

· 述评 ·

从 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败
看肝素治疗脓毒症的潜力

低分子肝素治疗严重创伤及脓毒症研究协作组 林洪远

Highlighting the potential of heparin in the treatment of sepsis in view of failure of KyberSept and OPTIMIST projects LIN Hong-yuan. Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of General Hospital of PLA (formerly 304th Hospital), Beijing 100037, China

【Abstract】 Systemic inflammation can induce blood hypercoagulability, even disseminated intravascular coagulation (DIC), and "cross talk" exists between inflammatory and coagulation system. So anticoagulation should be helpful in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis. The success in the use of recombinant human activated protein C (rhAPC) is a strong evidence to support anticoagulation strategy in the treatment of sepsis. Unexpectedly, other two anticoagulation studies, KyberSept and OPTIMIST, respectively with antithrombin and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) failed to show improvement in 28-day survival rate. Blame had been laid on the combined use of heparin or low molecular weight heparin (LMWH), as it might interfere with efficacy of antithrombin and TFPI. However, no compelling evidences were found to support this hypothesis, as there was no significant difference in result between the patients with and without heparin or LMWH in the treatment groups in these two studies. Contrarily, significant differences in outcome were found between patients with and without heparin or LMWH in control groups, and the survival rate of patients with heparin or LMWH in control groups was higher than that of the treatment groups. These results strongly suggested heparin or LMWH could be effective in the treatment of sepsis. It is our understanding that any anticoagulant should have some potential effect in treatment of sepsis. Therefore, it seems to be necessary to explore the efficacy of traditional anticoagulant, and compare the effects between the new and old drugs.



严重脓毒症导致凝血系统紊乱的事实早已被人们注意到,但对其在严重脓毒症发生发展及其影响预后重要性方面的认识则是近年才获得的。

促进对凝血系统紊乱问题关注的原因可能部分得益于 20 世纪 90 年代中期大规模抗炎治疗的失败,促使许多学者转向其他方面的研究,包括对凝血系统紊乱的研究。其中最具影响力的应首推人类重组活化蛋白 C (rhAPC) 在脓毒症患者治疗中获得成功的报告^[1]。据称,作为单一药物治疗, rhAPC 所展现的疗效是自脓毒症研究以来所没有的。从更广的角度看,该研究的成功不但是对 rhAPC 本身的肯定,更反证了凝血系统紊乱在脓毒症中的重要地位。当然, rhAPC 在其他方面也具有广泛的作用,如抗炎、抗细胞凋亡等,但毕竟它最重要的功能被认为是抗凝,并成为天然抗凝系统

的 3 个主要支柱〔蛋白 C (PC)、抗凝血酶 (AT) 和组织因子途径活化抑制物 (TFPI)] 之一。如果没有确切证据证明 rhAPC 的其他作用发挥了更关键的影响,将其在临床应用的成功主要归功于抗凝作用当属合理。

尽管还有待于继续深化,但脓毒症引发凝血系统紊乱的机制正逐渐被阐明。目前已知^[2-5],全身炎症反应可以通过以下途径激活凝血系统:①促炎细胞素,如白细胞介素-6 (IL-6) 激活核转录因子- κ B (NF- κ B) 使内皮细胞、巨噬细胞等炎性细胞上调组织因子 (TF) 的表达与释放,从而启动外源凝血系统;②细胞损伤使位于细胞内膜的氨基磷脂(一种强烈的促凝物质)翻转暴露而促进凝血;③炎症反应损伤血管内膜,并使其下的胶原组织暴露而激活内源凝血系统。此外, TF 与 VII 因子结合的复合物也能够通过激活 IX 因子激活内源凝血系统。但与 TF 激活的外源途径相比,内源途径的重要性相对较低,主要作用是放大 TF 启动的外源凝血系统。在凝血过程被启动的同时,抗凝物质被严重消耗。重要的是,内皮细胞在炎症反应中也受到损害,而健全

基金项目:北京市重大科技项目(北京市科委 H020920050130)

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院(原解放军第三〇四医院)ICU

作者简介:林洪远(1949-),男(汉族),广东省人,主任医师,现任全军重症医学专业委员会主任委员,中国病理生理学会危重病医学专业委员会副主任委员,中华医学会重症医学分会常委。

