

我国烧伤免疫的研究

彭代智

Researches in immunological responses after burn injury in China PENG Dai-zhi. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 For five decades it has been recognized that severe burn injury may precipitate in marked alterations in immune function, resulting in life-threatening systemic infections, sepsis, multiple organ failure, and even death. Extensive and deep burns exert widespread and profound impacts on various cells and molecules of the immune system. The general characteristics of abnormal immune responses following major burns are hyperinflammatory response and hypimmune response of innate and adaptive immunity. These are recognized as postburn immune dysfunction (PID). The stress reaction, massive necrotic tissue, shock, infection, malnutrition and various therapeutic procedures after burns alter the microenvironment of the immune cells and molecules in which they reside, and consequently result in the changes in immune cells and their secretions in quantity and/or activity, and also aberrant signal transduction in different immune cells. These events constitute the cellular and molecular bases in the pathogenesis of PID. The main clinical consequences of PID include tissue damages and increased susceptibility to opportunistic pathogens caused by refractory inflammation and suppressed adaptive immunity. In order to decrease the morbidity of these lethal complications, efforts to improve the immune dysfunction after burn injury have been made not only at the integral level of etiological factors, but also at the cellular and molecular levels of its mechanisms. In this review, all these above-mentioned aspects of PID are comprehensively discussed.

【Key words】 Burns; Immune function; Immunomodulation

【关键词】 烧伤; 免疫功能; 免疫调理

现代免疫学自 20 世纪 60 年代初兴起以来就渗透到烧伤医学中,并逐渐成为其重要内容。重庆、上海、北京的有关单位于 20 世纪 70 年代末开始了烧伤免疫的临床和实验研究^[1-4],且一直延续至今^[5-8]。下面笔者分别从烧伤后免疫功能的改变、病因学分析、发生机制与临床后果、防治措施等方面进行归纳总结,并展望烧伤免疫相关研究的发展前景。

基金项目:国家自然科学基金重大项目(39290700-01);国家自然科学基金面上项目(39500149);全军医学科学技术研究“九五”计划重点课题(961042);全军医学科学技术研究“十五”计划重点课题(01L065)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室



1 “烧伤后免疫功能紊乱”(postburn immune dysfunction, PID)观点的提出

烧伤后天然免疫应答的主要变化包括:中性粒细胞骨髓生成被激活并大量渗出到创面以及远位组织器官^[6],其吞噬、杀菌功能却受到抑制^[2-4];单核细胞和巨噬细胞产生大量肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等致炎细胞因子,而白细胞介素 10(IL-10)等抗炎细胞因子产生相对不足、抗原呈递功能持续低下^[5,9];伤后迅速产生的补体活化片段可加重炎症反应^[10];急性期反应显著延长,肝脏产生的急性期蛋白产物触珠蛋白和 α 1 酸性糖蛋白对多种免疫细胞的功能具有抑制作用^[11],它们与巨噬细胞产生的一氧化氮、前列腺素 E₂ 一起构成血清免疫抑制因子^[7,11]。可见,烧伤后天然免疫应答变化的表现特征为炎症反应过度,伴随吞噬细胞的吞噬和杀菌功能低下。

烧伤后适应性免疫应答的变化主要有:T 淋巴细胞的增殖能力和其分泌 IL-2 等免疫刺激性因子的功能长时间受抑制,而其分泌的 IL-10 等免疫抑制性因子相对增多,并伴随有 T 淋巴细胞总数以及 CD4/CD8 比值降低;B 淋巴细胞合成、分泌的多种免疫球蛋白有所减少^[1-3,12-15]。因此,烧伤后适应性免疫应答异常的主要表现是细胞介导免疫低下,伴随辅助性 T 淋巴细胞(Th)由 Th1 亚型向 Th2 亚型偏移。

国内外许多学者观察到,烧伤后多种免疫细胞的功能处于受抑制状态,并采用免疫抑制(immunosuppression)来描述烧伤后免疫功能的变化规律^[16]。我们通过对多种免疫细胞和免疫分子进行较为全面系统的研究和分析后认为,烧伤后免疫功能的变化十分复杂,有的表现为上调,有的则下调;有的呈双向改变,先扬后抑或先抑后扬;甚至同一细胞也可出现某一功能亢进、另一功能低下的现象。所以我们于 1994 年提出了 PID 的观点^[5],现已为大多数学者采用^[17]。

