

· 综述 ·

抗凝抗炎抗休克治疗的进展

潘景业 陈洁(综述)

【关键词】 休克; 抗炎; 抗凝; 治疗

休克是临床常见的急危重症。随着医学技术突飞猛进的发展,各学科互相渗透,新观点、新概念、新技术不断涌现,使人们对休克本质的认识提高到了一个新的水平,为临床防治休克及多器官功能不全提供了新线索。但通过十几年来临床实践及调查统计,发现休克的病死率与 20 多年前比有增无减,由休克导致的多器官功能不全占目前危重病病死率的第一位。究其原因,主要是缺乏早期诊断及有效的防治措施,而其根本原因还在于休克的发生发展的机制未彻底阐明。休克患者多伴有不同程度的炎症和凝血系统的激活,深刻了解其进展将有助于临床治疗的正确实施。现将对这方面的研究理论和治疗方法进行综述。

1 休克过程中炎症系统的活化

无论是创伤、烧伤、细菌感染还是缺血所致休克,其发生发展过程均将造成机体免疫功能损伤,同时伴有细胞因子参与发病过程。这些细胞因子是机体在创伤、感染等应激刺激下出现的急性防御性反应,但如果刺激过强或时间过长,则使炎症因子过度释放,引起放大的全身性炎症反应,使远隔损伤或感染原发病灶的其他健康细胞和器官发生损害,导致全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)。

1.1 细胞因子在休克中大量释放:休克过程中关系密切的细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1(IL-1)和 IL-6 等,而且在休克的发生发展过程中这些细胞因子总是相互作用、相互影响而共同发挥作用。Ji 等^[1]发现给猕猴注射脂多糖 120 min 后,在内毒素休克早期即能用酶联免疫吸附法

(ELISA)和逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法测得 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-18 升高,表明在休克早期 TNF- α 即升高,能调节炎症中其他细胞因子和化学物质的合成。目前认为, TNF- α 是介导休克病理损害的首要介质,起“扳机样”的关键作用。血中 IL-6 水平显著升高则被认为是反映感染性休克和心源性休克严重程度的一个较好指征,往往与病情的预后有关^[2,3]。有资料显示,外周血中 IL-6 水平预测腹腔脓毒症患者死亡的敏感性为 86.4%,特异性为 78.9%,准确率为 82.9%^[4]。此外,在休克的发生发展过程中,还伴有血栓素 A₂ 和血小板活化因子(PAF)等细胞因子释放的增加^[5]。

1.2 细胞内核转录因子- κ B(NF- κ B)与休克的关系:NF- κ B 是炎症反应中普遍存在的快反应转录因子,通常以同源或异源二聚体非活性形式存在于几乎所有类型细胞的胞质中,许多因素可激活 NF- κ B,使其从细胞质转位于细胞核,与 NF- κ B 反应性基因的 κ B 位点结合,参与多种细胞因子、化学因子和黏附分子的基因转录,从而控制它们的生物合成^[6]。休克中内源性介质是由于某些致休克因子通过 NF- κ B 作用于细胞核转录、翻译而产生的^[7]。Altavilla 等^[8]的实验显示,手术组比假手术组肝脏组织中 TNF- α mRNA 表达增加,而且凝胶电泳迁移率改变法(EMSA)也显示肝脏 NF- κ B 结合活性增强,蛋白质免疫印迹法(Western blotting)提示细胞浆中抑制性蛋白 I κ B- α 减少。以上均提示 NF- κ B 在休克中被激活。

2 抗炎治疗

近年来大量研究均证实休克时激活了机体的炎症系统,因此,抗炎治疗是其中的策略之一,也成为研究的热点。

2.1 甾体类抗炎药:在严重感染和脓毒症休克中是否应用糖皮质激素是近半个世纪以来人们一直争论的话题。20 世纪 80 年代的大量试验证实,超生理剂量的

甾体类抗炎药不能降低休克的病死率,使得皮质激素很多年来都不在脓毒症患者中使用。但最近有资料显示,低剂量的皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴功能不全导致的血管加压素依赖性脓毒症休克患者有利^[9]。Annane 等^[10]证实,脓毒症休克患者常并发肾上腺素分泌不足,其病死率比肾上腺素水平正常的患者高,故认为替可克肽(cosyntropin)试验(250 mg)反应不足是病死率的独立预测值。给予经短期替可克肽试验入选的血管加压素依赖的脓毒症休克患者氢化可的松 100 mg,每日 3 次,结果提示氢化可的松可逆转休克和降低休克的病死率^[9]。另有资料显示,对血管加压素依赖的低肾上腺素水平休克患者应用皮质激素比安慰剂组更有可能撤销血管加压素的应用^[11]。对于经足够液体复苏治疗仍需用升压药来维持血压的感染性休克患者,推荐静脉使用糖皮质激素^[12]。

