

TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 对机械通气患者 ICU 获得性肌无力诊断和预后的意义

邓茂林¹, 杨卓², 邓湘辉¹

1. 长沙市中心医院重症医学科, 湖南 长沙 410004

2. 长沙市妇幼保健院眼科, 湖南 长沙 410000

摘 要: **目的** 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 在评估机械通气患者 ICU 获得性肌无力 (ICUAW) 诊断和预后中的作用。 **方法** 将 2017 年 7 月至 2019 年 6 月入住本院重症医学科患者 (75 例), 分为观察组 (47 例)、对照组 (28 例)。观察组又分为 ICUAW 治愈组和 ICUAW 未愈组。分别在机械通气后第 3 天、机械通气后第 10 天行神经电生理检查, 监测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平, 分析 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 对机械通气患者 ICU 获得性肌无力诊断和预后的作用。 **结果** 观察组与对照组在机械通气第 3 天、机械通气后第 10 天 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平比较, 观察组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。ICUAW 未愈组与 ICUAW 痊愈组在机械通气后第 10 天 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平比较, ICUAW 未愈组明显高于 ICUAW 痊愈组 ($P < 0.05$)。机械通气第 3 天危重症多发性神经病 (CIP)、危重症肌病 (CIM)、危重症肌肉神经病 (CIMN) 之间 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 与 ICU 获得性肌无力发病存在相关性, 机械通气患者持续 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平增高, 提示预后不良。

关键词: ICU 获得性肌无力; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-1 β ; 白介素-6

中图分类号: R746.9

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.010

The significance of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the diagnosis and prognosis of patients with ICU-acquired weakness undergoing mechanical ventilation

DENG Mao-Lin, YANG Zhuo, DENG Xiang-Hui. Department of Critical Medicine, Changsha Central Hospital, Changsha, Hunan 410004, China

Corresponding author: DENG Mao-Lin, Email: dengmm123@163.com

Abstract: Objective To investigate the roles of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6) in the diagnosis and prognosis of intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) in patients undergoing mechanical ventilation.

Methods Seventy-five patients who were admitted to the department of critical care medicine in our hospital from July 2017 to June 2019 were divided into observation group (47 patients) and control group (28 patients). The observation group was subdivided into ICUAW cured group and ICUAW uncured group. Neuroelectrophysiological examinations were performed on the 3rd and 10th days after mechanical ventilation. The expression levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were monitored, and their roles in the diagnosis and prognosis of ICUAW in patients undergoing mechanical ventilation were analyzed. **Results** The expression levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 on the 3rd and 10th days after mechanical ventilation in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the expression levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 on the 10th day after mechanical ventilation in the ICUAW uncured group were significantly higher than those in the ICUAW cured group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the expression levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 on the 3rd day after mechanical ventilation between patients with critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy, and critical illness myoneuropathy ($P > 0.05$). **Conclusions** TNF- α , IL-1 β , and IL-6 are associated with the development of ICUAW. Continuously increased TNF- α , IL-1 β , and IL-6 suggest a poor prognosis in patients undergoing mechani-

收稿日期: 2020-01-15; 修回日期: 2020-04-17

作者简介: 邓茂林 (1981-), 男, 神经内科硕士, 主治医师, 主要从事神经重症研究方向。

cal ventilation.

Key words: intensive care unit-acquired weakness; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β ; interleukin-6

ICU 获得性肌无力 (intensive care unit acquired weakness, ICUAW) 是 ICU 机械通气患者由于多种原因而出现的不同程度肢体无力、呼吸肌减弱、感觉能力下降、反射减弱等神经、肌肉症状的总称。主要临床表现为脱机困难、轻瘫或四肢瘫痪和肌萎缩等^[1]。目前 ICUAW 的病理生理机制尚不明确,也无诊断和评估预后的“金标准”,其主要的诊断手段为神经电生理检查和神经肌肉活检,因其操作复杂性、费用贵等情况,限制了应用。有研究表明,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 在神经、肌肉损伤后,均有高表达^[2-3],故本研究通过对 ICU 机械通气患者 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达水平的检测,探讨 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达水平对 ICU 获得性肌无力诊断和预后的意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 7 月至 2019 年 6 月入住本院重症医学科患者 (75 例),并行机械通气 ≥ 3 d。行床旁神经肌电图,如患者检查结果异常,纳入观察组 (47 例);如检查结果正常,纳入对照组 (28 例)。以呼吸机辅助后第 30 天为实验结局,观察组病例脱离呼吸机并存活者为 ICUAW 治愈组,四肢乏力、未脱离呼吸机或死亡者为 ICUAW 未愈组。

