

• 老年多器官疾病专栏 •

浅析老年多器官功能障碍综合征发病机制

栾樱译, 姚咏明

【关键词】 老年人; 多器官衰竭; 机制; 炎症; 免疫; 血液凝固

【中图分类号】 R59

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)06-0488-03

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)是现在医学研究的热点之一。临床资料提示,MODS在老年人中的发病率日渐增加。随着年龄的增长,老年人的器官功能逐渐衰退,各器官的储备及代偿功能显著降低;同时部分患者伴有慢性基础疾病,非严重致病因素即可引起个别器官功能障碍,继而引发多器官功能障碍甚至衰竭。目前,MODSE已成为老年患者死亡的主要原因,深入探讨MODSE发生规律与病理生理机制,寻求新的有效防治途径,对于MODSE的早期识别、诊断和干预,降低老年患者MODS的病死率及提高生活质量具有重要意义。本文拟从MODSE的特点出发,分析MODSE病理基础研究的现状与进展,旨在为其临床防治提供新线索。

1 MODSE的基本概念

20世纪60年代末, Skillman等^[1]首次报道了在急性应激性溃疡大出血继发呼吸衰竭、低血压、脓毒症(sepsis)、黄疸等一系列系统及器官的进行性功能衰竭。随后, Eiseman等^[2]进一步证实并将此现象称之为“多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)”。1991年美国胸科医师学会和危重病医学学会(ACCP/SCCM)在芝加哥集会共同倡议将MOF更名为MODS,目的是为了纠正既往过于强调器官衰竭程度,而着眼于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)发展的全过程,重视器官衰竭前的早期预警和治疗。我国学者王士雯院士等^[3]首次提出MODSE,并进一步讨论了其发病特点、患者预后、诊断标准及预防治疗。广义上说,MODSE包含在MODS的范畴中,是MODS的一种特殊类型,但两者在发病基础、致病因素和研究对象等方面有着许多不同之处。MODSE是老年人在器官老化和(或)患有多种慢性疾病的基础上,由于某种诱因如感染、创伤、手术、心血管急症等激发,在短时间内序贯或同时发生2个或2个以上器官或系统功能障碍与衰竭的临床综合征^[4]。

MODSE具有以下特征:(1)发病年龄 ≥ 65 岁,且多存在基础病变;(2)起病隐匿,80%的病例发现于1周潜伏期后;(3)致病因素轻微,约有超过80%患者是由于普通感冒或轻度感染引起的,而非严重创伤所致^[5];(4)器官功能急速衰退,来势凶猛,病情发展迅速,在短时间内同时或序贯出现2个或2个以上器官的功能不全,MODSE中发生器官功能障碍以5~7个居多,超过5个者占80.1%,其中肺部感染所致肺功能障碍为首要因素^[6]。

2 MODSE与SIRS

随年龄的增长老年人的呼吸系统功能显著下降,加之自身免疫防御能力低下,严重感染后容易引起脓毒症。SIRS是MODSE的重要病理生理发展过程,是感染、创伤、休克发展到MODSE的共同通路。通常按SIRS的不同程度将MODS分为两种类型:一次打击型(one hit model),即由重度打击引起重度SIRS,于打击后1~3 d内发生MODS;二次打击型(two hit model),即由中等程度打击引起中度SIRS,可伴有多器官功能损伤,之后稳定一个阶段,约于1周后部分伤者易受第二次打击而使SIRS扩大,进一步发展,最终导致MODS^[7]。

业已明确,感染与非感染因素均可直接或间接诱发机体组织细胞损伤。机体组织对损伤反应最突出的特点即炎症反应。生理情况下,炎症细胞活化后释放的炎症介质仅局限于炎症局部并发挥防御作用;在SIRS期间肺泡巨噬细胞最先激活并释放促炎细胞因子,包括TNF- α 、IL-1和IL-6等,进一步激活效应细胞,如中性粒细胞和内皮细胞,这些效应细胞通过自我持续扩大的级联反应释放大量的促炎介质,表现为播散性炎症细胞活化和炎症介质泛滥,继而引起SIRS^[8]。此外,SIRS的发生与细胞凋亡、胀亡密切相关。新近研究证实,在细胞凋亡与细胞胀亡中,半胱天冬酶(胱天蛋白酶)及其底物聚腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)-核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]发挥着重要作用^[9]。在DNA损伤过程中,氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide-ade-

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(2005CB522602)

作者单位:510515 广州市,南方医科大学基础医学院(栾樱译);100048 北京市,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(姚咏明)

通信作者:姚咏明, Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

nine dinucleotide, NAD^+)的ADP通过PARP呈递并转移给DNA修复相关酶,进而生成为聚ADP-核糖聚合物,上调催化速率,易于修复损伤的DNA^[10]。在PARP呈现过度表达或活化时,细胞内大量 NAD^+ 、ATP被消耗,抑制细胞凋亡,但进而促进细胞胀亡,导致SIRS/MODS^[10]。伴随年龄的增长,机体炎症细胞易被激活,同时,SIRS发生的时间也明显延长^[11],MODSE是SIRS进行性加重的最终结果。

