

· 论 著 ·

甲泼尼龙对急性肺损伤后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的影响及临床意义

杨仁荣, 曹金林, 刘桂宝, 郑海燕, 陶进新, 史智杰, 施建国

[摘要] 目的 探讨甲泼尼龙对急性肺损伤后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的影响及临床意义。方法 对 2010 年 1 月 - 2012 年 11 月收治的伤后 2 h 内入院的急性肺损伤 25 例, 抽取伤后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h 血液, 对血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平进行检测, 16 例经早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙治疗[入院即开始予以静脉滴注甲泼尼龙 2 mg/(kg·d), 3 d 后再逐渐减量至伤后 7 d 停用, 激素组], 9 例未应用甲泼尼龙及其他激素类药物治疗(对照组), 检测比较各水平的变化。结果 IL-6、IL-8 在肺损伤后 48 h 达高峰, TNF- α 在肺损伤后 24 h 达高峰, 激素组上述各炎症指标在肺损伤 12 h 开始显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 急性肺损伤与血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 有关, 早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙有助于减少炎症递质释放, 改善因炎症性反应而引起的肺换气功能障碍, 防止肺进一步损伤, 有利于患者早日康复。

[关键词] 炎症因子; 糖皮质激素; 肺损伤; 急救

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.04.006

The clinical effect of methylprednisolone on serum IL-6, IL-8 and TNF- α after acute lung injury

YANG Ren-rong, CAO Jin-lin, LIU Gui-bao, ZHENG Hai-yan, TAO Jin-xin, SHI Zhi-jie, SHI Jian-guo. Department of Thoracic Surgery, 117 Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310004, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of methylprednisolone on serum IL-6, IL-8 and TNF- α after acute lung injury. **Methods** From January 2010 to November 2012, 25 patients were admitted to our hospital within 2 hours after acute lung injury, whose blood was extracted in 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h after trauma, serum IL-6, IL-8 and TNF- α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Early, low-dose and short-term therapy was applied with methylprednisolone in 16 cases (we began to infusion methylprednisolone of 2 mg/(kg·d) by intravenous after admission, 3 days later, the dose of methylprednisolone gradually reduced until 7 days, hormone group), and another nine cases, methylprednisolone and other hormonal drugs weren't applied (control group). The change of serum IL-6, IL-8 and TNF- α were compared. **Results** IL-6, IL-8 reached the peak at 48 hours after lung injury, but TNF- α reached a peak at 24 hours. The inflammatory cytokines in hormone group were extraordinary lower than control group after 12 h in lung injury ($P < 0.05$). **Conclusion** Acute lung injury has a relation with serum IL-6, IL-8 and TNF- α . Early, low-dose and short-term application of methylprednisolone will help to reduce the inflammatory mediators release, improve the lung ventilation dysfunction which caused by inflammatory reaction, prevent the further damage of lung, and conducive to patient recovery.

[Key words] inflammatory cytokines; methylprednisolone; lung injury; first aid

胸部外伤占全身性创伤约 10% ~ 15%, 以交通伤、高处坠落伤占多数, 而肺创伤是胸部外伤中最常见的损伤类型, 可进一步发展成急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 与 (或) 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1-2]。ALI 与 ARDS 的发病机制尚不十分清楚, 目前人们普遍认为与全身性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 有关, SIRS 的发生与机体内的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等细胞因子的产生密不可分^[3-4]。本研究通过检测 ALI 患者血清 IL-6、IL-8 和

TNF- α 水平的变化探讨甲泼尼龙在 ALI 中的治疗作用, 以期进一步推动对于 ALI 治疗的研究。

1 对象与方法

1.1 对象 2010 年 1 月 - 2012 年 11 月我科收治的伤后 2 h 内入院的 ALI 25 例。其中男 16 例, 女 9 例, 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 41.55 岁。16 例经早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙治疗 (激素组), 9 例未应用甲泼尼龙及其他激素类药物治疗 (对照组)。致伤原因: 车祸伤 16 例, 坠落伤 6 例, 刀刺伤 3 例; 合并伤 22 例, 其中合并肋骨骨折 21 例, 心脏损伤 2 例, 脾破裂 3 例, 肝破裂 2 例, 肾挫伤 4 例, 四肢及骨盆骨折 4 例, 肠破裂 2 例。两组资料年龄、性别、

