调查研究 文章编号:0253-3626(2009)06-0772-03

TNF-α、PAF、IL-10 在急性肺损伤患者血清中的变化及意义

李晓亮[1],向小勇[1],陈 力[2],沈学远[2],洪 斌[2]
(1. 重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400016;2. 重庆市第二人民医院胸心外科,重庆 402160)

【摘 要】目的:探讨急性肺损伤患者血清中肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)、血小板激活因子(Platelet activating factor,PAF)及白细胞介素-10(Inter leukin-10,IL-10)的变化及意义。方法:采用 ELISA 方法检测临床上 30 例急性肺损伤患者血清中 TNF-α、PAF、IL-10 不同时间段的浓度变化并进行相关性分析。结果:肺损伤患者血清中 TNF-α、PAF、IL-10 的水平明显高于对照组。结论:血清 TNF-α、PAF、IL-10 在肺损伤中起着重要作用。提示这 3 种指标对肺损伤的诊断、治疗及预后有潜在的应用价值。

【关键词】肺损伤;肿瘤坏死因子-α;血小板激活因子;白细胞介素-10
【中国图书分类法分类号】R563.8 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-10-22

Changes of serum and clinical implications of TNF-α, IL-10 and PAF in patients with acute lung injury

LI Xiao-liang, et al
(*Department of Cardio-Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To probe the changes of serum and clinical implications of TNF-α (tumor necrosis factors-α) of sera inflammatory cell factors and Interleukin-10(IL-10), PAF in patients with acute lung injury. *Methods*: The dynamic variations of serum of TNF-α, IL-10, and PAF were tested through ELISA method in 30 strictly chosen patients with acute lung injury and 30 normal people, and relativity analysis was made. *Results*: There was significant increase levels of TNF-α, IL-10, and PAF in patients with acute lung injury. *Conclusion*: Serum TNF-α, PAF, IL-10 play an important role in lung injury. This prompts three kinds of indicators have potential application value in diagnosis, treatment and prognosis of lung injury.

【Key words】Acute lung injury; Tumor necrosis factor-α; Platelet activating factor; Inter leukin-10

急性肺损伤(Acute lung injury,ALI)是由多种损伤原因造成的肺损害。ALI 的严重阶段则是急性呼吸窘迫综合症(Acute respiratory distress syndrome,ARDS),ALI/ARDS 的发病机制复杂,炎症反应在 ALI/ARDS 中起到核心作用,但同时炎症反应错综复杂,其相互之间的调控机制仍待于进一步研究。近年来有研究证明,肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α、TNF-α)、血小板激活因子(Platelet activating factor,PAF)及白细胞介素-10(Inter leukin-10,IL-10)在 ALI 的作用比较突出[1],本实验通过测定 ALI 患者血清中 TNF-α、PAF 及 IL-10 的水平,并探讨其在 ALI 诊断、治疗及预后中的临床应用价值。

作者简介:李晓亮(1982-),男,硕士,研究方向:胸心外科。
通讯作者:向小勇,男,教授,E-mail:Charliexiang@sina.com。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本实验临床病例取自重庆医科大学附属一院胸心外科、重庆市第二人民医院胸心外科及重庆市第四人民医院胸心外科,2008 年 4 月~2008 年 8 月期间 ALI 或者以 ALI 为主的患者 30 例(肺挫伤组),均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 ALI诊断标准[2],其中男性 23 例,女性 7 例,年龄 15~78 岁。同时选择 30 例正常健康体检者作为正常对照组。年龄、性别与肺损伤组无明显差别。

1.2 标本采集

所有患者分别取入院后第 1 d、3 d、5 d、7 d 外周静脉血 5 ml,正常对照组取外周静脉血 5 ml,4℃离心机离心 3 000 r/min、10 min 后提出血清,-70℃冰箱保存备检。

1.3 研究方法

TNF-α、PAF 及 IL-10 检测均采用双抗体夹心ELISA 法,试剂盒分别购自武汉博士德公司。严格按照试剂盒说明

书操作。

1.4 统计学处理

各组数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用 SPSS13.0 软件进行相关资料处理，两组间比较采用 t 检验，$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺损伤后治疗情况

30 例肺损伤患者在治疗上主要给予休息、吸氧、抗炎、止血、祛痰等对症处理，伤后 6～48 h 行胸腔闭式引流术者 19 例，血性或淡红色引流液 420～870 ml 不等，8 例发生肺部感染，3 例发生 ARDS，均未使用呼吸机治疗，本组病例经积极对症治疗后完全康复。

2.2 血清 TNF-α、PAF、IL-10 检测结果

TNF-α、PAF、IL-10 在肺损伤的不同时间段表达水平有一定规律性，肺损伤后血清中 TNF-α、PAF、IL-10 表达水平较对照组明显升高，TNF-α、IL-10 水平在伤后 1 d 明显升高并达到高峰、以后呈下降趋势，1 周后基本接近正常水平，PAF 于创伤后第 1 d 开始升高，至第 3～5 d 达到高峰，以后有降低趋势。见表 1、2。

