维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2006)05-0773-03

血液学指标用于评估严重多发伤病人预后的研究进展

林 曦 综述，时 德 高劲谋 审校

（重庆市急救医疗中心创伤科，重庆 400014）

【中国图书分类法分类号】R641 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-09-19

多发伤作为创伤的主要类型，具有病情复杂、预后多变的临床特点。而严重多发伤常因容易并发脓毒血症和多器官功能不全综合症（MODS）而导致不良预后。目前认为，严重多发伤后机体炎症细胞通过释放多种炎性介质诱导机体进入全身炎症反应综合症（SIRS）状态，随着病情转归和治疗的介入，SIRS 也随着创伤的痊愈而自行消退。但如果某些因素使炎症反应过度或持续时间过长，病情则进一步恶化，脓毒血症和 MODS 就会序贯发生。这一渐进过程有多种炎性物质参与[1]。近年来国内外学者的研究证明，在严重多发伤病人外周血中早期即可检测到这类物质浓度的变化，而这些变化与伤情严重度及并发症发生有一定的关联，因此，早期对血液中特定成分的检测可能对预警严重多发伤后脓毒并发症和 MODS 的发生以及伤情判断具有较大意义。

这些炎性物质大体上可分为急性相反应物、活性介质、细胞活性标志物三大类。

1 急性相反应标志物

这类物质均产生于创伤后炎症反应早期，较具代表性的有 C 反应蛋白（CRP）和降钙素原（PCT）。

1.1 C 反应蛋白(CRP)是在应激状态下主要由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白

Giannoudis [2] 曾认为由于 CRP 针对创伤病人特异性较差，不能作为早期预测多发伤预后的指标。但 Flores[3]等对 54 例多发伤病人血清 CRP 检测后发现，在多发伤伴感染并发症组，CRP 于早期即明显高于非感染组，认为 CRP 可作为创伤早期辅助诊断潜在感染并发症的指标；Gupta[4]在检测 100 例创伤病人血清 CRP 后也认为对于创伤病人早期预测感染 CRP 是灵敏而可靠的指标。目前 CRP 已得到较广的临床应用，但其对于创伤病人的特异性有待进一步验证。

1.2 降钙素原(PCT)是降钙素的前体，生理情况下由甲状腺 C 细胞合成与分泌

Thorsten 等[5]通过对 137 例多发伤病人动态监测 PCT 后发现，MODS 组在早期即与非 MODS 组有显著差异，从而认为 PCT 可作为独立预测 MODS 指标用于多发伤病例。另一些学者认为 PCT 对创伤后并发症的预测作用有限。Molter [6] 指出创伤后无感染并发症的病人 PCT 水平主要与病人的手术方式有关，他们观察到接受大型手术组 PCT 水平明显高于小型手术者或非手术组。Cheval 等[7]通过对 60 例病人观察发现 PCT 对感染并发症的预测作用比 CRP 差。由于上述研究结果的差异，PCT 是否能作为一独立指标对多发伤的预后进行判断尚需进一步研究。

2 活性介质标志物

主要包括参与免疫反应的各种细胞因子：

①肿瘤坏死因子（TNF）被认为是炎症反应中最重要的因子，TNF-α 既是原发性介质又是激发继发性炎症介质的趋化因子。上个世纪 90 年代开始学者们针对 TNF-α 做了大量研究，但结果并不令人满意，Spielmann 等[8]在研究中发现 TNF-α 在伤后 4h 即有明显升高，但持续观察后并没有峰值出现，虽然与正常对照相比，47 例创伤病人 TNF-α 水平增高有显著意义，但与 SIRS 及 MODS 的发生不相关。其原因可能与 TNF-α 的半衰期过短或试剂的灵敏度有关。国外近年对 TNF 研究已转入基因水平（见后文）。

②IL-1 同 TNF-α 具有类似的生物学活性，Riche [9]对重度感染病人发现 IL-1 水平和感染程度、MODS 及死亡的发生之间没有相关性，其他一些研究也有类似结果，因此 IL-1 不能作为可靠的标记物。

