

anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323 (2): 630 - 635.

[8] Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett*, 2005, 579 (30): 6821 - 6826.

[9] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allerg Clin Immunol*, 2005, 115 (5): 911 - 919.

[10] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003, 52 (7): 1655 - 1663.

[11] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004, 43 (6): 1318 - 1323.

[12] Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis*, 2006, 188 (1): 184 - 189.

[13] Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109 (3): 243 - 256.

[14] Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309 (2): 286 - 290.

[15] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005, 174 (9): 5789 - 5795.

[16] Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334 (4): 1092 - 1101.

[17] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (2): 415 - 419.

[18] Dasu MR, LaGrone L, Mileski WJ. Alterations in resistin expression after thermal injury. *J Trauma*, 2004, 56 (1): 118 - 122.

[19] 黎鳌. 烧伤治疗学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 138.

[20] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307 (5708): 426 - 430.

[21] Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*, 2004, 113 (9): 1318 - 1327.

[22] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 (30): 10610 - 10615.

(收稿日期: 2007 - 01 - 25)
(本文编辑: 赵敏)

烧创伤后免疫功能障碍识别研究进展

于燕 杨红明 姚咏明

脓毒症是烧(创)伤后的严重并发症之一。欧洲一组临床流行病学资料显示, 2527 例全身炎症反应患者中, 脓毒症发生率为 26.0%, 病死率 16.0%。笔者曾回顾性分析了 1970—1999 年烧伤面积 > 30% TBSA 的 657 例患者, 并发脓毒症患者占 36.4%。脓毒症已成为影响烧(创)伤患者预后的重大难题。其发生的根本原因是烧(创)伤后机体处于炎症反应失控及免疫功能紊乱并存的状态^[1]。对烧(创)伤后免疫功能状态进行检测, 将有助于脓毒症的早期诊断。笔者现对烧(创)伤后免疫功能障碍识别的研究进展作一综述。

1 单核巨噬细胞系统

严重烧(创)伤打击后, 单核巨噬细胞系统发生

一系列应答反应, 并且影响其他免疫活性细胞的功能。既往研究烧伤后免疫功能障碍, 主要是观察伤后巨噬细胞吞噬功能的变化及探讨其机制。业已明确, 骨髓单核系干细胞首先发育分化成单核细胞, 在血液中停留 12 ~ 24 h 后, 进入组织器官或表皮层成为巨噬细胞。近年来, 对烧(创)伤后免疫功能障碍研究较多的是外周血 CD14⁺ 单核细胞人白细胞抗原 DR (human leucocyte antigen DR, HLA-DR) 分子表达的改变及其意义, 该指标稳定, 检测方便, 可较好地体现患者的免疫功能状况。

HLA 复合体编码的细胞膜糖蛋白, 按其结构和功能不同分为 HLA-I 类 (HLA-A、B、C) 和 HLA-II 类 (HLA-DR、DQ、DP) 2 种抗原。目前了解较多的是 HLA-DR, 它主要存在于 B 淋巴细胞、活化的 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 中。HLA-DR 是人类单核巨噬细胞表面表达最多的 II 类组织相容性抗原, 其中 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 的表达水平反映该细胞的抗原呈递能力。

基金项目: 首都医学发展科研基金联合攻关项目 (2002 - 1010); 国家重点基础研究发展规划 (2005CB522602)

作者单位: 100037 北京, 解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

Volk 等^[2]报道, CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR < 30% 且不易被免疫刺激治疗的患者生存率较低, 认为 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR < 30% 可作为筛选脓毒症免疫抑制的标准。笔者单位的初步研究结果显示, 重度烧伤患者血液中 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 表达水平显著低于轻、中度患者, 脓毒症和多器官功能障碍综合征的发生率则明显升高^[3]。LeTulzo 等^[4]也证实, 脓毒症时单核细胞 HLA-DR 表达在早期即降低, 并与损伤严重程度评分、院内感染和预后不良有关。

笔者新近用流式细胞仪进行荧光强度定量分析, 结果显示大面积烧伤并发脓毒症组伤后 HLA-DR 结合抗体量逐步下降, 而非脓毒症组伤后第 5 天后该指标持续升高, 第 3、7、14、21、28 天显著高于脓毒症组。进一步分析可见, 烧伤脓毒症死亡组患者单核细胞 HLA-DR 结合量伤后 3 d 即显著低于存活组, 且持续至第 21 天。这表明严重烧伤脓症患者存在持续性免疫功能低下, 单核细胞 HLA-DR 表达障碍与患者预后不良密切相关^[5]。

