

[文章编号] 1000-4718(2005)12-2479-02

· 短篇论著 ·

急性呼吸窘迫综合征患者血浆 TNF- α 、IL-6、IL-10 和 IL-13 水平变化*

张青, 李琦, 毛宝龄, 钱桂生, 徐剑铖, 陈正堂
(第三军医大学新桥医院呼吸病研究所, 重庆 400037)

[摘要] 目的:通过检测分析急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和全身炎症反应综合征(SIRS)病人血浆促炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和抗炎细胞因子白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素13(IL-13)水平的变化,探讨这些细胞因子在ARDS炎症发展机制中的作用。方法:选择临床诊断ARDS病例22例和SIRS8例,以及正常对照10例,收集血样品,采用酶联免疫法(ELISA)检测TNF- α 、IL-6和IL-10、IL-13蛋白含量。结果:ARDS病人血浆TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-13含量分别为(629.30 \pm 187.00)ng/L、(261.10 \pm 71.30)ng/L、(458.10 \pm 111.93)ng/L、(5.21 \pm 2.02)ng/L,SIRS病人则分别为(206.10 \pm 85.90)ng/L、(141.40 \pm 41.50)ng/L、(259.60 \pm 54.34)ng/L、(1.69 \pm 0.39)ng/L,两者血浆细胞因子水平比较有显著差异($P < 0.01$);但SIRS和ARDS病人的细胞因子水平均显著高于正常对照组($P < 0.01$)。结论:TNF α 、IL-6是SIRS和ARDS演变中的重要促炎细胞因子,抗炎细胞因子IL-10和IL-13的过度释放在促进炎症反应失控和ARDS发展中发挥一定作用。

[关键词] 肿瘤坏死因子;白细胞介素6;白细胞介素10;白细胞介素13;脓毒症综合征;呼吸窘迫综合征

[KEY WORDS] Tumor necrosis factor; Interleukin-6; Interleukin-10; Interleukin-13; Sepsis syndrome; Respiratory distress syndrome

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是由各种严重损伤引起全身炎症反应状态的一种临床过程,是机体对多种细胞因子和炎症介质的反应。目前对急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)与SIRS的关系已取得共识:认为ARDS以及多器官功能障碍综合征(multiple organs dysfunctions syndrome, MODS)是起源于持续、“脱缰”(unbridled)的全身炎症反应(过度的全身炎症反应或失控的全身炎症反应);过度全身炎症反应在肺部首先表现为急性肺损伤(acute lung injury, ALI),其严重阶段即ARDS,当过度炎症反应导致2个或2个以上器官功能障碍时则表现为MODS。SIRS是ALI、ARDS和MODS共同的发病基础^[1]。

SIRS以过度炎症反应、高动力循环状态、持续高代谢状态为特征。过度炎症反应主要指体内有多种炎性介质的过度释放,并引起局部和全身炎症反应。ARDS则是在多种原发病和诱因作用下发生的急性呼吸衰竭,以非心源性肺水肿和顽固性低氧血症为特征;是SIRS在肺部的表现。

我们选择收集临床诊断SIRS和ARDS病例血样品,检测促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素6(IL-6)和抗炎细胞因子白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素13(IL-13)的蛋白含量;从细胞因子水平分析探讨这些炎症因子在ARDS发生、发展病理生理机制中的作用。

材料和 方法

1 实验材料

1.1 标本来源 我院重症监护病例中选择30例,其中

ARDS 22例,SIRS 8例;另取10例健康献血者血样品作为正常对照。诊断标准:①SIRS:1991年美国胸科医师学会和危重病医学会(ACCP/SCCM)提出的SIRS临床诊断标准;②ARDS:1988年全国ARDS诊断修订标准。具体病例资料见表1。

表1 ARDS和SIRS临床病例资料

Tab 1 Clinical data of patients with ARDS and SIRS

	SIRS (n=8)	ARDS (n=22)
AGE(average)	47	43
SEX:male/female	4/4	17/5
DIAGNOSIS:		
Trauma, fracture	5	11
Acute pancreatitis	2	9
Other*	1	1
PaO ₂ (kPa)	8.76 \pm 0.55	6.85 \pm 0.69

* Other: after limb-cut operation of left-leg in SIRS group; post-operation of bile duct in ARDS group.

1.2 主要试剂及设备 ① human TNF α ELISA Kit、human IL-6 ELISA Kit、human IL-10 ELISA Kit 和 human IL-13 ELISA Kit 均为 DIACLONE(法国)产品;② 低温离心机:Labofuge400R,德国 Heraeus 公司;③ 酶标检测仪:Kinetic Microplate Reader Vmax,美国 GeneCore 公司。

2 实验方法

2.1 血标本处理 取2mL动脉血,离心:4 $^{\circ}$ C,3000 r/min,

[收稿日期]2004-03-26 [修回日期]2004-06-07

* [基金项目] 国家自然科学基金重点资助项目(No.39730210)

Tel: 023-68755639

10 min;取上清置-70℃冻存备检。

2.2 检测方法-酶联免疫法(ELISA法) 操作流程依照试剂盒说明书。终止反应后,将酶标板放入酶标仪槽内,选择450 nm 波长进行检测,确定标准品和空白对照区域,由酶标检测仪自动检测计算并绘制标准曲线,打印检测结果。

