

- [20] IIDA K, ITOH K, KUMAGAI Y, *et al.* Nrf2 is essential for the chemopreventive efficacy of oltipraz against urinary bladder carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18):6424.
- [21] OLALEKAN LAWAL A, LAWAL AF, OLOGUNDUDU A, *et al.* Antioxidant effects of heated garlic juice on cadmium-induced liver damage in rats as compared to ascorbic acid[J]. *J Toxicol Sci*, 2011, 36(5):549.
- [22] YANG Y, CAI X, YANG J, *et al.* Chemoprevention of dietary digitoflavone on colitis-associated colon tumorigenesis through inducing Nrf2 signaling pathway and inhibition of inflammation[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:48.
- [23] LIH CK, LIU KL, CHENG YP, *et al.* Sulforaphane and alpha-lipoic acid upregulate the expression of the pi class of glutathione S-transferase through c-jun and Nrf2 activation[J]. *J Nutr*, 2010, 140(5):885.
- [24] WONG CP, HSU A, BUCHANAN A, *et al.* Effects of sulforaphane and 3,3'-diindolylmethane on genome-wide promoter methylation in normal prostate epithelial cells and prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86787.
- [25] RYU MJ, KANG KA, PIAO MJ, *et al.* Effect of 7,8-dihydroxyflavone on the up-regulation of Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression in hamster lung fibroblasts[J]. *In Vitro Cell Biol Anim*, 2014, 50(6):549.
- [26] XIANG M, NAMANI A, WU S, *et al.* Nrf2: bane or blessing in cancer? [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(8):1251.
- [27] AKHDAR H, LOYER P, RAUCH C, *et al.* Involvement of Nrf2 activation in resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer HT-29 cells[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(12):2219.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2018)08-01151-03

· 综述 ·

急性脑血管病诱发多器官功能障碍综合征研究进展

许娟娟, 李云云, 屈洪党

[关键词] 脑血管病; 多器官功能障碍综合征; 综述

[中图分类号] R 743.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.046

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)主要指机体在疾病或遭受创伤 24 h 后序贯发生的 2 个或以上的器官功能不全的综合征。在临床工作中,多种疾病的恶化均有 MODS 的参与,不同疾病引起的 MODS 有不同的治疗侧重点,因此也成为医学界的研究热点^[1]。RAMTINFAR 等^[2]指出,多器官功能障碍是 ICU 病房病人死亡的首要原因,它可独立发生,不继发于任何感染或炎症,也可继发于某种疾病,其中重型颅脑损伤至关重要。目前关于 MODS 的发生机制,有多种学说被提出^[3],如失控的炎症反应学说、胃肠道学说、细菌毒素学说、缺血再灌注学说等。目前,在重症医学科相关研究^[4]倾向于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是 MODS 的发病基础,是炎症反应失衡的起始。SIRS 最初是由美国胸科医师提出,是因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应^[5-6]。它是机体修复、代偿而出现过度应激反应的一种病理过程。机体受到损伤时,引发炎症反应,同时机体产生的内源性炎性因子自我放大而形成“瀑布效应”,严重者可导致 MODS。

近年来,随着生活水平提高以及人口老龄化的到来,急

性脑血管病的发病率逐渐升高,其并发多器官功能障碍致病人死亡已成为神经科病人死亡的重要原因^[7]。急性脑血管病并发的 MODS 又称脑源性多器官功能障碍综合征(cerebrogenic multiple organ dysfunction syndrome, CMODS),发生机制目前尚无统一观点,有研究^[8-9]认为,CMODS 的发生主要是继发于急性脑血管病后应激反应导致的 SIRS。本文就急性脑血管病并发的 MODS 的各种可能机制及诊疗措施作一综述。

1 发病机制

1.1 各种细胞因子和炎性介质参与的失控的 SIRS SIRS 是在多种病理因素作用下,机体产生大量炎性物质和细胞因子,超过自身可调节能力而出现的内环境稳态的失衡,继而导致 MODS^[10]。临床病例研究^[11-15]表明,急性脑血管病继发 SIRS、MODS 后,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-1、C 反应蛋白(CRP)等炎症指标均升高,且 MODS 组上述指标数值大于 SIRS 组,大于单纯脑血管病组,具有统计学意义。动物实验研究^[16]也提示,急性脑血管病-下丘脑-延髓内脏带-迷走神经-肠道-迷走神经-延髓内脏带-SIRS-CMODS 的循环通路可能为急性脑血管病并发 MODS 的路径之一。在 SIRS 的形成中,最重要、最早发挥作用的炎性因子是 TNF- α ,也是炎症反应的始动因子,能够促进多种炎性细胞的过度产生,激发级联反应,从而形成失控的全身炎症反应,导致 MODS 的发生。TNF- α 对机体的损伤机制主要是激活细胞因子网络,导致过度炎症反应。动物实验研究^[17]还表明,磷酸化的 p38 丝裂原活化蛋白激酶可能通过

