活动的综合表现。创伤后的炎症反应是多种激素相互作用的结果,包括儿茶酚胺类、促肾上腺皮质激素、皮质醇、胰高血糖素、细胞因子(TNF-α、IL-1、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-18 等)以及其他细胞产物。

创伤损伤可导致全身炎症反应综合征(SIRS),及随后的代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS)[4]。严重的炎症反应可以导致急性器官衰竭和创伤后早期死亡,但是低炎症反应伴随的过度 CARS 可导致持续的免疫抑制,这对机体也是有害的。这两种模式的相互作用可以解释为什么我们在临床上观察到的一些病人早期即发生了 MODS,而其他一些晚期才发生。

2.2 细胞因子的作用

创伤后机体发生的血液动力学、代谢、免疫反应等方面的变化主要是受内源性介质调节,这些介质即是细胞因子。创伤病人产生大量的细胞因子在活化的细胞间传递信息,以维持整个内环境的稳定。创伤后大量因子的出现反映了机体受损和激活的细胞基因转录和翻译加强[6]。细胞因子结合到特异的细胞受体,激活细胞内信号传导途径,调节基因转录。通过这种机制,细胞因子影响免疫细胞活性、分化、增殖和存活,增强或减弱免疫反应。细胞因子可分为炎症因子和抗炎因子。炎症因子(TNF-α、IL-1、IL-6)能够扩大炎症反应和促进其他因子释放,以及刺激肝脏急性期反应。抗炎因子(IL-4、IL-10、IL-13)能够下调或抑制炎症细胞因子的合成。细胞因子对创伤的级联反应组成了一个对机体有不同作用的复杂的生物学网络。因此,正确认识细胞因子的作用和免疫生物学后果,对创伤病人的治疗有着重要的意义。

2.3 Toll 样受体

Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)是一类重要的参与免疫调节的蛋白质分子。早期研究发现 TLRs 能识别微生物的特

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201306034
[收稿日期] 2013-08-20 [修回日期] 2013-09-25

定结构并启动机体免疫应答,被称为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP)。近来研究发现,TLRs 也能对机体在应激或组织细胞损伤情况下释放的一些内源性分子发生反应,称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs)[7]。研究显示,创伤、休克或缺血再灌注等引起实质性器官损伤的病理过程中都发现了 TLRs 途径的激活。目前人类中已发现 TLRs 家族成员有 10 个,其中 TLR4 的作用受到广泛关注。实验结果发现,TLR4 在创伤或休克所引起的肝损伤、肺损伤,以及缺血再灌注所致心肌和肾损伤中都发挥了重要作用。TLR4 激活后可通过多条信号途径引起炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的产生。多种证据表明,TLR4 在创伤后免疫反应以及继发的 MODS 中具有重要作用,围绕 TLR4 及其相关信号通路寻找创伤救治和 MODS 治疗的干预措施和治疗靶点可能是当前研究的重点问题。

2.4 介质功能缺陷理论

机体对创伤的反应是如何从正常发展到异常的过程,尚不完全清楚。目前提出的介质功能缺陷理论包括细胞因子、NO 过度产生和选择性转录功能衰竭三种机制,这三者可能并存。在对脓毒症患者的研究中证实了细胞因子过量产生机制的存在[5]。这些因子充溢全身循环系统和初期炎症发生部位,如果调节失控,则可能发生血管内皮损伤而导致微血管损伤、毛细血管通透性增加和组织缺氧加重。NO 过量产生可引起血管平滑肌细胞舒缩功能障碍,而对 NE 的缩血管作用无明显影响。在脓毒症动物模型中,肝和肺的基因转录减弱,急性期反应提示炎症期转录功能衰竭可能引起器官功能障碍。

