

• 综 述 •

老年多器官功能障碍综合征的研究进展

齐海宇 综述 阴赓宏 审校

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)是指老年人在器官老化和(或)患有多种慢性疾病的基础上,由某种诱因激发,在短时间内序贯或同时发生2个或2个以上器官或系统障碍与衰竭的临床综合征,是老年危重病患者死亡的重要原因。本文将国内外有关 MODSE 的研究进展综述如下。

1 流行病学

MODSE 的发病率和病死率都很高,是危及老年人健康的重要因素。张淑文等^[1]对 1 087 例多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)患者的流行病学调查显示,60 岁以上患者所占比例达 66.1%;总住院病死率为 60.4%,随着年龄增长,病死率逐渐上升。解放军总医院和沈阳军区总医院对 1995 年 1 月至 2000 年 12 月 1 605 例老年多器官衰竭(multiple organ failure in the elderly, MOFE)统计显示,病死率高达 67.0%^[2]。Martin 等^[3]调查美国国立医院出院数据库中 1979-2002 年间的 10 422 301 例成人脓毒症病例,65 岁以上老年人占脓毒症病例的 64.9%,病死率随着年龄的增加而增加,经多变量回归后显示,年龄是死亡率的独立预测因素。Zahorec 等^[4]报道,在斯洛伐克重症脓毒症的住院病死率为 51.2%,与老年相关。

2 病因

MODSE 的主要病因为各重要器官存在基础疾病,感染,手术和外伤,休克,免疫功能低下,营养不良,肺复苏不充分,延迟复苏,用药及治疗不当(如大剂量皮质激素造成免疫抑制,过多过快输液导致心

脏负荷过重,大量输血导致微循环障碍)等。其中又以感染和重要脏器基础疾病的恶化最为常见,尤以肺部感染居首位,占发病诱因中的 73.1%,其他部位感染的总和仅为 9%^[1]。诱发 MODSE 的致病菌大多为革兰阴性菌或混合感染。

慢性病急性发作是 MODSE 患者另一主要诱发因素,其中以心脑血管急症多见^[5],约占 9.3%。另外,肿瘤细胞扩散或转移、药物毒副作用、营养不良、消化道出血、食物中毒亦可能是 MODSE 的诱发因素。

3 发病机制

3.1 免疫功能异常 免疫功能下降是衰老的重要标志之一,以致老年人对细菌的易感性增强。已有研究表明,MODSE 早期即出现 T 淋巴细胞功能降低、白细胞吞噬功能下降及 C5a 升高等异常改变。同时,NK 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等天然免疫重要成分的功能也随着年龄增长而明显下降。Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)是高度保守的模式识别受体,识别病原体上高度保守的分子结构,在机体天然免疫中发挥着重要作用。老年患者 TLRs 的表达和功能受损,从而使部分老年患者天然免疫应答反应低下,产生促炎细胞因子数量明显减少^[6]。动物实验发现年龄增长可以导致巨噬细胞在受到炎性刺激时凋亡率增加,吞噬病原体和凋亡、坏死炎性细胞的能力降低。这不仅造成感染不易局限,而且容易形成和加重肺组织的局部损伤,并启动全身炎症反应^[7]。

3.2 过度的炎症反应 目前已公认的多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)的发病机制是在致病因素的打击下,炎症介质和细菌因子失控释放所致。并且随着年龄的增长,机体炎症细胞易被激活,全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的发生和持续时间明显延长^[8]。

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-1(interleukin-1, IL-1)是主要的

收稿日期:2007-05-08

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院感染暨急救医学科

作者简介:齐海宇,女,1982年10月生,山西省临汾市人,在读硕士研究生。Tel:13466788242

通讯作者:阴赓宏, Tel:010-63139019, E-mail: modscn@yahoo.com.cn

早期促炎细胞因子,其中 TNF- α 在 MODSE 中具有核心作用,是导致炎症介质级联反应的始动因子,也是细胞因子网络的关键部分。在细菌胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下,老龄小鼠肝脏、肺脏和肾脏中 TLR4 和 CD14 mRNA 表达明显升高。TNF- α 还可进一步诱导老龄大鼠中纤维蛋白溶酶原激活抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)mRNA 表达,从而诱导了血管内凝血和炎症反应^[9]。临床资料显示,大手术后老年患者体内 IL-6 和 TNF- α 产生及单核细胞 CD11b/CD18 表达上调,发生 SIRS 的机会增多和持续时间延长,使得患者对手术、创伤后并发症的易感性明显增加^[10]。高迁移率蛋白 B1(high mobility group B1, HMGB1)被认为一种重要的晚期炎症介质,其在循环中的含量与脓毒症患者的预后密切相关,参与了脓毒症及 MODS 的病理生理过程,确切作用及机制仍待深入研究。