[收稿日期] 2016-12-01

[基金项目] 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byyex1645)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 许娟娟(1990-),女,硕士研究生。

[通信作者] 屈洪党,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: qhd820@souhu.com

增加 TNF- α 而降低内皮祖细胞的血清浓度而诱发 MODS 的产生。IL-6 主要由单核细胞和 T 细胞产生,诱导急性期反应蛋白的产生,能够使炎症反应和细胞毒作用进一步扩大,从而加重组织器官的损伤^[18]。IL-1 能产生与 TNF- α 相似生理作用并协同 TNF- α 参与炎症反应。吴俊等^[19]发现,通过动物实验,随着 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的参与,创伤后损害加重。机体在正常情况下,CRP 可处于低表达状态,应激时,如急性脑血管病其表达水平急剧增高,并与体内的受体结合,促进微血栓形成,导致组织损伤^[20]。

1.2 胃肠道学说 胃肠道稳态的破坏是全身炎症反应发生和发展的重要因素,其直接原因主要是脑血管病发生后,由于应激所致肠系膜缺血,肠屏障破坏和肠蠕动失调。DE JONG 等^[21]指出,当肠源性损害发生时,肠系膜淋巴液是免疫炎症因子到达血液循环的一条重要通路,尤其是对于肺部的血管损害是非常明显的。其次,胃肠道内的细菌也是脑血管病发生后,病人内源性感染的重要原因。肠道中的细菌和内毒素可经肠系膜丰富的血液循环系统进入肝脏等重要脏器,导致相应部位炎性损伤。

1.3 微循环缺血缺血再灌注损伤 促肾上腺皮质激素在机体处于应激状态时合成旺盛,间接致儿茶酚胺、肾上腺素、去甲肾上腺素等应激激素的升高,促使血液重新调整分配,维持生命中枢如心、肺、脑等血液灌注,此时,胃肠系统、肾脏等部位血管强烈收缩,加上应激时机体处于高代谢状态,导致机体相对缺氧。长时间这种病理状态下,应激反应逐渐减退,内脏血管重新开放,血流增多,进而造成内脏组织细胞的缺氧缺血再灌注损伤。此外,微循环障碍可引起内皮细胞损伤,通过一系列途径加重组织缺血缺氧,加重器官损伤^[22]。NONG 等^[23]通过大鼠实验研究发现,超氧化物歧化酶、一氧化氮和过氧亚硝酸盐也参与缺血再灌注损伤,主要介导的是肾损伤。

1.4 内皮细胞的损伤 内皮细胞作为血管内稳态的一个关键参与者,在血液和间质组织之间的界面处具有防御屏障的重要作用。机体处于正常状态时,内皮细胞具有以下功能:构成血液与组织间液的屏障,控制血管通透性、炎症反应、免疫应答和抗血栓形成^[24]。急性脑血管病发生后,由于应激反应,缺血、缺氧等病理刺激,血管内外环境的改变,内皮细胞出现功能紊乱,产生更多的内皮素。在体内,内皮素-1 是一种强烈的血管收缩剂,使重要器官缺血缺氧加重,炎症反应加剧,导致 MODS 的形成^[25]。另外,体内的炎性因子可损伤内皮细胞,使血管通透性增强,组织间隙液体增多,引起组织器官水肿或功能障碍。

1.5 基因多态性 在以往的临床工作中,我们可发现在排除年龄、基础疾病等其他条件后,发病时病情严重程度相同的两个脑血管病病人,给予类似的治疗后其临床预后截然不同,即我们通常所说的个体“异质性”。这种个体差异性很大一部分取决于遗传和基因表达的多态性,从而影响个体对疾病的耐受性、易感性及对相同药物治疗的敏感性。人类存在 Toll 样受体家族,从而将机体的炎症反应与基因多态性联系

