维普资讯 http://www.cqvip.com

第21卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.4
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

炎性细胞因子对外科重症病人营养和代谢的调控作用

儿童医院外科 伍 烽 综述 金先庆 审校

中图分类号 R6;R151.2;R392.12

炎性细胞因子(inflammatory cytokines)是一组与炎症反应有关的可溶性蛋白质活性多肽，主要有肿瘤坏死因子、白细胞介素1、白细胞介素6和γ－干扰素。当机体受到创伤、感染和炎症刺激时，这些因子由体内的各种细胞合成和释放，以协调机体对这些病理过程的全身反应。近年来研究发现炎性细胞因子对严重创伤、感染和恶性肿瘤等外科重症病人营养和代谢有明显的调控作用，并影响到重症病人的预后;某些炎性细胞因子与外科重症病人能量代谢变化，蛋白质代谢、脂肪代谢和糖代谢紊乱密切有关。本文就这方面的一些研究进展作一综述。

1 与机体营养和代谢有关的炎性细胞因子

1.1 肿瘤坏死因子(TNF) TNF主要由巨噬细胞产生，正常情况下，其血浆浓度一般低于35pg/ml。内毒素是诱导TNF分泌的最重要刺激物，内毒素注射后20分钟血清TNF升高，1.5－2小时达高峰。TNF主要在肝、胃肠道、肾脏和皮肤代谢，其半衰期为14－18分钟。除感染和恶性肿瘤外，外科创伤亦可致血清TNF水平升高[1]。

TNF可诱导多种生物学效应，这些效应可以由TNF直接作用，也可以是TNF诱导其它细胞因子，如白细胞介素(IL)[2]和干扰素(IFN)[3]等的产生并相互作用发挥协同效应的结果。TNF是一种内源性致热原，可直接作用于丘脑下部神经细胞，也可通过诱导PEG和IL－1的产生而发挥致热作用。同时，TNF能活化丘脑下部—脑垂体—肾上腺皮质轴，使血液中ACTH和糖皮质激素水平升高[4]。TNF直接调控机体的营养和代谢，TNF致蛋白质水解，骨骼肌释放氨基酸，产生负氮平衡和分解代谢状态下骨骼肌的大量消耗[5,6]，刺激肝脏摄取氨基酸[7]和调节肝脏蛋白质合成能力[8]。TNF可抑制细胞内脂蛋白脂酶(LPL)的活性，动物体内注射TNF可引起血浆甘油三脂和游离脂肪酸水平升高，出现高脂血症[4]。此外，TNF可致微量元素代谢紊乱，导致低铁血症和低锌血症的发生[9]。TNF所致的严重厌食，加重负氮平衡和分解代谢状态，机体蛋白质分解增加，出现恶病质。

1.2 白细胞介素Ⅰ(IL－1) 与TNF一样，体内能分泌IL－1的细胞很多。其中，单核细胞和巨噬细胞是IL－1产生的主要细胞。正常健康人血清IL－1水平低于60pg/ml。内毒素是IL－1释放的主要刺激物，TNF亦能刺激IL－1的产生。动物接受内毒素注射后1小时血清IL－1升高，峰高时间为2小时，而人体为4小时。糖皮质激素和PEG通过改变IL

维普资讯 http://www.cqvip.com

－1的转录和合成来抑制IL－1的产生。

IL－1具有与TNF相类似的生物学效应。而且，IL－1和TNF联合共同产生的效应远远大于其单一效应。IL－1是一种内源性致热原，通过作用于丘脑下部PEG的合成介导发热。小剂量注射IL－1(10－100ng/kg)给动物可引起发热，中性粒细胞增多，肝急相蛋白合成增加，出现厌食，嗜睡，血浆ACTH、糖皮质激素和胰岛素水平升高[10]。大剂量直接注射IL－1(5μg/kg)可诱导低血压，淋巴细胞增多，组织细胞损害等感染性休克特征性变化的出现，最后导致动物死亡[11]。