③IL-6 由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及内皮细胞产生。Heesen[10] 证实创伤后 1~2 天病人血液中的 IL-6 水平就能对后期脓毒并发症的发生有良好的预测作用；Gebhard 等[11]研究 94 例多发伤病人发现 IL-6 在受伤早期即明显升高，比 CRP 提前至少 12h，其浓度与 ISS 评分和 CRP 水平正相关；Muehlstedt[12] 认为 IL-6 不仅与创伤严重度有关，也与创伤后炎症反应的强度有关，由于具有比 TNF-α 和 IL-1 更长的半衰期，在外周血中更容易测定。这些研究都共同认为 IL-6 对创伤后感染并发症有较好预测作用。

④IL-10 主要在 TNF 诱导下由 T 淋巴细胞合成，抑制 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-3 等促炎性介质的合成与释放，并抑制 IV 型免疫反应。IL-10 在创伤后的免疫抑制作用是否有益

作者介绍：林 曦（1972- ），男，硕士，主治医师，主要研究方向：肝脏创伤的综合治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

于机体尚存争论。Taniguchi 等[13]认为 IL-6 与 IL-10 的比值可反映伤情严重度，并推荐将其作为创伤后伤情严重度的指标。

⑤ 巨噬细胞游走抑制因子(MIF)是一类 T 细胞因子，主要由垂体及单核巨噬细胞释放，近年研究发现 MIF 在 SIRS 的发生发展中具有重要作用。Chuang[14]等研究发现 MIF 早期所反映创伤严重度与 APACHE II,RTS 和 TRISS 评分结果一致，死亡组与非死亡组之间早期 MIF 浓度也有明显差异，认为 MIF 可作为判断多发伤预后的标志物。

3 细胞活性标志物

指在创伤后细胞膜及其内部一系列参与炎症免疫反应的物质。

① 细胞因子受体，包括肿瘤坏死因子受体及白介素受体。TNF-α 通过与细胞膜上的 TNF-RI 和 TNF-RII 受体结合发生生物学效应，同时也与可溶性 TNF 受体 sTNF-RI 和 sTNF-RII 结合而被竞争性抑制。Spielmann [8]等观察到创伤后 MODS 和 SIRS 的发生者血液 sTNF-RII 浓度于创伤后 4h 开始增高并持续至整个观察期（6 天）；而重度创伤（ISS >30）和随后发生 SIRS 者可检测到 sTNF-RI 于受伤当时或刚入院时即增高。白介素也通过与受体结合发挥效应，同时也被另一些受体竞争性抑制。抑制性受体 IL-lra 在 Patrick15 的研究中被发现其浓度与多发伤病人继发 MODS 相关。但由于样本数有限，有关各类细胞因子受体在多发伤后的继发改变仍有待进一步研究。

② 粘附分子，在炎症反应过程中，多形核中性粒细胞向毛细血管内皮细胞附着时，粘附分子发挥了巨大作用。近年来研究得较多的包括 L- 选择素（L-selectin,CD62L）、E- 选择素（E- selectin,CD62E, ELAM-1）、P- 选择素（P- selectin, CD62P,PADGEM），细胞间粘附因子 -1（ICAM-1,CD54）等。Stengel[16]对涉及 350 例创伤病人（ISS≥16）的多中心数据分析发现，约 3/4 的研究提示早期血液中可溶性 L-selectin 浓度下降与后期 ARDS 发生相关，但与 MODS 不相关，在死亡组和生存组，可溶性 L-selectin 的血液浓度也有显著差异；但另外部分研究与上述结果不符。Gando 等[17]将 58 例严重多发伤病人按有无 DIC 分为两组，分别测定 sL-selectin、sE-selectin、sP-selectin 和 sICAM-1,结果发现 DIC 组 ARDS、MODS 发生率明显高于非 DIC 组，而 DIC 组 sE-selectin、sP-selectin 和 sICAM-1 显著高于非 DIC 组，sL-selectin 则显著降低。虽然上述结果提示了粘附分子与病情严重度及预后可能存有关联，但其在用于预测多发伤结局中的地位有待进一步研究。