起来。MODS 发生前,病人多半有脓毒症,研究^[26]提示,脓毒症病人的基因多态性包括固有免疫受体、细胞因子、细菌产物识别因子和凝血相关因子的多态性等,易感因子有 IL 家族、TNF 等。

1.6 不适当用药 颅内压增高是大部分脑血管疾病不可避免的结果,导致的脑疝也是重要的死亡原因,因此,脱水剂的应用是至关重要的。临床中,甘露醇脱水效果强,起效快,所以应用最多,但是大剂量甘露醇极易造成肾脏损害,甚至引起急性肾功能衰竭。而肾脏损伤过后,肾小球滤过率降低,体内的毒素排除障碍,也易导致多器官损伤。另外,脱水剂的不当使用,易导致水、电解质、酸碱平衡紊乱,加重组织损伤。

2 治疗原则

MODS 一旦发生,病情凶险,治疗效果不佳,预后较差。因此,及早地预测、早期干预对降低脑血管病并发的 MODS 病死率是至关重要的。有研究^[27]表明,大多数脑卒中病人并发的 MODS 主要在第一周且 34% 重症脑卒中病人在发病早期即可发生 MODS。临床中对于脑血管病并发的 MODS 的治疗主要是在积极治疗脑血管病的同时保护多脏器功能。其治疗原则主要有以下几个方面。

2.1 预防为主 中医提倡“治未病”^[28],即“未病先防”和“既病防变”,前者主要是在 MODS 发生之前,采取各种积极措施预防其发生,后者是在疾病发生以后,正确治疗,阻止疾病进展。早期主要是预防各种感染、纠正组织缺血缺氧,避免使用对肝肾等脏器功能影响较大的药物。

2.2 控制过度的炎症反应 目前大多数研究均指向 SIRS 是 MODS 的发病基础,而 TNF- α 则是炎症反应的起始因子^[29]。因此,从源头角度来说,阻止 MODS 的发生主要是控制失控的全身炎症反应,主要包括以下几个方面:原发疾病的治疗、各脏器功能的保护以及预防“二次打击”^[30]。所谓的“二次打击”即当机体遭遇急性脑血管病为一次打击,此期炎症反应较局限,若病情继续进展,出现感染、休克、出血等,机体免疫系统则处于活跃状态,产生多种炎性介质,此为“二次打击”。因此,积极治疗预防“二次打击”对阻止 SIRS 向 MODS 的发展具有重要意义,为临床已并发 MODS 的脑血管病病人的治疗提供重要依据^[31]。

2.3 保护内皮细胞功能,清除氧自由基 段绍斌等^[32]通过临床研究发现,发生 SIRS 和 MODS 时,血管内皮细胞受损,体现在黏附分子的表达能力增强、一氧化氮以及 ET-1 功能紊乱。急性脑血管病发生后,机体处于高水平的氧化应激状态,表现为一些与氧化应激相关的指标变化,如 GSH 合成减少,继而 GSH/GSSCG 降低。这种强烈的应激状态可激活补体,引起内皮细胞损伤。因此,清除氧自由基、改善内皮细胞功能成为临床急性脑血管病治疗中不可缺少的一部分。目前,一些新型自由基清除剂如依达拉奉、丁苯酞等药物也在临床中应用甚广。

2.4 基因治疗 基因治疗主要是通过修饰来调控目的基因

的表达,从而改变炎症发展的方向,但对于 MODS 相关的易感基因尚处于理论和实验研究阶段,期待为未来 MODS 的预防和治疗带来帮助。

综上所述,急性脑血管病并发 MODS 的发病机制尚未完全明确,其治疗也是各有所向,临床工作中要及早对脑血管病病人进行评估,重点治疗原发疾病,同时兼顾保护各脏器功能。

[参 考 文 献]