2 PID 的病因学分析

烧伤引起的疼痛、创面的坏死组织及随之发生

的休克、感染等均可刺激中枢神经系统,从而直接或间接调节机体的免疫应答^[3,12]。烧伤创面的变性、坏死组织是引发 PID 的主要原因。受损组织不仅可直接激活凝血、纤溶、激肽和补体系统,使之产生大量的炎性介质,还可释放具有促炎活性的细胞组成成分如血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),形成含有大量毒素和炎性介质的烧伤焦痂、痂下水肿液^[18-19]。烧伤患者常伴有休克和细胞供氧不全,而缺氧能显著促使巨噬细胞(M ϕ)产生炎性介质,持续抑制 T 淋巴细胞功能;全身性缺氧可导致快速的炎性反应。严重烧伤后存在着程度不同的创面感染和肠道细菌,进而导致内毒素血症和血清 TNF- α 、HMGB1 等多种促炎细胞因子水平显著升高^[5,19]。患者因高代谢而出现的营养素缺乏,治疗过程中发生的水、电解质、酸碱平衡紊乱,血液制品输入,多次麻醉手术以及局部和全身的抗微生物制剂使用等相关因素,均可对机体免疫功能产生不同影响。可见,严重烧伤后大量组织坏死、明显的应激、休克、感染和营养缺乏等反应,与后续的各种治疗因素一起改变了机体免疫细胞和免疫分子所处的微环境,进而造成 PID(图 1)。

应答。伤后炎性介质产生过多和抗炎介质相对不足,导致了炎性反应过度。而 M ϕ 跨膜信号系统在伤后早期处于持续活化状态, M ϕ 胞内信号途径明显被激活,均是 M ϕ 分泌过多炎性介质的分子基础^[9,20-21]。烧伤后, T 淋巴细胞所分泌的细胞因子从 Th1 型转向 Th2 型; T 淋巴细胞跨膜信号转导系统长时间处于受抑制状态; T 淋巴细胞胞内信号转导途径以持续受抑制为主,构成了 T 淋巴细胞增殖反应和分泌 Th1 型细胞因子受抑制、Th2 型细胞因子增多的分子基础^[14-15,22]。由于 M ϕ 在烧伤后活化及过度活化,不仅导致抗原呈递功能持续低下,而且可产生过量炎性细胞因子和免疫抑制因子,分别作用于中性粒细胞和淋巴细胞,引起炎性反应亢进和细胞免疫抑制^[5,7],可见 M ϕ 是 PID 的重要始动因素。

严重烧伤容易引起炎性反应过度,造成大量、广泛的中性粒细胞在组织器官中浸润,它们与炎性介质一起介导了组织器官损伤。严重烧伤后,吞噬细胞吞噬、杀菌功能低下,细胞介导免疫抑制,以及免疫球蛋白分泌合成减少,可以推迟机体对异基因皮肤移植的排斥反应,降低机体对病原体的易感性。伤后有大量创面存在,呼吸道、消化道上皮组织受

损,且机体容易出现内毒素血症以及条件致病菌所引起的创面、肺部和全身性感染;感染本身又可以加重机体的炎性反应和特异性免疫应答低下。由上可见,严重烧伤患者容易出现全身性炎性反应、组织器官功能损害及局部和全身性感染,异基因皮肤移植成活时间延长。

4 PID 的防治措施

PID 的防治措施包括针对发病原因的治疗措施、针对免疫功能指标的免疫调节药物使用以及针对免疫细胞信号转导异常的药物使用 3 个方面。已有大量临床和实验研究证明,及时的创面处理^[15],配合适当药物的液体复苏,针对病原体成分释放效应的合理抗生素治疗^[23-24],联合肠内生态免疫营养剂和肠外生长激素等药物的营养支持^[25],减轻过度应激反应的药物治疗^[8]等对因治疗措施,均具有减轻烧伤患者 PID 的

