

• 老年多器官疾病专栏 •

感染与多器官功能障碍综合征

周荣斌, 孔令杰

【关键词】 感染; 多器官衰竭; 脓毒症

【中图分类号】 R59

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)06-0485-03

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)最早引起人们的重视始于上世纪 70 年代。人们发现能够诱发 MODS 的因素多,发病机制复杂,涉及神经、体液、内分泌、免疫等诸多方面。目前主流的观点认为失控的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)可能在 MODS 的发生中起重要作用,而感染常是主要原因和诱因。正常情况下,感染和组织受损时,局部的炎症反应对机体具有保护作用,而当炎症反应异常扩大时,它的保护性作用则转变为损害性。无论是感染性疾病还是非感染性疾病都会导致 MODS 的发生。但是单一因素作用于人体时诱发 MODS 的概率远不及复合因素。严重感染时细菌产生的毒素及炎症坏死组织可以释放出溶菌酶、血管活性胺等物质,随血液循环到各个脏器。它们不仅可直接损害组织细胞,且当合并感染性休克时,也可引起各脏器血供的持续性减少而致器官功能衰竭。而非感染因素则会导致肠黏膜屏障功能破坏,使肠道内蓄积的细菌及内毒素侵入人体内形成肠源性感染和内毒素血症,通过其直接或间接作用可诱发机体器官功能损害。导致机体出现广泛的内皮损伤,血管通透性增加进而引起组织水肿及缺氧,引发 MODS。

1 感染自身特点及感染在 MODS 中的作用

感染源和病原体不同,感染的特征也不同。而这与 MODS 的严重程度和患者的死亡率相关。(1)许多临床上并不常见的细菌或某种特定的病原体,如铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)^[1],艰难梭菌^[2],产气肠杆菌^[3],魏尔啸沙门菌^[4]等一旦引起感染,MODS 病情进展快,预后凶险,死亡率高。(2)不同脏器感染在 MODS 中的地位不同,肺部感染比尿路感染更容易引起严重的脓毒症或 MODS。(3)耐药菌的产生。多药耐药和泛耐药预后不良且引发 MODS 的比例增加。常见的铜绿假单胞菌可以改变细胞膜

的通透性,阻止 β -内酰胺类药物的进入;部分革兰阴性菌产生水解酶破坏 β -内酰胺环,使青霉素和头孢菌素类药物失效。细菌不但可以将突变的基因遗传给下一代,还通过直接接触、质粒传递等方式传递耐药性。细菌耐药形势的日趋严峻,对脓毒症和 MODS 的研究提出了新的课题。

2 局部感染的器官特异性作用与远端感染和 MODS

将患有急性非结石性胆囊炎施行胆囊切除术患者的胆囊与患有急性结石性胆囊炎切除胆囊及对照组进行比较研究^[5],探讨局部感染和 SIRS 远端感染的临床特征,发现急性非结石性胆囊炎和急性结石性胆囊炎患者的胆囊上皮细胞出现显著增生和细胞凋亡。细胞对局部缺血应答的标志物缺氧诱导因子 1- α 在急性结石性胆囊炎水平最高,在急性非结石性胆囊炎中等水平增高。认为该因子可能是促进正常胆汁再生的一个重要部分。但在急性非结石性胆囊炎患者中,远端感染比例最高(大约 50%患有脓毒症或肺炎),这可导致器官灌注量不足、功能障碍,与 MODS 的病理生理过程相关。

3 MODS 与免疫反应

脓毒症是在感染的基础上合并 SIRS,其与 MODS 的关系已有许多论述。脓毒症患者多数不是死于原发感染本身。疾病初期,患者出现强烈的免疫反应,IL-1 β 、TNF α 和 IL-6 水平增高,继之抗炎介质的增加,使之罹患院内感染的风险增加^[6,7]。防御素作为先天性免疫反应的一部分,通过使细胞膜通透性增加而对不同的病原体产生抗菌作用^[8],刺激多种免疫细胞,出现炎症应答反应^[9]。对脓毒症患者人类 β 2-防御素(human beta defensin 2, hBD2)表达和调节研究发现^[10],脓毒症患者全血中 hBD2 水平增高,而在健康对照者并未检测到 hBD2,脓毒症时 hBD2 的调节和表达与免疫抑制程度相符。脓毒症早期血液中 hBD2 水平升高,后期

免疫细胞应答的能力受损,机体对微生物的清除减弱,难以抵御原发感染而使病情逐渐加重。因此通过刺激先天性免疫系统可有助于脓毒症患者的治疗,保证免疫系统的敏感性,使感染得到有效阻遏。