③ DNA 和基因，在一些最近的研究中观察到创伤后血液中游离 DNA 浓度增高。Nicole[18]在两项共涉及 61 例严重多发伤的研究中发现，外周血 DNA 于伤后 20min 即有升高，重伤组及后期并发 MODS 组浓度显著高于轻伤组。而在并发 MODS 组，入院后 2~4 天 DNA 浓度明显高于非 MODS 组并持续数天。血浆线粒体 DNA（mtDNA）在创伤后也有类似改变[19]。Dennis[20]对钝性伤病人检测发现血浆 DNA 浓度与 ISS 评分正相关，并发 ARDS 及死亡者 DNA 浓度较无并发症者高 11.6~12 倍，用血浆 DNA 预测患者并发急性 ARDS 和死亡具有较高的灵敏度和特异度。随着近年来对基因多态性的研究，学者们意识到创伤结局的差异可能与基因型的不同有关，但这方面研究的结论很不一致。Grant [21]对 152 例创伤病人 TNF-α 基因检测发现，在启动子 -308 位点上存在 G/A 互换。当该处为腺嘌呤 A 时，患者后期发生重度感染及死亡的可能性较大。Majetschak[22]则认为后期严重感染与 TNF-β NcoI的多态性有关，与 TNF-α -308 G/A 的多态性无关。Frank [23]对 97 例严重多发伤病人分别测定 TNF-Nco1, IL-1-Taq1, IL-6-174G/C, 和 IL-8-251A/T 等 4 组基因，结果发现基因型为 IL-6-174G 的病人更易发生 SIRS 并由此导致不良预后，指出 IL-6-174G/C 多态基因可能作为创伤后出现并发症高危因素的早期标记。Muehlstedt [12]对严重创伤病人 IL-6 -174 G/C 检测发现其等位基因与创伤后 IL-6 合成释放无明显关联。Ove [24]对 119 例严重多发伤病人 IL-10 启动子的多态基因进行研究，认为 IL-10-592A/C 基因型与创伤后 MODS 的发生相关。目前对于等位基因的研究尚不太成熟，有待于随着基因技术的发展而进一步深入。

综上所述，在现有的多发伤后病理生理变化及免疫反应理论模式下，研究者们对各个环节从分子水平和基因层面进行了大量研究，其中既有急性时相的各类产物、细胞因子，也包括细胞活性标志物及 DNA、基因等。作为对多发伤后并发症及结局具有良好预测作用的标志物，应具备如下特点：1.标本易于获取（如通过抽血）；2.检测手段较为简便，结果可靠；3.具有良好的灵敏度和特异度；4.预测及时。IL-6 和血浆 DNA 浓度在现有研究中结论较为一致，可作为创伤后并发症相对独立的预测标志物，但前者对创伤后总体预后的预测效果还需进一步检验，而后者由于对检测设备和试剂的要求，目前在临床应用还受很大限制。CRP 也具备一定的预测价值，但其独立性有待更多研究的验证。免疫研究和基因工程代表了今后医学的发展方向，随着技术的日益成熟与普及，将会使我们对多发伤病人预后评估有更多的方法。另一些指标在相关研究中结论差异较大，还不宜作为标志物。分析可能由以下原因导致：①物质本身与多发伤预后不具相关性；②物质的生物学特性影响其准确反映预后（如 TNF-α 的半衰期太短影响动态监测）；③相关实验技术和设备不足影响研究结果。由于多发伤病人预后取决于伤员固有体质、伤情严重度、伤后机体反应、甚至包括救治措施等在内的多方面因素，我们认为未来多发伤病情判断及预后评估应当通过一个量化的综合系统来完成。其中既能从生理和解剖上对伤情加以判断（如现存的部分评分系统），又收纳了反映机体免疫强度的指标，甚至包括一些能反映基因型的参数，这样就能对严重多发伤病人早期作出准确的判断，以利针对性地及时救治。

（通讯作者：时德，重庆医科大学附属第一医院血管外科，邮编：400016）

参 考 文 献

[1] Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, et al. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system[J]. Care Injured, 2004; 35: 347-358.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[2] Giannoudis PV, Smith RM, Evans RT, et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications. Acta Orthop [J]. Scand, 1998; 69: 184-188.

