

• 综 述 •

老年脓毒症的免疫病理及临床特点

王新华, 周荣斌

【关键词】 老年人; 脓毒症

【中图分类号】 R59

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-04-03

脓毒症发生率随年龄增长而升高,在老年人群中,脓毒症是最常见的全身损伤性疾病,脓毒症病例中 ≥ 65 岁的老年人占64.9%,严重脓毒症患者的平均年龄是63.8岁。老年人免疫功能发生变化,对脓毒症的易感性增加,罹患相对危险是年轻者的13.1倍^[1]。而且,随年龄增长脓毒症病死率增加,年龄已是脓症患者死亡的独立预测因子^[2]。另外,老年脓症患者常没有典型的全身炎症反应表现,有研究显示, ≥ 65 岁的脓症患者中仅有14.7%的患者在入院时诊断为脓毒症^[3]。现对老年脓毒症的免疫病理及临床特点综述如下。

1 微生物学

造成脓毒症感染的微生物学特征随年龄发生变化,老年人比年轻患者更易患革兰(G)阴性菌感染。有研究表明^[2],脓毒症中51%的感染是G⁻菌,43.4%是G⁻菌,1.9%是厌氧菌,3.7%是真菌;而老年脓症患者G⁻菌感染率增加,是其1.31倍。 ≥ 65 岁的老年脓症患者中,呼吸道和泌尿生殖系感染是最常见的病因,分别占34.2%和12.4%。呼吸道感染引起脓毒症的老年和相对年轻患者的对照研究显示, ≥ 65 岁患者中G⁻菌感染占34.1%,而 < 65 岁患者中G⁻菌感染仅占20.5%。Diekema等^[4]对25 745例脓毒症患者的研究显示,在社区获得性感染的老年脓症患者中最常见的独立致病原是大肠埃希菌(大肠杆菌),而青年患者中是金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SAU)。这种与年龄相关的脓毒症病原学的差异,可能是由于衰老引起的免疫功能变化导致老年人对G⁻菌的易感性增加。

此外,G⁺菌中的SAU也是医院内感染最常见

的致病原。有研究显示,在SAU感染的老年脓症患者中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的感染率更高^[5]。

2 危险因素

由于多种因素,包括仪器检查、合并症、免疫衰老、营养不良、体力下降等,使老年人患脓毒症的风险增加。PROWESS试验^[6]显示,与相对年轻患者相比, ≥ 75 岁脓症患者常有冠心病、慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、近期手术史等,这些疾病常需要有创检查和治疗,以及短期或长期住院,均使感染风险增加。 > 60 岁的人较相对年轻者更易感染MRSA,但多变量logistic回归分析显示,年龄不是MRSA感染的独立危险因素,而是老年人暴露在与MRSA感染独立相关的危险因素中的可能性增加,包括居住在疗养院、最近6个月内住院、最近3个月应用抗生素和留置尿管等。

3 免疫病理

3.1 衰老对免疫反应的影响 随着年龄增长,免疫系统的细胞也发生衰老变化,细胞免疫和体液免疫反应均受到损害。衰老使胸腺产生幼稚CD4和CD8细胞减少,伴随着T细胞库的逐渐损失,B细胞和浆细胞数量也逐渐下降,而免疫球蛋白水平随着年龄递增。这些增加的抗体主要来自于受高水平白介素(IL-6)刺激的B1淋巴细胞,而高水平的IL-6与年龄增长密切相关。B1细胞主要产生非T细胞依赖、低亲和力的多特异性抗体,使机体对自身免疫性疾病的易感性增加^[7]。B2细胞主要产生T细胞依赖的高亲和力抗体,然而这一细胞群随着

作者单位:100700 北京市,北京军区总医院急诊科

通讯作者:周荣斌, Tel:010-66721425, E-mail: dr_zhourongbin@sina.com

年龄增长明显受损。衰老使细胞因子和趋化因子信号网络也发生了变化,导致机体处于慢性炎症状态,IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和C反应蛋白升高为其标志。老年人的这种炎症状态使其对脓毒症的易感性增加,遭受重大损伤后容易发生多器官功能衰竭^[8]。