符合条件的病例共 75 例,其中观察组 47 例,男性 22 例,年龄 52 ± 4.84 岁,女性 25 例,年龄 54 ± 6.43 岁;对照组 28 例,男性 12 例,年龄 49 ± 6.34 岁,女性 16 例,年龄 51 ± 3.94 岁。各组之间性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

入选标准:①18 岁 \leq 年龄 ≤ 80 岁;②入重症医学科行机械通气 ≥ 3 d;③预计机械通气后住院时间 ≥ 10 d (机械通气后行或不机械通气);④期间行头部 CT 或者磁共振排除脑血管意外。

排除标准:①既往患有神经肌肉病变,如重症肌无力、格林巴利综合征、肌炎、肌萎缩侧索硬化等;②既往有免疫性相关性疾病;③近一月内使用激素、免疫抑制剂;④因疾病原因影响神经电生理检查,如严重肢体水肿等;⑤严重脏器功能衰竭;⑥恶性肿瘤晚期;⑦下肢血管血栓;⑧药物可能引起神经肌肉损伤病例 (如喹诺酮、利福平等);⑨机械通气后第 10 天时仍有全身炎症反应综合征。

本研究符合医学伦理学标准,经本院伦理委员会批准同意。治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 样本收集 患者在机械通气第 3 天,停用镇痛镇静药物 12 h,使其神志清楚,能配合检查。分别在观察组、对照组第 3 天、机械通气后第 10 天完成神经传导检测、针电极肌电图 (EMG)。在观察组、对照组第 3 天、第 10 天清晨抽肘静脉血 10 mL,离心 15 min,分离血清 2 mL,存放在 -196°C 液氮罐内,待样本收集完成后统一检测。

1.2.2 神经传导检测、针电极肌电图检查 采用丹麦维迪公司 Keypoint 型肌电/诱发电位仪测定,室温保持 $20 \sim 28^{\circ}\text{C}$,患者皮温 $28 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 之间。测定双侧正中神经、尺神经、桡神经及腓总神经的运动及感觉神经潜伏期、传导速度以及诱发波幅。刺激运动神经能诱发波幅的刺激强度为 95 mA。感觉神经传导检测均用顺向法检测,刺激感觉神经能诱发波幅的刺激强度为 45 mA。异常判断标准:传导速度 $<$ 正常 (± 2.5 s) 为减慢,潜伏期 $>$ 正常 (± 2.5 s) 为延长。诱发波幅低于正常的 50% 为降低。

EMG 测定选用同芯针电极进行检查,部位包括双侧小指展肌、拇短展肌、指总伸肌、胫前肌、腓骨肌和腓外肌,每块肌肉进行插入电位、静息电位、轻收缩时的运动单位电位 (MUAP) 波幅和时限。受检肌肉至少取 4 个观察点测量至少 20 个运动单位电位,安静时观察有无出现自发电位并计算出运动单位的时限、波幅。时限增宽超过正常范围 20% 和 (或) 波幅增高超过 70% 为异常。神经源性损害的肌电图表现为运动单位动作 (MUAP) 电位时限延长,波幅增高,多相电位增多;肌源性损害的肌电图表现为 MUAP 时限缩短,波幅下降,多相电位增多。

1.2.3 血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 检测 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 均采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定。检测仪器为 Model 680 型酶标仪 (美国伯乐公司);试剂盒购自美国 R&D 公司;洗板机为 ELX50 酶标洗板机 (美国伯腾公司)。操作步骤严格按说明书进行。

