

• 论著 •

粒细胞-单核细胞集落刺激因子治疗脓毒症疗效的系统评价

宋菲 刘雅莉 杨克虎 马莉

【摘要】 目的 系统评价粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗脓毒症的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed(1966 年至 2009 年 10 月)、EMbase(1974 年至 2009 年 10 月)、Cochrane 临床试验数据库(2009 年第 4 期)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978 年至 2009 年 10 月)、维普(VIP, 1989 年至 2009 年 10 月)、中国期刊网全文数据库(CNKI, 1994 年至 2009 年 10 月)、万方数据库(1997 年至 2009 年 10 月)纳入的所有有关 GM-CSF 治疗脓毒症的临床随机对照试验(RCT), 根据 Cochrane 评价手册 5.0 质量评价标准评价纳入文献的质量, 并用 RevMan 5.0 软件对数据进行荟萃分析(Meta 分析)。结果 最终纳入 4 个研究 154 例患者。Meta 分析结果显示: 与常规综合支持治疗(常规组)相比, GM-CSF 在治疗脓毒症 28 d 病死率方面差异无统计学意义[相对危险度(RR)=0.63, 95%可信区间(95%CI)0.27~1.45, P=0.28], 在不良事件发生率方面差异亦无统计学意义(RR=0.89, 95%CI 0.34~2.33, P=0.82)。描述性结果显示: GM-CSF 治疗脓毒症能够改善免疫抑制, 减少感染并发症, 缩短机械通气时间; 但两组医院及重症监护病房(ICU)停留时间、感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)评分均无明显差异。结论 现有临床证据表明: GM-CSF 辅助治疗脓毒症较常规治疗可以改善免疫抑制, 减少感染并发症, 缩短机械通气时间; 但对病死率、不良事件发生率、医院及 ICU 停留时间、SOFA 评分无明显影响。

【关键词】 粒细胞-单核细胞集落刺激因子; 脓毒症; 全身炎症反应综合征; 系统评价

Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor for the treatment of sepsis; a Meta analysis SONG Fei*, LIU Ya-li, YANG Ke-hu, MA Li. * Center for Evidence-Based Medicine, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China
Corresponding author: MA Li, Email: mali1105@126.com

【Abstract】 **Objective** To systematically assess the effects and safety of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of sepsis. **Methods** All randomized controlled trials (RCTs) of GM-CSF for the treatment of sepsis were retrieved from the databases, including PubMed (1966 - 2009. 10), EMbase (1974 - 2009. 10), Cochrane Clinical Trials Library (Issue 4, 2009), China Biomedicine Literature Database (CBM, 1978 - 2009. 10), Weipu (VIP, 1989 - 2009. 10), China National Knowledge Internet (CNKI, 1994 - 2009. 10) and Wanfang Database (1997 - 2009. 10). The quality of the included RCTs was assessed with the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.0 was used for Meta-analysis. **Results** Four RCTs (154 patients) were included. Meta-analysis showed that there was no significant difference between the GM-CSF treatment and traditional therapy regarding 28-day mortality rate [relative risk (RR)=0.63, 95% confidence interval (95%CI) 0.27 - 1.45, P=0.28]. Meta-analysis also showed that there was no significant difference in the rate of adverse events (RR=0.89, 95%CI 0.34 - 2.33, P=0.82). Descriptive analysis showed that GM-CSF could improve immuno-suppression, reduce the complications of infection and shorten the duration of mechanical ventilation, but there was no difference in length of stay in hospital or intensive care unit (ICU) and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score. **Conclusion** The current evidence shows that, compare with the conventional therapy the GM-CSF has the benefit of improving immune function, reducing the complications of infection, and shortening the duration of mechanical ventilation. However, there is no difference in reducing mortality and adverse event, or shortening the length of stay in hospital or ICU and SOFA score with the use of GM-CSF.