3.3 细胞凋亡的失调 急危重症患者常表现为淋巴细胞和肠道上皮细胞凋亡的增加,而中性粒细胞凋亡的减少。已有实验证实,在 LPS 攻击合并热休克蛋白刺激的两次打击模型中观察到,动物血管内皮细胞凋亡明显增加,自由基亦介导了内皮细胞的凋亡,抗氧化应激能够抑制内皮细胞凋亡。体外观察表明,LPS 能够抑制中性粒细胞的凋亡,TNF- α 和热休克蛋白等多种细胞因子均能加重 LPS 诱导的凋亡抑制。在脓毒症模型中,高表达 Bcl-2 转基因小鼠的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞凋亡数目明显减少,且其生存率显著高于对照组^[11]。动物实验证明,抑制凋亡能够明显改善免疫功能,提高动物存活率^[12]。

3.4 凝血功能障碍 MODS 患者中有 30%~50% 表现出弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)的临床征象。在 MODS 的发病过程中,炎症反应和凝血途径相互影响、相互渗透,体内炎症反应的失调可导致血管内皮细胞由抗凝血表型向促凝血表型转变,引起微血管内纤维蛋白形成和微血栓沉积,最终诱发 DIC。LPS 等细菌成分和单核细胞、内皮细胞表达的组织因子可激活机体的凝血途径,同时,纤溶途径因 PAI-1 的产生增加而使纤溶蛋白酶原转化成纤溶蛋白酶显著减少。内毒素血症时,内皮细胞黏附分子的异常改变也可促进局部的凝血反应。此外,机体的促凝状态还与体内重要抗凝蛋白如抗凝血酶、蛋白 C 和组织因子途径抑制因子的下调有关。

3.5 基因多态性 重症监护室的医师们很早就注意到受到相似严重感染或损伤后有的人群易于并发脓毒症和 MODS,有的人群则不然^[13]。随着对人类基因组研究的不断深入,人们逐渐认识到基因多态性是决定人体对应激打击易感性与耐受性、临床表型多样性及药物治疗反应差异性的重要因素。目前有关基因多态性与脓毒症关系的研究提示二者密切相关,或涉及其易感性,或影响其转归,或二者兼而有之^[13]。如 TNF、IL-1 及其受体拮抗剂、IL-10、CD14、TLRs、人白细胞抗原及热休克蛋白等基因多态性均与脓毒症有关。TNF- α 和 TNF- β 基因多态性与脓毒症患者预后有关。基因多态性与脓毒症关系的研究从基因水平揭示了脓毒症的发病机制,为临床医师应用基因信息对脓毒症患者进行免疫治疗提供了重要理论基础。

4 临床特征

4.1 病情迁延,可反复发作 MODSE 起病隐袭,病程迁延漫长,可反复发作,发病时间约 80% 在 1 周以上,22.1% 在 2 周以上,有些甚至可迁延数月或数年。

4.2 具有多种慢性疾病的基础 老年人器官功能随着年龄增长而衰退,处于功能不全的临界状态。此时,某些并不严重的应激即可影响多器官的功能,并导致连锁反应,发生 MODS。对 1 605 例 MOFE 的临床分析显示^[1],99% 患者发病前患有 1 种以上基础疾病,多数患者患有 2~3 种疾病,最多患有 9 种疾病,以冠心病和慢性阻塞性肺疾病最多,其他依次为肺心病、高血压病、脑血管疾病和糖尿病。

4.3 感染或慢性病急性发作是常见诱因 感染尤以肺部感染为主要诱因(占 64%~74%),这是因为老年人呼吸系统功能低下,换气能力和咯出力等功能均随增龄而直线下降,并且不少患有气管炎、肺气肿、慢性肺心病。少数人还患有支气管扩张、肺结核等,使肺部功能进一步恶化。加上老年人免疫功能低下,罹患肺部感染往往不易控制而导致呼吸功能衰竭。有关器官如心脏在慢性疾病长期侵袭下,功能处于临界状态,一旦恶化更易导致器官的衰竭。在慢支和慢性心衰基础上发生的肺部感染,发展为 MOF 者高达 37%,而且是导致住院死亡的重要原因^[14]。