的内皮细胞对于维护凝血系统的稳定十分重要,许多抗凝物质的成分及其发挥抗凝反应的部位都位于内皮细胞表面。例如,无活性的 PC 首先要结合到内皮细胞表面受体,并被内皮细胞所分泌的血栓调节素和凝血酶形成的复合物激活,才能转化为有功能的 APC。目前认为,内皮细胞的抗凝功能至少涉及到以下几个方面:抗血小板聚集作用,如通过前列环素(PGI₂)、一氧化氮(NO)和二磷酸腺苷(ADP);抗凝作用,如通过 TFPI、血栓调节蛋白(TM)、AT 和肝素样分子;纤溶作用,如通过组织纤溶酶原激活物。可见,内皮细胞系统损害将直接导致抗凝功能削弱。除促凝亢进和抗凝削弱以外,脓毒症的血液系统还存在严重的纤溶抑制,并主要归咎于由内皮细胞合成的纤溶酶原活化抑制物-1(PAI-1)增加和大量释放。纤溶抑制导致纤维蛋白不能被有效和及时地清除而沉积在微血管床内,这个机制被认为是脓毒症导致器官损害和衰竭的重要原因之一,研究证明,PAI-1 水平与预后密切相关。

凝血系统的上述变化显然使其处于高凝状态,如果病情不被遏止,持续的高凝状态必然导致凝血物质耗竭,并最终导致难以制止的出血,这种情况其实就是人们所熟悉的典型的弥散性血管内凝血(DIC),目前也被称作“消耗性凝血病”。

炎症反应激活凝血系统并非只是一个单向的反应,被激活的凝血系统可以反过来进一步加剧炎症反应,此种现象被称为两个系统间的“交叉对话”(cross talk)^[6,7]。目前已经确认,凝血活化促进炎症反应的作用是通过多种活化的凝血蛋白与炎性细胞相应的受体(PARs)相结合,从而改变这些炎性细胞的炎症介质表达所实现的。含有这些受体的细胞包括内皮细胞、单核细胞、平滑肌细胞、纤维原细胞、血小板等。已鉴别出的 PARs 有 4 种类型:PAR1 为凝血酶、TF-VIIa 复合物和 Xa 的受体;PAR2 为 TF-VIIa 复合物和 Xa 的受体;PAR3、PAR4 为凝血酶的受体。以 TF 为例,炎症反应与凝血系统是这样进行“交叉对话”的,即由内皮细胞、单核细胞等所释放的 TF 首先与 VIIa、Xa 结合成 TF-VIIa-Xa 复合体,其后通过两条途径继续发挥作用:①TF-VIIa-Xa 复合体可直接与炎性细胞 PAR-1 和 PAR-2 结合,促进这些细胞促炎介质的表达和释放;②TF-VIIa-Xa 复合体激活 II 因子(凝血酶)。IIa 则有 3 个作用前途:①激活纤维蛋白原行使其促凝功能;②分别与炎性细胞 PAR-1 和 PAR-4 结合,促进细胞促炎介质的表达和释放而行使促炎功能;③与 TM 结合,并在内皮细胞 PC 受体部位激活 PC 而行使抗凝功能,但需要有正常的内皮细胞功能为前提。

高凝状态参与脓毒症的事实,提醒人们须对脓毒症患者的血液系统异常保持高度警惕,并密切跟踪相关参数的变化。目前还没有可靠方法鉴别哪些患者会发展为 DIC。一项针对创伤患者的研究提示,持续高水平的 PAI-1 有助于预测 DIC 发生^[8],但在脓症患者是否也具有同样的意义尚不清楚。在临床众多的凝血检查项目中,目前最实用和最有意义的检查参数是血小板、纤维蛋白原和 D-二聚体^[9]。如果血小板和纤维蛋白原呈持续下降,而 D-二聚体呈持续升高趋势,即说明高凝状态在进展中,DIC 已经迫近或发生。当前经常用来评估脓症患者严重性的 Marshall、感染相关器官衰竭评分系统(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE)等都缺乏对血液系统严谨的评估。最近,德国学者 Angstwurm 等^[10]基于对近 800 份病例的回顾性研究,提出一项新的 DIC 评估方法。该方法选取了血小板、D-二聚体、纤维蛋白原和凝血酶原指数等 4 项检查,按照各项检查的结果,从正常的 0 分到最严重的 3 分共分为 4 个级别。权重中,D-二聚体最高为 3 分;血小板和凝血酶原指数最高各 2 分;纤维蛋白原指数最高只有 1 分,故总分最高到 8 分。结果显示,评分 ≥ 5 分将出现明显的 DIC 临床表现,且存活率明显降低;而 ≤ 2 分可以不进行特殊处理。该评分方法项目实用、简洁,可评估预后,故具有推广使用的潜力,但可靠性仍待前瞻性研究验证。

