

· 老年人多器官疾病专栏 ·

高龄全身炎症反应综合征 54 例临床研究

吴 宁, 孔庆军, 齐玉琴, 张兴虎, 万文辉

(南京军区南京总医院干部一科, 南京军区老年病研究中心, 南京 210002)

【摘要】目的 探讨高龄全身炎症反应综合征(SIRS)的临床特征及治疗与预后的关系。**方法** 选择南京军区南京总医院 2006 年 2 月至 2012 年 6 月收治的高龄 SIRS 54 例患者的临床资料, 随机分为治疗组和对照组, 对照组 28 例, 治疗组 26 例。两组患者同时进行原发病治疗、充分的抗感染、基础的呼吸支持。治疗组同时采取了呼吸支持的阶梯化管理并联合规范化营养支持及免疫调节。对比分析两组发生多器官功能障碍综合征(MODS)的情况以及病死率。**结果** 治疗组 SIRS 致 MODS 的发生率为 38.5% (10/26), 病死率 7.7% (2/26), 显著低于对照组的 57.1% (16/28) 和 28.6% (8/28), 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 高龄 SIRS 持续进展将导致 MODS 的发生。MODS 是导致高龄重症感染患者死亡的主要原因。积极的规范化营养支持及免疫调理治疗可显著提高高龄 SIRS 患者的治愈率。

【关键词】 老年人, 80 以上; 全身炎症反应综合征; 多器官功能衰竭; 免疫调节剂

【中图分类号】 R631.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00204

Systemic inflammatory response syndrome: clinical study of 54 very old patients

WU Ning, KONG Qingjun, QI Yuqin, ZHANG Xinghu, WAN Wenhui

(First Department of Geriatrics, Nanjing General Hospital, Research Center for Geriatrics, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of very old patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the relationship between treatment options and prognosis. **Methods** Fifty-four very old patients with SIRS were randomly divided into two groups. The control group included 28 patients, receiving only a standard anti-infection treatment and traditional respiratory support, and the treatment group included 26 patients, receiving a stepwise respiratory, nutrition support and immunomodulator besides a standard anti-infection treatment. Their differences in morbidity and fatality rate of multiple organ dysfunctions syndrome (MODS) were compared and analyzed. **Results** The morbidity and fatality rate of MODS in the treatment group were 38.5% and 7.7% respectively, and were significantly lower than those in the control group (57.1% and 28.6% respectively, $P < 0.05$). **Conclusion** In the elderly, progressive SIRS will lead to the occurrence of MODS. MODS is a major cause of death in the elderly patients with severe infection. Stepwise respiratory plus nutrition support and immunomodulator can significantly improve the cure rate of SIRS.

【Key words】 elderly, over 80 years; systemic inflammatory response syndrome; multiple organ failure; immunomodulator

This work was supported by Science and Technology Innovation Foundation for Ministry of Health of Nanjing Military Command (08MA089)

高龄老人由于机体抗炎症反应能力降低及老化因素伴有多器官功能的衰退, 在某种诱因激惹下, 尤其是感染状态下极易发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 并可进而发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunctions syndrome, MODS)。MODS 是

导致高龄重症感染患者死亡的主要原因。控制 SIRS, 阻断其进一步发展是预防和改善高龄重症感染患者预后的关键。本文重点分析南京军区南京总医院老年病房近年收治的高龄 SIRS 的临床诊治资料, 希望对高龄 SIRS 的临床特征及治疗方案的选择认识方面有所帮助。

收稿日期: 2012-08-31; 修回日期: 2012-10-16

基金项目: 南京军区卫生部科技创新课题(08MA089)