2.2 拮抗炎症细胞因子的治疗:由于认识到很多细胞因子在休克的病理过程中起非常重要作用,因此,最近不少学者纷纷采用这些细胞因子的拮抗剂或抗体来探讨其对休克的防治作用。

2.2.1 阻滞 TNF- α 的作用:TNF- α 通过细胞表面 TNF 受体(TNFR)起作用,细胞外的受体部分在机体中可以脱落,与循环中的 TNF- α 相结合,阻滞其生物活性。TNFR55-免疫球蛋白 G1(TNFR55-IgG1)为人重组 p55TNFR 与 IgG1 融合蛋白的药物。Ⅱ期临床试验显示其能降低严重脓毒症和早期脓毒症休克的病死率。在Ⅲ期临床试验中,Abraham 等^[13]随机给予 1 342 例患者安慰剂或 TNFR55-IgG1,观察 28 d 的病死率,但不能得出Ⅱ期的结果。另一项阿非莫单抗(afelimomab, TNF- α 单抗)大型随机、前瞻性、多中心、双盲、安慰剂对照试验也不能得出提高生存率的结论^[14]。

2.2.2 其他:近 20~30 年来还进行了很多抗炎症细胞因子的休克研究,但很

基金项目:浙江省教育厅基金资助项目(20041056)

作者单位:325000 温州,温州医学院附属第一医院 ICU

作者简介:潘景业(1967-),男(汉族),浙江省人,教授,主任医师,主要从事危重病学研究。

少有令人兴奋的成果。PAF 受体拮抗剂在动物实验中能明显改善死亡率,但在临床试验中不能改善病死率。安慰剂对照 PAF 拮抗剂 TCV-309 双盲、随机、多中心临床试验也不能得出预想的结果^[15]。另一种 PAF 拮抗剂 BB-882 治疗脓毒症也不能提高存活率,改善血流动力学状态,增加呼吸功能或器官功能的评分^[16]。其他抗介质治疗的临床试验也都同样不能改善病死率。他克莫司是 NF- κ B 激活或其载体的抑制剂,不仅能够抑制 TNF- α 等细胞因子的表达^[17],而且通过 NF- κ B 起到对休克发生发展的保护作用^[8],但是否能大幅度提高休克存活率还有待进一步的研究。

近年来研究发现,休克发展到 SIRS 时不仅存在致炎因子大量释放,还伴有内源性抗炎介质释放异常;过强的抗炎反应导致免疫功能低下,出现代偿性抗炎反应综合征(CARS)^[18]。1998 年 10 月召开的第八次欧洲休克会议要求人们重新评价多年来“抗细胞因子”疗法,并探讨用此法失败的原因。著名的国际休克专家 Baue 认为:“所有的生命过程都是一个充满着各种矛盾的动态平衡过程,矛盾的任何一方过高都可对机体产生有害的影响,但过低或消除对机体也不利,很难用一种或几种细胞因子的抗体、抑制剂或受体拮抗剂来有效遏制这种复杂的介质反应。”

3 炎症和凝血途径联系

临床上休克患者常由于凝血紊乱而导致弥散性血管内凝血,甚至由于微血管血栓形成、内源性抗凝物质耗竭而导致多器官功能不全和死亡^[19,20]。很多证据显示,不适当的血管内凝血在器官功能不全的病理过程中起重要作用;宿主对感染的防御反应激活了炎症系统,同时也激活了凝血途径,而且凝血和炎症途径中有许多交叉处和联系点^[21]。

促炎介质抑制内皮细胞凝血酶调节蛋白(TM),因而也抑制了蛋白 C(PC)的活化^[21]。同时很多细胞因子也可以促进启动凝血级联反应的组织因子表达^[22]。虽然凝血途径生成的纤维蛋白在脓肿溃疡的定位和抑制脓肿中的微生物起重要作用,但血管内凝血阻止了组织的氧供,可间接通过低氧反应或直接通过信号传递给凝血酶受体,导致后续发生炎症损伤。凝血酶与受体结合可启动 NF- κ B 依赖的促炎介质的基因转

录^[21],上调内皮细胞 P-选择素表达,诱导 PAF 等合成^[23]。还有资料表明,成簇的组织因子也可启动促炎介质的基因表达^[21]。TM 除有活化蛋白 C(APC)的作用外,还具有抗炎性质,对内毒素感染的大鼠给予 TM,可抑制肺组织的白细胞浸润和肺血管损伤^[21]。

