

# ICU中持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素及治疗研究

王亮,关云艳,吴锡平,王倩,孙月雯,沈丽娟  
(无锡市中医医院重症医学科,江苏 无锡 214071)

**摘要:**持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)常发生于在ICU中早期经历了多脏器功能衰竭而抢救成功的危重患者。此类患者机体存在持续的炎症反应、免疫抑制和代谢紊乱,主要表现为残存的器官功能障碍、虚弱甚至恶液质,其免疫功能受损易反复发生院内感染、影响远期预后。本文主要就PICS的发病机制、危险因素及治疗进展进行综述,以期对PICS的防治提供新的思路。

**关键词:**ICU;持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征;免疫功能;多脏器功能衰竭

**中图分类号:**R459.7

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.014

**文章编号:**1006-1959(2021)20-0058-03

## Research on the Risk Factors and Treatment of Persistent Inflammation-immunosuppression-catabolism Syndrome in ICU

WANG Liang, GUAN Yun-yan, WU Xi-ping, WANG Qian, Sun Yue-wen, SHEN Li-juan  
(Intensive Care Unit, Wuxi Traditional Chinese Medical Hospital, Wuxi 214071, Jiangsu, China)

**Abstract:** Persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome (PICS) often occurs in critically ill patients who have experienced multiple organ failure in the early stage of ICU and have been rescued successfully. There are persistent inflammatory response, immunosuppression and metabolic disorder in the body, mainly manifested as residual organ dysfunction, weakness and even cachexia, immune function damage and prone to repeated nosocomial infection, therefore, long term prognosis was affected. This article reviews the pathogenesis, risk factors and treatment progress of PICS, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of PICS.

**Key words:** ICU; persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome; Immune function; Multiple organ failure

感染或创伤患者可同时存在全身炎症反应(SIRS)和全身抗炎反应(CARS),而全身炎症反应失控是导致患者多脏器功能衰竭(MOF)以及早期死亡的主要原因。随着重症医学的发展,多脏器功能衰竭患者早期的死亡率已由80%下降至40%,但多伴有残存的脏器功能障碍,因而早期死亡率的下降也意味着大部分存活下来的患者由多脏器功能衰竭转为慢性重症(CCI)状态。部分患者表现为持续的炎症状态,易于反复感染并有瘦体组织的分解,目前被定义为持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome, PICS)<sup>[1]</sup>。尽管PICS发病率不高,但对患者和社会都会造成巨大的负担<sup>[2]</sup>,所以应予以重视。研究显示,PICS更容易发生在老年患者中,且尽管患者接受了优化的营养支持治疗,但仍然有大量瘦体组织的丢失,表现为虚弱、易疲劳甚至出现恶液质,且同时存在多项生理指标的异常、器官功能障碍、神经内分泌功能下降、免疫功能受损等,可导致患者生存质量下降,最终死亡。因此,充分了解PICS的发病机制及其危险因素,做好该症的防治工作,可进一步改善ICU中危重病患者的预后。

### 1 PICS的发病机制

虽然目前关于PICS的发病机制尚未完全明确,

但大多研究认为这种持续的炎症反应可能并非由病原微生物及病原体相关分子模式所诱发,而是由损伤的组织或脏器释放的内源性分子及损伤相关分子模式(DAMPs)启动的,患者损伤的肾脏、肺和肠道可产生这些内源性分子。但近年来发现,在慢性重症患者中,骨骼肌是产生DAMPs的主要场所,骨骼肌线粒体DAMPs包括线粒体DNA(mtDNA)、高迁移率族蛋白(HMGB1)和线粒体转录因子A(TFAM),尤其是血循环中的mtDNA以及与TFAM结合的mtDNA能促使组织白细胞的浸润及激活组织内的巨噬细胞,引起机体持续的炎症反应及肌肉的消耗<sup>[3]</sup>。Yao X等<sup>[4]</sup>构建了大鼠肺炎脓毒症模型,其体外研究显示脓毒症导致的心肌细胞线粒体损伤使细胞溶质mtDNA增加,由于其与细菌DNA相似,可被TLR9识别,并通过TLR9-RAGE途径促进下游炎症因子的产生及细胞凋亡。TFAM在结构上与高迁移率族蛋白1(HMGB1)同源,而HMGB1是已知的糖基化终产物(RAGE)受体配体,因此TFAM也参与了mtDNA-TLR9通路依赖性的细胞因子的生成。