[3] Flores JM, Jim PI, Rinc MD. C reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2001; 19: 61-65.

[4] Gupta R, Singh R, Soni M. C-reactive protein (CRP) as an indicator of sepsis in orthopaedic trauma[J]. Indian J Med Sci, 2002; 56: 501-507.

[5] Thorsten H, Stefan S, Rolf L, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma[J]. Shock, 2003; 20: 420-426.

[6] Molter GP, Soltesz S, Kottke R, et al. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery[J]. Anaethesist, 2003; 52: 210-217.

[7] Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Oregas M, et al, Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients[J]. Intensive Care Mec, 2000; 26: 153-158.

[8] Spielmann S, Kerner T, Ahlers O, et al. Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNF α) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2001; 45: 364-370.

[9] Riche FC, Cholley BP, Panis YH, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis [J]. Crit Care Med, 2000; 28: 433-437.

[10] Heesen M, Obertacke U, Schade FU, et al. The interleukin-6 G(-174) C polymorphism and the ex vivo interleukin-6 response to endotoxin in severely injured blunt trauma patients [J]. Eur Cytokine Netw, 2002; 13: 72-77.

[11] Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al. Is Interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans[J]. Arch Surg, 2000; 135: 291-295.

[12] Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, et al. Systemic and pulmonary effector cell function after injury[J]. Crit Care Med, 2002; 30: 1332-1336.

[13] Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma[J]. Am J Emerg Med, 1999; 17: 548-551.

[14] Chuang CC, Hung CJ, Tsai MC, et al. High concentrations of circulating macrophage migration inhibitory factor in patients with severe blunt trauma: Is serum macrophage migration inhibitory factor concentration a valuable prognostic factor[J]. Crit Care Med, 2004; 32: 734-739.

[15] Patrick DA, Moore EE, Moore FA, et al. Release of anti-inflammatory mediators after major torso trauma correlates with the development of post injury multiple organ failure[J]. Am J Surg, 1999; 178: 564-568.

[16] Stengel D, Bauwens K, Keh D, et al. Prognostic value of an early soluble L-selectin (sCD62L) assay for risk assessment in blunt multiple trauma: a metaanalysis[J]. Clin Chem, 2005; 51: 16-24.

[17] 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: 943-949.

[18] Nicole YLL, Timothy HR, Lisa YSC, et al. Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients [J]. Clinical Chemistry, 2003; 49: 1286-1291.

[19] Nicole YLL, Timothy HR, Rossa WKC, et al. Plasma mitochondrial DNA concentrations after trauma[J]. Clinical Chemistry, 2004; 50: 213-216.

[20] Dennis LYM, Timothy HR, Lisa YSC, et al. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients[J]. Clinical Chemistry, 2000; 46: 319-323.

[21] Grant E, Dixie L, Robert S. The G->A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor- [alpha] promoter increases the risk for severe sepsis after trauma [J]. J Trauma, 2002; 52: 817-826.

[22] Majetschak M, Obertacke U, Schade FU, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms, leukocyte function, and sepsis susceptibility in blunt trauma patients[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2002; 9: 1205-1211.

[23] Frank H, Hans-Christoph P, Martijn VG, et al. Genetic predisposition for a compromised immune system after mulpitle trauma[J]. Shock, 2005; 24: 518-522.

[24] Ove S, Alexander LR, Burkhard H, et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma: results of a prospective pilot study[J]. Shock, 2004; 21: 306-310.