3 促炎/抗炎介质与MODSE

许多资料显示,体内抗炎介质与促炎介质在不同环节上相互作用、相互拮抗,形成复杂的炎症调控网络。在正常情况下,机体促炎与抗炎反应处于平衡状态,适量的炎症介质产生有利于炎症的控制,当抗炎介质过度产生并大量释放入血时,则引起代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),造成机体免疫功能抑制,并增加感染易感性^[12]。目前认为SIRS和CARS是MODS中的重要发病机制^[13],在MODS的发生、发展过程中,体内出现了复杂的细胞因子反应,不论是促炎或是抗炎介质的过量皆对机体有害;尤其对于老年患者,存在慢性病基础及免疫功能低下,在机体SIRS/CARS失衡时,更容易导致MODSE。

促炎介质包括IL-1、干扰素(TFN)- γ 、TNF- α 及晚期炎症介质高迁移率族蛋白B1等;抗炎介质主要指IL-10、IL-4、转化生长因子(TGF)- β 、IL-13等。其中TNF- α 起核心作用,其释放可以促进IL-6、IL-8及血小板活化因子的合成。有实验证实,在老年大鼠MODS中,给予腹腔注射致炎物质酵母多糖可诱发广泛炎症反应。与成年大鼠组相比,老年酵母多糖组TNF- α 水平升高、IL-10水平降低,提示在相同刺激或打击剂量下,老年模型组比年轻模型组更容易发生严重的SIRS,引起组织器官的损伤;而在抗炎反应上又弱于成年,因而老年动物更易于发生多器官功能损害或功能衰竭^[14]。

4 免疫功能异常

在MODSE患者中绝大多数表现出免疫功能低下,包括天然和获得性免疫功能缺陷。研究表明,脓毒症仍然是MODSE的最主要原发病因^[15]。

4.1 核因子- κB 与MODSE 核因子- κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB)是一种存在于多种细胞内的转录因子,参与免疫应答、病毒复制、细胞凋亡及增殖、多种基因的表达调控等过程,系多条信号转导途径的交汇点^[16]。MODSE早期即出现T细胞在抗原刺激下转化为致敏淋巴细胞的能力明显减弱、白细胞吞噬能力下降、C5a升高及自然杀伤细胞功能异常改变等^[17, 18],其中中性粒细胞及巨噬细胞的激活均需要NF- κB 活化的参与。Gao等^[19]采用

脂多糖攻击小鼠,结果发现还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸基因敲除小鼠出现中性粒细胞内NF- κB 活化,但未表现出明显的肺损伤;与之相反,野生型小鼠中性粒细胞核内出现明显的NF- κB 积聚及急性肺损伤。另据报道,体外内毒素刺激中性粒细胞,观察到核内NF- κB 蛋白含量显著增加,同时出现NF- κB 依赖性细胞因子的释放^[20]。Enesa等^[21]进一步证实,NF- κB 不仅介导促炎因子的表达,同时可促进IL-10、可溶性TNF受体等抗炎因子的活化,提示在脓毒症的病理过程中,NF- κB 可通过活化中性粒细胞,增加细胞因子的表达,造成免疫/炎症损伤,引起全身炎症反应甚至形成MODSE。

4.2 Toll样受体与MODSE Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为重要细胞感受器,在病原微生物入侵时介导机体的炎症与免疫反应,但TLRs信号通路的过度激活将导致自身免疫病、慢性炎症及感染性疾病等。随着年龄增长,机体免疫功能低下,MODSE的发展进程中TLRs在免疫应答方面发挥着重要调节作用。

TLRs能识别不同的病原分子,进而激活信号级联引起免疫反应;TLRs亦可介导负向调节通路,主要通过多种接头蛋白、转录因子竞争结合来实现。髓样分化因子(myeloid differential factor, MyD)88存在于除TLR3外的所有TLRs中,主要包括氨基端结构域、中间结构域和TIR结构域,低表达中间结构域的MyD88被视为TLRs信号通路抑制子的负调节结构域,MyD88的过表达明显抑制内毒素所致NF- κB 活化^[22]。免疫细胞功能失调与TLRs介导的信号转导通路的调控密不可分,其中TLR2/TLR4在MODS中作用显著。Armsrong等^[23]发现在脓毒症早期,单核细胞表面TLR2与TLR4 mRNA表达上调,TLR2蛋白含量增多,但TLR4蛋白未见明显变化。可见,TLRs的表达及功能在MODS的发展中发挥重要作用,其精确调节机制仍有待深入探讨。

5 MODSE与凝血功能障碍

MODSE与一般意义的MODS不同,主要由于各重要脏器存在基础疾病、感染、休克、免疫功能低下及营养不良等。有研究证实,MODS患者中约有30%~50%表现为弥散性血管内凝血(DIC),这与凝血功能障碍存在密切联系。