表 1 各组血清 TNF-α、PAF、IL-10 均值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α (pg/ml)	PAF(mU/ml)	TL-10(pg/ml)
对照组	30	74.62 ± 14.83	8 500.23 ± 1376.62	54.71 ± 13.57
肺损伤组	30	155.80 ± 64.12▲	12 698.84 ± 3721.98▲	138.90 ± 57.47▲

与对照组比较：▲$P<0.01$

表 2 肺损伤患者血清 TNF-α、PAF、IL-10 动态变化结果($\bar{x} \pm s$) (n=30)

组别	时间	TNF-α (pg/ml)	PAF(mu/ml)	TL-10(pg/ml)
肺	第 1d	222.89 ± 56.11	11885.41 ± 3143.31	209.01 ± 29.89
损	第 3d	177.01 ± 46.11	13429.51 ± 3403.17	162.87 ± 29.02
伤	第 5d	128.99 ± 36.05*	14160.82 ± 4286.27△	110.99 ± 22.36▲
组	第 7d	94.31 ± 22.79▲	11319.60 ± 3405.24▲	72.71 ± 17.38*
对照组		74.628 ± 14.83	8500.23 ± 1376.62	54.71 ± 13.5

与对照组比较：▲$P<0.01$；第 1、5d：*$P<0.01$，△$P<0.05$；第 1、7d 比较：*$P<0.01$

3 讨 论

国内外对于炎症介质在 ALI/ARDS 的发病机制的作用做了大量深入的研究，由于参与炎性反应的种类较多，众多炎症介质的具体作用机制仍不清楚，有关炎症因子对病情轻重的提示作用方面的研究也相对较少，因此本研究的目的在于通过检测 ALI 患者血清中 TNF-α、PAF 及 IL-10 在炎症反应中较为重要的细胞因子的水平，进一步明确各因子在 ALI 发病中的作用，以及从分子水平了解影响病情轻重的免疫学指标，以期达到指导临床治疗、改善预后、减少并发症的发生的目的。

TNF-α 在创伤后炎症中，是一具始动和关键性作用的促炎免疫分子，也是伤后出现最早的细胞因子，TNF-α 引起肺损伤的机制主要有：与肺组织 TNF-α 受体结合，使溶酶体受损，导致酶外泄引起肺损伤；刺激内皮细胞和中性粒细胞粘附、使其释放蛋白酶、PAF、氧自由基、过氧化氢等大量介质发挥毒性作用；刺激单核巨噬细胞增加 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等产生进一步损伤肺组织。虽然中性粒细胞减少症的患者也可以发生肺损伤[3]，但是绝大部分 ALI 表现为中性粒细胞依赖性，动物模型证实，如果去除肺内中性粒细胞的聚集，肺损伤程度会大大减轻[4]。国外许多研究表明：ALI/ARDS 患者血浆和支气管肺泡灌洗液中 NE 的含量和活性明显增高，其在 ALI/ARDS 的病理、生理过程中起到重要作用[5]，已有研究显示应用 NE 抑制剂可减轻 ALI/ARDS 实验动物的症状[6,8]，包括：ONO-6818、EPI-HNE-4、Sc-39026 等，这些 NE 抑制剂被用于治疗内毒素、缺血/再灌注、血栓素和波佛酯等损伤因子引起的不同动物模型的急性肺损伤模型，取得一致的疗效[6]。表明 NE 抑制剂在治疗 ALI/ARDS 中有潜在的应用价值。

PAF 是 2- 花生四烯酰基磷脂酰胆碱在 PLA2的作用下生成，PAF 可在多种细胞以及 PAF 本身的刺激下产生，是很强的促炎介质。不仅引起血管通透性增加，渗出增多，还能广泛激活炎性细胞引起细胞聚集及各种炎性介质释放，并形成复杂的网络。PAF 参与

血小板－中性粒细胞的相互作用，机制复杂，是多种细胞因子、化学介质参与其中的病理生理过程[9]。有研究证实直接往大鼠气管内滴注 PAF，可产生 ALI 的病理变化[10]。PAF 在 ALI 和核转录因子－κB(NF－κB)的激活中发挥着重要的作用[11]，有研究显示血小板活化因子乙酰水解酶可有效降低大鼠重症胰腺炎并发的肺损伤[12,13]，并且也有研究证实 PAF 抑制剂可以阻止 PAF 引起的 ALI 样变化[14]。因此抑制 PAF 活化，对抗其炎性作用，成为一种新的治疗 ALI 的方法。