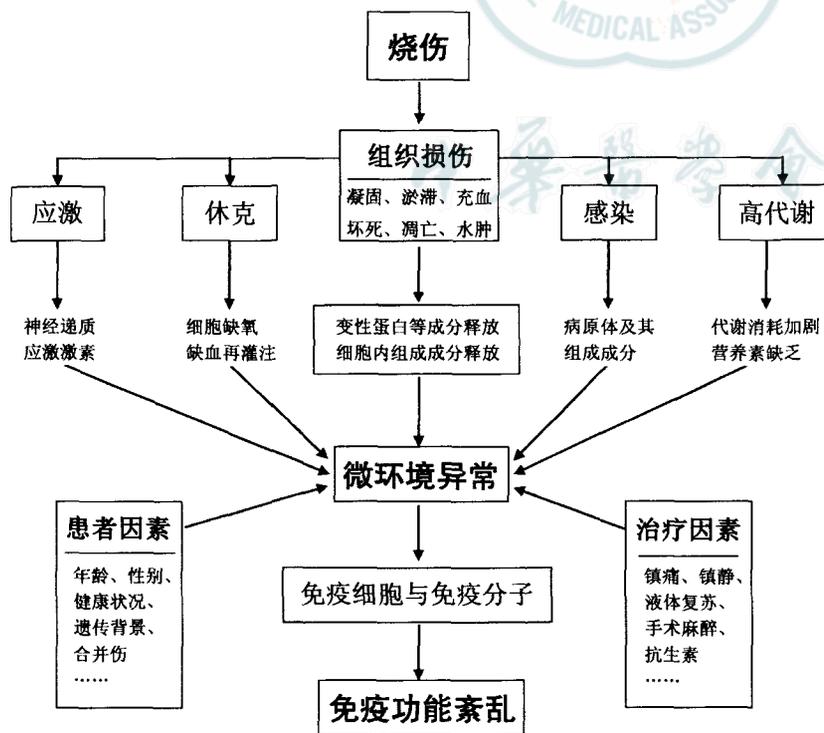


图 1 烧伤后免疫功能紊乱的发病因素

3 PID 的发生机制和临床后果

PID 主要表现为过度的炎性反应和低下的免疫

效果。金银花、虎杖、人参、胸腺素、布洛芬、西咪替丁、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等多种中西药免疫调理药物,已被证明在烧伤动物体内发挥了明显的改善 PID 的作用^[26];胸腺素、G-CSF 等药物的作用也在临床观察中得到验证。针对免疫细胞内信号转导的具体靶分子,研究 PID 的调理药物,是现阶段关注热点。初步结果表明,对核因子 κB 具有双向调节作用的三七总皂苷,有可能成为烧伤临床改善失控性炎性反应的药物;从蛋白激酶 C 激活剂和 Ca^{2+} 通道活化剂中,有可能筛选到改善烧伤后细胞免疫功能受抑的药物^[9,22]。

5 烧伤免疫研究的展望

目前烧伤免疫的临床和实验研究多停留在现象观察和基础应用阶段。即使有少量应用性研究,也因免疫功能观察疗效距临床实际疗效的判断太远而不易评价其整体效果。可见,烧伤免疫的研究已进入了一个非常关键的时期。由于现代免疫学的不断发展,除继续深入研究 PID 的发生机制、各种发病原因及其相应综合防治方案外,还必须充分利用分子免疫学、移植免疫、感染免疫等领域的新理论、新技术,研究和解决烧伤医学中的皮肤移植免疫耐受、脓毒症综合治疗等涉及免疫学的关键问题^[27]。这些都将是今后烧伤免疫研究的主攻方向,只有通过长期不懈努力才有可能取得突破性进展,为我国烧伤医学的发展作出新的贡献。