由于认识到高凝状态和 DIC 参与了脓毒症发生发展并深刻影响着预后,所以抗凝治疗目前已成为脓毒症综合治疗方案中重要的组成部分。近年在该领域中有 3 项大样本、多中心、双盲、随机、对照的研究报告值得人们特别学习和关注,它们分别是(表 1):2001 年被称作 PROWESS 的研究报告^[11],样本量为 1 690 例,使用 drotrecogin alfa, active (rAPC) 作为抗凝药物;2001 年被称作 KyberSept 的研究报告^[12],样本量为 2 314 例,使用 AT 作为抗凝剂;2003 年被称作 OPTIMIST 的研究报告^[12],样本量为 1 955 例(其中 1 754 例国际标准化比值(INR) > 1.2 ;201 例 INR < 1.2),使用 tifacogin TFPI 作为抗凝剂。这 3 项研究都是三期临床研究,使用的药物已经在大量实验研究和前期临床研究中被证明是有效的,但是研究的结果却显著不同。治疗组与对照组的存活率分别是:在 PROWESS 研究中为 75.3%比 69.2%;在 KyberSept 研究中为 61.1%比 61.3%;而在 OPTIMIST 研究中为 67.7%比 67.4%,其中 INR > 1.2 的病例为 65.8%比 66.1%,INR < 1.2

的病例为 88.0% 比 77.1%。目前,人们所津津乐道的是 PROWESS 研究,而后两项研究却较少被提及。然而,恰恰是这两项“失败”的研究却非常值得深入分析和学习,事实上它们已经给了我们十分丰富和有益的启发。

表 1 3 项大规模抗凝研究结果

研究项目	例数(例)	使用药物	28 d 存活率(%)		P 值
			治疗组	对照组	
PROWESS	1 690	t-APC	75.3	69.2	<0.05
KyberSept	2 314	AT	61.1	61.3	>0.05
OPTIMIST	1 955	TFPI	67.7	67.4	>0.05
	1 754(INR>1.2)		65.8	66.1	>0.05
	201(INR<1.2)		88.0	77.1	>0.05

用。在 OPTIMIST 研究中,研究者们则提出,TFPI 能够抑制 TF-VIIa 复合物的作用是以有足够的 Xa 参与为前提。由于大量的 Xa 被肝素结合,故也干扰了 TFPI 作用发挥。以上对肝素的指责虽然在理论上具有一定的合理性,但通过仔细的分析却令人不以为然^[13]。

如表 2 所示,在 KyberSept 治疗组,AT 联合与未联合使用肝素的 28 d 存活率为 60.6% 比 62.1%,生存几率(odds of survival)=0.94,可信区间(CI)0.72~1.21,P=0.620;在 OPTIMIST 治疗组,TFPI 联合与未联合使用肝素的 28 d 存活率为 68.1% 比 66.8%,生存几率=1.06,CI 0.80~1.42,P=0.681。