4.4 临床表现不典型,易延误诊治 MODSE 时,其临床表现与衰竭器官受损程度并非平行。这是因为机体老化和长期慢性病作用使老年人对病变刺激

的阈值提高或反应性降低,以及老年机体免疫力下降,对长期多种刺激(如低血流灌注、慢性炎症、感染等)产生了一定的耐受性或适应性,使其易延误诊治。

4.5 肺常为首发功能障碍的器官 王士雯^[15]研究发现肺脏作为首先衰竭器官的频率远远高于其他脏器,达45.3%。酵母多糖所致的大鼠MODS模型中发现,与心、脑、肝和肾等脏器相比,肺部炎症改变病理改变出现较早,且损伤程度严重^[16]。Ciesla等^[17]研究发现,创伤后发生的肺功能不全发生在心、肝、肾功能衰竭之前,其往往是促进创伤后MOF发生发展的核心环节。国内临床分析亦显示在MOFE患者中,肺功能障碍发生最早^[1,18]。

4.6 随受累器官数目增多病死率上升 MODSE受累器官明显多于MODS,病死率亦随器官障碍的数目增多而增高^[19,20]。其中,发生肾和胃肠功能障碍的病死率较高。王士雯等^[2]的调查显示,肾功能衰竭是MOFE死亡的重要危险因素。另据报道,肾和胃肠功能衰竭是MOFE患者死亡的重要因素^[19]。

5 治疗原则

5.1 重视老年患者的特点,积极治疗原发病和慢性病 老年人在生理上不可避免地出现生命器官的衰老和功能减退,各生命器官的储备能力下降,一旦患病,其代偿功能则出现明显低下或不足,从而成为影响病情发展和预后的重要因素。

5.2 严格控制感染,尤其是肺部感染 针对老年人自身特点,平时应加强预防措施,以减少感染频度,定期进行痰和其他排泄物或体液的细菌培养,及早发现感染的病原菌。对院内感染,尤其是长期住院的慢性阻塞性肺疾病患者,选用针对性强的抗革兰阴性菌而对肝肾毒性低的广谱抗生素。对长期反复或大量应用抗生素的老年人警惕菌群失调,必要时加用抗真菌药物。加强排痰,应尽早不失时机地进行气管切开、机械通气,以防呼吸衰竭发展为MODSE。

5.3 重要器官功能的复苏 重要脏器一般是指心、肺和肾,近年提出还应高度重视胃肠功能的复苏。应注意处理好纠正低血容量与加重心衰、机械通气与心功能下降和器官低灌注、营养代谢支持与胃肠功能紊乱之间的矛盾。

5.4 营养支持治疗 对于MODSE患者,一般原则是先进行肠道内营养,然后考虑全胃肠外营养,按

阶段进行营养补充。动物研究显示,早期肠道营养有利于肾功能的改善,可能与其增加内脏血流,减少肠源性内毒素的转移以及炎症因子的释放有关^[21]。

5.5 血液净化治疗 持续血液净化疗法目前已经演变成具备多种功能的多器官支持系统,临床治疗范畴也扩展为MOF,无论是否合并肾衰竭^[22]。血滤对于常伴有心功能不全的老年患者无疑是最佳血液净化疗法。多中心的临床研究^[23]也表明,持续性血液透析可非选择性地清除脓毒症和MODS时体内过度释放的促炎及抗炎介质,从而获得满意的治疗效果。

5.6 中医药治疗 中医药治疗MODS具有一定的优势。研究显示,血必净注射液具有对抗内毒素及发病有关的多种炎性介质的作用,能拮抗TNF- α 、内毒素及IL-6的释放^[24],并增强单核细胞人类白细胞类抗原(HLA-DR)的表达,促进免疫功能恢复^[25]。参芪扶正液能改善MODS的免疫功能低下状态,表现在增强细胞免疫功能和提高体液免疫功能^[26]。

5.7 其他治疗 重组人体活化蛋白C属于抗凝药物,具有抗炎、抗血栓和促纤溶活性。重组人体活化蛋白C能将严重脓毒症患者28d的病死率从33.9%降至26.5%,而且使心血管和呼吸器官功能较快恢复^[27],此外还能降低脓毒症时器官功能障碍的发生率以及减轻缺血/再灌注损伤。免疫调理治疗可以改善创伤性严重脓毒症和MODS患者住院28d内的预后,可以升高淋巴细胞计数和CD14⁺单核细胞人类白细胞类抗原水平,从而改善免疫麻痹^[28]。但2003年危重症监护医学学会制定的脓毒症治疗指南几乎没有涉及脓毒症免疫调理治疗的问题^[29],因此国内外学者对此还需要进行更为深入的基础和临床研究。