参考文献

- [1] 黄文华,胡祖祥,黄兴玉,等.烧伤后血清 Ig、淋转和 E-花结变化的动态观察.解放军医学杂志,1982,7(1):10-13.
- [2] 黄文华.烧伤后免疫功能的重建//史济湘.烧伤医学在中国.长沙:湖南科学技术出版社,1989:185-200.
- [3] 方培耀,史济湘.烧伤后免疫功能变化的研究//史济湘.烧伤医学在中国.长沙:湖南科学技术出版社,1989:171-185.
- [4] 董元林,盛志勇,张遵一.烧伤败血症患者中性粒细胞化学光改变//史济湘.烧伤医学在中国.长沙:湖南科学技术出版社,1989:201-208.
- [5] 彭代智,黄文华,黎黎,等.巨噬细胞在严重烧伤后免疫功能紊乱的作用.中华外科杂志,1994,32(5):310-313.
- [6] Peng D, Huang WH, Ai S, et al. Clinical significance of leukocyte infiltrative response in deep wound of patients with major burns. Burns, 2006, 32(8): 946-950.
- [7] Luo G, Peng D, Zheng J, et al. The role of NO in macrophage dysfunction at early stage after burn injury. Burns, 2005, 31(2): 138-144.
- [8] 王世筠,许伟石,曹启栋,等.抑制应激对严重烧伤大鼠炎症反应的影响.中华烧伤杂志, 2002, 18(5): 268-271.
- [9] Wang Y, Peng D, Huang WH, et al. Mechanism of altered TNF- α expression by macrophage and the modulatory effect of Panax notoginseng saponins in scald mice. Burns, 2006, 32(7): 846-852.
- [10] 胡远兵,彭代智,黄文华,等.严重烫伤后补体活化的动态变化及对巨噬细胞分泌功能的影响.中华烧伤杂志, 2000, 16(4): 231-233.
- [11] Huang WH, Hu ZX, Huang XY, et al. Abnormalities of serum proteins following thermal injury. Burns, 1989, 15(1): 11-14.
- [12] 彭代智,黄文华,黎黎,等.大鼠烧伤后血浆应激素和脾细胞免疫功能的动态观察.第三军医大学学报, 1990, 12(2): 100-103.
- [13] 彭代智,黄文华,黎黎,等.严重烫伤后胸腺细胞体外反应能力的动态变化.中华外科杂志, 1993, 31(8): 501-503.
- [14] 郑峻松,彭代智,吴军,等. 18% III度烫伤对小鼠脾脏 T 淋巴细胞肌醇脂质信号系统及其功能的影响.中国免疫学杂志, 2002, 18(12): 858-861.
- [15] 庞伟,帅秀蓉,郭振荣,等.休克期切痂对烫伤大鼠 Th1/Th2 型细胞因子的影响.中国危重病急救医学, 2003, 15(12): 735-738.
- [16] Munster AM. Immunologic response of trauma and burns. An overview. Am J Med, 1984, 30(3A): 142-145.
- [17] Daniel T, Alexander M, Hubbard WJ, et al. Nitric oxide contributes to the development of a post-injury Th2 T-cell phenotype and immune dysfunction. J Cell Physiol, 2006, 208(2): 418-427.
- [18] 熊业,陈宗荣,苟俊,等.烧伤及其焦痂脂类成分对肝线粒体膜脂肪酸含量的影响.第三军医大学学报, 1992, 14(4): 340-342.
- [19] 李志清,周一平,荣新洲,等.豚鼠烧伤后痂下水肿液和血浆中 TNF α 、IL-6 和 IL-8 的变化.中华烧伤杂志, 1999, 15(2): 158-159.
- [20] Peng D, Wang X, Luo G, et al. Signal transduction of macrophages(M ϕ) after burns. European J Hematology, 1996, 57(59 Suppl): 5.
- [21] 胡远兵,彭代智,黄文华,等. G 蛋白不同亚型在严重烫伤小鼠补体活化巨噬细胞分泌功能中的作用.中华烧伤杂志, 2005, 22(6): 410-413.
- [22] 郑峻松,彭代智,黄文华,等.细胞信号转导调控剂对严重烧伤后小鼠 T 淋巴细胞分泌功能的影响及机制.中华烧伤杂志, 2006, 22(6): 411-414.
- [23] 王占科,许霖水,汪仕良,等.极化液对严重烫伤伴多器官功能障碍综合征大鼠炎症细胞因子水平及预后的影响.中华烧伤杂志, 2005, 21(6): 422-425.
- [24] 彭代智, Guymon CH, McManus AT, 等. 环丙沙星对培养的铜绿假单胞菌释放 DNA 的影响.中华外科杂志, 2005, 43(3): 178-181.
- [25] 陆树良,金曙雯,张剑,等.烫伤后胃肠道营养支持中强化特殊营养素的实验研究.中华烧伤杂志, 2003, 19(4): 197-201.
- [26] 罗中华,黄文华,蔡绍丽,等.中草药对改善烫伤小鼠受损免疫功能的作用.中华整形烧伤外科杂志, 1993, 9(1): 56-58.
- [27] 李芳,彭代智,周新,等.神经氨酸酶预处理供体骨髓细胞延长大鼠异体移植成活时间的观察.中华烧伤杂志, 2006, 22(3): 187-191.

(收稿日期:2008-03-21)

(本文编辑:罗勤)