此外,有证据显示髓细胞生成的异常所导致未成熟骨髓来源抑制性细胞的增多以及效应T细胞数量及功能的下降可促进PICS的发生。在创伤及脓毒症早期骨髓细胞紧急合成时,未成熟髓样细胞分化为成熟固有免疫细胞过程受阻,导致具有免疫抑制及炎症特性的异质性未成熟髓样细胞数量增加,这些细胞被称为骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)<sup>[5]</sup>。与此同时,淋巴细胞和红细胞生成受到抑制,导致外

作者简介:王亮(1979.10-),男,江苏无锡人,本科,主任医师,主要从事呼吸重症方向的研究

通讯作者:关云艳(1970.12-),女,黑龙江牡丹江人,硕士,主任医师,主要从事危重病方向的研究

周血中淋巴细胞减少以及出现贫血。通常 MDSCs 只有少量存在于脾脏中,但在慢性炎症状态下,这些细胞可移行至二级淋巴器官及网状内皮组织中,通过细胞与细胞直接接触或分泌因子等途径,抑制 T 细胞、巨噬细胞及 NK 细胞发挥正常的免疫功能,并通过细胞程序性死亡配体(PD-L1)和耗竭 L-精氨酸的作用促进 T 细胞的凋亡。在 PICS 期间,脾脏中的 MDSCs 有两大亚群,其中具有促炎功能的细胞亚群明显减少,具有趋化能力的细胞亚群相对增加,这可能也是导致免疫抑制的一个原因<sup>[6]</sup>。Mathias B 等<sup>[7]</sup>检测了富集 MDSCs 的严重脓毒症和脓毒性休克患者的基因转录,发现患者的主要组织相容性复合体相关恒定链(CD74)表达下调及精氨酸酶 1 上调,从而使其抗原呈递能力下降及精氨酸的消耗。长期脓毒症患者正是由于存在免疫抑制,使得其体内潜伏的病毒容易被激活,同时在此基础上也容易发生细菌及真菌感染<sup>[8]</sup>,而再发感染也是脓毒症患者 90 d 内再入院的主要病因<sup>[9]</sup>。PICS 的另一重要临床表现是由于持续炎症和高分解代谢所导致的衰弱甚至恶液质,即使给予充分的营养支持治疗也很难纠正该状态,这一病理生理过程与癌性恶液质、老年骨髓肌减少症及重度烧伤也极为相似。正常情况下机体在饥饿状态时优先利用游离脂肪酸和酮体而不是氨基酸供能以维持氮平衡及避免瘦体组织分解,但在上述三种病理过程中机体丧失了这一能力,从而导致蛋白质的消耗。研究证实,MDSCs 能通过产生促炎因子、炎症趋化因子、一氧化氮和活性氧而促进炎症的发展和蛋白质分解。目前认为,由于感染诱发的 MDSCs 增加,使固有免疫和适应性免疫均受到抑制的同时也促进了炎症进展及肌肉蛋白的分解,而高分解代谢所导致的营养不良进一步影响了机体的免疫功能,造成反复的院内感染,从而形成恶性循环,最终影响患者的远期预后。

## 2 PICS 的诊断标准及危险因素研究

目前 PICS 的诊断标准尚未统一,总体包含 4 个方面:①时间:ICU 住院时间>14 d(或 10 d);②炎症反应指标:CRP>150 mg/L;③免疫指标:淋巴细胞数量<0.8×10<sup>9</sup>/L;④分解代谢指标:住院期间体重下降>10% 或肌酐/身高指数<80%或体质指数(BMI)<18 kg/m<sup>2</sup>,血清白蛋白<30 g/L、前白蛋白<100 g/L 或视黄醇结合蛋白<100 μg/L。近年来,多位学者致力于寻找其他更有价值的诊断指标。曹志龙等<sup>[10]</sup>研究显示,血浆 3-脱氧葡萄糖醛酮(3-DG)预测 PICS 的 ROC 曲线下面积为 0.72,敏感度为 81.3%,特异度为 56.6%,具有较高的应用价值。此外,有学者认为外周血淋巴细胞降低主要提示的是获得性免疫受到抑制,而 PICS 的免疫抑制还包括巨噬细胞、单核细胞、树突细胞等抗原呈递能力的下降,上述改变由

