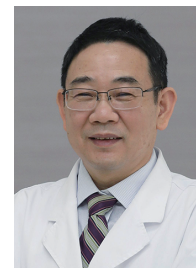


· 专家论坛 ·

本文亮点:

- (1) 将持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)概念引入重症烧伤治疗。
- (2) 提出长时间、大面积的深度创面暴露是导致大面积烧伤患者发生 PICS 的重要原因, 强调创面处理作为病因治疗在重症烧伤救治中的重要性。



重视严重烧伤后期并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征

李孝建 汤文彬

暨南大学附属广州红十字会医院烧伤整形科, 广州 510220

通信作者: 李孝建, Email: lixj64@163.com

【摘要】 随着严重烧伤后脏器并发症的研究不断深入及器官功能监护和支持技术的不断提高, 严重烧伤患者在早期和中后期避免了因休克、感染等导致的死亡, 进入烧伤后期。其中部分患者因为烧伤创面未能及时和有效愈合, 大面积烧伤创面长时间暴露以及感染等, 处于发热、消瘦和创面迁延不愈等慢性危重症状态并伴有免疫功能下降、贫血、低蛋白血症等, 表现为持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS), 导致住院时间延长、远期病死率升高。该文结合笔者团队烧伤救治的临床实践, 对严重烧伤患者后期并发 PICS 的主要原因及 PICS 的临床特征、防治方法进行简要阐述, 期望引起同行对严重烧伤后期 PICS 的重视。

【关键词】 烧伤; 创面修复; 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征

基金项目: 广州市科技计划项目(202102010058); 广州市医学重点学科; 广州市卫生健康科技项目一般引导项目(20221A010016); 广州市科学技术局 2022 年基础研究计划项目-市校联合资助项目(202201020003)

Pay attention to persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in the late stage of severe burns

Li Xiaojian, Tang Wenbin

Department of Burns and Plastic Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou 510220, China
Corresponding author: Li Xiaojian, Email: lixj64@163.com

【Abstract】 With the deepening of researches on organ complications after severe burns and the continuous improvement of monitoring and support technology for organ function, severe burn patients have avoided death in the early and middle to late stages due to shock, infection, etc., and entered the late stage of burns. Due to the failure of timely and effective burn wound healing and long-term exposure and infection of extensive burn wounds, some of these patients were in chronic and critical conditions such as fever, emaciation, and delayed wound healing that are accompanied by decreased immune function, anemia, and hypoproteinemia, etc. It manifested as persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome (PICS), leading to prolonged hospitalization and increased long-term mortality. Based on clinical practice of the author's team in burn treatment, this paper briefly expounds the main causes, clinical characteristics, and prevention methods of PICS in the late stage of severe burns of patients, hoping to attract the attention of peers to PICS in the late stage of severe burns.

【Key words】 Burns; Wound repair; Persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome

Fund program: Guangzhou Science and Technology Plan Project (202102010058); Guangzhou Medical Key Discipline; General Guidance Project of Guangzhou Health Science and Technology Projects (20221A010016); The 2022 Basic Research Plan of Guangzhou Science and

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230131-00030

本文引用格式: 李孝建, 汤文彬. 重视严重烧伤后期并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(5): 407-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230131-00030.

Li XJ, Tang WB. Pay attention to persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome in the late stage of severe burns[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(5): 407-410. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230131-00030.



Technology Office (202201020003)

严重烧伤后的脏器并发症,如肺水肿、ARDS、MODS、急性肾损伤等作为严重烧伤患者的主要死亡原因^[1],一直受到广泛关注。特别是随着重症医学的发展,器官功能监护和支持设备的改进、技术的提高,早期烧伤专科治疗的积极开展等,严重烧伤患者脏器并发症的发病率明显降低。部分出现器官功能不全的患者经过器官功能支持和替代,在烧伤早期和中后期等死亡高峰期^[2]避免了死亡。但在临床实践中观察到,这些患者中,也有一部分因为烧伤创面未能得到及时和有效的修复,大面积烧伤创面长时间暴露以及感染等,处于发热、消瘦和创面迁延不愈等慢性危重症状态,并伴有免疫功能下降、贫血、低蛋白血症等^[3],表现为持续的炎症反应、免疫抑制、高分解代谢、反复院内感染、营养状态极差和持续多器官损害等,即持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome, PICS),导致患者住院时间延长,远期病死率增高^[4]。本文结合笔者团队的临床实践,浅谈对严重烧伤患者后期并发 PICS 的理解和认识,期望对同行们有所启发。