【Key words】 Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor; Sepsis; Systemic inflammatory response syndrome; Systematic review

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.012

基金项目:兰州大学循证医学创新项目(2009LDEBM-A)

作者单位:730000 甘肃,兰州大学循证医学中心,兰州大学基础医学院(宋菲、刘雅莉、杨克虎、马莉),兰州大学第二医院(宋菲、马莉),兰州大学第一临床医学院(杨克虎)

通信作者:马莉,Email:mali1105@126.com

脓毒症发病率、病死率一直居高不下,已成为世界范围内重症监护病房(ICU)患者的第一死因。最近国内一项研究显示,10 个外科 ICU 一年内严重脓毒症患者 28 d 病死率为 40.7%^[1]。临床对脓毒症采取传统抗炎治疗,甚至曾试图通过阻断炎症反应

某一方面的细胞因子抑制治疗^[2]来治疗脓毒症,然而效果不佳^[3]。近年来人们对免疫功能在脓毒症中的作用有了新认识。在脓毒症发病机制中,初始阶段机体以分泌大量炎症介质为主要特征;随着病情进展,机体可能经历了免疫抑制阶段^[3-4],在抗感染基础上加用免疫刺激治疗,可能改善脓毒症患者的预后。Flohé 等^[5]研究证实,对脓症患者进行全血培养,粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)可提高单核细胞表面人白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)的表达,提高了机体的免疫功能。Nierhaus 等^[6]研究证实,应用 GM-CSF 免疫刺激剂能够扭转脓症患者长期单核细胞失活状态。这为 GM-CSF 治疗脓毒症带来了新希望。本研究中通过检索国内外所有有关 GM-CSF 治疗脓毒症的随机对照试验(RCT)文献进行系统评价,旨在探讨 GM-CSF 治疗脓毒症的疗效,以期合理临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象的纳入与排除标准:选择以国际脓毒症诊断标准^[7]确诊为脓毒症,且年龄>15 岁的患者。排除妊娠、恶性肿瘤、血液病及对结果存在影响的混杂因素(如应用免疫抑制药物)等患者。

1.2 研究类型及干预措施:临床 RCT 的文献,语种不限。GM-CSF 组在脓毒症常规治疗基础上给予 GM-CSF 治疗,剂量及给药途径不限;常规组给予脓毒症常规治疗方案。

1.3 结局指标:①主要结局指标:病死率和不良事件发生率;②次要指标:医院及 ICU 停留时间、出院人数、感染结局、机械通气时间、感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)评分以及免疫功能。

1.4 文献检索:以 sepsis、septicemia、blood poisoning、systemic inflammatory response syndrome、multiple organ failure、multiple organ dysfunction syndrome、MODS 或 SIRS 和 colony-stimulating factor、Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor、GM-CSF、Molgramostim、Sargramostim、Recombinant Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factors 或 rhGM-CSF 为英文检索词,用计算机检索 PubMed 的美国《医学索引》(1966 年至 2009 年 10 月)、EMbase 的荷兰《医学文摘》(1974 年至 2009 年 10 月)、Cochrane 临床试验数据库(2009 年第 4 期);以脓毒症、败血症、全身炎症反应综合征或多脏器功能衰竭综合征和集落刺激因子、粒细胞-单核细胞集落刺激因子、沙格司亭或莫拉司亭为中文检索词,用计算机检索中国生物医学

文献数据库(CBM,1978 年至 2009 年 10 月)、维普(VIP,1989 年至 2009 年 10 月)、中国期刊网全文数据库(CNKI,1994 年至 2009 年 10 月)、万方数据库(1997 年至 2009 年 10 月)。遵循 Cochrane 系统评价手册 5.0 RCT 检索策略进行 RCT 限定检索,其他检索采用主题词与自由词相结合方式,并按具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定。

1.5 文献筛选和资料提取:由 2 位研究人员独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的研究后,对可能符合纳入标准的研究阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 位研究人员交叉核对纳入研究的结果,对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或与第 3 位研究人员协商确定。资料提取主要包括:①一般资料:题目、作者、发表日期和文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性及干预措施;③结局指标。

1.6 质量评价:按照 Cochrane 评价手册 5.0 评价 RCT 偏倚风险评估工具(随机方法、隐蔽分组、盲法、不完整资料偏倚、结果报告完整性、其他潜在影响真实性的因素)对纳入研究进行客观评价。若纳入研究中失访人数>10%而<20%时,要进一步分析失访可能的原因,并进行意向治疗(ITT)分析;对于失访人数>20%的研究,则应考虑将其从荟萃分析(Meta 分析)中剔除。