近年来国内外对脓毒症、MODS及MODSE进行了大量基础研究和临床观察,对其认识进一步深入,治疗方法和手段也有了一定的进展,这对于及时改善MODSE患者的预后具有重要意义。MODSE的发病机制复杂,尚需更深入的基础研究,以进一步降低MODSE的发病率和病死率。

参考文献

- [1] 张淑文,王超,阴赓宏,等. 1087例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查. 中国危重病急救医学, 2007, 19:2-6.
- [2] 王士雯,韩亚玲,钱小顺,等. 1605例老年多器官功能

- 衰竭的临床分析. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1: 7-10.
- [3] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*, 2006, 34: 15-21.
- [4] Zahorec R, Firment J, Strakova J, et al. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection*, 2005, 33: 122-128.
- [5] 朱凌华, 孙小缙. 老年急性脑血管病合并多器官衰竭 86 例临床分析. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 302.
- [6] Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, et al. Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. *J Immunol*, 2002, 169: 4697-4701.
- [7] 钱小顺, 牛庆磊, 杨洁, 等. 老年和青年大鼠肺泡巨噬细胞凋亡的初步研究. *中华医学杂志*, 2005, 85: 253-256.
- [8] Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Therapher*, 2002, 6: 419-424.
- [9] Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, et al. Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis: increased responses of plasminogen activator inhibitor-1 and lipopolysaccharide signaling with aging. *Am J Pathol*, 2002, 161: 1805-1814.
- [10] Ono S, Aosasa S, Tsujimoto H, et al. Increased monocyte activation in elderly patients after surgical stress. *Eur Surg Res*, 2001, 33: 33-38.
- [11] Murphy FJ, Hayes I, Cotter TG. Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3: 412-419.
- [12] Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*, 2002, 18: 487-494.
- [13] Freeman BD, Buchman TG. Gene in a haystack: tumor necrosis factor polymorphisms and outcome in sepsis. *Crit Care Med*, 2000, 28: 3090-3091.
- [14] 卢才义, 王士雯, 赵玉生, 等. 肺部感染与老年多器官功能衰竭的研究. *中国实用内科杂志*, 2006, 4: 259-261.
- [15] 王士雯. 老年多器官功能障碍肺启动机制若干问题初探. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, 2: 149-151.
- [16] 朱庆磊, 钱小顺. 老龄大鼠非细菌性多器官功能不全综合征模型的建立. *中华老年多器官疾病杂志*, 2004, 3: 200-204.
- [17] Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, et al. The role of the lung in postinjury multiple organ failure. *Surgery*, 2005, 138: 757-758.
- [18] 卢小军, 费明峰, 吴升. 189 例老年多器官功能障碍综合征的临床分析. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16: 71-74.
- [19] 赵娟, 孟令全, 崔书章, 等. 老年多器官功能衰竭预后危险因素分析. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14: 2662-2663.
- [20] 邱海波, 周韶霞, 杨毅, 等. 多器官功能障碍综合征的死亡危险因素分析及临床对策. *中华急诊医学杂志*, 2001, 2: 13-16.
- [21] Zhu L, Yang ZC, Chen DC. Improvements of postburn renal function by early enteral feeding and their possible mechanisms in rats. *World J Gastroenterol*, 2003, 9: 1545-1549.
- [22] 王质刚. 血液净化从肾脏替代治疗向多器官功能支持的演变. *中国血液净化*, 2005, 4: 233-234.
- [23] Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs*, 2003, 27: 792-801.
- [24] 曹书华, 高红梅, 王永强, 等. 血必净对多器官功能障碍综合征大鼠细胞因子的影响. *中华急诊医学*, 2003, 12: 94-96.
- [25] 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞表达的影响研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9: 21-23.
- [26] 万东君, 罗晓红, 张新宇, 等. 参芪扶正注射液治疗老年 MODS 的临床观察. *中国中医急症*, 2006, 15: 227-228.
- [27] Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 894-903.
- [28] 黄顺伟, 管向东, 陈娟, 等. 创伤性严重脓毒症和多器官功能障碍综合征免疫调理治疗的临床研究和远期评价. *中国危重病急救医学*, 2006, 11: 653-656.
- [29] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign (SSC) guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32: 858-873.