

• 临床研究 •

老年脓毒症患者细胞因子和皮质醇水平与预后的关系

钱小顺, 李天志, 王俊锋, 李金明, 刘长庭

【摘要】 目的 探讨老年脓毒症患者细胞因子和糖皮质激素水平及其与脓毒症预后的关系。方法 用ELISA和放射免疫的方法检测42例老年脓毒症患者治疗前和治疗1周后血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、皮质醇(Cor)和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,同时以30例健康老年人为对照组。结果 老年脓毒症患者IL-6、TNF- α 和ACTH较对照组明显升高,Cor和IL-10与对照组比较无明显差异。治疗1周后,15例患者死亡,死亡组ACTH、IL-6、TNF- α 水平较存活组明显增高,而Cor、IL-10水平降低。结论 治疗1周后,伴血清高炎症细胞因子和低Cor及IL-10的老年脓毒症患者预后较差。

【关键词】 老年人;脓毒症;细胞因子;皮质醇;预后

【中图分类号】 R364.1⁺4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0412-03

Relationship of cytokines and corticosteroid levels with prognosis in elderly septic patients

QIAN Xiaoshun, LI Tianzhi, WANG Junfeng, et al

Department of Geriatric Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship of cytokines and glucocorticoids levels with prognosis in elderly septic patients. Methods Serum levels of interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-10, corticosteroid(Cor), and adrenocorticotrophic hormone(ACTH) were measured in 42 elderly septic patients and 30 healthy elderly controls using ELISA and radioimmunoassay before and 1 week after treatments. Results Levels of IL-6, TNF- α and ACTH increased significantly in elderly septic patients compared with controls. Cor and IL-10 levels had no significant difference between the two groups. One week after treatments, 15 patients died. Levels of IL-6, TNF- α and ACTH were significantly higher, but levels of Cor and IL-10 significantly lower in dead patients than in survival patients. Conclusion Elderly septic patients with higher inflammatory cytokines and lower Cor and IL-10 levels after treatment have poor prognosis.

【Key words】 the elderly; sepsis; cytokines; corticosteroid; prognosis

脓毒症是在重症感染、创伤等因素诱导下引起的全身炎症反应,以炎症因子,特别是大量细胞因子的“瀑布性”释放为特征。是老年多器官功能衰竭发生发展的重要基础^[1]。目前认为小剂量糖皮质激素可以改善脓毒症的预后,但其机制并不清楚^[2]。本研究通过检测老年脓毒症患者外周血中细胞因子和皮质醇水平,探讨老年脓毒症患者炎症因子和糖皮质激素水平及其与脓毒症预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 58例老年脓毒症患者为2006年1月至2007年12月解放军总医院南楼呼吸科的住院

患者,其中男性56例,女性2例;年龄69~92岁,平均(84±11)岁。诊断符合美国胸科医师和危重病学会(ACCP/SCCM)共识标准中的脓毒症标准。30例查体无重要器质性疾病的健康老年人作为对照,其中男性29例,女性1例;年龄65~90岁,平均(82±9)岁。

1.2 方法 58例老年脓毒症患者根据预后分为存活组和死亡组。所有患者在确立诊断时和抗感染、对症支持治疗1周后早晨6:00采静脉血6ml,分离血清和血浆置-20℃冰箱保存待检。对照组早晨6:00空腹采静脉血3ml,处理同前。血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor

基金项目:解放军总医院苗圃基金资助(06MP50)

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年呼吸科。Tel:13521279287, E-mail:qianxs@yahoo.com

necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、皮质醇(cortisol, Cor)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的ELISA和放射免疫检测试剂盒购自北京普尔伟业生物科技有限公司,严格按试剂盒操作要求进行检测。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS11.0统计软件进行统计处理,两组之间的差异采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年脓毒症患者和对照组细胞因子和糖皮质激素水平 老年脓毒症患者 IL-6、TNF- α 和 ACTH 较对照组明显升高,但存活组和死亡组之间无显著差别。存活组和死亡组 Cor 和 IL-10 与对照组比较无明显差别(表 1)。