1.7 统计学方法:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(MD),各效应量均以 95%可信区间(95%CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若无异质性($I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;若存在统计学异质性($I^2 > 50\%$),分析异质性来源,确定是否采用随机效应模型。如果研究间存在明显临床异质性,只对其进行描述性分析。依据纳入对象白细胞计数高于正常或低于正常进行亚组分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 检索结果:根据制定的检索式初检相关文献 1 227 篇,去除数据库重复收录的 72 篇文献,剩余 1 155 篇文献;阅读文献题目和摘要,排除不符合要求的 1 141 篇文献及不符合纳入标准的 9 篇文献,初筛 5 篇文献;阅读文献全文,排除非 RCT 文献 1 篇,最终纳入 RCT 文献 4 篇^[8-11],共 154 例患者。

2.2 纳入研究一般情况和质量评价(表 1~2):各研究中两组基线资料具有可比性,其中 1 个研究^[11]

为多中心 RCT, 3 个研究^[8-9,11]描述了具体的随机方法, 2 个研究^[8-9]提及隐蔽分组, 3 个研究^[8,10-11]说明实施双盲, 3 个研究^[9-11]报道了失访。

2.3 统计分析结果

2.3.1 病死率(图 1): 4 个研究^[8-11]均报道了病死率, 其中 2 个研究^[9,11]报道了 28 d 病死率, 异质性检验结果显示无异质性($P=0.73$), 采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示两组间差异无统计学意义($RR=0.63, 95\%CI 0.27\sim 1.45$,

$P=0.28$)。Presneill 等^[8]的研究报道了 30 d 病死率, 结果显示两组间差异无统计学意义($P=0.84$)。Orozco 等^[10]的研究报道了 7 d 病死率, 结果显示两组间差异无统计学意义($P>0.99$)。

2.3.2 不良事件发生率(图 2): 2 个研究^[8-9]报道了不良事件, 异质性结果显示无异质性($P=0.48$), 采用固定效应模型进行数据合并。Meta 分析结果显示两组间差异无统计学意义($RR=0.89, 95\%CI 0.34\sim 2.33, P=0.82$)。

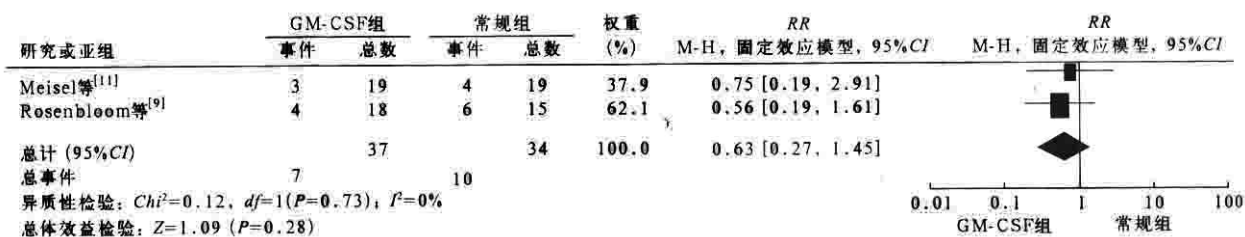
表 1 纳入研究的一般情况

研究	性别		年龄(岁)		白细胞计数($\times 10^9/L$)				mHLA-DR(mAb/细胞)		感染类型	
	男	女	GM-CSF 组	常规组	GM-CSF 组	常规组	GM-CSF 组	常规组	GM-CSF 组	常规组	GM-CSF 组	常规组
Presneill 等 ^[8] (2002 年)	13	5	62.0 (32~73)	46.5 (37~60)	14.0±5.7	11.6±5.7	未测定	未测定	肺炎 2 例, 腹腔感染 1 例, 其他 8 例	肺炎 3 例, 腹腔感染 1 例, 其他 3 例		
Rosenbloom 等 ^[9] (2005 年)	17	23	56	52	13.8	10.6	用图表示, 无数据	用图表示, 无数据	肺炎 6 例, 腹腔感染 4 例, 其他 11 例	肺炎 9 例, 腹腔感染 6 例, 其他 4 例		
Orozco 等 ^[10] (2006 年)	29	29	43.2±15.9	49.2±16.5	13.5±5.8	14.5±9.1	未测定	未测定	腹腔感染 26 例, 其他 2 例	腹腔感染 27 例, 其他 3 例		
Meisel 等 ^[11] (2009 年)	31	7	64.0±13.6	63.3±14.2	用图表示, 无数据	用图表示, 无数据	5.609±3.628	5.659±3.333	肺炎 11 例, 腹腔感染 6 例, 其他 2 例	肺炎 10 例, 腹腔感染 5 例, 其他 4 例		