通讯作者: 万文辉, Tel: 025-80863133, E-mail: wanwhnj@sina.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2006 年 2 月至 2012 年 6 月南京军区南京总医院老年病房收治的因感染引发 SIRS 的高龄患者 54 例, 均为男性。年龄 ≥ 90 岁 13 例、85~89 岁 21 例、80~84 岁 20 例。平均年龄 (88.75 ± 5.45) 岁。随机分为对照组 28 例, 治疗组 26 例。两组在年龄、性别、基础疾病情况和治疗前营养状况方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者均符合 2001 年 12 月美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 和美国危重症医学会 (Society for Critical Care Medicine, SCCM) 等 5 个协会对 SIRS 进行的更为严格的界定。标准: 已证实或怀疑感染, 加上以下临床表现: (1) 体温 $> 38^\circ\text{C}$ 或 $< 36^\circ\text{C}$; (2) 心率 > 90 次/min; (3) 呼吸 > 20 次/min 或 $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$); (4) 外周血白细胞计数 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或未成熟中性粒细胞 $> 10\%$ 。具备上述 4 种临床表现中 2 种以上者, 即可诊断为 SIRS。同时在诊断标准中还增加了寒颤、尿量减少、皮肤灌注降低、血小板计数减少、血糖增高以及无法解释的精神状态改变等症状和体征。MODS 诊断参考 2003 年中国危重病急救医学会议讨论通过的诊断标准^[1]。

1.2 基础疾病

54 例患者均有 3 种以上慢性基础疾病, 其中冠心病 28 例、陈旧性心肌梗死 6 例、慢性心房纤颤 8 例、慢性心功能不全 12 例、高血压病 15 例、帕金森综合征 2 例、多发性脑梗死 14 例、糖尿病 19 例、老年性痴呆 9 例、恶性肿瘤 4 例、慢性阻塞性肺疾病 6 例、慢性肾功能不全 22 例。54 例患者中有 12 例因疾病无法经口饮食而置入鼻胃管 1 个月以上。

1.3 感染部位

肺部感染 42 例, PICC 置管后导管败血症 2 例, 泌尿系感染 2 例, 胆道感染 6 例, 动脉栓塞足坏疽 1 例, 急性肠穿孔并腹膜炎 1 例。

1.4 观察指标

(1) SIRS 与原发病的关系及特征; (2) 细胞免疫指标; (3) 合并器官损害情况; (4) SIRS 与 MODS 及病死率的关系; (5) 治疗及转归。

1.5 治疗方法

1.5.1 病因治疗 全部感染患者在入院后 2~4h 经验性应用强力广谱抗菌药物, 而后根据痰、血细菌培养及药敏结果选用敏感抗菌药物, 并辅以祛痰、

气道分泌物引流、扩张支气管, 高度怀疑有真菌感染时, 可给予经验性抗真菌治疗。胆道感染者必要时行经皮、经肝胆囊置管行胆汁引流。导管败血症者及时拔出导管。急性阑尾 1 例及糖尿病足坏疽 1 例及时进行外科手术治疗。同时纠正电解质紊乱, 积极进行器官维护治疗。

1.5.2 呼吸支持 根据病情, 治疗组提倡呼吸支持的阶梯化管理。尽可能采用低阶梯内的、无创的、上呼吸道支持方法, 同时做到病情加重时随时可使用上一级阶梯方法的准备, 及时给予气管插管机械通气。高龄、气管插管时间 > 2 周者行气管切开机械通气。对照组仅仅实施了基础的呼吸支持, 在呼吸将停止时才行气管插管机械通气。

1.5.3 营养治疗 治疗组患者在发病后 24~48h 后给予肠内营养支持, 予以鼻胃管或采用经皮内镜下胃、空肠造瘘术 (percutaneous endoscopic gastrostomy/jejunostomy, PEG/J)。每日泵入肠内营养液 (能全力, 每 1000ml, 含蛋白质 40g, 脂肪 38.9g, 碳水化合物 123g, 总能量 1000kcal, 及矿物质、维生素、微量元素)。起先均以 30ml/h 的速度泵入, 5~7d 内逐渐过渡到每天营养液 1500~2000ml (总能量 1500~2000kcal), 以 80~100ml/h 的速度泵入。对照组未强调早期规范的营养支持, 仅按平时患者的饮食习惯进食或自制匀浆饮食, 未予营养干预, 每日总能量在 1000kcal 左右。

