

# 对多器官功能障碍综合征肠源性机制的新认识

曹丽萍 邓诗琳

Progress in gut-derived mechanism of multiple organ dysfunction syndrome after burns and trauma CAO Li-ping, DENG Shi-lin. Tianjin Union Medicine Centre, Tianjin 300121, P. R. China

【Abstract】 Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is a serious complication with higher mortality in patients with burns and trauma. It is important to study the mechanism of MODS for prevention and control of it. Mesenteric lymph mechanism of MODS is a new viewpoint of gut-derived mechanism of MODS in recent years. In this review, we elucidate the mechanism of gut-derived origin of MODS and role of mesenteric lymph path in development of MODS after burns and trauma injury.

【Key words】 Burns; Multiple organ dysfunction syndrome; Mesenterium; Lymph; Trauma

【关键词】 烧伤; 多器官功能衰竭; 肠系膜; 淋巴; 创伤

纵观当前对创(烧)伤后多器官功能障碍综合征(MODS)肠源性发病机制的研究,其发生发展可分为3个环节:(1)严重创伤后肠道缺血再灌注损伤,致肠道屏障功能受损发生MODS。(2)损伤肠道产生的肠源性毒性因子、肠道内细菌和内毒素通过血液循环及肠道淋巴途径,引起全身炎症反应综合征。(3)失控性炎症反应导致不可逆器官功能障碍,此环节是MODS发病机制中的最终环节。第1环节对MODS而言客观存在,从遭受创伤之时MODS即处于待发状态,在一定意义上是不可预防因素。当MODS发展到最后环节时,机体各器官功能衰竭已达不可逆阶段,失去早期防治意义。第2环节是MODS的关键,机体各器官功能从可逆向不可逆发展。若处理得当能够逆转MODS,是防治的重要环节。由此可见,肠道作为中心器官在MODS的发生发展中起重要作用。

多年来对严重创伤后MODS发病机制的研究,一直围绕着“二次打击”和双相预激、肠源性感染及失控性炎症反应展开。肠源性感染的作用受到研究者的高度重视并达成普遍共识,形成了MODS的肠源性感染机制。事实上严重创伤后序贯发生的



MODS 相关病理生理变化非常

复杂,现有发病机制不能解释所有临床现象。“肠系膜淋巴”假说是近年来对MODS肠源性感染机制的新认识,它从另一个侧面阐述了MODS发生发展的可能性。

## 1 “肠系膜淋巴”假说的提出

一直以来,机体淋巴系统因被视作除血液循环系统以外组织液回流的辅助系统而不为临床所重视。在对休克发病机制的研究中,人们逐渐意识到淋巴系统在失血性休克中的重要作用,可能会成为探讨休克发病机制及防治措施的新策略之一<sup>[1]</sup>。低血容量性休克所致肠道缺血再灌注损伤,是MODS的重要激发因素。既然淋巴系统参与了休克的发病机制,很可能在MODS过程中也产生作用。

临床上观察到,严重创伤患者即使没有吸入性损伤或肺挫伤,急性肺损伤或肺功能不全并发症依然常见且往往第1个出现<sup>[2]</sup>。调查显示,1344例创伤后有可能发生MODS的患者中,出现1个以上器官功能障碍的患者1011例,其中94%有肺功能障碍;合并2个以上器官功能障碍患者中99%有肺功能障碍<sup>[3]</sup>。严重创伤后肠道缺血再灌注损伤与肺功能不全之间是否存在因果关系?体外及动物实验结果表明:肠道缺血再灌注损伤可以导致严重创伤后急性肺损伤或肺功能障碍,这一作用由肠系膜淋巴途径介导。结扎肠系膜淋巴管,对由肠道缺血再灌注损伤诱导的肺功能障碍有抑制作用<sup>[4]</sup>。在严重创伤后肠道缺血再灌注损伤中,肠系膜淋巴系统产生的淋巴液通过肺介导全身炎症反应综合征及MODS<sup>[5]</sup>。有报道,严重烧伤后大鼠产生的肠系膜淋巴液可以导致人脐静脉内皮细胞损伤并激活中性粒细胞,而不是以往认为的门静脉血途径<sup>[6]</sup>。这就是“肠系膜淋巴”假说,它揭示了肠道及肺在严重创伤后与MODS的内在联系。