1.3 **白细胞介素6(IL－6)** 除巨噬细胞外，大部分组织细胞均能产生IL－6，包括中性粒细胞和成纤维细胞。严重创伤或感染病人血清IL－6明显升高[1]，血清IL－6水平与败血症病人的严重程度和预后密切相关。目前认为IL－6的主要作用是刺激肝脏合成和释放肝急相蛋白[12]，后者与机体基本防御有关，包括凝血、调理和抑制蛋白酶活性等作用。IL－6水平与内毒素含量成正比，推测IL－6可能由IL－1、TNF或两者共同刺激而释放[13]，因而可以认为是由内毒素、TNF及IL－1所激发的细胞因子瀑布式效应的终末介质，是刺激肝细胞蛋白质合成增加的最终效应分子。

1.4 **γ－干扰素(IFN－γ)** IFN－γ仅由淋巴细胞和天然杀伤细胞产生，主要通过调节各种组织细胞的TNF受体活性而对TNF发挥协同作用[14]。同时，亦直接作用于TNF基因，促进TNFmRNA的表达，使TNF的作用加强[15]。

2 炎性细胞因子对外科重症病人营养和代谢的影响

2.1 **葡萄糖代谢** 葡萄糖代谢变化是外科重症病人代谢的重要特征之一。目前认为这种变化可能由炎性细胞因子介导。大鼠注射中等剂量TNF1小时后血糖浓度增加，且与外周血糖、ACTH、皮质酮和肾上腺素浓度的升高有关[4]。小剂量TNF注射对外周血糖浓度影响不大[16]，但大剂量TNF可以导致低糖血症的发生[17]。IL－1注射后也可观察到类似的血糖变化，Fischer等[18]发现注射大剂量IL－11小时内血糖浓度从100mg/dl升高到140mg/dl，2小时内又回到正常水平。同时，下肢骨骼肌葡萄糖消耗增加，局部组织氧耗量减少，血乳酸升高，这可能与骨骼肌细胞葡萄糖转运加快和葡萄糖无氧酵解增加密切相关。上述研究资料表明：炎性细胞因子对外周血血糖浓度的影响取决于细胞因子种类，注射剂量，IL－1和TNF所引起的高糖血症与葡萄糖的生成增加密切相关。

TNF能加快肝脏氨基酸的转运，从而促进肝脏合成葡萄糖(糖异生作用)和急相蛋白。Roh等[19]发现IL－1可以使肝脏利用丙氨酸合成葡萄糖的能力增加。但是，如果在肝细胞培养中加入TNF或IL－1，葡萄糖的产生增加不明显，表明炎性细胞因子在体外不能刺激肝细胞合成葡萄糖，其体内效应可能是肝间质细胞(网状内皮细胞)和肝细胞之间相互作用的结果。TNF可以使体内组织对葡萄糖的利用增加。Meszaros等[20]用2－地塞米松示踪技术发现给大鼠注射非致死剂量TNF后，肝、肾、脾葡萄糖的摄取率增加80～100%，皮肤增加60%，肺和回肠增加30－40%，横膈增加最多，达150%，而骨骼肌、大脑和睾丸对葡萄糖的摄取增加不明显。此外，胰岛细胞培养中短时间加入IL－1β，胰岛细胞对糖摄取无明显变化，但细胞内线粒体氧化过程受抑制[21]。在高浓度葡萄糖存在下，胰岛细胞对IL－1β长时间作用可致胰岛素释放减少，这可能是Il－1β抑制胰岛素前体合成和胰岛素mRNA减少的结果。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.2 脂肪代谢 高分解状态下外科应激病人脂肪代谢变化是明显的，主要表现为脂肪储备减少和高甘油三脂血症。大鼠注射大剂量TNF2小时内血清甘油三脂水平明显升高，且以具有正常形态和组成的低密度脂蛋白升高为主[16]。Greenberg等[22]发现注射TNF或IL-6后脂肪细胞脂蛋白脂酶(LPL)活性降低50%，同时3T3-L1脂肪细胞的LPL活性降低，使甘油三脂分解成甘油和脂肪酸的过程受阻，提示由于LPL活性降低，导致体内脂肪储备减少，血清甘油三脂升高。此外，TNF刺激肝脏脂质合成和分泌亦是高脂血症产生的原因之一[23]，这可能与TNF通过增加肝枸橼酸盐含量而使脂肪酸生物合成酶-乙酰辅酶A羧化酶的活性升高密切有关。