3.2 老年脓毒症的免疫病理 老年脓毒症患者的促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)水平高于年轻患者,这些细胞因子激活白细胞,促进白细胞与血管内皮细胞黏附,造成血管内皮损伤。激活的免疫细胞和损伤的内皮释放组织因子,激活凝血瀑布,最终造成微血管血栓形成,毛细血管血流量下降,局部组织氧供减少。促凝状态会增加感染患者患脓毒症和死亡的危险,老年人中血浆D-二聚体浓度、活化因子Ⅶ和其他凝血因子增加,证明存在促凝状态^[9]。与年轻患者相比,老年人促炎症反应期延长,可能反映了机体难以清除微生物病原或者炎症调节因子(如 IL-10)功能障碍。临床研究发现,肺炎链球菌感染的老年人较相对年轻患者的细胞因子释放大且时间长,感染1周后这种差异更明显^[10],提示细胞因子反应期延长和恢复延迟与年龄有关。Van Dissel 等^[11]观察到,如果发热患者的 IL-10/TNF 比值过高,则较易死于严重的社区获得性感染,而且只在 ≥ 65 岁的人中观察到这种相关性。上述研究提示,因衰老使宿主感染后细胞因子反应发生改变,可能是促成老年脓毒症高死亡率的因素之一。

动物实验结果相似,显示脓毒症模型老龄小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平较年轻小鼠增高,老龄死亡小鼠血清 IL-6 水平高于年轻死亡小鼠;IL-6 基因敲除老龄小鼠比野生型老龄小鼠的存活率增加,提示 IL-6 水平与其死亡率相关。在脓毒症休克过程中,促炎细胞因子可能促进了器官功能障碍的发生^[12, 13]。IL-10 水平在老龄小鼠亦显著高于年轻小鼠,然而,老龄小鼠的 IL-10 不足以下调其促炎细胞因子反应^[14]。有实验研究^[15]显示,经受相同的损伤打击后,老龄小鼠比年轻小鼠炎症反应明显扩大,死亡率较高,与全身和局部的炎症反应增强相关。然而,当死亡率相似时,年轻和老年小鼠循环中炎性细胞因子水平没有显著差异。提示在死亡病例过度放大的全身炎症反应可能是非年龄依赖

的,但局部炎症反应可能随着衰老而增强。

4 临床表现和预后

老年脓毒症患者感染后的非特异性临床表现很常见,如精神状态改变(谵妄、嗜睡或昏迷)、呼吸急促等,常是老年人感染的征兆。一项对 811 例脓毒症患者的研究发现,与年轻患者相比,75 岁以上患者常出现呼吸急促和精神改变,而心动过速及低氧血症则相对少见^[16]。其他的非特异性感染表现包括食欲减退、全身乏力、虚弱、跌倒、尿失禁等,当临床医师评估有这些症状的老年患者时,应高度警惕感染的存在。尽管发热是大多数脓毒症患者的典型特征,但老年脓毒症患者中发热者较少。了解患者的基础体温可能有助于对感染进行评估,因为一些没有明显发热的感染患者的体温的确有明显的从基线升高的变化。急性器官功能障碍的发生及类型在老年和年轻脓毒症患者之间无明显差异。