2.2 治疗 1 周后不同预后老年患者细胞因子和糖皮质激素的改变 死亡组 ACTH、IL-6、TNF- α 水平较存活组明显增高,而 Cor、IL-10 水平降低(表 2)。与治疗前相比,存活组 ACTH、IL-6、TNF- α 降低、Cor、IL-10 水平增加(表 2)。

3 讨论

脓毒症是老年多器官衰竭发生发展的基础。目前认为脓毒症本质是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)的消长。SIRS 是机体对各种感染性和非感染性损伤所发生的炎症反应,以炎症细胞的激活和炎症细胞释放大量炎症因子为特征;机体在启动 SIRS 的同时,也启动 CARS, CARS 以释放抗炎性因子为特征,可以限制

过度 SIRS, 保护机体免受炎症的损害。炎症介质释放越多(如 IL-6、TNF- α),抗炎介质(如 IL-10)也释放越多,维持平衡达到体内稳定;两者失平衡均可造成对机体的损害。炎症介质过多会引起自身破坏;抗炎介质过多则导致免疫功能低下^[1]。而年龄可能是脓毒症易感性增加的一个原因,笔者曾发现老龄可使机体炎症细胞易被激活,并且 SIRS 的持续时间明显延长^[3]。

糖皮质激素有抗炎作用,因此临床上常用于脓毒症的治疗。然而 20 世纪 90 年代进行的几项大型临床试验表明,大剂量糖皮质激素治疗总体上并不能使脓毒症患者获益,甚至可能增加继发感染,导致预后恶化。而近期的研究结果表明连续给予小剂量糖皮质激素可以显著改善脓毒症患者的预后^[2]。特别是对存在相对性或隐匿性肾上腺皮质功能不全的患者可以明显改善预后。

本组资料显示,老年脓毒症患者的炎症因子水平明显增高,尤其是 IL-6 升高最为显著,可以作为判断老年脓毒症程度的一个重要参考指标。IL-10 在早期变化不大,说明老年脓毒症早期是 SIRS 为主。而 ACTH 和 Cor 的反应则不一致,ACTH 较对照组明显升高,而 Cor 差别较大,说明老年人发生脓毒症时,炎症因子可以刺激垂体产生 ACTH^[4],但肾上腺皮质的反应情况不一^[5],提示老年脓毒症可能存在更多相对性或隐匿性肾上腺皮质功能不全,这很可能是老年脓毒症早期以 SIRS 为主的原因。治疗 1 周后,存活组患者炎症介质(IL-6、TNF- α)趋于降低,抗炎介质(IL-10)趋于升高,Cor 增高而 ACTH 降低,说明炎症介质和抗炎介质向平衡的方向发展,Cor 增高可能起一定的作用。而死亡组的炎症介质(IL-6、TNF- α)仍较高,Cor 处于低水平,说明炎症介质和抗炎介质向失衡的方向发展,Cor

表 1 老年脓毒症患者和正常人细胞因子和糖皮质激素水平

组别	n	Cor(μ g/L)	ACTH(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)	IL-10(μ g/L)
对照组	30	235 $\pm$ 54	5.9 $\pm$ 2.6	66 $\pm$ 30	1.09 $\pm$ 0.08	30 $\pm$ 12
脓毒症存活组	43	232 $\pm$ 87	10.3 $\pm$ 4.9*	263 $\pm$ 152 [#]	1.21 $\pm$ 0.16*	28 $\pm$ 10
脓毒症死亡组	15	237 $\pm$ 67	13.4 $\pm$ 5.2*	268 $\pm$ 149*	1.33 $\pm$ 0.27*	26 $\pm$ 11

注:Cor:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素;IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;IL-10:白细胞介素-10。与对照组比较,* $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$

表 2 治疗 1 周后不同预后老年患者细胞因子和糖皮质激素的改变

组别	n	Cor(μ g/L)	ACTH(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)	IL-10(μ g/L)
脓毒症死亡组	15	227 $\pm$ 107	12.3 $\pm$ 2.9	308 $\pm$ 112	2.19 $\pm$ 0.18	21 $\pm$ 11
脓毒症存活组	43	272 $\pm$ 117*	9.3 $\pm$ 4.4*	217 $\pm$ 102 [#]	1.13 $\pm$ 0.12*	29 $\pm$ 14 [#]