基金项目: 全军医药卫生科研攻关基金课题 (08G097)

作者单位: 310004 浙江杭州, 解放军 117 医院胸外科

通讯作者: 曹金林, E-mail: caojln@163.com

伤前健康指数、致伤原因、损伤程度(按照 ISS 评分)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 根据损伤控制理念对入院肺损伤患者进行抢救:以抢救生命为原则,在按先后顺序处理好合并心脏破裂、肝、脾、肠等损伤后,针对肺部损伤进行救治。激素组采用早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙治疗(入院即开始予以静脉滴注甲泼尼龙 2 mg/(kg·d),3 d 后再逐渐减量至伤后 7 d 停用)。同时,分别于创伤后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h 留取静脉血 3 ml,室温静置 1 h,离心半径 8 cm,3000 r/min 离心 10 min,取血清于 -80°C 冰箱保存备用。血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 检测采用 ELISA 法,按照试剂盒(美国 ADL 公司产品)说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理。正态分布的计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检测;均数间比较进行方差齐性检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

肺损伤 25 例经过积极抢救,无一例死亡。两组患者的 IL-6、IL-8 在肺创伤后 48 h 达高峰,TNF- α 亦在肺创伤后 24 h 达高峰。经早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙,激素组上述各炎症指标在肺损伤 12 h 开始显著低于对照组($P < 0.05$)。肺损伤 12 h 开始,激素组 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组肺损伤后各时点炎症指标的变化(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时点(h)	IL-6	IL-8	TNF- α
激素组 ($n=16$)	2	33.91 \pm 5.23	30.64 \pm 5.15	41.16 \pm 7.06
	4	38.15 \pm 6.34	34.58 \pm 6.16	47.96 \pm 7.04
	8	47.61 \pm 7.36	43.48 \pm 7.17	61.17 \pm 9.09
	12	60.86 \pm 9.50 *	53.68 \pm 8.13 *	75.32 \pm 11.80 *
	24	75.46 \pm 13.60 *	71.98 \pm 12.82 *	98.32 \pm 18.11 *
	48	86.76 \pm 16.23 *	83.72 \pm 13.81 *	83.83 \pm 15.14 *
	72	74.52 \pm 11.12 *	70.61 \pm 10.50 *	68.92 \pm 10.65 *
对照组 ($n=9$)	2	34.83 \pm 5.25	30.86 \pm 5.09	41.86 \pm 6.29
	4	41.87 \pm 6.44	37.46 \pm 6.48	50.38 \pm 7.76
	8	54.25 \pm 8.72	49.05 \pm 7.34	67.41 \pm 10.43
	12	70.54 \pm 13.52	62.36 \pm 11.85	88.76 \pm 15.92
	24	91.85 \pm 16.62	87.33 \pm 15.80	116.40 \pm 24.95
	48	104.93 \pm 21.93	100.23 \pm 21.11	99.50 \pm 20.66
	72	86.91 \pm 14.24	84.02 \pm 13.77	82.42 \pm 14.18

注:与同时点对对照组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

ALI 是各种直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成弥漫性肺间质及肺泡水肿,导致急性低氧性呼吸功能不全^[5]。以肺容积减少、肺顺应性降低、通气/血流比例失调为病理生理特征,临床上表现为进行性低氧血症和 ARDS。ALI 与 ARDS 的发病基础是 SIRS,而 SIRS 主要的病理变化是全身持续高代谢状态、高动力循环、以细胞因子为代表的多种炎症介质的失控性释放。已经确认对 SIRS 过程有重要影响的细胞因子有 IL-6、IL-8、TNF- α 等^[3-4]。