1.3 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组神经肌电图异常例数

观察组中未愈 11 例,神经传导检测共 176 条

神经,EMG 测定共 132 块肌肉;观察组中痊愈 36 例,神经传导检测共 576 条神经,EMG 测定共 432 块肌肉;对照组 28 例,神经传导检测共 448 条神经,EMG 测定共 336 块肌肉。分别在机械通气第 3 天、机械通气后第 10 天做神经肌电图,统计潜伏期、波幅、传导速度、纤颤、正锐波、MUAP 异常的例数。见表 1。

表 1 各组机械通气第 3 天、机械通气后第 10 天神经肌电图指标异常例数统计 (n)

组别	例数	机械通气第 3 天						机械通气第 10 天					
		潜伏期	波幅	传导速度	纤颤	正锐波	MUAP	潜伏期	波幅	传导速度	纤颤	正锐波	MUAP
观察组													
未愈组	11	155	146	152	113	125	116	172	168	176	172	169	169
痊愈组	36	428	387	398	288	256	239	78	98	87	58	45	35
对照组	28	4	3	2	3	3	0	3	2	0	2	0	0

2.2 观察组、对照组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较

观察组在械通气第 3 天、机械通气后 10 天时

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组、对照组机械通气第 3 天、机械通气第 10 天 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 (pg/mL;V)

组别	例数	机械通气第 3 天			机械通气第 10 天		
		TNF- α	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-6
观察组	47	27.98 ± 2.30	38.78 ± 1.48	26.55 ± 1.42	23.38 ± 3.20	32.61 ± 2.72	22.16 ± 2.66
对照组	28	20.05 ± 1.84	31.04 ± 2.05	20.52 ± 0.79	20.25 ± 0.64	28.09 ± 0.89	19.79 ± 0.89
t 值		8.061	11.538	10.084	5.833	8.390	4.418
P 值		0.000	0.000	0.000	0.022	0.000	0.037

2.3 ICUAW 未愈组、ICUAW 痊愈组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较

机械通气第 3 天 ICUAW 未愈组与 ICUAW 痊愈组之间 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较,差异无统计

学意义 ($P > 0.05$);机械通气后第 10 天 ICUAW 未愈组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显高于 ICUAW 痊愈组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 ICUAW 未愈组、ICUAW 痊愈组机械通气第 3 天、机械通气后第 10 天 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 (pg/mL; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	机械通气第 3 天			机械通气第 10 天		
		TNF- α	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-6
ICUAW 未愈组	11	30.15 ± 2.52	40.15 ± 1.43	27.00 ± 1.42	28.43 ± 1.56	36.41 ± 1.42	26.21 ± 1.11
ICUAW 痊愈组	36	27.31 ± 1.80	38.37 ± 1.24	26.42 ± 1.42	21.84 ± 1.53	31.45 ± 1.79	20.92 ± 1.51
t 值		0.912	1.302	1.189	12.380	8.391	10.704
P 值		0.302	0.216	0.241	0.000	0.000	0.000

2.4 危重症多发性神经病、危重症肌病及危重症肌肉神经病之间 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较

观察组机械通气第 3 天危重症多发性神经病 (critical illness polyneuropathy, CIP)、危重症肌病 (critical illness myopathy, CIM) 及危重症肌肉神经病 (critical illness myoneuropathy, CIMN) 之间 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 CIP、CIM、CIPMN 之间 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 相关性比较 (pg/mL; $\bar{x} \pm s$)

病种	例数	TNF- α	IL-1 β	IL-6
CIP	18	27.42 ± 1.82	38.43 ± 1.21	26.75 ± 1.84
CIM	8	26.82 ± 1.70	38.32 ± 1.48	26.23 ± 1.29
CIMN	21	28.89 ± 2.59	39.26 ± 1.56	26.51 ± 1.06
F 值		2.214	2.087	0.383
P 值		0.138	0.136	0.684

