

· 论 著 ·

去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者细胞因子的影响

赵 扬,徐 洋,谢 继,杨志洲,孙兆瑞,聂时南

[摘要] 目的 探讨去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者细胞因子水平的影响,为临床使用去甲肾上腺素及垂体后叶素提供理论依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月-2014 年 12 月入住某院急诊重症监护病房的脓毒症休克患者病历资料,按照血管活性药(去甲肾上腺素和垂体后叶素)使用情况将入选患者分为对照组(未使用血管活性药物)、去甲肾上腺素组和垂体后叶素组,比较两组患者急性生理学与慢性健康评分 II (APACHE II)、细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)水平及 28 d 病死率。**结果** 三组患者入院时 APACHE II 评分差异无统计学意义;和对照组相比,去甲肾上腺素和垂体后叶素均能降低脓毒症患者早期细胞因子浓度,去甲肾上腺素降低脓毒症休克患者细胞因子水平的作用比垂体后叶素更明显;三组患者的 28 d 病死率差异无统计学意义。**结论** 去甲肾上腺素和垂体后叶素能降低脓毒症休克患者早期细胞因子水平,但对 28 d 病死率无影响。

[关键词] 去甲肾上腺素;垂体后叶素;脓毒症休克;细胞因子;病死率

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.003

Effect of norepinephrine and vasopressin on cytokine level of septic shock patients

ZHAO Yang, XU Yang, XIE Ji, YANG Zhi-zhou, SUN Zhao-rui, NIE Shi-nan. Department of Emergency Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of norepinephrine and vasopressin on cytokine level of septic shock patients, so as to provide rational consultation for clinical using of norepinephrine and vasopressin. **Methods** We performed a retrospective analysis for medical records of septic shock patients who admitted to our emergency intensive care unit from January 2012 to December 2014. According to the usage of vasoactive drugs (noradrenaline and vasopressin), patients were divided into control group (no vasoactive drugs), norepinephrine group and vasopressin group. We compared the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), cytokine level and 28-day mortality of the three groups. **Results** There were no difference between the three groups of hospitalized APACHE II score; Compared with the control group, norepinephrine and vasopressin could decrease early cytokine concentration of septic shock patients; Compared with the vasopressin group, norepinephrine reduced cytokine level in septic shock patients more obvious than vasopressin. There were no significant difference in 28-day mortality of the three group patients. **Conclusion** Norepinephrine and vasopressin can reduce early cytokine level of septic shock patients, but not reduce 28-day mortality.

[Key words] norepinephrine; vasopressin; septic shock; cytokine; mortality

细胞因子在脓毒症休克发生发展中起重要作用,促炎因子、抗炎因子及其他化学因子和生长因子等在脓毒症休克早期会明显升高,可作为判断脓毒症休克患者预后的指标^[1]。既往研究表明,48 h 内,脓毒症休克患者白介素-6(interleukin-6, IL-6)和

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)持续增高提示预后不良^[2]。脓毒症休克患者的细胞因子水平与预后存在相关性,同时许多治疗药物会影响脓毒症休克患者的细胞因子水平。虽然现在已知去甲肾上腺素和垂体后叶素能调控细胞因子的表达,但尚不清楚两者对脓毒症休克患者早期细胞因子表达的影响。本研究以脓毒症休克患者为研究对象,探讨去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者细胞因子水平的影响,为临床使用去甲肾上腺素及垂体后叶素提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 病例选择 本研究以脓毒症休克患者为研究

基金项目: 全军后勤面上项目(CNJ14L002);国家自然科学基金课题(81401583);南京军区重点课题(12732);南京军区面上项目(14MS111)

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院急救医学科

通讯作者: 聂时南, E-mail: shi_nie@sina.com

引用格式: 赵 扬,徐 洋,谢 继,等.去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者细胞因子的影响[J].东南国防医药,2016,18(2):119-121,134.