- [1] SHEPHERD JM, COLE E, BROHI K. Contemporary patterns of multiple organ dysfunction in trauma [J]. *Shock*, 2017, 47(4): 429.
- [2] RAMTINFAR S, CHABOK SY, CHARH AJ, *et al.* Early detection of nonneurologic organ failure in patients with severe traumatic brain injury: Multiple organ dysfunction score or sequential organ failure assessment [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(10): 575.
- [3] 王松. 急性脑血管病患者伴全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的临床研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2004, 12(2): 130.
- [4] 林久座, 缪克强, 张海霞, 等. 急性脑梗死早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平的变化及其意义 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(4): 415.
- [5] BONE RC, BALK RA, CERRA FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644.
- [6] 金惠铭, 王建枝. 病理生理学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 174.
- [7] 刘海波, 田晶, 赵节绪, 等. 急性脑血管病引发全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征之临床流行病学和相关实验研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(3): 294.
- [8] 张宏富. 急性脑血管意外并发多器官功能衰竭 32 例临床分析 [J]. *云南医药*, 2010, 31(2): 252.
- [9] 谈晨. 老年急性脑血管病并发多脏器功能衰竭 152 例分析 [J]. *现代预防医学*, 2011, 28(19): 1.
- [10] BONE RC. Immunologic dissonance; a continuing evolution in our understanding of the Systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(8): 680.
- [11] 田晶, 刘海波, 崔勇, 等. 急性脑血管病并全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征患者 TNF- α 及 IL-6 水平的变化 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(23): 10555.
- [12] 薛茜, 赵宝民, 邹玉安. C 反应蛋白水平在老年急性脑梗死患者并发全身炎症反应综合征中的作用 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(2B): 505.
- [13] 郭四平, 倪健强, 孙晓欣, 等. 急性脑梗死并发全身炎症反应综合征的危险因素分析及对患者预后的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(2): 168.
- [14] 李占茜. 脑血管病并发多器官功能障碍综合征机制的研究进展 [J]. *中国中医急症* 2014, 23(5): 897.
- [15] 许永志, 林月云, 陈彬. 严重创伤患者 SIRS 评分与葡萄糖、乳酸、CRP 水平的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(10): 1272.
- [16] 李占茜. 脑血管病并发多器官功能障碍综合征机制的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(5): 897.
- [17] 毛岸荣, 黄河, 丁科, 等. 肿瘤坏死因子- α 对多器官功能障碍综合征家猪内皮祖细胞调控机制的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 494.
- [18] KIKUCHI A. Modulation of Wnt signaling by Axin and Axil [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1999, 10(3/4): 255.
- [19] 吴俊, 梁维邦, 倪红斌, 等. 促红细胞生成素对大鼠急性脊髓损伤后核因子 κ B 及炎症因子表达的影响 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(4): 381.
- [20] EMSLEY HC, SMITH CJ, GEORGIU RF, *et al.* A randomized phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in a-cute stroke Patients [J]. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 2005, 76(10): 1366.
- [21] DE JONG PR, GONEZALEZ-NAVAJAS JM, JANSEN NJ, *et al.* The digestive tract as the origin of systemic inflammation [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 279.
- [22] 叶明炎, 李康增. 脑出血继发的研究新进展 [J]. *中国医学创新*, 2009, 6(33): 245.
- [23] NONG K, WANG W, NIU X, *et al.* Hepatoprotective effect of exosomes from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(12): 1548.
- [24] ROUMENINA LT, RAYES J, FRIMAT M, *et al.* Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators [J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 307.
- [25] 张立军, 韩玉环, 韩玉植. 早发型重度子痫前期合并器官功能障碍患者可溶性内皮抑素、内皮素-1 与凝血功能的变化及意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(6): 371.
- [26] 师灵灵, 韩艳秋, 任慧娟, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(8): 1914.
- [27] QIN W, ZHANG X, YANG S, *et al.* Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): 1371.
- [28] 李金梁, 田加坤, 姜兴权. MODS 中西医结合“治未病”综合方案干预及临床评价研究 [J]. *中国中医急症*, 2012, 21(10): 1556.
- [29] 吴粤, 伍联华, 陈秋琴. 急性脑出血合并全身炎症反应综合征患者血清 TNF- α 、IL-6 动态变化的临床意义 [J]. *实用预防医学*, 2010, 17(1): 111.
- [30] 李雨, 张旋. 全身炎症反应综合征治疗概况 [J]. *中国医学创新*, 2013, 10(24): 150.
- [31] FRISWELL AC. Surviving Sepsis Campaign previews updated guidelines for 2012 [J]. *Pulmonary Reviews*, 2012, 17(5): 1.
- [32] 段绍斌, 李学雄, 姚华, 等. 多器官功能障碍综合征时血管内皮细胞损伤的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(3): 271.

(本文编辑 姚仁斌)