1.5.4 免疫调节 治疗组加用胸腺肽 $\alpha 1$ (城都地奥九泓制药, 国药准字 H20020545) 1.6mg 皮下注射, 第 1 周, 1 次/隔日, 第 2~4 周, 每周 2 次, 根据病情应用 2~4 周。

1.6 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用配对 t 检验; 计数资料用百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高龄 SIRS 与原发病的关系及特征

原发病均为感染性疾病 (100%), 其中肺部感染 42 例 (77.6%)。PICC 管置管后导管相关脓毒血症 2 例及时予拔出导管, 急性阑尾炎 1 例及糖尿病足坏疽 1 例及时进行外科手术治疗后预后均好。42 例肺部感染患者均进行了痰培养, 结果显示所有标本病原菌阳性率为 100%, 前三位菌属分别是铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。其他有肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌为主。

真菌感染以白色念珠菌为主,其次是光滑球拟酵母菌。血培养 8 例,阳性 3 例 (37.5%),其中金黄色葡萄球菌 2 例,杆菌 1 例为粪产碱杆菌。胆道感染者 2 例胆汁引流液培养 1 例为铜绿假单胞菌,另一例为大肠埃希氏菌,行经皮、经肝胆囊置管行胆汁引流,治疗效果好。胸片提示:两肺大片状炎症 32 例 (76.2%),肺癌伴肺部感染 2 例 (4.8%),单肺大片状炎症 5 例 (11.9%),并发胸腔积液 12 例 (28.6%)。

2.2 高龄 SIRS 呼吸支持的方式

两组患者中肺部感染者均给予了第一阶梯呼吸支持即半卧位、开放气道,第二阶梯的氧疗支持,但在气管插管机械通气及有创呼吸支持的实施上,两组有差异。治疗组积极提倡呼吸支持的阶梯化管理,气管插管机械通气 4 例中有 2 例行气管切开机机械通气。对照组中气管插管机械通气 14 例中有 6 例行气管切开机机械通气。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后细胞免疫指标

表 1 结果表明,两组患者治疗前 T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 和 NK 细胞百分率变化差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,对照组较治疗前无明显变化 ($P > 0.05$),治疗组在治疗后 2 周 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 均较治疗前有显著增高 ($P < 0.05$),并且和对照组治疗后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 高龄 SIRS 器官功能障碍数目与病死率的关系

两组共死亡 11 例。其中 2 个器官功能障碍者 1 例 (9.0%),3 个器官功能障碍者 4 例 (36.3%),4 个器官功能障碍者 6 例 (54.5%)。患者的病死率随着发生器官功能障碍数目的增加而显著提高。3 个以上器官功能障碍与 2 个器官功能障碍的病死率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 两组高龄 SIRS 多器官功能障碍的发生率及病死率比较

表 2 结果表明,治疗组 SIRS 致 MODS 的发生率为 38.5% (10/26),病死率 7.7% (2/26),显著低于对照组的 57.1% (16/28) 和 28.6% (8/28),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