表 2 3 项研究使用肝素与不使用肝素病例存活率的比较

项目与分组	28 d 预后		P 值	
	存活[例(%)]	死亡[例(%)]		
PROWESS 对照组	H	458(71.9)	179(28.1)	0.002
	N	123(60.6)	80(39.4)	
APC 组	H	476(75.1)	158(24.9)	0.800
	N	164(75.9)	52(24.1)	
KyberSept 对照组	H	514(63.5)	296(36.5)	0.030
	N	195(56.5)	150(43.5)	
AT 组	H	489(60.6)	318(39.4)	0.620
	N	220(62.1)	134(37.9)	
OPTIMIST 对照组	H	486(71.4)	195(28.6)	<0.001
	N	183(58.8)	128(41.2)	
TFPI 组	H	453(68.1)	212(31.9)	0.681
	N	199(66.8)	99(33.2)	
全部对照病例	H	1 458(68.5)	670(31.5)	<0.001
	N	501(58.3)	358(41.7)	

注:H 为使用普通肝素或低分子肝素的病例;N 为未使用普通肝素或低分子肝素的病例

这些资料的最终结果就是:①3 项研究中对照组使用肝素者的存活率高于同组未使用肝素者近 1.6 倍(具有统计学意义);②在 KyberSept 和 OPTIMIST 两项研究中,对照组使用肝素者存活率不但明显高于同组未使用肝素者,也略高于同研究的治疗组以及治疗组中未使用肝素者(因为研究者认为肝素能够造成干扰,那么不妨也与治疗组中未联合使用肝素的病例进行比较,并将结果标注在括号内):KyberSept 63.5% 比 60.6%(62.1%);OPTIMIST 71.4% 比 68.1%(66.8%);③治疗组的存活率高于对照组中未使用肝素者:PROWESS 75.1% 比 60.6%;KyberSept 60.6% 比 56.5%;OPTIMIST 68.1% 比 58.8%。

虽然以上结果来自于亚组分析,并不能形成结论,但它们确实已经为探讨 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败原因提供了远比研究者所分析的更合理的解释。那就是:很可能是由于肝素治疗提高了对照组的存活率,拉平了与治疗组预后的差距,才导致 AT 和 TFPI 的优势得不到体现。所以,与其说 AT 与 TFPI 的作用被肝素干扰,毋宁说 AT 和 TFPI 输给了肝素。假如 KyberSept 和 OPTIMIST 研究不使用肝素,AT 和 TFPI 将有可能显示出治疗脓毒症良好的疗效。如果这个推论正确,不但说明 AT 和 TFPI 治疗脓毒症是有效的,更强烈提示肝素可能拥有不会亚于 rhAPC、AT 和 TFPI 的治疗潜力。

肝素对抗凝治疗的有效性早已被人们所认识。作为一种天然抗凝剂,它具有许多合成抗凝剂所不具备的、更广泛的药理作用^[14]。除了依赖 AT 进行抗凝外,肝素还能够通过许多非依赖 AT 的途径强化抗凝和抗

为了预防深静脉血栓形成,这 3 项研究都没有限制使用肝素(包括普通肝素和低分子肝素),此举被一些学者指称是导致 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败的原因。在 KyberSept 研究中,研究者们分析指出,肝素与炎性细胞受体都拥有可以与 AT 相结合的 syndecan,AT 在被肝素结合以后,便不能再与炎性细胞结合,因此也就失去了其原有的抗炎作

如此结果怎么能说肝素造成对与其合用的待试抗凝药物的干扰呢?然而,对这 3 项研究中对照组病例(即未使用 rhAPC、AT 和 TFPI 任何一种药物,但存在使用或未使用肝素的病例)的分析却获得以下结果(表 2):在 PROWESS 的研究中,使用肝素与未使用肝素的存活率为 71.9% 比 60.6%,生存几率为 1.66,CI 1.19~2.31,P=0.002;在 KyberSept 研究中,使用肝素与未使用肝素的存活率为 63.5% 比 56.5%,生存几率为 1.34,CI 1.04~1.73,P=0.03;在 OPTIMIST 研究中,使用肝素与未使用肝素的存活率为 71.4% 比 58.8%,生存几率为 1.74,CI 1.32~2.31,P<0.001;3 项研究对照组总体结果是,使用肝素与未使用肝素的存活率为 68.5% 比 58.3%,生存几率为 1.56,CI 1.32~1.83,P<0.001。