IL-6、IL-8 和 TNF- α 同属促炎性细胞因子^[6]。IL-6 是一种具有多种效能的细胞炎症因子,又称前炎症细胞因子,是一种作用广泛的细胞因子;IL-8 是目前发现的细胞趋化因子中作用最强的一种,同时 IL-8 亦可以协助 IL-6 等细胞因子的致炎作用;TNF- α 是体内细胞因子调节网络的启动元件和枢纽因子,是启动炎症反应的关键因素^[7-8]。它们的表达升高可以促进一氧化氮、花生四烯酸代谢产物、缓激肽和组织胺等血管活性物质的产生及氧自由基的释放,并激活补体和中性粒细胞,促进中性粒细胞穿越血管内皮向组织中集聚,同时它们还相互作用形成许多正反馈环,导致所谓“炎症级联效应”的发生,反应的结果是炎症反应的持续和加重^[9]。

肺脏含有丰富的血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,是全身血液的滤器和气体交换中心,因此肺的结构和生理特点决定了肺是各种严重创伤或感染后首先受损的靶器官。IL-6、IL-8 和 TNF- α 在 ALI 时相互作用,进一步加重了肺损伤的炎症反应。本文通过对肺损伤后患者血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的检测,发现 IL-6、IL-8 在肺损伤后 48 h 达高峰,TNF- α 在肺损伤后 24 h 达高峰。能够及时有效地抑制这些炎症因子的释放是肺损伤抢救成功的关键。

糖皮质激素通过维持细胞膜的稳定性,保持毛细血管内皮细胞完整性,降低毛细血管通透性,防止细胞受损后自溶和死亡,并通过抑制过度的炎症反应,降低神经内分泌激素,如儿茶酚胺和炎症介质的释放,从而减少细胞损伤,起到保护机体的作用^[10-11]。临床试验证实,在肺损伤后,经早期、小剂量、适当疗程应用糖皮质激素可及时逆转 ARDS 过度的炎症反应,缓解病情,降低死亡风险^[12-13]。本研究中,ALI 后血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 在损伤早期均有不同程度的升高,经早期、小剂量、短期内应用

(下转第 348 页)

改变了传统的人员选拔模式,扭转了过于注重人员知识和技能等外显特征的情况^[7],使得人员的核心特质和动机逐步成为人才选拔的重点,保证了甄选出的人员符合机动卫勤分队和拟任岗位需求,实现了兼顾任务和心理双重需求^[8],但本研究更侧重于抽组队员的一般素养分析,从卫生专业的特殊性分析其专业素养还不够深入,有待下一步研究。

3.2 文职队员应加大常态化军事训练管理力度

对照组 2 与对照组 1 的抽组方式均为随机抽组,主要评价标准为专业对口和性别等,但两者存在明显差异,随机抽组的文职在“人员流失、任务完成、综合素质”等方面均弱于军人组,反映出文职人员在“军事素质、服从意识^[9]、体能体格、卫勤素养”等方面还亟待加强。

综上所述,我们可以认为采取标准流程抽组的机动卫勤分队文职人员在“人员流失、任务完成、综合素质”等方面均优于按传统方法抽组人员组,且其整体素质与军人组基本一致,表明该标准流程在抽组文职队员中具有良好的甄选和评价作用,值得进一步推广应用。