PC 的生物学活性也可以说明凝血和炎症相互促进的协同作用可增加对组织的损伤^[21]。PC 与内皮细胞上的特异性 PC 受体(EPCR)结合可以提高凝血酶-TM 复合物介导的 PC 激活。阻滞这种结合过程的抗体可导致休克患者病死率的升高,肝、肾和肾上腺组织炎性细胞浸润增加,循环中 IL-6 和 IL-8 水平升高^[23]。促炎介质 TNF- α 抑制 EPCR 表达是通过促进 EPCR 从内皮细胞表面脱落和下调 EPCR 转录起作用。因此,抗凝系统的 APC 在体内有抗炎作用,而炎症减少了 APC 水平和活性^[21]。

4 抗凝治疗

休克患者除激活炎症系统外,也激活了凝血途径,即凝血、抗凝和纤溶系统。由于炎症和凝血系统是联系的,在多年研究大量抗细胞因子治疗未取得令人满意的疗效时,人们试图调整凝血系统来治疗休克。凝血系统的激活可被内源性三大途径强烈地抑制。抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)是丝氨酸蛋白酶抑制剂,可灭活大量凝血因子,与凝血酶结合,也可黏附于内皮细胞,使内皮细胞释放前列腺素,抑制血小板聚集。组织因子途径抑制物(TFPI)由内皮细胞合成,能抑制 Xa 和 VIIa-TF 复合物。PC 主要在肝脏合成,还可在肾脏和睾丸内合成,在循环中因凝血酶和 TM 结合而活化,在蛋白 S 辅助下发挥强大的抗凝作用。

4.1 AT-Ⅲ:为了研究大剂量重组 AT-Ⅲ 用于脓毒症休克中的作用,在双盲、安慰剂、对照、多中心Ⅲ期临床试验中,2 314 例患者随机静脉给予 AT-Ⅲ (4 d 共给予 30 kU)或安慰剂。结果显示,大剂量的抗凝血酶治疗对脓毒症患者的 28 d 病死率无影响,与任意剂量的肝素(包括休克合并静脉血栓患者)合用时都有增加出血的危险性^[20]。

4.2 重组人活化蛋白 C(rhAPC):前临床试验证明低剂量的 PC 与脓毒症的病死率升高有关。世界范围内抗休克新药 APC 评价组织(PROWESS)对 1 690 例患者进行了随机对照的安慰剂或

rhAPC ($24 \mu\text{g}/\text{kg} \times 96 \text{ h}$) 研究,证明 rhAPC 可降低各种原因导致的脓毒症休克病死率(从 31% 降至 25%),以对急性生理学与慢性健康状况评分系统(APACHE)评分 > 25 分的重症患者效果明显,APACHE < 20 分者有增加病死率的趋势^[9]。目前, rhAPC 经美国食品与药物管理局(FDA)批准,已用于 APACHE > 25 分的重症患者。但 APC 治疗有引起出血的不良反应,故适应证选择和对多种重症休克的疗效有待进一步验证^[24]。

4.3 TFPI:最近 TFPI 试验结果公布了 17 个国家、245 家医院、1 754 例凝血功能紊乱的脓症患者[国际标准化比率(INR) > 1.2]以及 201 例凝血功能未紊乱的脓症患者(INR < 1.2)随机分别给予安慰剂或重组 TFPI(替法可约为 $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 96 h 的研究结果,显示上述治疗不能改善各种原因引起的感染性休克患者病死率,且不论基础 INR 高低,都有增加出血的危险性^[20]。

以上调整凝血系统的 3 种药物只有 1 种可改善病死率,其他 2 种都不能,原因目前还不清楚。TFPI 和 AT-Ⅲ 都是设计合理的多中心试验,提示 rhAPC 能降低病死率可能与其抗炎性质有关。

5 展望

综上所述,单独拮抗炎症细胞因子的研究未获理想的成果,可能与休克过程中释放的细胞因子过多,单独一种拮抗剂的作用轻微及休克中还存在抗炎细胞因子等有关,放在这方面的治疗研究还有待于将来对休克发生发展机制的进一步阐明。相比,其他两种天然抗凝药物对改善休克的病死率不明显,APC 却在治疗休克的研究中给人们带来了惊喜,可能与 APC 具有抗炎作用有关。未来将对 APC 的适应证、剂量、安全性等,及其他兼具抗炎和抗凝作用的药物在休克中的应用进行进一步研究。在不久的将来,休克的病死率肯定能得到改善。

参考文献:

- 1 Ji X H, Sun K Y, Feng Y H, et al. Changes of inflammation-associated cytokine expressions during early phase of experimental endotoxic shock in macaques [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(20): 3026-3033.
- 2 Manley M O, O'Riordan M A, Levine A D, et al. Interleukin 10 extends the effectiveness of standard therapy during