SIRS 是机体针对多种损害因素产生的及以脏器功能改变为特征的临床综合征。MODS 是 SIRS 连续发全身病理生理反应,本质是炎症介质的过度释放。发病机制为各种原因刺激宿主细胞产生多种炎症介质与细胞因子,进而引起瀑布样炎症反应,同时伴随产生内源性抗炎反应。若促炎/抗炎反应达到平衡,则内环境稳定,不引起器官损害。否则,任何一方占绝对优势都可能诱发 MODS。从临床角度看, SIRS 并不是一种新发疾病,而是失控的全身炎症反应,它的病理生理涉及体内多个器官和组织^[2]。高龄老人,基础疾病多,呼吸道廓清能力下降,吞咽功能差,易误吸,营养状况不佳,免疫功能下降等因素使肺部感染的患病率明显高于其他年龄组。而肺部感染是引发老年患者发生 SIRS 的重要诱因。本组资料显示原发病均为感染性疾病 (100%),其中肺部感染 42 例 (77.6%)。研究认为,呼吸衰竭是 SIRS 所致器官损害的结果,也是机体 MODS 的启动和先导^[3]。因此,应该重视肺损伤的诊治,早期进行高频吸氧,气管插管、气管切开呼吸支持等措施,提高血氧浓度,改善组织器官供氧,阻断单一器官损害向多器官损害转变的病理生理过程,同时应加强对心脏、肾脏、消化道保护。我们在临床实践中体会到,对高龄 SIRS 患者应:(1)积极有效地控制感染,早期合理使用抗生素^[4],参考痰细菌培养及药物敏感试验,注意老年人易发生真菌感染。(2)及时纠正缺氧及二氧化碳潴留,积极地早期给予合理的呼吸支持。应尽可能采用无创的、上呼吸道支持方法。但是可以预见到病情加重时应积极选择有创呼吸支持方法,对提高抢救成功率具有重大意义。有创呼吸支持是无创呼吸支持方法的补充或是进一步延伸。(3)内毒素血症是引起 SIRS 和 MODS 常见始动病因^[5],应积极采取有效的治疗措施,及时、彻底清除感染病灶。高龄虽然手术风险大,但并不是手术的禁忌,本研究中 1 例急性肠穿孔并腹膜炎患者 93 岁,1 例左下肢动脉栓塞足坏疽患者 94 岁,都及时进行外科手术治疗,阻断了炎

表 1 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞百分率变化
Table 1 T lymphocyte subsets and NK cells percentage changes in two groups before and after treatment (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时刻	CD_3^+	CD_4^+	CD_8^+	CD_4^+/CD_8^+	NK 细胞
对照组	28	治疗前	53.63±2.14	25.82±4.16	23.72±2.85	0.98±0.54	20.05±3.38
		治疗后	52.98±3.48	26.12±3.12	23.95±2.22	1.03±0.68	20.52±2.74
治疗组	26	治疗前	53.23±2.28	25.23±4.66	23.32±3.75	0.95±0.42	20.45±3.18
		治疗后	60.14±3.28	32.23±5.28 [#]	24.65±3.28	1.33±1.28 [#]	21.55±2.28

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

表2 两组患者MODS发生率及病死率比较
Table 2 Comparison of incidence and fatality rate with MODS between two groups [n(%)]

组别	n	MODS 发生率	病死率
对照组	28	16(57.1)	8(28.6)
治疗组	26	10(38.5)*	2(7.7)*

注: MODS: 多器官功能障碍综合征。与对照组比较, * $P < 0.05$

症反应的继续发展, 预后均好。(4) 胃肠功能障碍是高龄 SIRS 患者常见且致命的合并症, 老年人由于其生理功能退化, 免疫功能低下等原因, 发生 SIRS 时胃肠功能障碍发生早, 因此, 维持正常的胃肠功能是成功救治高龄 SIRS 患者的关键环节之一。高龄 SIRS 患者常因应激性溃疡、禁食、应用大量的制酸剂、电解质紊乱等导致严重腹胀而行胃肠外营养, 致医源性肠饥饿综合征, 引起肠系膜上皮萎缩, 通透性增加, 肠道菌群失调, 肠道屏障破坏, 细菌和毒素移位, 从而导致多器官功能障碍。在 SIRS 早期实施肠内营养支持促进肠功能激素的合成和释放, 加快肠蠕动, 进而维持肠粘膜功能, 增加排泄, 减少肠毒素的吸收, 防止肠屏障功能受损, 减少细菌移位^[6,7]至关重要。在预防感染, 降低重症患者感染病死率, 较肠外营养更具优势^[8,9]。肠内营养混悬液营养比例合理, 能量充足, 补充人体日常生理功能所需的能量和营养, 尤其是维生素 A、C、E 可改善细胞和体液免疫功能, 保证机体细胞的代谢, 维持器官组织的结构, 参与机体生理、免疫功能调控与组织的修复, 提高了机体的抵抗力和免疫力, 有效防止 MODS 的形成^[10]。