对象,根据拯救脓毒症患者运动:2012 严重脓毒症和脓毒症休克管理国际指南^[3]制定入选标准:将由感染导致的全身炎症反应综合征定义为脓毒症,由脓毒症导致的低血压定义为脓毒症休克。诊断标准:①一般表现:发热($>38.3^{\circ}\text{C}$)或低体温($<36.0^{\circ}\text{C}$);心率大于 90 次/min 或大于同年龄组正常心率的两个标准差;呼吸急促(>20 次/min);神志改变;严重水肿或液体正平衡(24 h >20 mL/kg);无糖尿病患者血糖 >7.7 mmol/L。②炎症指标:外周血白细胞计数 $>12\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$;不成熟红细胞 $>10\%$;血浆 C 反应蛋白高于正常值的两个标准差;血浆降钙素原高于正常值的两个标准差。③血流动力学改变:低血压(收缩压低于 90 mmHg 或平均动脉压低于 70 mmHg,或收缩压下降超过 40 mmHg,或收缩压下降同年龄组的两个标准差)。

1.2 方法 以 2012 年 1 月-2014 年 12 月入住我院急诊重症监护病房的患者为研究对象,根据入选标准,选择适合的脓毒症休克患者病历资料,将入选脓毒症休克患者按照血管活性药(去甲肾上腺素和垂体后叶素)使用情况分组:对照组(未使用血管活性药物)、去甲肾上腺素组和垂体后叶素组。垂体后叶素 0.01~0.03 U/min,去甲肾上腺素 5~15 mg/min 来维持患者平均动脉压在 65~75 mmHg^[4]。统计三组患者的一般情况、急性生理学与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、28 d 病死率,同时检测患者入院时(0 h)、入院后 24、48 及 72 h 血浆 TNF- α 、IL-1、IL-6 浓度。比较三组患者 APACHE II 评分、细胞因子水平和 28 d 病死率。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测患者不同时间点的细胞因子浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数的比较采用成组 t 检验,两组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的一般情况 根据诊断标准,共入选 161 例患者,其中对照组 31 例,去甲肾上腺素组 72 例,垂体后叶素组 58 例。三组患者在年龄和性别方面无差异。入院时,三组患者 APACHE II 评分分别为(24.3 \pm 6.3)、(27.5 \pm 7.3)和(26.9 \pm 6.1),差异无统计学意义(表 1, $P>0.05$),说明三组患者病情严重程度相当,具有可比性。

表 1 三组患者一般情况比较

项目	对照组 ($n=31$)	去甲肾上腺素组($n=72$)	垂体后叶素组($n=58$)
性别(男)	17	41	29
年龄(岁)	59.3 \pm 15.2	62.4 \pm 16.4 ^{#*}	54.8 \pm 13.4 [#]
APACHE II	24.3 \pm 6.3	27.5 \pm 7.3 ^{#*}	26.9 \pm 6.1 [#]

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与垂体后叶素组比较,^{*} $P<0.05$

2.2 三组患者细胞因子水平的比较 在不同时间点(入院时、入院后 24、48 及 72 h)检测三组患者血浆 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 浓度,结果表明:入院时,三组患者 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。和对照组相比,在不同时间点,去甲肾上腺素和垂体后叶素均能降低脓毒症休克患者早期的细胞因子水平,差异具有统计学意义(表 2, $P<0.05$)。和垂体后叶素组相比,在不同时间点,去甲肾上腺素更能降低脓毒症休克细胞因子水平(表 2, $P<0.05$)。