1 PICS 的提出

许多危重病患者,尤其是严重烧创伤患者,在疾病早期,脏器功能遭受严重打击后存活下来,28 d 病死率明显下降。但因为原发疾病如感染、肿瘤或严重烧创伤创面等未得到根本治疗,其中 5%~10% 的患者发展为慢性危重症状态,年病死率超过 50%^[5]。2012 年, Gentile 等^[6]根据这些慢性危重症状态的临床特征,提出了 PICS 的概念,用来描述在严重创伤或脓毒症后,以住 ICU 时间长、持续炎症反应、免疫抑制、蛋白质高分解代谢为特点的一组临床综合征。慢性危重症状态的患者往往长时间滞留 ICU,消耗大量医疗资源,如果引发 PICS 的病因不能消除,患者会因反复感染和慢性器官功能衰竭而死亡。在综合性 ICU 内, PICS 的高危人群主要是合并全身感染或严重创伤后的老年患者;但在烧伤 ICU,特别是在烧伤早期并发器官功能不全经器官支持或替代治疗后器官功能恢复的病例,往往因为烧伤创面未能得到及时处理和有效覆盖及发生感染,在烧伤后期出现发热、消瘦、免疫力低下、创面迁延不愈等临床现象,有些患者虽经历多次手术植皮,但皮片存活率低,创面难愈合并表现为 PICS

而反复进入或长期滞留 ICU。烧伤专科医师应认识并高度重视 PICS 的发生、发展规律,加强创面处理等专科治疗,预防 PICS 的发生。一旦发生 PICS,也要在充分认识 PICS 病理生理变化的基础上,采用个体化的创面修复方法尽快修复创面,消除病因,避免陷入恶性循环,导致患者死亡。

PICS 是从病理生理学角度描述慢性危重症患者的一些共性现象,对解释和指导临床实践有重要价值^[7-8],但 PICS 的概念与 SIRS、代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)等概念既有相似,也有差别,需要进一步明确^[9]。SIRS 和 CARS 是机体在脓毒症发病过程中同时存在的促炎和抗炎两股力量, PICS 则被认为是脓毒症暂时缓解后的一种延续状态。无论是 SIRS、CARS,还是 PICS,都是为了解释危重症患者病程中出现的临床现象,这些概念的更新是对危重症患者病理生理机制认识不断提高的体现。

2 PICS 的发生机制

PICS 的发生机制复杂,持续炎症反应与免疫应答、免疫抑制和代谢紊乱等各环节相互关联、相互影响,其发生亦与各种治疗措施的效果密切相关。在机体免疫功能正常的情况下,炎症反应的机制较明确;但在发生 PICS 时,免疫抑制和病原体持续存在,免疫反应和感染处于僵持状态,诱发低程度持续炎症。对于严重烧伤患者,只要创面存在,感染与损伤就难以避免。病原体相关分子模式或抗原的持续释放,以及组织器官损伤释放的大量内容物,如损伤相关分子模式等,通过模式识别受体途径诱导持续低程度炎症反应,同时启动负性免疫调节,诱导免疫抑制^[10]。此外, PICS 发生时,大量髓系来源抑制细胞被释放,介导免疫抑制和持续炎症反应,炎症因子的释放和应激相关激素诱发高分解代谢,高分解代谢和能量消耗加重免疫抑制,导致免疫功能低下和感染难以控制,诱导持续炎症反应;而持续炎症反应又会导致免疫功能下降、反复感染及高分解代谢,使机体陷入恶性循环,最终影响 PICS 的结局。这也决定了机体并发 PICS 后需多学科、多环节的综合治疗,特别是治疗引发 PICS 的基础疾病。对于严重烧伤患者来说,并发 PICS 的主要病因还是长时间的大面积创面暴露和感染,因此,加强烧伤创面处理和及时修复创面等专科治疗,是防治严重烧伤后并发 PICS 的主要方法。

3 PICS 的诊断标准与临床特征

由于 PICS 的临床表现与 SIRS、CARS, 甚至 MODS 等相似, 概念也相互重叠, 难以制订针对 PICS 的特异性诊断标准。目前较为公认的 PICS 诊断标准如下: (1) 住 ICU 时间 ≥ 14 d; (2) 持续性 C 反应蛋白 $> 500 \mu\text{g/L}$, 视黄醇结合蛋白 $< 10 \text{ mg/L}$; (3) 外周血总淋巴细胞计数 $< 0.8 \times 10^9/\text{L}$; (4) 血清白蛋白 $< 30 \text{ g/L}$, 肌酐/身高指数 $< 80\%$, 住院期间体重下降 $> 10\%$ 或体重指数 $< 18 \text{ kg/m}^2$ [11]。这些诊断指标在临床上容易获得, 虽然不能完全反映 PICS 的特征, 但在临床实践中, 特别是针对病因明确的烧创伤患者, 采取有效的 PICS 专科治疗是有指导意义的。通常情况下, 大面积烧伤患者有着较为明确的病程, 经积极有效的治疗后, 烧伤创面逐渐缩小, 机体分解代谢降低, 免疫功能逐步恢复, 机体进入良性循环, 最终创面愈合。创面处理不当且并发了 PICS 的患者, 便进入了持续低度炎症、免疫抑制和蛋白分解代谢增强的循环中, 最终创面难以愈合, 病情无法逆转。只有充分认识到专科治疗与 PICS 发生的关系, 才能积极采取措施早期干预、处理原发病等, 防止这种恶性循环的出现。对严重烧伤后期并发 PICS 的患者, 要特别强调烧伤专科的创面治疗, 尽快、有效修复创面, 从而阻断恶性循环。