4 肠缺血/再灌注损伤以及细菌/内毒素移位

肠道是一个十分复杂的器官,远端小肠和结肠内储存着大量细菌以及足以使宿主致死的内毒素。但健康个体却不发病,因为宿主机体的多种防御机制使肠道产生的细菌以及细菌的产物不会穿过黏膜屏障扩散至全身组织。当肠道功能出现障碍时,肠缺血/再灌注损伤会使患者遭受二次打击甚至发生 MODS。在肠道细菌引起菌血症的外伤患者中,常找不到明确的感染源。有研究认为肠道触发 MODS 可能是通过肠损伤过程中产生过氧化物而非细菌的直接作用。但更多认为,在检测不到确切的细菌/内毒素移位(bacterial/endotoxin translocation, BET)时,肠系膜淋巴结作为储存池,储存随着肠缺血/再灌注出现的肠源性启动介质。实验发现^[11],在出现肠缺血/再灌注之前引流肠系膜淋巴结中的淋巴液,实验动物不出现肺损伤。而在动物发生休克之后再灌注之前,引流肠系膜淋巴液,只在一定程度上防止肺损伤的发生。肠缺血/再灌注损伤的动物休克后引流出的淋巴液对血管内皮细胞造成严重的损伤,而对照组淋巴液对血管内皮细胞无明显影响^[12]。提示诱发 MODS 的介质可能在肠道发生缺血性损伤后即汇集到肠系膜淋巴结中。全肠外营养,失血性休克,蛋白质缺乏,烧伤,肠梗阻等因素都会引起 BET。而胃肠道菌群的变化及 BET 会导致免疫应答的改变,导致 MODS 的发生。

也有研究发现失血性休克后,不论是否有细菌或内毒素存在,肠道内都会产生大量的免疫炎性因子,并释放到门脉循环或体循环中^[13,14]。说明,肠道屏障功能的衰竭和 BET 与 MODS 之间的关系可能更为复杂。

5 营养、肠黏膜屏障功能与感染

营养和烧伤、肠功能之间存在潜在重要联系, BET 概念的提出促进了对烧、创伤患者早期肠内营养的实施^[15]。此前曾认为在烧、创伤后 48~72 h 内不应给予肠内营养,这基于:(1)肠道固有菌群正常的生态平衡被打破;(2)宿主免疫功能受损;(3)肠黏膜屏障的机械性损坏。事实上,肠道结构和功能的完整性很大程度上取决于饮食对肠道的影响,肠内营养通过维持肠黏膜形态、刺激上皮细胞增生、保持肠绒毛的高度、促进肠绒毛刷状缘酶的生

成而支持肠道结构和功能的完整^[16,17]。动物实验发现,非肠道营养比肠道营养引起更多的感染性并发症^[18],这在烧伤、创伤患者大规模随机对照试验中得到证实^[19]。由于危重患者分解代谢过程伴随感染风险的增加,营养支持和防止代谢亢进的治疗策略已在急危重病领域引起了广泛关注。

6 感染与炎症、抗炎反应

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是细菌内毒素,它及其他细菌产物在体内和体外都能导致炎症反应,机体对细菌及其产物的炎症反应和抗炎反应常同时存在。当抗炎反应过度时, $\text{TNF}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 抑制剂(可溶性受体、受体抑制剂、 IL-10 等)使循环中各种炎症因灭活,而出现抗炎活性。这在一定程度上可解释胃肠外途径给予炎症介质清除和细胞因子抑制剂后,不能有效缓解脓毒症及脓毒症休克患者病情的恶化。

在细菌感染初期,炎症反应对机体清除感染十分重要。动物实验证明,细胞因子抑制剂的应用可缓解各种纯化的细菌产物如 LPS 等诱导出现的脓毒症表现;但在使用活菌感染动物后,情况则恰恰相反,甚至将肺炎或腹膜炎动物的 $\text{TNF}\alpha$ 或 $\text{IL-1}\beta$ 抑制后,病情反而恶化。因此,炎症因子抑制剂在抗生素治疗脓毒症动物过程中的保护作用还有待进一步研究。抗生素能够杀灭细菌,但对免疫状态无显著影响,在抗感染治疗的基础上免疫调节及综合治疗有更广阔的应用前景。