3 MODS 的预测和免疫治疗

3.1 预测 MODS 的指标

一旦发生 MODS,其死亡率高达 50%。分子医学领域的蓬勃发展使许多学者致力于标志物的研究,希望能以此帮助医务人员早期发现病人出现伤后并发症的临界状态,并以此调整治疗计划以尽可能地防止严重后果的发生。

常见的用于判别病人可能发生并发症的血清标志物分为细胞因子标志物(如 CRP、TNF-a、IL-1、IL-6、IL-10、降钙素原)和细胞活性标志物(如 CD11b 表面受体、ICAM-1 和 e-选择素及外周单核细胞上的 HLA-DRⅡ类分子)[8]。目前比较明确有效的标志物只有两种:IL-6 和 HLA-DRⅡ类分子。通过这两种标志物能够较精确地预测创伤病人的预后。IL-6 不仅和损伤持续状态密切相关,也是反应全身炎症反应程度和预后的可靠指标。HLA-DRⅡ类分子主要通过抗原提呈作用介导抗原引起的细胞免疫,有作者报道其敏感性和特异性都较好。目前,IL-6 已经是严重创伤中心的常规检查项目,HLA-DRⅡ类分子则多用于实验室研究。

3.2 基因特异性和免疫治疗

在相同的损伤评分和相似的危险因素下,为什么有的病人发生了严重的并发症,而有的病人没有呢? 其原因我们推测和个体基因水平的差异有关。研究发现,白细胞的一些功能区域存在基因多态性,这些区域与白细胞的吞噬作用密切相关。HLA-DR 表达的遗传性状的高低也进一步证实了创伤后免疫反应的基因学基础。进一步的证据来自细胞因子基因。TNF 基因的 308 位点存在单个碱基对的多态性[9],TLR9 基因的多态性位点(rs187084 和 rs352162)与 TNF-α 密切相关[10],它们和严重创伤后脓毒症及 MODS 的发生几率有关。此外,相同条件下男性和女性的预后也不相同。这些发现提示基因多态性在创伤后炎症的发生过程中有重要作用。

4 结语

严重创伤后最早出现的是持续的炎症反应。炎症细胞在损伤处聚集,同时机体产生大量的细胞因子有助于伤后修复,但这种免疫 - 炎症反应过度则可能引起恶性的、全身性的炎症反应。炎症反应失控或失衡将导致 SIRS 和 MODS 的发生。分子标志物和基因技术的临床应用对及早发现可能出现的并发症和治疗有着重要意义。

[参考文献]

[1] Dewar DC, Tarrant SM, King KL, et al. Changes in the epidemiology and prediction of multiple-organ failure after injury[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(3): 774 - 749.

[2] Neunaber C, Zeckey C, Andruszkow H, et al. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis-where do we stand? [J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2011, 5(1): 17 - 25.

[3] Mace JE, Park MS, Mora AG, et al. Differential expression of the immunoinflammatory response in trauma patients: burn vs. non-burn[J]. Burns, 2012, 38(4): 599 - 606.

[4] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491 - 1501.

[5] Neher MD, Weckbach S, Flierl MA, et al. Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma--is complement the "bad guy"? [J]. J Biomed Sci, 2011, 18: 90.

[6] De'Ath HD, Manson J, Davenport R, et al. Trauma-induced secondary cardiac injury is associated with hyperacute elevations in inflammatorycytokines[J]. Shock, 2013, 39(5): 415 - 420.

[7] McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation[J]. Injury, 2012, 43(2): 129 - 136.

[8] Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis[J]. Technol Health Care, 2010, 18(2): 89 - 100.

[9] Paskulin DD, Fallavena PR, Paludo FJ, et al. TNF-308G > a promoter polymorphism(rs1800629) and outcome from critical illness[J]. Braz J Infect Dis, 2011, 15(3): 231 - 238.

[10] Chen KH, Zeng L, Gu W, et al. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organdysfunction after major blunt trauma[J]. Br J Surg, 2011, 98(9): 1252 - 1259.

(编辑:雷 艳)