表 2 三组患者不同时间点细胞因子水平的比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

时间点	细胞因子	对照组 ($n=31$)	去甲肾上腺素组($n=72$)	垂体后叶素组($n=58$)
0 h	TNF- α	48.12 \pm 13.24	45.53 \pm 14.87	46.63 \pm 14.32
	IL-1	29.43 \pm 8.32	30.84 \pm 9.22	27.88 \pm 9.24
	IL-6	32.45 \pm 10.32	29.54 \pm 9.49	33.42 \pm 6.43
24 h	TNF- α	42.43 \pm 15.34	35.83 \pm 14.23 ^{#*}	38.35 \pm 16.87 [#]
	IL-1	27.74 \pm 7.26	22.82 \pm 9.39 ^{#*}	26.31 \pm 6.33 [#]
	IL-6	29.58 \pm 8.42	25.98 \pm 9.30 ^{#*}	27.43 \pm 7.43 [#]
48 h	TNF- α	40.98 \pm 12.34	32.43 \pm 12.31 ^{#*}	36.42 \pm 12.45 [#]
	IL-1	25.26 \pm 6.35	20.67 \pm 8.32 ^{#*}	24.11 \pm 5.32 [#]
	IL-6	25.30 \pm 5.33	22.03 \pm 6.44 ^{#*}	24.40 \pm 8.43 [#]
72 h	TNF- α	38.21 \pm 10.45	28.42 \pm 9.87 ^{#*}	34.23 \pm 11.56 [#]
	IL-1	23.98 \pm 4.56	19.21 \pm 6.43 ^{#*}	22.74 \pm 6.32 [#]
	IL-6	21.68 \pm 6.43	18.14 \pm 5.43 ^{#*}	20.12 \pm 6.43 [#]

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与垂体后叶素组比较,^{*} $P<0.05$

2.3 三组患者的 28 d 病死率的比较 三组患者的 28 d 病死率分别为:对照组 12.90%(4/31),去甲肾上腺素组 9.72%(7/72),垂体后叶素组 8.62%(5/58),三组患者的 28 d 病死率差异无统计学意义($P>0.05$),去甲肾上腺素和垂体后叶素能降低脓毒症休克患者早期的细胞因子水平,但对患者的 28 d 病死率无明显影响。

3 讨论

脓毒症是感染导致的全身炎症反应综合征,可导致急性器官功能障碍而发展为严重脓毒症,或导致低血压、继发器官灌注不足为表现的脓毒症休克。严重脓毒症和脓毒症休克可导致重症监护病房患者的不良预后^[5]。

脓毒症的发生机制纷繁复杂,细胞因子的大量

激活在脓毒症的发生发展中起重要作用。免疫细胞产生的细胞因子如干扰素、白细胞介素和肿瘤坏死因子通过传递细胞间的信息而发挥免疫调节作用。细胞因子一般可分为致炎性细胞因子与抗炎性细胞因子两类,IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、TNF- α 为致炎性细胞因子,IL-4、IL-10 为抗炎性因子^[6]。作为炎症反应中的重要细胞因子,TNF- α 、IL-1 与 IL-6 在感染时介导固有免疫初始应答感染的作用。TNF- α 与 IL-1 通过激活内皮细胞,促进循环中的多形核白细胞迁移,使机体产生全身炎症反应综合征的表现^[7]。在感染早期 IL-6 表达增加,IL-6 与干扰素等多种细胞因子相互作用介导炎症反应,干扰素和内毒素可促进 IL-6 的表达,从而诱导中性粒细胞死亡^[8]。因此,TNF- α 、IL-1 与 IL-6 在全身炎症反应综合征和脓毒症的发生发展中起启动作用^[9]。同时,细胞因子和一氧化氮合成酶可增加脓毒症休克患者并发症的发生,既往研究表明,TNF- α 可通过增加一氧化氮合成酶的含量而产生心脏毒性物质、过硝酸盐,对心肌^[10]、肺^[11]和肾^[12]造成损伤,从而增加脓症患者并发症的发生。在一定程度上抑制脓症患者促炎因子的激活和释放,对改善脓毒症患者的预后具有重要意义。本文研究了去甲肾上腺素和垂体后叶素对细胞因子水平的影响,结果表明去甲肾上腺素和垂体后叶素均能降低脓毒症休克患者早期的细胞因子水平,差异具有统计学意义。和垂体后叶素组相比,在不同时间点去甲肾上腺素更能降低脓毒症休克细胞因子水平。