3 讨论

2009 年首次有专家提出“ICUAW”这一概念^[4]。美国胸科协会在 2014 年在 ICUAW 的诊断指南中定义为:在危重疾病期间发生发展的、不能用危重疾病以外的其他原因解释的、以广泛性的肢体乏力为表现的临床综合征^[5],不包括由于明确的神经系统疾病及肌源性导致的肌无力。目前 ICUAW 发病机理尚不完全清楚,可能与神经免疫等多方因素相关。Stevens 等^[6]提出将 ICUAW 分为 CIP、CIM 及 CIMN 三类。CIP 是指具有电生理学证据的轴突神经病性肌无力;CIM 是指有肌肉电生理学或组织学证据的肌无力;CIMN 是指有电生理学或组织学表现的 CIP 和 CIM。研究表明,在 ICU 中治疗时间达 24 h 时,约有 11% 的患者发生 ICUAW;当治疗时间延长达 7~10 d 时,有 24%~55% 的患者存在 ICUAW;在长期机械通气(≥ 10 d)的患者中,ICUAW 发生率高达 67%^[7-8]。

因 ICUAW 会导致呼吸机使用时间延长、住院时间增加、遗留功能障碍及病死率增加,故 ICUAW 的早期诊断、及时治疗和评估预后至关重要^[9]。目前对 ICUAW 的诊断为神经肌电图、神经肌肉活检,在重症患者实施起来难度大。通过表 1 可以看出,神经肌电图的信息量大,数据多,量化指标少,为临床操作带来了不便,急需简便、创伤性小的检验方式来加快诊断及评估预后。有研究表明,危重症患者常出现各种细胞因子级联释放,炎症因子含量的变化早于神经、肌肉损伤的电生理指标变化^[10-11]。

重症患者病程中出现炎症反应很常见,本研究的 ICUAW 病例中,细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平明显高于正常值,其检测值越高,预后越差,三者可能在 ICUAW 病情发展中起着重要作用。而 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达水平在 CIP、CIM、CIPMN 之间无明显差异。

细胞因子是神经、肌肉炎症级联反应的主要参与者,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 可由神经组织中的胶质细胞、单核细胞以及神经元等合成和分泌,其不仅加重炎症反应,同时又造成神经损伤。TNF- α 是具有多种生物学效应的细胞因子,可活化星状细胞内的 NF- κ B,一方面可通过 Caspase 途径诱导神经元发生凋亡、造成神经功能损伤,另一方面与其他炎症因子、促炎因子发挥协同作用造成神经元炎

症性损伤^[12-13]。有研究表明,生理条件下的 IL-1 β 可保持神经元的可塑性,对神经元有保护和修复作用,但过多的 IL-1 β 则对神经元产生显著的损伤作用。其促炎作用可通过激活脑内的小胶质细胞,使其释放各种细胞因子、自由基和钙超载等参与神经系统炎症反应和免疫应答,通过刺激血管内皮细胞表达细胞间黏附分子-1,从而促进白细胞和内皮细胞的黏附,加重脑及神经损害。体内外研究表明,IL-1 β 可促进神经元及胶质细胞释放大谷氨酸,大量兴奋性氨基酸可诱导一氧化氮合酶(NOS)的表达,使 NO 合成、释放增强,并可刺激花生四烯酸的代谢,从而释放大量的自由基产生神经细胞毒性反应^[14]。IL-6 是典型的炎症介质,也是具有多种生物学功能的细胞因子,在正常生理条件下处于低水平状态,维持机体的正常生理功能,但在高水平表达时可造成神经系统损伤^[15]。高浓度 IL-6 刺激中性粒细胞向神经组织转移,导致大量弹性蛋白酶及活性氧释放,从而对神经直接造成损害^[16]。

TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 不仅影响神经系统,而且还影响肌肉蛋白代谢,可导致肌萎缩,诱发 ICUAW。有研究表明,全身炎症是 ICUAW 发展的独立危险因素。促炎转录因子的激活导致肌肉萎缩,并诱发 ICUAW^[17]。成肌细胞来源的 TNF- α 在肌肉再生障碍中发挥关键作用,抑制 TLR4 信号通路,降低 NF- κ B 活性,导致脂多糖诱导的肌肉调节因子失调^[18]。Friedrich 等^[19]则发现 IL-1 β 可减少大鼠腓肠肌(主要由快缩肌组成)肌肉重量和蛋白含量,降低蛋白合成率,而其受体拮抗剂能够保持肌肉重量。此外,IL-6 是肌肉收缩和刺激葡萄糖产生的能量传感器,在维持运动过程中的能量状态起重要作用,然而,持续升高的 IL-6 则会加速肌肉蛋白水解。细胞因子除了影响肌肉蛋白代谢外,还可导致肌肉收缩力下降,TNF- α 通过人 TNF- α 受体 1 介导刺激 nNOS,导致一氧化氮产生过多,增加细胞溶质内氧化剂活性,从而降低肌肉收缩力^[20]。

TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 是重症患者炎症反应的重要参与者,三者虽然不能揭示 ICUAW 发病机制,但其增高,明显增加了 ICUAW 发病风险及不良预后,为 ICUAW 诊断及判断预后提供重要依据。

参 考 文 献

- [1] Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock [J]. J

- Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010, 1(2): 147-157.
- [2] Whitehead KJ, Smith CG, Delaney SA, et al. Dynamic regulation of spinal pro-inflammatory cytokine release in the rat in vivo following peripheral nerve injury[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(4): 569-576.
- [3] Sabat S, Agarwal A, Zacharia T, et al. Epstein-Barr virus encephalitis presenting as cerebellar hemorrhage[J]. Neuroradiol J, 2015, 28(6): 555-558.
- [4] Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10): 299-308.
- [5] Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(12): 1437-1446.
- [6] Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10): 299-308.
- [7] Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(4): 410-420.
- [8] Mirzakhani H, Williams JN, Mello J, et al. Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients[J]. Anesthesiology, 2013, 119: 389-397.
- [9] Agustí A, Antó JM, Auffray C, et al. Personalized respiratory medicine: exploring the horizon, addressing the issues. Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(4): 391-401.
- [10] Liu F, McCullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Acta Pharmacol Sinica, 2013, 34(9): 1121-1130.
- [11] Schiering IA, de Haan TR, Niermeijer JM, et al. Correlation between clinical and histologic findings in the human neonatal hippocampus after perinatal asphyxia[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2014, 73(4): 324-334.
- [12] Hennessy E, Griffin W, Cunningham C. Astrocytes Are Primed by Chronic Neurodegeneration to Produce Exaggerated Chemokine and Cell Infiltration Responses to Acute Stimulation with the Cytokines IL-1 β and TNF- α [J]. J Neurosci, 2015(22): 8411-8422.
- [13] Zhang J, Sadowska GB, Chen X, et al. Anti-IL-6 neutralizing antibody modulates blood-brain barrier function in the ovine fetus[J]. FASEB J, 2015, 29(5): 1739-1753.
- [14] Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 519-550.
- [15] Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury[J]. J Neuroinflamm, 2010, 7(19): 2-13.
- [16] Louis N, Marsh R. Simultaneous and sequential hemorrhage of multiple cerebral cavernous malformations: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 36.
- [17] Meduri GU, Schwingshackl A, Hermans G. Prolonged Glucocorticoid Treatment in ARDS: Impact on Intensive Care Unit-Acquired Weakness[J]. Front Pediatr, 2016, 4: 69.
- [18] Ono Y, Sakamoto K. Lipopolysaccharide inhibits myogenic differentiation of C2C12 myoblasts through the Toll-like receptor 4-nuclear factor-kappaB signaling pathway and myoblast-derived tumor necrosis factor alpha [J]. PLoS One, 2017, 12(7): 182.
- [19] Friedrich O, Yi B, Edwards JN, et al. IL-1 α reversibly inhibits skeletal muscle ryanodine receptor. A novel mechanism for critical illness myopathy? [J]. Am J Resp Cell Mol, 2014, 50(6): 1096-1106.
- [20] Stasko SA, Hardin BJ, Smith JD, et al. TNF signals via neuronal type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(11): 1629-1636.