T 细胞亚群是免疫系统内功能最重要的细胞群。T 细胞的免疫调节作用由 CD_4^+ 细胞和 CD_8^+ 细胞完成, CD_4^+ 细胞协调 B 细胞分化产生抗体, CD_8^+ 细胞抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞的增殖, 两者的协调维持着机体的正常免疫应答。NK 细胞则具有无需致敏可直接杀伤病毒感染细胞、富含免疫球蛋白碎片受体使其具有免疫监视功能, 可预防感染的发生。本研究显示, 高龄 SIRS 患者外周血中 CD_3^+ 、 CD_4^+ 细胞下降, CD_4^+/CD_8^+ 比值下降。T 淋巴细胞不仅是细胞免疫的效应细胞, 而且是重要的免疫调节细胞。淋巴细胞增殖能力的强弱变化可作为判断免疫反应能力的一个重要指标。治疗前两组患者 CD_4^+ 、NK 细胞和 CD_4^+/CD_8^+ 均低于正常, 提示特异性免疫功能抑制。治疗后对照组与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组 CD_4^+ 细胞和 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前明显增高 ($P < 0.05$), 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示胸腺肽 $\alpha 1$ 可调节 SIRS 患者 T 淋巴细胞亚群, 促进 NK 细胞成熟, 增强 NK 细胞的细胞杀伤作用^[11,12]。对细胞因子有一定的调节作用, 增强免疫功能, 降低 SIRS

患者体内炎症反应程度。

机体内器官之间有相互依赖的关系, 一个器官功能障碍可增加其他器官的负荷。本研究显示随着衰竭器官的数目增多, MODS 的病死率也在增高, 说明随着器官衰竭序贯性过程 MODS 累及的器官越多, 患者预后越差, 病死率越高。所以要及时有效治疗单一器官的衰竭, 同时清除诱发其他器官衰竭的因素, 阻断恶性循环, 防止或减少其后的一系列器官衰竭。

【参考文献】

- [1] 王士雯, 王今达, 陈可冀, 等. 老年多器官功能不全综合征(MODSE)诊断标准(试行草案, 2003)[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(1): 1.
- [2] 邵明义, 张良清, 邓烈华, 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 228-230.
- [3] 王士雯. 老年多器官功能不全综合征的肺启动机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(1): 4-6.
- [4] Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(9): 1773-1785.
- [5] 李亚平. 多器官功能障碍综合征的治疗体会[J]. 中国医药指南, 2010, 8(36): 209-210.
- [6] 汪志明, 李国立, 王震龙, 等. 肠内营养支持在胃癌伴幽门梗阻患者的应用[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(11): 1182-1183.
- [7] Quenot JP, plantefev G, Baudel JL, et al. Bedside adherence to clinical practice guidelines for enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a prospective, multi-centre, observational study[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R37.
- [8] Schneider A, Markowski A, Momma M, et al. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill[J]. Clin Nutr, 2011, 30(5): 599-603.
- [9] Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(4): 330-335.
- [10] 吴宁, 陈雪松, 黄方, 等. 高龄危重病患者经皮内镜下胃空肠造瘘术营养支持的研究[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(5): 364-366.
- [11] 张敏, 管海宏, 董震, 等. 胸腺肽对原发性干燥综合征患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(11): 1187-1189.
- [12] 张兴虎, 万文辉, 钱晓明, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对高龄老年人免疫活性细胞及细胞因子的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(1): 16-18.

(编辑: 周宇红)