PD-1/PD-L1 通路所介导,并与可溶性程序性死亡受体配体 1(sPD-L1)表达有关<sup>[11]</sup>。基于此,有研究探讨了 sPD-L1 水平在 PICS 和非 PICS 患者中的表达,结果显示 PICS 组 sPD-L1 水平明显增高,因此认为 sPD-L1 有望作为一个补充诊断 PICS 的分子生物学指标<sup>[12]</sup>。安鹏等<sup>[13]</sup>研究显示,PICS 组患者发病前 2 周的糖化血清蛋白(GSP)水平显著高于非 PICS 组患者,且血糖变异系数和糖化血清蛋白与脓毒症患者继发 PICS 有显著相关性,提示脓毒症患者发病前的平均血糖控制水平可能是继发 PICS 的危险因素。张明等<sup>[14]</sup>在对重型创伤性脑损伤的研究中发现,高龄、并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、接受机械通气治疗以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降的患者易于继发 PICS。Vanzant EL 等<sup>[15]</sup>在对钝性创伤的研究中发现,病情复杂的患者年龄较大,机械通气天数较长,新创伤严重程度(NISS)评分、多脏器功能障碍 marshall (Marshall-MOF)评分和急性生理与慢性健康 II (APACHE II)评分也较高,这类患者更易于发展为 PICS。Winer LK 等<sup>[16]</sup>研究认为,消耗性凝血病可能促进了 PICS 的发生,而且也是患者在此期间发生持续的组织损伤和多器官衰竭的原因之一,因此早期识别凝血异常有助于预测和确定 PICS 的发生及判断患者预后。另有研究显示<sup>[17]</sup>,ICU 获得性高钠血症与 PICS 相关,原因可能与过度的分解代谢使尿素生成增多,从而产生渗透性利尿有关,因此对于 ICU 内长期住院患者出现高钠血症时需警惕 PICS 的发生。

## 3 PICS 的治疗

3.1 免疫调节治疗 由于 PICS 患者存在持续的免疫抑制,因此免疫调节治疗在理论上具有可行性。朱虹等<sup>[18]</sup>应用胸腺肽治疗脓毒症继发 PICS 的老年患者,结果显示,治疗组中单核细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、HLA-DR 水平均高于对照组,说明该法改善了患者的免疫功能,但对营养状况及 28、90、120 d 的死亡率无明显影响。动物实验显示<sup>[19]</sup>,脓毒症小鼠后期(第 12 天)的 MDSCs 表达出较高的精氨酸酶活性,移植了该细胞后的脓毒症小鼠早期促炎因子白介素-6(IL-6)表达下降,抗炎因子白介素-10(IL-10)和转化生长因子-β(TGF-β)水平升高,且 7 d 死亡率下降。

3.2 营养支持 目前,对于重症患者早期开展肠内营养支持这一理念已经得到普遍认可并被广泛应用,早期肠内营养已成为重症患者治疗的一个重要组成部分。林惠旻等<sup>[20]</sup>研究证实,在常规治疗的基础上早期给予肠内营养支持,可有效降低 PICS 患者血清炎症因子水平,缓解机体炎症反应。鉴于 PICS 在代谢方面与恶性肿瘤所致的恶液质有相似之处,因此目前认为高蛋白营养支持同样适用于 PICS 患者,但具体摄入阈值尚未确定。

精氨酸的补充对于大手术以及严重创伤患者是有益处的,但在脓毒症患者中的应用上还存在争议。以往认为脓毒症患者机体诱导型一氧化氮合酶表达增加,精氨酸可在该酶的作用下生成具有舒血管活性的一氧化氮(NO),虽然NO能够增加巨噬细胞的细胞毒性作用,但过量时也可能加重血流动力学的不稳定性,导致休克难以纠正。但在脓毒症患者中精氨酸酶1的表达也上调,可使精氨酸进入尿素循环的量增加,在此代谢途径中产生的鸟氨酸有利于伤口的愈合和修复,而精胺、精胍具有促进淋巴细胞增殖的作用,因此机体精氨酸的不足可影响细胞免疫功能及机体的修复。此外,精氨酸还能调节T细胞的代谢适应性和生存能力<sup>[21]</sup>。总之,适量补充精氨酸有利于PICS患者的康复,但其具体剂量还有待进一步的研究明确。