## 2 肠系膜淋巴途径在MODS发生过程中的作用

严重创伤后肠道出现缺血再灌注损伤,使肠系

作者单位:300121 天津市人民医院烧伤科(曹丽萍);天津市第四医院烧伤科(邓诗琳)

膜淋巴液产生致病性,这种淋巴液通过淋巴系统转运到肺,导致肺中性粒细胞产生趋化作用并被激活,造成肺内皮细胞损伤或凋亡,进而发展为肺功能不全。受损肺组织产生大量炎性细胞因子,使其他组织器官出现失控性炎症反应并终至 MODS。肠系膜淋巴系统通过肠系膜淋巴管的运输及淋巴液的毒性作用,参与 MODS 的发病机制。

### 2.1 严重创伤后肠道的淋巴液具有致病性

肠系膜淋巴液中的毒性因子作为启动因子,激发了严重创伤或休克后全身炎症反应及组织损伤<sup>[7]</sup>。低血容量性休克大鼠复苏后,再用 20  $\mu\text{g}/\text{L}$  内毒素/脂多糖进行攻击建立“二次打击”模型。收集其肠系膜淋巴液与人肺内皮细胞共同孵育,结果肺内皮细胞胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 表达增强<sup>[8]</sup>。烧伤后大鼠肠系膜淋巴液能增加人脐静脉内皮细胞通透性,对该细胞具有杀伤作用,同时使大鼠及人中性粒细胞处于激活状态<sup>[6]</sup>。

### 2.2 肠系膜淋巴系统在 MODS 中的运输作用

损伤肠道局部产生的淋巴液,由肠系膜淋巴管经胸淋巴管转运到肺,导致肺功能障碍。牛春雨等<sup>[9]</sup>报道,结扎大鼠肠系膜淋巴管,对“二次打击”大鼠器官功能具有保护作用。Magnotti 等<sup>[10]</sup>对严重烧伤大鼠诱导肺损伤的观察结果,亦证明了“肠系膜淋巴”假说。提示伤前进行淋巴分流,尽管在严重烧伤后仍然产生具有致病性的肠系膜淋巴液,但由于运输通路已被阻断,远处器官功能受到保护。

## 3 致病性肠系膜淋巴液中的生物活性成分

肠道缺血再灌注损伤导致肠系膜淋巴液损害组织器官这一结论已被肯定,但对其中何种活性成分发生作用观点不一。

有学者认为,正常肠系膜淋巴液中脂蛋白具有抗炎作用,可以减少肺对内毒素的炎症反应;当去除正常肠系膜淋巴液中脂蛋白成分后,将产生与休克后的肠系膜淋巴液同样的致病效果,使肺内皮细胞中 ICAM-1 的表达增加<sup>[8]</sup>。提示严重创伤后肠系膜淋巴液的致病作用与保护因子——脂蛋白减少有关。有学者提取低血容量性休克所致肠道缺血再灌注损伤后的肠系膜淋巴液和脂肪,分别与人和动物的中性粒细胞共同培养,结果可以激活两者的中性粒细胞,表明致病因子可能存在于肠系膜淋巴液的脂肪中<sup>[11]</sup>。正常肠系膜淋巴液中的脂蛋白与损伤后肠系膜产生的淋巴液中的脂肪成分之间是否有关联,尚不清楚。

细菌、内毒素移位被认为是启动 MODS 的核心,它们在 MODS 肠系膜淋巴机制中的作用受到学者关注。肠道损伤后肠系膜淋巴液的毒性作用与细菌、内毒素移位有密切关系,肠道细菌及内毒素由肠系膜淋巴液转运至全身。结扎肠系膜淋巴管,能够阻断内毒素经肠系膜淋巴液流向全身进而对肺等器官产生保护作用<sup>[5]</sup>。也有报道称,MODS 的肠系膜淋巴机制与细菌和内毒素移位无关,但与某些细胞因子有关<sup>[12,13]</sup>。Lemaire 等<sup>[12]</sup>在 MODS 患者的胸导管淋巴液中亦未找到细菌和内毒素。