4 严重烧伤后的 PICS

严重烧伤是涉及循环、免疫、代谢、凝血等多器官和系统的严重创伤 [12-13]。烧伤后患者会经历休克期、感染期、创面修复期和康复期, 机体在各个时期经历不同原因导致的应激状态, 各期有着不同的病理生理学特征及治疗策略 [14]。大面积深度烧伤创面修复时间长、病程长, 如果创面暴露面积过大、时间过长, 机体就长时间处在应激和高分解代谢状态, 免疫机能受抑制, 即所谓的 PICS 状态, 表现为长时间的持续或间断发热、炎症指标高、应激性高血糖、各器官功能不全、免疫功能下降和负氮平衡等。目前尚无针对严重烧伤患者并发 PICS 诊疗的专家共识或指南, 但其临床表现与重症医学领域描述的 PICS 基本一致, 烧伤患者发生 PICS 的原因相对比较明确, 多为长时间存在大面积烧伤创面暴露。大面积创面暴露、体液的丢失本身就会引发全身炎症反应和机体的一系列应激表现, 加上创面感染、治疗过程中各种侵入性操作、各种导管相关性感染、肠道菌群移位、呼吸道和泌尿道感染等高危

因素的持续存在, 就可导致 PICS 的发生。

笔者团队回顾性分析了 2017 年 1 月—2021 年 12 月, 笔者单位烧伤 ICU 内住院时间 > 14 d, 烧伤面积 $\geq 30\%$ TBSA 的 220 例成年大面积烧伤患者的病历资料。根据 PICS 发生情况, 将患者分为 PICS 组 (84 例) 和非 PICS 组 (136 例), 收集 2 组患者一般情况、专科情况以及预后相关临床资料, 并对 2 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的指标行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 患者 PICS 发病率为 38.18% 且发生 PICS 的患者烧伤总面积、III 度烧伤面积更大。进一步分析显示, 伤后 30 d 深度创面暴露面积是烧伤后继发 PICS 的独立危险因素, 也就是说, 伤后 30 d 深度创面暴露面积越大, 发生 PICS 的概率就越高。虽然 2 组患者病死率没有明显差别, 但并发 PICS 的患者修复创面需要的手术次数更多、住院时间更长, 治疗费用也更高 [15]。根据笔者团队的临床经验, 发生 PICS 的患者除了烧伤总面积和深度烧伤面积大 ($> 50\%$ TBSA) 外, 休克后才收入笔者单位也是重要原因。这些患者中, 一部分是受伤地点离笔者单位较远, 长途转运或多方辗转后才到达笔者单位接受治疗, 休克期度过不平稳; 一部分是在外院治疗了一段时间, 创面处理不恰当, 出现了一系列并发症后转入笔者单位。另外, 第 1 次手术较迟进行或虽然早期行深度创面切削痂手术, 但术后创面未能得到及时、有效的修复; 或暂时覆盖的异体皮或异种皮溶解; 或进行了微粒皮或 Meek 微型皮片移植, 但皮片成活率低, 均能导致大面积创面暴露。大面积创面的暴露导致炎症因子的释放, 同时会增加感染、脓毒症的风险, 而发生脓毒症后的一系列病理生理改变会影响免疫、凝血、代谢及创面修复, 甚至导致浅度烧伤创面、供皮区创面也不能愈合, 患者进入反复炎症-免疫抑制-高分解代谢这样一个恶性循环。如果不及时有效修复创面, 打断这个恶性循环, 会使患者进入慢性消耗状态, 最终死亡。因此, 预防严重烧伤后 PICS 的关键是要早期手术清除坏死组织, 同时有效修复切削痂创面, 根据深度创面情况采用个体化的创面修复方案, 包括采用微粒皮移植、Meek 微型皮片移植、小皮片移植、网状皮移植等。在自体皮源奇缺时, 也可以用异体(种)皮暂时覆盖创面, 待自体皮源可用时, 再行自体皮移植。笔者单位自 2007 年开始, 对大面积深度烧伤患者实行统一管理 [16], 于伤后 5 d 内行第 1 次切削痂手术, 同一深度