- late sepsis with serum interleukin 6 levels predicting outcome [J]. Shock, 2005, 23 (6):521-526.
- 3 Geppert A, Steiner A, Zorn G, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin - 6 [J]. Crit Care Med, 2002, 30(9):1987-1994.
 - 4 梁华平, 姚咏明, 王正国. 关注脓毒症及其结局的预测研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12):709-711.
 - 5 赵克森, 金丽娟. 休克细胞和分子基础 [M]. 北京: 科学出版社, 2002:316-317.
 - 6 Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cydopentenone prosta- glandins are direct inhibitors of I kappa B kinase [J]. Nature, 2000, 403 (6765):103-108.
 - 7 罗正曜, 金惠铭, 唐朝枢. 休克学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2001:2-3, 143-144.
 - 8 Altavilla D, Saitta A, Squadrito G, et al. Evidence for a role of nuclear factor - kappaB in acute hypovolemic hemorrhagic shock [J]. Surgery, 2002, 131 (1):50-58.
 - 9 Sharma V K, Dellinger R P. Recent developments in the treatment of sepsis [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(2):139-152.
 - 10 Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin [J]. JAMA, 2000, 283(8):1038-1045.
 - 11 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock [J]. JAMA, 2002, 288(7):862-871.
 - 12 杨毅, 邱海波. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系统讲座(4)糖皮质激素在感染性休克中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10):582-584.
 - 13 Abraham E, Laterre P F, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1 342 patients [J]. Crit Care Med, 2001, 29(3):503-510.
 - 14 Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the ramses study [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (4):765-769.
 - 15 Poeze M, Froon A H, Ramsay G, et al. Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist, TCV-309: a prospective, multicenter, double-blind, randomized phase III trial. TCV-309 septic shock study group [J]. Shock, 2000, 14(4):421-428.
 - 16 Vincent J L, Spapen H, Bakker J, et al. Phase III multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis [J]. Crit Care Med, 2000, 28(3):638-642.
 - 17 Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al. Tacrolimus suppresses tumour necrosis factor - alpha and protects against splanchnic artery occlusion shock [J]. Br J Pharmacol, 1999, 127(2):498-504.
 - 18 马宏博, 刘清泉, 姜良铎, 等. 扶正排毒液对内毒素休克肺损伤家兔支气管肺泡灌洗液和血清细胞因子含量的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(6):369-372.
 - 19 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.
 - 20 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.
 - 21 Marshall J C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7 Suppl):S99-106.
 - 22 Esmon C T. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis [J]. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol, 2000, 12(3):343-359.
 - 23 Esmon C. The protein C pathway [J]. Crit Care Med, 2000, 28(9 Suppl):S44-48.
 - 24 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.

(收稿日期:2006-08-27)

修回日期:2007-01-20

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

第四次全国危重病与机械通气治疗学术交流会

暨全国机械通气规范化操作与机械通气治疗新进展高级学习班征文及报名通知

中华医学会继续教育部、空军总医院呼吸科承办的国家级 I 类继续医学教育项目(2007-03-02-078, 10 学分)第四次“全国危重病与机械通气治疗学术交流会”暨“全国机械通气规范化操作与机械通气治疗新进展高级学习班”定于 2007 年 7 月 27 日—8 月 1 日在山东省烟台市召开。欢迎各级医院从事呼吸科、急诊科、ICU、神经内科、心血管内科、内分泌科、外科及睡眠医学临床及科研的医师、护士参加。

会议内容:就机械通气(有创与无创)领域有关问题进行深入细致的研讨,重点讲述不同疾病机械通气治疗时的规范化操作和临床工作中遇到的各种困惑问题,采用授课与实践操作(示范和演练相结合),使参会人员能够真正掌握呼吸机规范操作技能,同时进行学术交流、疑难病例和热点问题沙龙讨论。会议拟邀请刘又宁、俞森洋、陈良安、杜彬、张波、曹德森等专家授课,报告内容由四部分组成:①呼吸衰竭基础理论部分;②无创正压通气部分;③有创机械通气部分;④疑难危重病讨论。(注:会议通知及详细课程内容请电话索取)

征文内容与要求:呼吸及其他危重病的管理、诊断与治疗,机械通气的有关问题,疑难病例报道等内容。要求:①寄 600~1 000 字大摘要 1 份,题目下注明省、市、工作单位、科室、姓名及邮编;②来稿请寄:100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“机械通气会议”梁鸿收,Email:jxjy@vip.163.com,Email 发稿时务必注明会议名称;③征文截止日期:6 月 26 日前,参会报名请于 7 月 10 日前办理。会议通知单发放及报名电话:010-88820399,51798200(Tel/Fax)杨桂芳 梁鸿 刘智明,空军总医院呼吸科 张波主任,电话:13331161076。

(中华医学会继续教育部)