TNF能调节大鼠肝脏酮体的产生。Beylot等[24]证明TNF可以增加血浆游离脂肪酸浓度，由于TNF使肝脏摄取游离脂肪酸合成酮体的过程受阻，血浆酮体浓度下降，而使肝组织内枸橼酸盐含量增加，肝糖原储备的动员能力增强，导致肝糖原消耗增加。

2.3 蛋白质和氨基酸代谢 创伤、感染或恶性肿瘤等外科重症病人蛋白质和氨基酸代谢出现明显变化，表现为高代谢状态和分解代谢反应。炎性细胞因子是介导这些变化的主要诱发因素，其依据有下列三方面：(1)败血症和肿瘤病人炎性细胞因子产生增加；(2)注射炎性细胞因子给正常人或动物引起代谢或营养紊乱，这些变化与重症病人体内出现的变化相类似；(3)各种炎性细胞因子抗体能减轻或消除营养或代谢紊乱的发生[25]。

炎性细胞因子能刺激骨骼肌蛋白质的分解。重组TNF输入到肿瘤病人后，前臂氨基酸的流出增加，表明局部持续存在着骨骼肌蛋白质的分解。Flores等[5]发现TNF、IL-e1可以引起蛋白质水解，骨骼肌释放氨基酸增加，导致分解代谢状态下骨骼肌的大量消耗。然而，小剂量TNF并不刺激蛋白质分解，尽管此时有发热等情况存在。用抗IL-1抗体处理含有IL-1的单核细胞上清液后，骨骼肌蛋白质分解过程未明显受阻，提示除了IL-1或TNF外，诱导蛋白质的分解可能还有其它介质的参与，或是细胞因子之间协同作用的结果。

多数动物实验表明体内注射TNF或IL-1可致骨骼肌蛋白质分解，近期的体外试验得出了一些相反的结果。Hasselgren等[26]发现培养巨噬细胞的上清液中IL-1活性高，如将该上清液加入到骨骼肌细胞培养液中其蛋白质分解无明显变化。同样，用内毒素激活的大鼠腹腔巨噬细胞与下肢骨骼肌细胞共同培养显示骨骼肌蛋白质分解率亦变化不大。Zamir等[27]在同样的实验中加入糖皮质激素，可明显改变骨骼肌蛋白质代谢，使蛋白质分解增加、合成减少，提示糖皮质激素能增强炎性细胞因子的效应。目前认为，上述体外实验的结果并不能排除炎性细胞因子在体内的作用，TNF或IL-1诱导的体内效应极可能是细胞因子和其它活性分子相互作用的结果。但是，由于存在细胞因子瀑布样放大效应，仍不清楚体内实验结果是细胞因子直接介导的，还是由其它未知的活性物质参与完成的。

炎性细胞因子能调节肝脏蛋白质和氨基酸的代谢变化。Fong等[8]发现内毒素、TNF和IL-1可以使肝重量明显增加，肌肉组织重量减少。同时，肝脏控制急相蛋白合成的基因表达增加[28]。健康动物注射内毒素或TNF后，肝细胞依赖性氨基酸转运系统A、ASC和N4小时内活化，质膜转运蛋白质分子数量增加，肝脏转运氨基酸能力增强[7]。如预先给予糖皮质激素拮抗剂RU48386可以部分阻断氨基酸转运过程，使氨基酸转运下降50%，提示糖皮质激素对肝脏氨基酸转运有直接的效应。此外，IL-6和糖皮质激素