IL-10 是具有极强免疫抑制和抗炎功能的细胞因子，IL-10 对巨噬细胞、内皮细胞、组织成纤维细胞等诸多细胞有直接的抗炎和免疫抑制特性[15]。急性肺损伤患者肺组织中 IL-10 水平降低提示可能发生急性呼吸窘迫综合征[16]。IL-10 具有明显的对抗淋巴细胞和中性粒细胞等炎症细胞在肺组织中浸润的作用，从而减轻肺损伤[17]。

通过本实验的研究，表明：TNF－α、PAF 及 IL-10在 ALI 中表达有明显意义，有人认为关于中性粒细胞、补体、蛋白酶、细胞因子及其介质的生物化学和免疫学检测的临床价值还有待确定[18]，本实验的研究进一步提示 TNF－α、PAF 及 IL-10 的检测在肺损伤的诊断、治疗及预后中有一定意义。由于本实验临床病例数相对较少，仍需多中心大样本临床随机对照实验进一步确定检测 TNF－α、IL-10 及 PAF 在肺损伤诊断、预后的临床价值。本实验 ARDS 病例数较少，故未予单独比较。肺损伤治疗方面的研究是目前研究的热点，虽然目前大量的动物实验发现有很多种针对发病机制的药物如 TNF－α 抗体、PAF 抗体、己酮可可碱等可以减轻肺损伤，但是在临床的应用还是空白，今后应进一步开展在临床应用方面的研究，相信针对发病机制的药物的开发应用能为 ALI/ARDS 的治疗带来历史性的突破。

参 考 文 献

[1] 朱贤林，但 伶.失血性休克后急性肺损伤的研究状况[J].重庆医科大学学报，2007，32(8)：891-893.

[2] 中华医学会呼吸病学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志，2000，23(4)：203.

[3] Moraes T J，Zurawska J H，Downey G P. Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury[J]. Cur Opin Hematol，2006，13：21-27.

[4] Bellingan G J. The pulmonary physician in critical care 6: thepathogenesis of ALI/ARDS[J]. Thorax，2002，57：540-546.

[5] 高冬娜，张 彧.中性粒细胞弹性蛋白酶与急性肺损伤[J]. 中国急救医学，2006，26(3)：210-212.

[6] Takashige K，Masayoshi I，Masanori T，et al. A novel oral neutrophil elastase inhibitor (ONO-6818) Inhibits human neutrophil elastase-induced emphysema in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med，2002，166：496-500.

[7] Tetsuya H，Shigeru M，Shintaro N，et al. Elastase inhibition reduced death associated with acid aspiration-induced lung injury in hamsters[J]. European Journal of Pharmacology，2004，488：173-180.

[8] HagioT，MatsumotoS，NakaoS，et al. Sivelestat，a specific neutrophil elastase inhibitor，prevented phorbolmyristate acetate-induced acute lung injury in conscious rabbits[J]. Pulmonary Pharmacology &Therapeutics，2005，18：285-290.

[9] 郭农建，常亚丽，肖东杰，等.血小板活化因子参与血小板－中性粒细胞活化的研究[J].中华实验血液学杂志，2005，13(3)：447-450.

[10] Lee Y M，Hybertson B M，Cho H G，et al. Platelet-activating factor induces lung inflammation and leak in rats: hydrogen peroxide production along neutrophil-lung endothelial cell interfaces[J]. Lab Clin Med，2002，140：312-329.

[11] Bulger E M，Arbabi S，Garcia I，et al.The macrophage response to endotoxin requires platelet activating factor[J].Shock，2002，17：173-179.

[12] 王 刚，孙 备，孟庆辉，等.血小板活化因子乙酰水解酶对大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的影响[J]. 中华实验外科杂志，2006，23(1)：34-35.

[13] 陆海华，史 忠，刘 波，等.急性胰腺炎相关肺损伤患者早期血清 TNF－α、IL-1、IL-6 的变化及其临床意义[J].重庆医学，2007，36(18)：1818-1819.

[14] 黄 宏，周 萍，刘友生，等.PAF 拮抗剂 BN50739 对大鼠急性肺损伤的作用研究[J].第三军医大学学报，2002，24(8)：65-68.

[15] 李君蕊，赵宝春，辛桂荣.抗炎因子与感染的关系研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2008，11(2)：268-270.

[16] Donnelly S C，Strieter R M，Reid P T，et al.The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fields of patients with the adult respiratory distress syndrome[J]. Ann Intern Med，1996，125(3)：191-196.

[17] 李红霞，张进川，赵亚力，等.白细胞介素 IL-10 对急性肺损伤炎症/抗炎介质表达的影响[J].中国危重病急救医学，2005，17(6)：338-341.

[18] 吴其夏，余应年，卢 建.病理生理学[M].第 2 版.北京：中国协和医科大学出版社，2003.341-347.

(责任编辑：冉明会)