【参考文献】

- [1] 潘竹林,张秀梅. 机动卫勤分队文职人员管理实践[J]. 解放军医院管理杂志,2010,17(6):580-581.
 - [2] 于法鸣,吴道槐,刘康,等. 企业人力资源管理师(一级)[M]. 北京:中国劳动社会保障出版社,2011:116,137.
 - [3] 陈宏光,刘建军,史云玲. 医院机动卫勤分队抽组后持续保障能力提升探讨[J]. 解放军医院管理杂志,2010,17(8):632-637.
 - [4] 白建坤,提素芳. 军队医院非现役文职人员考评体系构建及应用[J]. 解放军医院管理杂志,2012,19(1):46-47.
 - [5] 林平冬,郑溪水,颜小润,等. 军队医院聘用人员流失原因调查[J]. 解放军医院管理杂志,2012,19(7):623-625.
 - [6] 邱国钦,陈玉强,钱永耀,等. 非现役文职人员实施卫勤保障任务存在的问题及对策[J]. 华南国防医学杂志,2010,24(6):494-496.
 - [7] 曲海燕,叶常青,李辉,等. 机动卫勤分队人才队伍建设体会[J]. 医疗卫生装备,2011,32(6):80-84.
 - [8] 陈琨. 心理训练纳入机动卫勤分队训练体系的思考[J]. 解放军医院管理杂志,2010,17(2):73-75.
 - [9] 刘军,王东耀,王建伟,等. 应急机动卫勤分队 136 名队员心理应对机制的分析[J]. 临床军医杂志,2009,37(3):457-459.
- (收稿日期:2013-05-13;修回日期:2013-06-04)
(本文编辑:史新中)

(上接第 339 页)

甲泼尼龙后发现肺损伤 12 h 后有关炎症指标均较对照组显著降低。因此,经早期、小剂量、短期内应用甲泼尼龙后可有助于抑制炎症因子的过度释放,改善因炎症性反应而引起的肺换气功能障碍,避免“炎症级联效应”对肺组织的持续损伤,从而有利于肺损伤后的进一步治疗,促进患者早日康复,亦为糖皮质激素在肺损伤后的应用提供了理论依据。

【参考文献】

- [1] Suresh MV, Yu B, Machado-Aranda D, et al. Role of macrophage chemoattractant protein-1 in acute inflammation after lung contusion[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(6):797-806.
- [2] 杨仁荣,曹金林,郑海燕,等. 损伤控制外科新理念在肺创伤急救中的临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2012, 19(1):98-100.
- [3] Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS[J]. Front Biosci, 2009, 14(1):2042-2050.
- [4] Kanamori Y, Terawaki K, Takayasu H, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 play important roles in systemic inflammatory response syndrome of meconium peritonitis[J]. Surg Today, 2012, 42(5):431-434.
- [5] Tunceroglu H, Shah A, Porhomayon J, et al. Biomarkers of lung injury in critical care medicine: past, present, and future[J]. Immu-

nol Invest, 2013, 42(3):247-261.

- [6] 李杰,阎伟. 炎症因子与血管损伤的相关性研究进展[J]. 实用医药杂志, 2009, 26(11):78-80.
- [7] 温丽艳,韩辉,孙敬翔. 替米沙坦对老年原发性高血压患者 TNF- α 和 IL-6 水平的影响[J]. 东南国防医药, 2011, 13(6):518-520.
- [8] 蒋旭宏,黄小民,何煜舟. 痰热清注射液对急性肺损伤大鼠肺内炎症因子的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(8):835-838.
- [9] 马武华,吴一龙,林秋雄. 单肺通气时 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 基因表达和乌司他汀的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(2):271-275.
- [10] 李娜,陆士奇. 糖皮质激素在百草枯致急性肺损伤中应用的研究进展[J]. 中国急救医学, 2008, 28(2):170-172.
- [11] 朱剑仙,宋斌,詹新华,等. 重度烧伤复合肺爆震伤临床救治的探讨[J]. 东南国防医药, 2009, 11(5):420-422.
- [12] Meduri GU, Annane D, Marik PE. Evidence-based support for prolonged glucocorticoid treatment in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2011, 39(1):225.
- [13] Marik PE, Meduri GU, Rocco PR, et al. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(3):589-607.

(收稿日期:2013-04-07;修回日期:2013-05-24)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)