维普资讯 http://www.cqvip.com

联合应用可以使肝氨基酸转运能力增加。Watkins等[29]预先用地塞米松处理大鼠，12小时后静脉注射不同剂量的IL－6。IL－6处理后4小时，制备肝质膜载体，分析氨基酸转运系统A、N的活动，他们发现IL－6能增加肝氨基酸转运活动，其联合效应，不论是协同的、独立的或相加的，对每一个转运系统的作用均不一样。

2.4 **能量代谢** 能量代谢的明显改变是外科重症病人的主要特征，厌食和发热是能量代谢变化中最明显的表现。注射TNF或IL－1给正常大鼠，由于中枢神经系统与进食有关的中枢受抑制，大鼠自愿摄取食物的能力明显下降[30]；用TNF抗体处理恶性肿瘤荷鼠，可以改善动物食物摄取量，使体重增加。Oliff等[31]发现种植能分泌TNF肿瘤的小鼠体重下降比种植不能分泌TNF小鼠的体重下降更明显，提示除TNF致厌食外，刺激机体基础代谢率升高亦是引起人能量代谢变化的主要原因。

综上所述，炎性细胞因子对严重创伤、感染和恶性肿瘤等外科重症病人营养和代谢有明显的调控作用。炎性细胞因子可以直接引起外科重症病人能量代谢，蛋白质代谢、脂肪代谢和糖代谢的紊乱，从而影响到重症病人的预后。

参 考 文 献

1.Ayala A, et al. Am J Physiol 1991;260:R167.
2.Akira S, et al. FASEB J 1990;4:2860.
3. Wherry JC, et al. Infect Immunol 1991;59:1709.
4.Darling G, et al. Surgery 1989;106:1155.
5.Flores EA, et al. J Clin Invest 1989;83:1614.
6. Fong Y, et al. Am J Physoil 1989;256:R659.
7. Pacitti AJ, et al. J Clin Invest 1993;91:474.
8. Perlmutter DH, et al. J Clin Invest 1986;78:1349.
9. Warren RS, et al. Am J Physiol 1988;225:E206.
10. Dinarello CA. Blood 1991;8:1627.
11. David LD.Surg Clin Nor Am 1994;74:621.
12. Castell JV, et al. Hepatology 1990;12:1179.
13. Jirik FR, et al. J Immunol 1989;142:144.
14. Ruggiero V, et al. J Immunol 1986;136:2445.
15. Koerner TJ, et al. Cell Immunol 1987;109:437.
16. Arbos J, et al. Mol Cell Biochem 1992;112:53.
17. Van Lanschot JJ, et al. Ann Surg 1990;212:663.
18. Fischer E, et al. Am J Physiol 1991;261:R442.
19.Roh MS, et al. Metabolism 1986;35:419.
20. Meszaros K, et al. Biochem Biophys Res Commun 1987;149:1.
21. Eisirik DL. Acta Endoerinol 1988; 119:321.
22. Greenberg AS, et al. Cancer Res 1992;52:4113.
23. Memon RA, et al. Am J Physiol 1992;263:E301.
24. Beylot M, et al. J Sug Res 1991;So:579
24. Souba WW. Cur Prob Surg 1994; 31:582.
26. Hasselgren PO, et al. Arch Surg 1990;125:510.
27. Zamir O, et al. J Surg Res 1991:50:579
28. Sharma RJ, et al. Am J Physiol 1992;262:R786.
29. Watkins KT, et al. J Trauma 1994;36:523.
30. Michie HR, et al. Ann Surg 1989;209:1941.
31. Oliff A, et al. Gell 1987;50:555.

(收稿日期 1996－04－15)