注, GM-CSF, 粒细胞-单核细胞集落刺激因子, mHLA-DR, 单核细胞表面人白细胞 DR 抗原

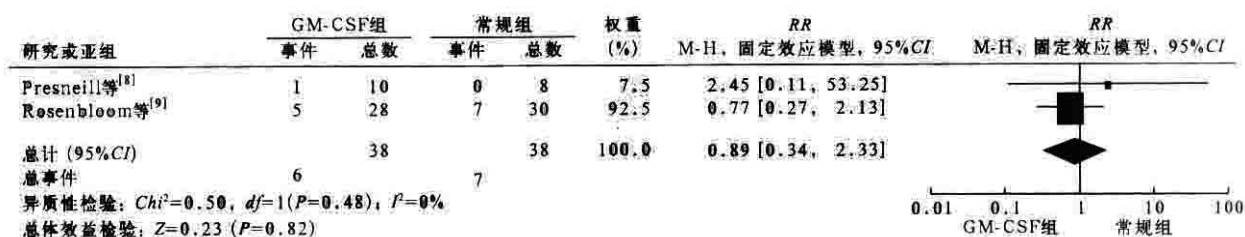
表 2 纳入研究的质量评价

研究	随机方法	隐蔽分组	盲法	不完整资料偏倚	结果报告完整性	其他潜在影响真实性的因素
Presneill 等 ^[8] (2002 年)	是(查数字随机法)	是(隐蔽编码的药袋)	是(对医师/患者施盲)	不清楚	不清楚	不清楚
Rosenbloom 等 ^[9] (2005 年)	是(区组随机)	是(药房分配)	否	不清楚	不清楚	不清楚
Orozco 等 ^[10] (2006 年)	不清楚	不清楚	是(对医师/患者施盲)	不清楚	不清楚	不清楚
Meisel 等 ^[11] (2009 年)	是(区组随机)	不清楚	是(对医师/患者施盲)	不清楚	不清楚	不清楚



注, GM-CSF, 粒细胞-单核细胞集落刺激因子, RR, 相对危险度, 95%CI, 95%可信区间

图 1 2 个随机对照试验中 GM-CSF 与常规治疗脓毒症患者 28 d 病死率的比较



注, GM-CSF, 粒细胞-单核细胞集落刺激因子, RR, 相对危险度, 95%CI, 95%可信区间

图 2 2 个随机对照试验中 GM-CSF 与常规治疗脓毒症患者不良事件发生率的比较

2.3.3 医院及 ICU 停留时间:3 个研究^[8,10-11]报道了医院及 ICU 停留时间,由于报道方式不统一(有算术均数和几何均数两种),无法将所有研究合并进行 Meta 分析,故进行描述性分析。Presneill 等^[8]的研究报道了 ICU 停留时间,结果显示两组间差异无统计学意义($P=0.59$)。Orozco 等^[10]的研究报道了医院停留时间,结果显示两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。Meisel 等^[11]的研究报道了医院及 ICU 停留时间,结果显示两组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3.4 感染结局及并发症:Rosenbloom 等^[9]的研究报道了感染结局,结果用改善、失败、不确定表示,两组间差异有统计学意义($P=0.01$)。Orozco 等^[10]的研究报道了感染并发症,结果显示两组间差异有统计学意义($P=0.02$)。2 个研究均提示 GM-CSF 能够改善感染,减少感染并发症。