7 感染与 MODS 中的免疫抑制

随着治疗手段的提高,MODS 生存率得到显著提高,但仍有部分患者死于难以控制的感染。多数继发性感染的病原体其实是与人体共存的微生物,当宿主出现免疫麻痹、防御能力下降时,它们成为了致病菌甚至耐药菌。在正常情况下潜伏在身体内的病毒(例如巨细胞病毒)也被激活造成混合感染,增加了治疗的难度。

血液中 HLA-DR 表达及 TNF 的含量,可以作为感染患者免疫功能强弱的标志,成为指导进一步免疫治疗的监测指标。机体对严重感染的免疫抑制现象的生理机制仍未完全阐明。有人认为正是有一定程度的免疫抑制才有保护作用避免了那些具有潜在致病活性细胞因子激活瀑布效应导致的对靶器官的损害。但免疫抑制过度,或免疫抑制主要局限在与人体共存的致病微生物所在局部组织器官,就会对机体造成负面影响,促进了感染的扩散和难以控制。

8 小 结

尽管新的抗生素不断研发问世,但耐药形式也日趋严重,感染仍是引发 MODS 甚至死亡的主要原因。感染导致 MODS 的高危性在一定程度上是由细菌内毒素介导产生,与随之发生的炎症介质失控释放、免疫紊乱、凝血功能障碍、血管内皮细胞损伤及微循环改变有关,肠道屏障功能损害、肠缺血/再灌注损伤及 BET 也参与了其病理生理过程。严重感染发生率增加,导致死于严重脓毒症和 MODS 患者不断增加^[19]。致病微生物、耐药情况和感染源的不同,机体免疫应答状态和其所引起的病理过程也不同。感染与 MODS 之间的关素远比我们目前所了解的复杂,其治疗除规范应用抗生素外,还应采取抗炎及免疫综合治疗等措施。在机制和临床治疗方面仍有许多难题有待研究和探索。

【参考文献】

- [1] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 344-353.
- [2] Lowenkron SE, Waxner J, Khullar P, *et al.* *Clostridium difficile* infection as a cause of severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 1996, 22(9): 990-994.
- [3] Chen H, Zhang Y, Chen YG, *et al.* Sepsis resulting from *Enterobacter aerogenes* resistant to carbapenems after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(3): 320-322.
- [4] Billingham JD, Slack MP. Cholecystitis and subphrenic abscess caused by *Salmonella virchow* [J]. Postgrad Med J, 1981, 57(667): 308-309.
- [5] Vakkala M, Laurila JJ, Saarnio J, *et al.* Cellular turnover and expression of hypoxic-inducible factor in acute acalculous and calculous cholecystitis[J]. Crit Care, 2007, 11(5): R116.
- [6] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.
- [7] Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis[J]. J Pathol, 2008, 214(2): 211-223.
- [8] Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts[J]. J Intern Med, 2003, 254(3): 197-215.
- [9] Yang D, Biragyn A, Kwak LW, *et al.* Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal[J]. Trends Immunol, 2002, 23(6): 291-296.
- [10] Book M, Chen Q, Lehmann LE, *et al.* Inducibility of the endogenous antibiotic peptide beta-defensin 2 is impaired in patients with severe sepsis[J]. Crit Care, 2007, 11(1): R19.
- [11] Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, *et al.* Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock[J]. Ann Surg, 1998, 228(4): 518-527.
- [12] Upperman JS, Deitch EA, Guo W, *et al.* Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils[J]. Shock, 1998, 10(6): 407-414.
- [13] Lamkanfi M, Kanneganti TD. Nlrp3: an immune sensor of cellular stress and infection [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(6): 792-795.
- [14] Deitch EA, Xu D, Franko L, *et al.* Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock [J]. Shock, 1994, 1(2): 141-146.
- [15] Wasiaik J, Cleland H, Jeffery R. Early *versus* late enteral nutritional support in adults with burn injury: a systematic review[J]. Hum Nutr Diet, 2007, 20(2): 75-83.
- [16] Deitch EA. Nutrition and the gut mucosal barrier[J]. Curr Opin Gen Surg, 1993: 85-91.
- [17] Kudsk KA, Stone JM, Carpenter G, *et al.* Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin-*E. coli* peritonitis in normal rats[J]. J Trauma, 1983, 23(7): 605-609.
- [18] Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, *et al.* Enteral *versus* parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma[J]. Ann Surg, 1992, 215(5): 503-511.
- [19] Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004; secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database[J]. Crit Care, 2006, 10(2): R42.

(收稿日期:2010-10-16;修回日期:2010-10-28)