在机体凝血与纤溶调控中内皮细胞处于核心地位,其损伤可直接影响凝血、纤溶系统的平衡。当受到细菌内毒素、补体C5a、免疫复合物TNF- α 等因素刺激时,可高表达组织因子(tissue factor, TF)。TF作为一种跨膜糖蛋白,广泛分布于除血管内壁和血液以外的各种组织中,在钙离子存在的条件下,可活化因子Ⅶ,启动外源性凝血系统,导致局部凝血或纤溶系统的活化,从而加重脏器损害,促进MODS的形成^[24]。此外,血管性血友病因子

(von Willebrand factor, vWF)由血管内皮和巨核细胞合成及释放,被视为内皮细胞损伤的标志。据报道,老年尿毒症患者,在接受透析治疗后其血浆TF、vWF水平较正常对照组明显增高,表明老年患者存在内皮细胞损伤,且随透析年限和年龄的增加,这种损伤更加严重^[24]。因此,老年人在发生MODS时,较易发生内皮细胞损伤和凝血功能异常,应早期加强对内皮细胞的保护作用,及时纠正凝血功能障碍。

6 小 结

虽然有关MODSE的研究逐渐增多,但其确切发病机制仍不甚清楚。与非老年MODS相比,MODSE患者往往在慢性病基础上发病,是全身多个器官及系统功能失调引起的综合征,因此任何单一的机制都难以充分阐明其复杂的病理生理过程。MODSE具有一定的规律性,首先是应激打击,其后系诱发因素,继而是MODSE和老年多器官衰竭(MOFE)^[4]。因此,深入了解MODSE的发病机制及区分其与MODS的不同特点,对于有效地改善MODSE患者预后具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, *et al.* Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice: a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach[J]. *Am J Surg*, 1969, 117(4): 523-530.
- [2] Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1977, 144(3): 323-326.
- [3] 王士雯, 叶平, 范利, 等. 老年重症多器官衰竭(附55例临床报告)[J]. *军医进修学院学报*, 1987, 8(3): 189-194.
- [4] 齐海宇, 阴献宏, 王超, 等. 既往慢性病对老年多器官功能障碍综合征病死率影响的临床研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(10): 584-587.
- [5] Zhu QL, Qian XS, Wang SW, *et al.* A comparison of elderly and adult multiple organ dysfunction syndrome in the rat model[J]. *Exp Gerontol*, 2006, 41(8): 771-777.
- [6] 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.
- [7] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症防治学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 196-227.
- [8] Rinaldo JE, Henson JE, Dauber JH, *et al.* Role of alveolar macrophages in endotoxin-induced neutrophilic alveolitis in rats[J]. *Tissue Cell*, 1985, 17(4): 461-472.
- [9] Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(5): 413-424.
- [10] Schneider EM, Vorlaender K, Ma X, *et al.* Role of ATP in trauma-associated cytokine release and apoptosis by P2X7 ion channel stimulation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1090: 245-252.
- [11] Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients[J]. *Ther Apher*, 2002, 6(6): 419-424.
- [12] 邱春兰, 王兴勇. 全身炎症反应综合征发病机制研究进展[J]. *西部医学*, 2009, 21(4): 662-663(666).
- [13] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. *Shock*, 2001, 16(1): 83-96.
- [14] 朱庆磊, 钱小顺, 杨洁, 等. 酵母多糖致老年大鼠多器官功能不全模型细胞因子的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(7): 618-619.
- [15] 钱方毅. 老年多器官功能不全综合征的临床重要性[J]. *实用老年医学*, 2004, 18(5): 228-230.
- [16] Zhong H, May MJ, Jimi E, *et al.* The phosphorylation status of nuclear factor (NF)- κ B determines its association with CBP/p300 or HADAC-1[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(3): 625-636.
- [17] 范利, 王士雯, 张遵一, 等. 老年多器官功能衰竭免疫功能的变化[J]. *中华老年医学杂志*, 1994, 13(1): 18.
- [18] Butcher SK, Chahal H, Nayak L, *et al.* Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in the elderly humans[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 70: 881-886.
- [19] Gao XP, Standiford TJ, Rahman A, *et al.* Role of NADPH oxidase in the mechanism of lung neutrophil sequestration and microvessel injury induced by Gram-negative sepsis: studies in p47phox/- and gp91phox/- mice[J]. *J Immunol*, 2002, 168(8): 3974-3982.
- [20] Abraham E, Gyetko MR, Kuhn K. Urokinase-type plasminogen activator potentiates lipopolysaccharide-induced neutrophil activation[J]. *J Immunol*, 2003, 170(11): 5644-5651.
- [21] Enesa K, Zakkar M, Chaudhury H, *et al.* NF-kappa B suppression by the deubiquitinating enzyme Cezanne: a novel negative feedback loop in pro-inflammatory signaling[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(11): 7036-7045.
- [22] Wang J, Hu Y, Deng WW, *et al.* Negative regulation of Toll-like receptor signaling pathway[J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(3): 321-327.
- [23] Armsrong L, Medford AR, Hunter KJ, *et al.* Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(2): 312-319.
- [24] 刘宁, 黄雯, 姜立萍, 等. 老年维持性血液透析患者内皮细胞损伤和外源性凝血机制的变化[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(3): 380-382.

(收稿日期:2010-09-02;修回日期:2010-09-29)