在脓毒症休克患者中,存活患者和死亡患者的早期细胞因子水平存在差异,血浆细胞因子水平和患者病死率存在相关性。一些治疗也能改变血浆细胞因子的水平^[13]。去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克换的细胞因子水平可产生不同的影响。动物实验表明,垂体后叶素能降低实验动物促炎因子的表达^[14-16],去甲肾上腺素也能改变细胞因子的表达,但各文献报道存在差异^[17-20]。既往研究表明,垂体后叶素和去甲肾上腺素相比,垂体后叶素能更好的降低 IL-10 的产生,这可从一方面解释垂体后叶素降低脓毒症患者的病死率,IL-10 可抑制血管生成和诱导内皮细胞凋亡^[21-22],还可促进凝血的发生,使内皮细胞黏附到未激活的血小板,还能诱导氧化应激的发生^[23],所以抑制 IL-10 的产生对脓毒症休克患者有益。同时,去甲肾上腺素也能抑制细胞因子的产生,关于去甲肾上腺素对脓症患者细胞因子的影响的报道不一致,有报道认为去甲肾上腺素能增加 IL-6 的水平,同时激活能产生的单

核细胞^[20]。减少细胞因子的产生从而终止免疫反应的激活对脓毒症休克患者有益。

目前关于垂体后叶素和去甲肾上腺素对脓症患者早期细胞因子水平影响的研究较少。本研究以脓毒症休克患者为研究对象,探讨去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者早期细胞因子水平及 28 d 病死率的影响,结果表明去甲肾上腺素和垂体后叶素均能降低脓症患者早期细胞因子水平,但并未能改善患者 28 d 病死率。这可能是因为脓毒症休克的发生发展受多种因素影响,机制复杂,单纯降低脓症患者 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 并未降低患者病死率,脓毒症发生发展的机制还需要进一步研究,本研究明确了去甲肾上腺素和垂体后叶素对脓毒症休克患者早期 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的影响,为临床用药提供了理论依据。

【参考文献】

- [1] Fjell CD, Simone T, Hsu JL, et al. Cytokines and signaling molecules predict clinical outcomes in sepsis[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79207-e79207.
- [2] Tom VDP, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? [J]. Shock, 1995, 3(1): 1-12.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [4] 郭春文,闫红,黄阿勤.无创超声心输出量监测在休克早期复苏中的指导作用[J].东南国防医药,2015,17(3):263-265.
- [5] Dombrovskiy VY, Martin AA, Jagadeeshan S, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003 [J]. Crit Care Med, 2007, 35(5): 1244-1250.
- [6] Pottier LL, Sapir T, Bendaoud B, et al. Intravenous immunoglobulin and cytokines [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110(1): 426-432.
- [7] Geneviève F, Irène DS, Pierre T, et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome [J]. Crit Care Med, 2013, 41(3): 820-832.
- [8] Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, et al. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis [J]. Br J Anaesth, 2013, 110(3): 472-480.
- [9] Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, et al. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2007, 2007(1): 168-172.
- [10] Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum [J]. J Exp Med, 1996, 183(3): 166.

(下转第 134 页)

道,替比夫定耐药后首选加用阿德福韦酯或替诺福韦,不建议单一用药^[10],也有学者在患者无肝硬化的情况下换用聚乙二醇干扰素进行挽救治疗^[11]。替比夫定治疗过程中部分患者虽然出现了肌酸激酶升高,但是没有明显症状,没有影响药物的使用。而拉米夫定对肌酸激酶影响较小,未出现明显不良反应。