2.3.5 机械通气时间:只有 Meisel 等^[11]的研究提及机械通气时间,结果显示两组间差异有统计学意义($P=0.037$),提示 GM-CSF 能够缩短脓毒症患者的机械通气时间。

2.3.6 SOFA 评分:2 个研究^[8,11]报道了 SOFA 评分。Presneill 等^[8]的研究结果用均数区间表示,Meisel 等^[11]的研究用均数±标准差表示,2 个研究均显示两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3.7 免疫功能:2 个研究^[9,11]报道了 mHLA-DR 的表达。Rosenbloom 等^[9]的研究用图形显示,与常规组相比,GM-CSF 组 mHLA-DR 表达可以恢复到正常水平($P=0.27$)。Meisel 等^[11]的研究结果显示两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。2 个研究均提示 GM-CSF 可恢复 mHLA-DR 的表达。Meisel 等^[11]的研究结果还显示,应用 GM-CSF 治疗后可以提高 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞的数目(均 $P<0.05$)。

3 讨论

脓毒症是一种复杂的、机体对感染由正常应答逐渐发展至失控的临床综合征^[12],其发生与免疫功能紊乱密切相关。研究表明,在脓毒症病程发展中伴随有免疫抑制阶段,以固有免疫和适应性免疫功能受损为特点,包括淋巴细胞凋亡加速和功能障碍、巨噬细胞功能受损、由于单核细胞发生惰性导致主要组织相容性复合体 I (MHC-I) 类分子表达降低以及体内细胞因子水平发生变化等^[13-14];其中适应性免疫功能的抑制是其主要的变化^[15]。此外,有研究表明,在严重创伤后,由于细胞因子的微环境、激素水平和凋亡细胞的作用等一系列影响,导致单核/巨

噬细胞功能发生了明显的改变,其改变与死亡率相关^[16]。研究显示,虽然脓毒症时患者的单核细胞“呼吸爆发”活性基线比正常人高,但其对继发细菌刺激的反应却有所下降^[17]。因此,应用 GM-CSF 作为一种强有力的免疫刺激剂可以通过刺激参与固有免疫细胞数目及其功能,进而提高机体适应性免疫应答能力^[18],同时能使单核细胞恰当地恢复对继发性刺激的反应,及时有效地逆转脓毒症免疫抑制阶段,改善脓毒症患者的预后。

本系统评价结果显示,纳入的研究中 GM-CSF 组与常规组 28 d 病死率及不良事件发生率差异均无统计学意义,提示目前尚不认为 GM-CSF 可以降低脓毒症患者的病死率及不良事件发生率。在医院及 ICU 停留时间方面,目前所纳入的研究报道结果不一,尚不能证实 GM-CSF 能缩短医院及 ICU 停留时间,但是 GM-CSF 在缩短机械通气时间上有其有利的一面。描述性分析显示,在常规治疗基础上加用 GM-CSF 可以改善感染,减少感染并发症。SOFA 评分是评价危重病患者疾病严重程度、监测病情变化、评估预后的重要指标,有助于描述器官功能不全或衰竭的发展过程,与疾病严重程度呈正相关^[19]。纳入的研究结果显示,GM-CSF 治疗脓毒症不能明显降低 SOFA 评分,在改善病情方面无明显优势。HLA-DR 是 MHC-I 类分子,其含量与 mHLA-DR 的密度以及免疫防御功能呈正相关^[20]。脓毒症时,HLA-DR 表达下降,临床上视其为机体免疫抑制的一个标志^[21]。纳入的研究结果提示,GM-CSF 可以恢复 mHLA-DR 的表达,改善脓症患者免疫抑制状态,从而促进恢复。仅有 1 个研究^[11]报道了应用 GM-CSF 治疗后 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞的数目较治疗前增加,提示可能会改善机体的细胞免疫功能。

目前 GM-CSF 治疗脓毒症的大规模临床试验较少,本次纳入的 4 个研究样本量较小,部分研究在方法学上存在局限性(隐蔽分组方法不清楚),完整资料偏倚、结果报告完整性、其他潜在影响真实性的因素均不清楚,导致纳入研究存在偏倚。同时考虑到系统评价属于二次研究,受限于原始研究固有的潜在偏倚。此外本系统评价的结果还受以下因素的影响:①纳入研究对象的感染类型存在部分差异;②纳入的研究在描述研究对象的免疫功能基线水平上不够全面(大部分研究仅从白细胞计数上描述免疫功能状态,因此不能准确反映患者所处的免疫状态);③干预措施的剂量及应用时间不统一;④部分研究在评价结局指标时报道方式不统一及 Meta 分析软