注:Cor:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素;IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;IL-10:白细胞介素-10。与死亡组比较,* $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$

(下转第 416 页)

本研究主要对入选的 HOCM 与 HNCM 病例进行左心室造影研究,对其造影结果及形态学进行分析。肥厚性心肌病患者中,由于不同的心肌病变程度和部位,左室造影形态学结果各不相同。结果两组间呈现正常形态的病例数没有差异。HNCM 中以黑桃形和铲形居多。HOCM 中未见黑桃形,而多见无法分类的异常形态。黑桃样改变一般可见于心尖肥厚型心肌病。心尖肥厚型心肌病是 HNCM 的一个亚型,日本报道发病率为 25%,一般病程呈良性。心脏外形呈铲形表明乳头肌肥大,且有心尖受累,心室呈现广泛性的肥厚。其余异常如舞蹈脚样和哑铃状则比较少见。

本研究表明 HOCM 和 HNCM 其左室舒张功能和收缩功能并无明显差异,对两组的 LVDd、EDV 及 ESV 进行比较,差异无统计学意义,与目前一些文献结果不一致^[6,7]。其原因可能与划分标准不同有关。本研究以左心室流出道与左心室压力差 ≥ 30 mmHg 为梗阻型作为划分标准,而上述两实验都以左心室流出道与左心室压力差 ≥ 20 mmHg 为划分标准。另外也有研究表明整体心室的舒张期充盈异常多半与心肌肥厚的程度和分布无关,有轻度且局限性心肌肥厚的患者可能呈现显著的舒张功能不全^[8]。HNCM 与 HOCM 的舒张功能和收缩功能是否有显著性差异还需进一步研究证实。

本研究表明,HNCM 与 HOCM 两组间 EF 值并无显著性差异,且都高于正常的 EF 值(55%~65%)。有研究认为这是因为肥厚性心脏病主要是舒张功能的损害,而收缩功能往往良好。虽然心内膜下心肌灌注不足,会导致心肌纤维收缩功能减低,但左室扭转在肥厚性心脏病患者中却增加,从而保持甚至提高了左室的射血功能^[9]。

【参考文献】

- [1] Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, *et al.* The

management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(11):775-785.

- [2] 黄 宛. 临床心电图学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 1998:458-462.
- [3] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, *et al.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(9):1687-1713.
- [4] 中华医学会心血管病学分会《中华心血管病杂志》编辑委员会 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(1):5-16.
- [5] Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, *et al.* Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(12):1510-1514.
- [6] Ohtani T, Hamada M, Hiwada K, *et al.* Morphological characteristics of hypertrophic cardiomyopathy estimated by left ventriculography [J]. *Jpn Circ J*, 1993, 57(5):418-425.
- [7] 陈笑瑛. 肥厚型心肌病 69 例临床分析 [J]. *福建医药杂志*, 2008, 30(1):16-18.
- [8] Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(4):808-813.
- [9] 季 玲, 许 迪, 陆凤翔, 等. 组织多普勒对肥厚型心肌病患者左室收缩功能的评价 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2007, 12(24):1403-1406.

(收稿日期:2009-09-23; 修回日期:2010-07-15)

(上接第 413 页)

无相应增高可能是重要的原因。从中可以发现,治疗后血清高炎症因子和低皮质醇的老年脓毒症患者预后较差。我们推测对于治疗后高炎症因子和低皮质醇水平的老年脓毒症患者,给予一定量的糖皮质激素治疗对改善患者的预后可能会有帮助。

【参考文献】

- [1] 王士雯, 钱小顺. 老年人多器官功能衰竭肺启动的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(4):313-316.
- [2] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, *et al.* Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. *JAMA*,

2009, 301(22):2362-2375.

- [3] 钱小顺, 朱庆磊, 杨 洁, 等. 年龄对大鼠多器官衰竭模型肺泡巨噬细胞炎症反应的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(5):373-375.
- [4] Arafa BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10):3725-3745.
- [5] Bendel S, Karlsson S, Pettila V, *et al.* Free cortisol in sepsis and septic shock [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6):1813-1819.

(收稿日期:2009-07-29; 修回日期:2010-05-07)