综上所述,替比夫定可迅速抑制 HBV 复制的活性,降低血清 HBV DNA 载量,阻断乙型肝炎肝衰竭患者病情的发展。替比夫定 HBeAg 转阴率高,但是否较拉米夫定早,尚需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 谢芳,汪茂荣,张馨,等.替比夫定联合胸腺素- $\alpha 1$ 与单用替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的比较研究[J].东南国防医药,2015,17(4):342-345.
 - [2] 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝功能衰竭诊治指南[J].实用肝脏病杂志,2013,16(3):210-216.
 - [3] 郭晓凤,施军平,武静,等.74 例经拉米夫定治疗的乙型肝炎病毒感染者耐药情况分析[J].中华临床感染病杂志,2012,5(5):286-288.
 - [4] Enqiang C, Lang B, Lanlan C, et al. Prolonged combination therapy is more effective than monotherapy in management of chronic hepatitis B patients with sustained virological response: an experience from a 'real-world' clinical setting[J].Iran Red Crescent Med J, 2013,15(12): e7788.
 - [5] Liaw YE, Gane E, Leung N, et al.2-year GLOBE trial result: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J].Gastroneterology,2009,136(2):486-495.
 - [6] Evans A, Riva A, Cooksley H, et al.Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: impact of hepatitis B e-antigen seroconversion[J].Hepatology,2008,48:759-769.
 - [7] 黄鸿菲,何登明,王宇明,等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎孕妇替比夫定治疗前后血清 Th1/Th2 型细胞因子的水平变化[J].临床肝胆病杂志,2014,30(6):522-526.
 - [8] 安宝燕,蔡伟,谢青,等.替比夫定与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效及其影响因素[J].肝脏,2013,18(4):220-222.
 - [9] Dai M, Xiao GM, Wang FL, et al.Changes in serum alanine aminotransferase levels in telbivudine versus lamivudine treatment for chronic hepatitis B: a meta-analysis[J].J Int Med Res, 2015,43(2):161-172.
 - [10] Sun J, Xia Q, Tan D, et al.The 104-week efficacy and safety of telbivudine-based optimization strategy in chronic hepatitis B patients: a randomized, controlled study[J]. Hepatology, 2014, 59(4):1283-92.
 - [11] 汪茂荣. 解读《2008 亚太肝病研究学会慢性乙型肝炎防治指南》[J].东南国防医药杂志,2008,10(4):241-242.
- (收稿日期:2015-09-24;修回日期:2016-01-28)
(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)
-
- (上接第 121 页)
- [11] Hinder F, Stubbe HD, Van AH, et al. Role of nitric oxide in sepsis-associated pulmonary edema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(1): 252-257.
 - [12] Wolkow PP. Involvement and dual effects of nitric oxide in septic shock[J]. Inflamm Res, 1998, 47(4): 152-166.
 - [13] Baghel K, Srivastava RN, Chandra A, et al. TNF- α , IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF- α -308 G/A polymorphism and postoperative sepsis[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(8): 1486-1494.
 - [14] Lixia Z, Brinton RD. Suppression of proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in astrocytes by a V1 vasopressin receptor agonist: a cAMP response element-binding protein-dependent mechanism[J]. J Neurosci, 2004, 24(9): 2226-2235.
 - [15] Boyd JH, Holmes CL, Wang Y, et al. Vasopressin decreases sepsis-induced pulmonary inflammation through the V2R[J]. Resuscitation, 2008, 79(2): 325-331.
 - [16] Chassin C, Hornef MW, Lotz M, et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin[J]. J Exp Med, 2007, 204(12): 2837-2852.
 - [17] McNamee EN, Griffin EW, Ryan KM, et al. Noradrenaline acting at β -adrenoceptors induces expression of IL-1 β and its negative regulators IL-1ra and IL-1RII, and drives an overall anti-inflammatory phenotype in rat cortex[J]. Neuropharmacology, 2010, 59(1-2): 37-48.
 - [18] McNamee EN, Ryan KM, Re GER, et al. Noradrenaline acting at central beta-adrenoceptors induces interleukin-10 and suppressor of cytokine signaling-3 expression in rat brain: implications for neurodegeneration[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(4): 660-671.
 - [19] Briest W, Rassler B, Deten A, et al. Norepinephrine-induced interleukin-6 increase in rat hearts: differential signal transduction in myocytes and non-myocytes[J]. Pflugers Arch, 2003, 446(4): 437-446.
 - [20] Torres KCL, Teixeira MM, Gollob KJ, et al. Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC [J]. J Neuroimmunol, 2005, 166(1-2): 144-157.
 - [21] Feldman ED, Weinreich DM, Carroll NM, et al. Interferon gamma-inducible protein 10 selectively inhibits proliferation and induces apoptosis in endothelial cells[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(1): 125-133.
 - [22] Campanella GS, Colvin RA, Luster AD. CXCL10 can inhibit endothelial cell proliferation independently of CXCR3[J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12700.
 - [23] Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. Blood, 2003, 101(10): 3765-3777.
- (收稿日期:2015-11-30;修回日期:2016-01-10)
(本文编辑:齐名; 英文编辑:王建东)