3 统计学处理

将所有检测样本(测定值为光密度)换算成浓度单位,实验数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经 SPSS 8.0 for Windows

统计软件处理,组间均数比较用t检验。

结 果

按 SIRS 和 ARDS 分组统计, SIRS 和 ARDS 患者血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 含量均显著高于正常对照组($P < 0.01$);而 ARDS 患者上述细胞因子水平又比 SIRS 患者显著增高($P < 0.01$)。各组炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 血中平均含量见表 2。

表 2 SIRS 和 ARDS 病人血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 平均水平

Tab 2 Plasma levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-10 in cases of ARDS and SIRS (ng/L)

Cases group	TNF- α	IL-6	IL-10	IL-13
Control (n = 10)	10.04 ± 2.70	7.64 ± 2.69	135.40 ± 15.39	0.33 ± 0.10
SIRS (n = 8)	206.10 ± 85.90*	141.40 ± 41.50*	259.60 ± 54.34*	1.69 ± 0.39*
ARDS (n = 22)	629.30 ± 187.00* [△]	261.10 ± 71.30* [△]	458.10 ± 111.90* [△]	5.21 ± 2.02* [△]

* $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.01$ vs SIRS group.

讨 论

在 SIRS 炎症反应中,促炎症细胞因子 TNF α 、IL-1 β 和白细胞介素 6(IL-6)是最主要的促炎介质^[2]。IL-10 是一个以免疫抑制为主的多向免疫调节剂,可抑制内毒素脂多糖(LPS)诱导的嗜酸细胞活化及细胞因子分泌,以及通过抑制 TNF α 合成来减轻 LPS 的毒性作用。IL-13 主要由单核细胞和淋巴细胞分泌,IL-13 可下调单核巨噬细胞产生细胞因子如 TNF α 、IL-1 β 和 IL-6 等。

多项临床研究认为,血浆 TNF α ^[3]或 IL-6 水平^[4],以及 TNF α 与 IL-10 的比值^[5]或 IL-6 与 IL-10 的比值^[6]可反映炎症反应的程度和走向。

本研究所选择的临床病例, SIRS 和 ARDS 在年龄和性别上比例相近,原发疾病均是创伤、骨折、急性胰腺炎和手术后。动脉血氧分压是 SIRS 与 ARDS 现有指标中最重要的差别,ARDS 病例选取血样时的动脉氧分压均低于 8 kPa。

采用 ELISA 法检测结果发现, SIRS 病人血浆中的促炎症细胞因子 TNF α 、IL-6 和抗炎细胞因子 IL-10、IL-13 水平显著高于健康成人($P < 0.01$),而 ARDS 患者血浆中上述细胞因子又比 SIRS 病例明显增高($P < 0.01$)。这些检测结果提示:促炎症细胞因子 TNF α 和 IL-6 在炎症放大、SIRS 走向 MODS 和急性肺损伤发展成 ARDS 中具有重要的作用;而抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-13 在 ARDS 患者中的显著增高可能一方面反映了炎症反应的程度,需要更多的抗炎细胞因子来反向调节促炎细胞因子或平衡促炎细胞因子;另一方面抗炎细胞因子的过度释放在促进炎症反应向失控方向发展亦起一定作用。

由正常状态到 SIRS,促炎症细胞因子大量合成和释放,继续发展到多器官功能障碍(MOD),临床可出现 ARDS。炎症细胞因子已经历或仍处于“瀑布样”释放阶段,其水平进一步增高。本研究表明,在器官损害期,促炎症细胞因子显著增高,导致组织损伤和器官功能障碍,出现 ARDS,甚至 MODS;而单纯 SIRS 发生时,尽管促炎症细胞因子也比正常状态有明显增高,但与多器官功能障碍时期相比还处于低水平(有统计学显著差异)。显然,在 SIRS 进一步发展失控前如果能够控制促炎症细胞因子“瀑布样”释放,将有可能阻止 SIRS

失控和出现 MOD。

目前针对前炎症介质治疗的实验研究尽管非常满意,但临床治疗收效甚微。一方面可能人类疾病的病理生理变化非常复杂,仅仅阻断一、两个炎症细胞因子并不能对形成网络的细胞因子产生决定性影响;另一方面, SIRS 发展的病理生理机制还不完全清楚,炎症反应的失控仅是从理论角度提出,实际上很难判断,在什么时间进行干预还不清楚,限制了干预效果。因此,弄清 SIRS 发生和发展的病理生理机制是进行有效干预的前提。

在临床上,我们建议对诊断 SIRS 的患者,应加强监护,及时改变治疗策略,有可能减少 SIRS 失控导致 ARDS 或 MODS 的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 李琦,钱桂生,张青,等. 全身炎症反应综合征-肺损伤大鼠肺组织 IL-10 mRNA 表达及 AP-1 活性变化的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(8): 918-922.
- [2] Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome[J]. Br J Surg, 1997, 84(7): 920-935.
- [3] Bauer TT, Monton C, Torres A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls [J]. Thorax, 2000, 55(1): 46-52.
- [4] Gregoric PD, Bajec DD, Sijacki AD, et al. Relation between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma[J]. Srp Arh Celok Lek, 2003, 131(3-4): 118-121.
- [5] Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome[J]. Thorax, 1997, 52(5): 442-446.
- [6] Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Crit Care Med, 1999, 27(7): 1262-1264.