#### 4 总结

PICS的主要表现是持续的炎症反应、免疫抑制和高分解代谢,这三者之间可相互影响、相互促进。临床上需要制定包括抑制炎症反应、调节免疫、营养支持及脏器功能支持等一系列综合措施,来阻止这一恶性循环的进展才有可能改善患者的预后。但目前关于该病的研究主要集中在免疫调节及营养支持方面。建议应从发病机制上考虑,以MDSCs为靶点有望能成为治疗PICS的方法之一,但MDSCs在脓毒症中的作用似乎具有时间依赖性。因此,在以MDSCs为靶点治疗PICS时也需要考虑时机问题。总之,目前对于PICS尚无特效治疗方案,临床中应以预防为主,因而早期对PICS的危险因素进行干预尤为重要。

#### 参考文献:

[1]Mira JC,Gentile LF,Mathias BJ,et al.Sepsis pathophysiology, Chronic critical illness,and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome [J].Crit Care Med,2017,45(2): 253-262.

[2]Hesselink L,Hoepelman RJ,Spijkerman R,et al.Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) after polytrauma: A rare syndrome with major consequences[J].J Clin Med,2020,9(1):191.

[3]Picca A,Lezza AMS,Leeuwenburgh C,et al.Circulating mitochondrial DNA at the crossroads of mitochondrial dysfunction and inflammation during aging and muscle wasting disorders[J].Rejuvenation Res,2018,21(4):350-359.

[4]Yao X,Carlson D,Sun Y,et al.Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsismodel [J].PLoS One,2015,10(10): e0139416.

[5]Dilek N,Vuillefroy de Silly R, Blanche G,et al.Myeloid-derived suppressor cells: Mechanisms of action and recent advances in their role in transplant tolerance [J].Front Immunol,2012(3):

208.

[6]Sengupta S,Caldwell CC,Nomellini V,et al.Distinct neutrophil populations in the spleen during PICS[J].Front Immunol, 2020(11):804.

[7]Mathias B,Delmas AL,Ozrazgat-Baslanti T,et al.Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock [J].Ann Surg, 2017,265(4):827-834.

[8]Walton AH,Muenzer JT,Rasche D,et al.Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis [J].PLoS One,2014,9(2): e98819.

[9]Prescott HC,Langa KM,Iwashyna TJ.Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions[J].JAMA,2015,313(10):1055-1057.

[10]曹志龙,韩旭东,黄晓英,等.3-脱氧葡萄糖醛酮对PICS的诊断价值及其与脓毒症病情和预后的相关性[J].南通大学学报(医学版),2020,40(3):226-229.

[11]Stortz JA,Mira JC,Ramond SL,et al.Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients[J].J Trauma Acute Care Surg,2018,84(2):342-349.

[12]方琦,陶京,常剑,等.可溶性程序性死亡受体-1与重症急性胰腺炎并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的相关性分析[J].临床外科杂志,2020,28(3):254-257.

[13]安鹏,俞振飞.血糖变异系数与糖化血清蛋白对脓毒症患者继发PICS的预测价值[J].广东医学,2020,41(23):2434-2438.

[14]张明,黄廷钦,马旭东,等.重型创伤性脑损伤并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素分析[J].医学研究杂志,2019,48(10):86-90.

[15]Vanzant EL,Lopez CM,Ozrazgat-Baslanti T,et al.Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after blunt trauma[J].J Trauma Acute Care Surg,2014,76(1):21-30.

[16]Winer LK,Beckmann N,Veile RA,et al.Consumptive coagulopathy is associated with organ dysfunction during PICS[J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2019,316(5):L946-L952.

[17]Rugg C,Strohle M,Treml B,et al.ICU-acquired hypernatremia is associated with persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome[J].J Clin Med,2020,9(9):3017.

[18]朱虹,苏晓蕾,张妍,等.胸腺法新治疗对MICU脓毒症后PICS老年患者免疫、代谢功能的影响[J].中国医学创新, 2021,18(1):10-13.

[19]Brudecki L,Ferguson DA,McCall CE,et al.Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response[J].Infect Immun,2012,80(6):2026-2034.

[20]林惠旻,黄斌.肠内营养对PICS患者免疫功能及感染的影响观察[J].中国药师,2020,23(11):2180-2183.

[21]Geiger R,Rieckmann JC,Wolf T,et al.L-Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity[J].Cell,2016,167(3):829-842.

收稿日期:2021-05-17;修回日期:2021-05-27

编辑/成森