2 淋巴细胞

淋巴细胞是免疫反应建立过程中重要的功能细胞群。烧(创)伤后不仅单核巨噬细胞系统可出现复杂变化, 淋巴细胞也会产生一系列改变, 导致机体免疫功能障碍, 包括外周血及肠上皮淋巴细胞凋亡率增加、辅助性 T 淋巴细胞亚群(Th1-Th2)比值和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例的异常改变等。

2.1 淋巴细胞凋亡率

T、B 淋巴细胞在体内执行适应性免疫功能, 并参与机体抗原呈递过程。有资料提示, 肠缺血再灌注损伤可引起外周血淋巴细胞凋亡率增加^[6]。烧伤后全身淋巴细胞凋亡率升高, 免疫功能受到抑制^[7]。关于急性损伤应激诱导体内淋巴细胞凋亡的确切原因尚未完全明了, 有实验证实烧伤后内毒素移位是导致血液及肠系膜淋巴结凋亡的主要原因^[8]。Valenti 等^[9]观察到, 烧伤后机体产生大量一氧化氮, 可导致 T 淋巴细胞停滞在 G₁ 期, 进而引起其大量凋亡。最近的一项研究表明, 促凋亡基因 ICE 的高表达和凋亡抑制基因 bcl 的低表达, 可能是烧伤后小肠固有层和上皮内淋巴细胞凋亡率增加的重要原因^[10]。

2.2 Th1:Th2 比值

在感染所致全身炎症反应过程中, T 淋巴细胞扮演着重要角色。体内细胞因子主要由 Th1-Th2 产

生, 这两者同属于 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群。Th1 产生干扰素 γ 、白细胞介素 2 (IL-2), 主要介导细胞免疫反应, 促进吞噬细胞介导的抗感染机制; Th2 则产生 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13, 增强 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答效应, 参与调节体液免疫。全身炎症反应产生的大量细胞因子可能会影响 Th1:Th2 比值。据报道, 严重脓症患者以 Th2 介导的体液免疫反应占主导, 脓毒症可使 Th1-Th2 具有向 Th2 明显转化的倾向, 从而可能导致机体免疫功能障碍^[11]。由此可见, 使 Th1:Th2 比值重新达到平衡将为脓毒症的免疫调理开辟一条新途径。也有学者观察到, 创伤后月龄大的大鼠较月龄小的大鼠更易发生免疫功能障碍, 这一现象与 Th1:Th2 比例倒置有关, 而雌激素治疗可恢复 Th1:Th2 比值。据此提出年龄大的创伤患者可能需要特异性的治疗方案^[12]。

3 中性粒细胞 (PMN)

严重烧(创)伤后仅数小时, PMN 即可在局部聚集, 发挥吞噬异物、清除坏死组织、杀灭入侵微生物等功能^[1]。细菌和异物被 PMN 摄入的过程可分为调理和吞入 2 个阶段。首先是调理素(免疫球蛋白、补体 C3b 以及血浆纤维结合蛋白等)对异物的处理, 使异物更易被 PMN 吞入。被调理过的异物和 PMN 细胞膜上与调理素相对应的受体(如 IgG 的 Fc 受体、C3b 受体、纤维结合蛋白受体)相结合, 被吞入胞内。许多资料显示, 严重烧(创)伤后血清的调理活性明显降低, 同时表达上述受体的 PMN 明显减少, 从而直接影响 PMN 的免疫调理活性。因此, 测定烧(创)伤后表达调理素结合受体的 PMN 数量及 PMN 对吞入异物的杀灭能力, 将有助于判断机体的免疫功能状况。

4 DC

DC 是免疫系统的重要调节细胞, 可激活天然免疫系统, 启动更持久的适应性免疫, 诱导胸腺清除自身反应性 T 淋巴细胞, 分化调节性 T 淋巴细胞, 维持自身耐受^[13]。动物实验和临床观察都证实: 脓毒症时脾脏 DC 减少^[14]。因此推断 DC 与脓毒症的发生与发展有密切的联系, 深入研究 DC 的免疫学特点将有助于揭示脓毒症的病理生理过程。

5 其他

5.1 防御素

防御素是先天性免疫系统的重要组成部分, 通

过抑制细菌、真菌和病毒的活性而保护机体。它还对不成熟的 DC 及某些类型的 T、B 淋巴细胞和 PMN 具有化学趋化作用,并可作为佐剂加强适应性免疫。在正常皮肤内,防御素大多存在于表皮生发层,小部分存在于更表浅的皮肤表皮层。研究表明,烧伤后体内防御素的表达显著降低,烧伤皮肤由于表皮常被破坏,β 防御素 2(beta-defensins 2, BD2) 也会缺如。然而,残存的真皮以及皮下组织中的某些组织结构如毛囊、汗腺中存在 BD2,利用这些部位的 BD2 可上调抗菌效应,这为烧伤后皮肤免疫功能重建提供了新思路^[15]。