## 4 肠系膜淋巴途径研究展望

无论是“二次打击”还是“肠系膜淋巴”假说,在 MODS 发病机制中均表明:严重创伤后 MODS 的发生与肠道缺血再灌注损伤有密切关系,是引发 MODS 的“导火索”。从肠道损伤到全身失控性炎症反应发生前这段时间,是 MODS 发生发展的可逆阶段,是防治 MODS 的最佳时机,不容错过。近年来提出的“肠系膜淋巴”假说,解释了在肠源性机制中一些无法理解的临床现象,由此成为 MODS 肠源性机制新的研究热点。但目前关于 MODS 肠系膜淋巴机制的研究尚处于初始阶段,多以体外研究为主,动物实验较少,尚无临床报道,有待进一步深入。此外,肠系膜淋巴液中生物学效应的成分研究将有助于阐明 MODS 的肠系膜淋巴机制。

### 参考文献

- [1] 张静. 休克淋巴机制的研究进展. 创伤外科杂志, 2006, 8 (2): 97 - 100.
- [2] Turnage RH, Nwariaku F, Murphy J, et al. Mechanisms of pulmonary microvascular dysfunction during severe burn injury. *World J Surg*, 2002, 26 (7): 848 - 853.
- [3] Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, et al. The role of the lung in postinjury multiple organ failure. *Surgery*, 2005, 138 (4): 749 - 758.
- [4] Xu DZ, Lu Q, Adams CA, et al. Trauma-hemorrhagic shock-induced up-regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 760 - 765.
- [5] Cavriani G, Domingos HV, Soares AL, et al. Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Shock*, 2005, 23 (4): 330 - 336.
- [6] Deitch EA, Shi HP, Lu Q, et al. Mesenteric lymph from burned rats induces endothelial cell injury and activates neutrophils. *Crit Care Med*, 2004, 32 (2): 533 - 538.
- [7] Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury-and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci*, 2006, 11 (1): 520 - 528.
- [8] Cheng AM, Moore EE, Masuno T, et al. Normal mesenteric lymph

- blunts the pulmonary inflammatory response to endotoxin. *J Surg Res*, 2006, 136(2):166-171.
- [9] 牛春雨, 赵自刚, 张静, 等. 肠淋巴途径在二次打击致大鼠 MODS 的发病学作用. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(3): 559-564.
- [10] Magnotti LJ, Xu DZ, Lu Q, et al. Gut-derived mesenteric lymph: link between burn and lung injury. *Arch Surg*, 1999, 134(12): 1333-1340.
- [11] Sarin EL, Moore EE, Moore JB, et al. Systemic neutrophil priming by lipid mediators in post-shock mesenteric lymph exists across species. *J Trauma*, 2004, 57(5):950-954.
- [12] Lemaire LC, van Lanschoot JB, Stoutenbeek CP, et al. Thoracic duct in patients with multiple organ failure: no major route of bacterial translocation. *Ann Surg*, 1999, 229(1): 128-136.
- [13] Kentner R, Rollwagen FM, Prueckner S, et al. Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock*, 2002, 17(6):521-526.