炎作用。如诱导 TFPI 释放,拮抗 TF;调理黏附分子,抑制血细胞附壁和聚集;促使组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)释放,促进纤溶;促使内皮细胞分泌 PGI₂ 等。这些作用都进一步加强了肝素的抗凝和抗炎能力,非常符合脓毒症治疗的需要。自 20 世纪 90 年代以后,新型肝素制剂低分子肝素大规模进入临床,由于其结合凝血酶的效价弱,减少了出血风险,故更被临床喜欢采用^[15]。已知国内早已有学者在尝试使用普通肝素或低分子肝素治疗脓毒症并取得较丰富的经验,只是由于缺乏符合循证医学要求的研究报告支持,才无法被正式推荐。但此缺陷不应该成为人们漠视肝素的理由,与那些近年才进入人们眼帘的,且实际上多数人从未接触过的新型抗凝剂相比,我们对肝素更具信心。2003 年北京市科委将低分子肝素治疗严重创伤和脓毒症凝血系统紊乱列为重大科技项目进行支持,而且没有被对 KyberSept 和 OPTIMIST 研究失败似是而非的分析所干扰,从目前初步获得的结果看非常令人鼓舞。

基于对脓毒症中炎症反应与血液高凝存在“交叉对话”的理解,其实不只是肝素,任何抗凝药物在理论上都具有治疗脓毒症的潜力,亟需人们对诸多传统抗凝药物在脓毒症治疗中的确切价值给予认真和深入的研究与评价,为临床提供有实际操作可能的和可以普遍使用的方法。推荐新药是必要的,但应该有足够和可靠的证据证明它们比传统药物更具有优势,对那些天价的“贵族”新药尤其要求如此,但迄今还未见有哪一个抗凝新药与肝素或其他价廉的传统抗凝药物进行对照研究。在这种情况下,对抗凝新药的宣传不宜过度,否则难避有炒作之嫌。

参考文献:

- Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 699 - 709.
- Hardaway R M, Williams C H, Vasquez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis[J]. Semin Thromb Hemost, 2001, 27(6): 577 - 583.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation[J]. N Engl J Med, 1999, 341(8): 586 - 592.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies[J]. Chest, 1992, 101(3): 816 - 823.
- Mavrommatis A C, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis[J]. Crit Care Med, 2000, 28(2): 451 - 457.
- Levi M, van der Poll T, Buller H R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation[J]. Circulation, 2004, 109(22): 2698 - 2704.
- Opal S M, Esmon C T. Bench - to - bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis[J]. Crit Care, 2003, 7(1): 23 - 38.
- Gando S, Tedo I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(5): 594 - 600.
- Mammen E F. Disseminated intravascular coagulation (DIC)[J]. Clin Lab Sci, 2000, 13(4): 239 - 245.
- Angstwurm M W, Dempfle C E, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: a useful tool to predict mortality in comparison with acute physiology and chronic health evaluation II and logistic organ dysfunction scores[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 314 - 320.
- Warren B L, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient, high - dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 286(15): 1869 - 1878.
- Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(2): 238 - 247.
- Iba T, Kidokoro A. What can we learn from the three megatrials using anticoagulants in severe sepsis[J]? Shock, 2004, 22(6): 508 - 512.
- Fareed J, Hoppensteadt D A, Bick R L. An update on heparins at the beginning of the new millennium[J]. Semin Thromb Hemost, 2000, 26(Suppl1): 5 - 21.
- Morris T A. Low molecular weight heparins: background and pharmacology[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2000, 21(6): 537 - 546.

(收稿日期:2006-12-30 修回日期:2007-02-26)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

全国急救医学学术研讨会征文通知

“中华全科医学编辑部”和“河北省急救医学会”定于 2007 年 6 月在湖北省襄樊市召开“全国急救医学学术研讨会”。交流论文经审阅后将刊入国家级医刊《全科医学杂志》。欢迎内、外、妇、儿、中西医等科医护人员参会(会务费 500 元)或赐稿(版面费 350 元)。打印稿件挂号寄:河北省石家庄市新华区华西路 53 号,河北省急救医学会刘苏平秘书长收,邮编:050051;电话:0311-86751855,手机:13785189697;Email:hbsjyxh@sina.com。收稿截止时间:2007 年 4 月 15 日。稿件上请写明联系电话。

(河北省急救医学会)