5.2 前列腺素

前列腺素被认为是重要的免疫抑制介质之一,它由花生四烯酸在环氧化酶 2(COX-2) 作用下产生。COX-2 可被诱导表达于多种免疫活性细胞,包括巨噬细胞、单核细胞、PMN 和内皮细胞等。前列腺素与烧伤后免疫功能障碍的内在联系为:(1)烧伤后体内前列腺素水平明显增加^[16]; (2)从烧伤动物体内提取的巨噬细胞产生前列腺素的能力大幅度增强^[17]; (3)COX 抑制剂可以从多个角度恢复烧伤患者的免疫功能,改善其预后^[18]。

综上所述,烧(创)伤后脓毒症的发生是一个复杂的病理生理过程,其病死率居高不下的原因之一可能与缺乏简便、有效的手段对机体免疫功能状况进行监测,继而难以进行有效免疫调理密切相关。尽管本文所述的某些指标目前尚处于实验研究阶段,但具有较好的应用前景。相信随着现代生物学技术的不断进步,机体免疫状态监测方法将更臻完善,从而可指导烧(创)伤后免疫功能的有效干预。

参考文献

[1] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践. 北京: 科学出版社, 2005:402-443.
 [2] Volk HD, Reinke P, Krausch D. Monocyte deactivation: rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. Intensive Care Med, 1996, 22(4):1-8.
 [3] 刘静杰, 胡森, 董宁, 等. 严重烧伤患者外周血单核细胞表面人白细胞 DR 抗原变化的初步研究. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1):23-25.

[4] LeTulzo Y, Pangault C, Amiot L, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(10):1144-1151.
 [5] 董宁, 姚咏明, 金伯泉, 等. CD14 基因多态性与严重烧伤患者预后及人白细胞抗原 DR 表达的相关性研究. 中华创伤杂志, 2006, 22(8):565-569.
 [6] 吕艺, 姜小国, 王海滨, 等. 卡巴胆碱对肠缺血-再灌注大鼠外周血白细胞凋亡及细胞因子表达的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(2):113-116.
 [7] Woodside KJ, Spies M, Wu XW. Decreased lymphocyte apoptosis by anti-tumor necrosis factor antibody in Peyer's patches after severe burn. Shock, 2003, 20(1):70-73.
 [8] Xia PY, Zheng J, Zhou H. Relationship between lymphocyte apoptosis and endotoxin translocation after thermal injury in rats. World J Gastroenterol, 2002, 8(3):546-550.
 [9] Valenti LM, Mathieu J, Chancerelle Y, et al. High levels of endogenous nitric oxide produced after burn injury in rats arrest activated T lymphocytes in the first G₁ phase of the cell cycle and then induce their apoptosis. Exp Cell Res, 2005, 306(1):150-167.
 [10] 张诚, 盛志勇, 吕艺, 等. 烫伤延迟复苏后小肠固有层和上皮内淋巴细胞凋亡率及凋亡相关基因表达的变化. 中国危重病急救医学, 2003, 15(5):284-287.
 [11] Iwasaka H, Noguchi T. Th1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Nippon Rinsho, 2004, 62(12):2237-2243.
 [12] Kovacs EJ, Duffer LA, Plackett TP. Immunosuppression after injury in aged mice is associated with a TH1-TH2 shift, which can be restored by estrogen treatment. Mech Ageing Dev, 2004, 125(2):121-123.
 [13] Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. Physiol Rev, 2002, 82(1):97-130.
 [14] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. J Immunol, 2002, 168(5):2493-2500.
 [15] Milner SM, Bhat S, Buja M, et al. Expression of human beta defensin 2 in thermal injury. Burns, 2004, 30(7):649-654.
 [16] Ozaki-Okayama Y, Matsumura K, Ibuki T, et al. Burn injury enhances brain prostaglandin E2 production through induction of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase in cerebral vascular endothelial cells in rats. Crit Care Med, 2004, 32(3):795-800.
 [17] Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Insights into the role of γδ T-lymphocytes in the immunopathogenic response to thermal injury. J Leukoc Biol, 2000, 67(5):644-650.
 [18] Dallal O, Ravindranath TM, Choudhry MA. T-cell proliferative responses following sepsis in neonatal. Biol Neonate, 2003, 83(3):201-207.

(收稿日期:2006-12-26)

(本文编辑:罗勤)

敬请赐稿

欢迎订阅