(收稿日期:2007-02-23)

(本文编辑:王旭)

## · 病例报告 ·

## 烧伤合并严重喉损伤二例

牛希华 邱长虹 赵耀华 何建民

**例 1** 男, 37 岁。被 10 kV 高压电击致四肢、面颈部损伤, 在当地医院行左上肢截肢、气管切开术, 伤后 8 d 以“重度烧伤、食管气管瘘、头部外伤”转入我院。患者意识清楚, 体温 38.2 °C、脉搏 102 次/min、呼吸 24 次/min、血压 118/70 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。左上肢截肢残端附有坏死焦痂, 颈部甲状软骨、胸锁乳突肌部分外露, 进食时呛咳并自甲状软骨处外流。入院后行左上臂中上 1/3 截肢、颈部扩创探查术。术中见甲状软骨大部分坏死, 堵塞气管切开处时仍不能发音, 诊断为喉瘘。术后行纤维鼻咽喉镜检查见会厌至甲状软骨软组织缺如 4 cm × 2 cm, 双侧室带、声带缺失, 无声门裂, 甲状软骨前联合处骨质结构紊乱, 环状软骨骨折塌陷。喉瘘范围自会厌至甲状软骨。伤后 92 d 行喉瘘修补术, 术前置胃管, 给予肠道营养, 维持气管切开。术中为预防喉部狭窄, 将直径 1.2 cm、长 8 cm 硅胶管通过喉腔置入气管内, 褥式缝合固定; 设计 7.5 cm × 5.5 cm 的胸锁乳突肌肌蒂皮瓣修复缺损处。术后皮瓣成活好, 1 个月后拔除胃管, 患者进食正常, 解剖性通气尚好。

**例 2** 男, 43 岁。躯干、肢体被热水烫伤伴昏迷 19 h 入院。追问病史, 因交通事故躯体被卡在方向盘与座位之间 3 min, 水箱内热水溢出致烫伤, 送往当地医院途中昏迷。在当地医院曾出现呼吸、心跳停止, 经采取气管插管、心肺复苏等措施, 因反复抽搐转入我院。查体: 患者昏迷, 频繁抽搐(2~3 次/min); 烧伤总面积约 31%, 其中深 II 度 27% TBSA; 伴有缺氧性脑病, 颈部有捻发感。CT 提示: 右肺感染、颈部皮下气肿、双侧上颌窦及筛窦炎。入院后 4 h 行气管切开术, 见

环状软骨、甲状软骨粉碎性骨折, 清除骨折碎片后修补甲状软骨。在气管上部至喉部放置直径 1.2 cm、长 10 cm 硅胶管, 以支撑环状软骨缺失部分并预防狭窄, 逐层缝合封闭创面。术后 32 d, 患者颈前皮肤炎性浸润明显, 触之有波动感, 施行颈部脓肿切开引流及硅胶管取出术。伤后 63 d 拔除气管套管。对症处理缺氧性脑病, 伤后第 35 天患者停止抽搐。住院 90 d, 患者痊愈出院。

**讨论** 严重电击伤合并喉瘘较为少见, 多为直接接触电源所致。早期由于焦痂覆盖易误诊为食管气管瘘, 纤维鼻咽喉镜可以明确诊断。由于颈部解剖结构复杂, 早期坏死组织界限不清, 过分清创容易伤及重要组织。适当保守治疗有助于缩小创面, 择机选择合适组织瓣, 可有效提高创面修复的成功率。喉瘘或喉软骨缺损较大时可分离喉周围组织, 在气管内置硅胶管作支撑直接将瘘口拉拢作褥式缝合, 表面应用组织瓣覆盖。例 1 患者在伤后 92 d 选择胸锁乳突肌肌蒂皮瓣修复喉瘘, 术式简单、破坏性小, 为个体化治疗的较好术式之一。虽然因声带、室带缺失患者不能发音, 但经修复后可用咽音进行交流, 提高了患者生活质量。对于严重喉损伤患者, 借助营养泵进行肠内营养是支持疗法的有效手段。例 2 患者伤后出现昏迷继而呼吸、心跳停止, 缘于首诊医院缺乏临床经验, 未对喉损伤范围进行详细检查, 最终因通气功能障碍导致严重脑缺氧并持续抽搐。提示医护人员在遇到颈部电击伤或外伤患者时, 应详细进行物理检查并准确判断。熟练掌握急救技术, 是确保抢救成功的关键。

(收稿日期:2007-03-13)

(本文编辑:王旭)

作者单位:450004 郑州市第一人民医院烧伤科