老年脓毒症患者的病死率高于年轻患者,随年龄增长,脓毒症病死率增加,从儿童的 10% 增长到 85 岁患者的 40%^[17]。脓毒症总的住院病死率是 24.4%,65 岁以上患者是 27.7%, < 65 岁患者是 17.7%。 ≥ 65 岁脓毒症患者死亡的危险是 < 65 岁者的 2.3 倍^[2],即使校正了性别、感染源、合并症和病情严重程度这些因素后,年龄 ≥ 65 岁仍是脓毒症死亡的独立预测因子。其他与死亡率增加相关的因素包括:严重脓毒症、休克、G⁺ 感染和预后不良的基础疾病的存在。泌尿系感染是与生存率改善相关的惟一因素。在脓毒症住院期间,老年患者死亡时间较早,而存活者更需要熟练的护理和康复治疗。多项调查研究表明^[6, 18, 19],幸存的老年脓毒症患者的机体某些功能明显减退,其中相当多的人需要长期护理。 ≥ 75 岁脓毒症患者中,仅 42% 患者回家,45% 转入疗养院,11% 转院治疗。可见,老年脓毒症患者的预后很差。

5 结 语

衰老引起免疫反应发生变化,即使没有疾病对机体的损伤,老年人的免疫系统已经有明显损害,使老年人感染的风险增高,严重脓毒症和脓毒症休克的发生率增加。老年患者处于慢性炎症状态,可以认为衰老是对机体的第一次打击,控制老年人过

度的炎症反应及调理其抗感染免疫功能可能是有希望的治疗方法。临床医师应当认识到老年人对脓毒症的易感性及临床表现,早期诊断和恰当的治疗有助于老年脓毒症患者的康复。21世纪卫生保健将降低老年人脓毒症的发生率和死亡危险置于优先地位,寻找保持老年人正常免疫反应性和阻止免疫衰老方法的临床研究将是研究的重点。

【参考文献】

- [1] Nomellini V, Gomez CR, Gamelli RL, *et al.* Aging and animal models of systemic insult: trauma, burn, and sepsis[J]. *Shock*, 2008, 31(1):11-20.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(1):15-21.
- [3] Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, *et al.* Bacteremia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital[J]. *J Infect*, 2005, 50(4):288-295.
- [4] Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 20(6):412-418.
- [5] McClelland RS, Fowler VG Jr, Sanders LL, *et al.* *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(11):1244-1247.
- [6] Ely EW, Angus DC, Williams MD, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(2):187-195.
- [7] Prelog M. Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity[J]? *Autoimmun Rev*, 2006, 5(2):136-139.
- [8] Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(Suppl 7):S504-S512.
- [9] Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly[J]. *Am J Med*, 2003, 114(3):180-187.
- [10] Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, *et al.* Elderly humans show prolonged *in vivo* inflammatory activity during pneumococcal infections[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(2):551-554.
- [11] Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ, *et al.* Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients[J]. *Lancet*, 1998, 351(9107):950-953.
- [12] Turnbull IR, Wlzonek JJ, Osborne D, *et al.* Effects of age on mortality and antibiotic efficacy in cecal ligation and puncture[J]. *Shock*, 2003, 19(4):310-313.
- [13] Gomez CR, Goral J, Ramirez L, *et al.* Aberrant acute-phase response in aged interleukin-6 knockout mice[J]. *Shock*, 2006, 25(6):581-585.
- [14] Saito H, Sherwood ER, Varma TK, *et al.* Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis[J]. *Mech Ageing Dev*, 2003, 124(10-12):1047-1058.
- [15] Turnbull IR, Clark AT, Stromberg PE. Effects of aging on the immunopathologic response to sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3):1018-1023.
- [16] Iberti TJ, Bone RC, Balk R, *et al.* Are the criteria used to determine sepsis applicable for patients >75 years of age[J]? *Crit Care Med*, 1993, 21(4):S130.
- [17] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7):1303-1310.
- [18] Kleinpell RM, Ferrans CE. Quality of life of elderly patients after treatment in the ICU[J]. *Res Nurs Health*, 2002, 25(3):212-221.
- [19] Udekwu P, Gurkin B, Oller D, *et al.* Quality of life and functional level in elderly patients surviving surgical intensive care[J]. *J Am Coll Surg*, 2001, 193(3):245-249.

(收稿日期:2009-04-07;修回日期:2009-11-25)