烧伤面积区间的患者采用统一的手术方案,对深度创面面积 $\leq 50\%$ TBSA 的患者,分期行切削痂+自体网状皮移植;深度创面面积为 $51\% \sim 80\%$ TBSA 的患者,分期行切削痂+自体网状皮和/或小皮片和/或 Meek 微型皮片移植,或行切削痂+大张异体皮覆盖,去除异体皮后行自体网状皮和/或小皮片和/或 Meek 微型皮片移植;深度创面面积 $>80\%$ TBSA 的患者,分期行切削痂+大张异体皮覆盖,去除异体皮后行自体小皮片移植和/或自异体小皮片混合移植和/或 Meek 微型皮片移植。同时,深 II 度创面愈合后也可作为供皮区,头部、阴囊也可反复供皮,可结合控制手术出血等方法,分次分批手术覆盖创面。对于外院治疗一段时间后,因创面处理不及时或不恰当已经出现严重并发症的患者,也应该在行脏器功能支持或替代治疗的同时,积极进行手术处理创面,尽量减少创面暴露的时间和面积,可有效防止严重烧伤后 PICS。此外,对于部分在外院治疗 > 30 d 且并发 PICS 后转入笔者单位治疗的患者(一般情况和营养状况都比较差),采用活体的自异体小皮片混合移植修复暴露的创面,也有效逆转了 PICS 的进程,取得了良好的治疗效果^[17]。

5 小结

总之,随着重症医学的发展,器官功能监测和支持、替代技术的提高,严重烧伤早期因脏器严重并发症死亡的患者越来越少^[18]。但如果烧伤创面未能得到及时修复,长时间的大面积创面暴露和感染会导致患者在后期处于 PICS 状态,不仅增加了创面修复难度,还可能导致患者再次出现器官功能不全而死亡。因此,对于严重烧伤特别是大面积深度烧伤患者,除预防早期脏器并发症发生外,还要及时有效修复创面,避免出现 PICS,从而提高危重烧伤救治水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 罗高兴. 烧伤后脏器并发症的发生与防治[J]. 中华烧伤杂志, 2019,35(8):565-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.08.002.
- [2] 郇京宁,黄晓琴. 控制大面积烧伤患者过度液体复苏预防并发症[J]. 中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(1):13-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210813-00281.
- [3] 房贺,徐龙,朱峰. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征在危重烧伤中的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(7): 548-551. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015.
- [4] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation,

- immunosuppression, and catabolism syndrome[J]. Front Immunol,2018,9:1511. DOI:10.3389/fimmu.2018.01511.
- [5] Lamas D. Chronic critical illness[J]. N Engl J Med, 2014, 370(2):175-177. DOI:10.1056/NEJMms1310675.
- [6] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [7] Yang N, Li B, Ye B, et al. The long-term quality of life in patients with persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome after severe acute pancreatitis: a retrospective cohort study[J]. J Crit Care, 2017,42:101-106. DOI:10.1016/j.jcrrc.2017.07.013.
- [8] Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis[J]. Shock, 2018, 49(3): 249-258. DOI:10.1097/SHK.0000000000000981.
- [9] 刘军. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的共识与争议[J]. 中华医学杂志, 2019,99(13):961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.13.001.
- [10] Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery[J]. Surgery, 2018, 164(2):178-184. DOI:10.1016/j.surg.2018.04.011.
- [11] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome[J]. Crit Care Med, 2017, 45(2): 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- [12] 罗鹏,张博涵,孙佳辰,等. 严重烫伤大鼠早期胰腺外分泌功能变化的机制研究[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(5): 424-433. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230216-00051.
- [13] 陈诺,席毛毛,阮琼芳,等. 大面积烧伤患者发生早期心肌损伤的危险因素及早期心肌损伤对预后的影响[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(5): 417-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230308-00074.
- [14] Osborne T, Wall B, Edgar DW, et al. Current understanding of the chronic stress response to burn injury from human studies[J/OL]. Burns Trauma, 2023, 11: tkad007[2023-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926636/>. DOI: 10.1093/burnst/tkad007.
- [15] 汤文彬,陈宾,欧莎莉,等. 大面积烧伤患者继发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素分析[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(4): 350-355. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220214-00028.
- [16] 汤文彬,李孝建,邓忠远,等. 统一创面手术方案对大面积深度烧伤患者治疗结果的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2015,31(4): 254-258. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.04.004.
- [17] 李孝建,张志,霍丽贞,等. 自体与异体活体小皮片混合移植治疗大面积深度烧伤的临床研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版,2009,4(6):651-655. DOI:10.3969/j.issn.1673-9450.2009.06.005.
- [18] Song H, Yuan Z, Peng Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy for the treatment of severe burns: current status and challenges[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9: tkab017[2023-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34212063/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab017.

(收稿日期:2023-01-31)