件的局限性,致使本研究在评价某些结局指标时不全面。因此,本系统评价提示今后的临床研究应注意:①统一药物治疗剂量;②数据表达标准化,单位应统一;③建议今后的研究应用 HLA-DR 或从免疫学的角度来描述脓毒症患者的免疫功能状态。

综上所述,现有临床证据表明,GM-CSF 辅助治疗脓毒症的病死率、不良事件发生率、医院及 ICU 停留时间、SOFA 评分与常规治疗相比无明显差异,描述性结果显示 GM-CSF 可以改善免疫抑制,减少感染并发症,缩短机械通气时间,但由于纳入研究方法学质量、样本量所限,该结论尚需大样本、高质量 RCT 进一步证实。

参考文献

[1] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*, 2007, 35, 2538-2546.

[2] Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis, why has nothing worked? *Curr Pharm Des*, 2003, 9, 75-82.

[3] 盛志勇, 姚咏明, 林洪远. 脓毒症的免疫紊乱机制. *中国危重病急救医学*, 2006, 18, 641-642.

[4] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes, understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock*, 2001, 16, 83-96.

[5] Flohé S, Lendemans S, Selbach C, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the immune response of circulating monocytes after severe trauma. *Crit Care Med*, 2003, 31, 2462-2469.

[6] Nierhaus A, Montag B, Timmler N, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 2003, 29, 646-651.

[7] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 321-324.

[8] Presneill JJ, Harris T, Stewart AG, et al. A randomized phase I trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166, 138-143.

[9] Rosenbloom AJ, Linden PK, Dorrance A, et al. Effect of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients. *Chest*, 2005, 127, 2139-2150.

[10] Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, et al. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis, a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Surg*, 2006, 141, 150-153.

[11] Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression, a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180, 640-648.

[12] Villar J, Maca-Meyer N, Pérez-Méndez L, et al. Bench-to bedside review, understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care*, 2004, 8, 180-189.

[13] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*, 2005, 365, 63-78.

[14] Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*, 2006, 355, 1699-1713.

[15] 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗的新思路. *中国危重病急救医学*, 2004, 16, 67-69.

[16] Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*, 2003, 29, 1-14.

[17] Williams MA, White SA, Miller JJ, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces activation and restores respiratory burst activity in monocytes from septic patients. *J Infect Dis*, 1998, 177, 107-115.

[18] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义. *中国危重病急救医学*, 2007, 19, 138-141.

[19] 俞凤, 赵良, 管军, 等. SOFA 评分对多器官功能障碍综合征患者的预后评价作用. *中国危重病急救医学*, 2002, 14, 481-484.

[20] 张晔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9, 21-23.

[21] Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med*, 2003, 29, 1245-1252.

(收稿日期, 2010-03-08)
(本文编辑, 李银平)

• 科研新闻速递 •

体内精氨酸与二甲基精氨酸比例减少可能是脓毒症的另一个预测因子

精氨酸缺乏可引起微血管功能障碍,但早期的研究表明,精氨酸补充疗法无益于脓毒症的治疗。近期美国学者研究发现,可通过检测精氨酸与其内源性前体二甲基精氨酸的比例来判定体内精氨酸的利用率。研究者采用病例对照和前瞻队列研究的方法,选择重症监护病房(ICU)109例严重脓毒症患者作为试验组,以同期50例健康体检者作为对照组,采集两组受试者48h内的血浆和尿液进行诊断学分析。结果显示:试验组患者精氨酸与二甲基精氨酸的比例显著低于对照组($P < 0.001$),死亡组显著低于存活组($P = 0.04$);精氨酸与二甲基精氨酸的比例与急性生理学与慢性健康状况评分及器官衰竭相关($P < 0.001$, $P = 0.001$);精氨酸与二甲基精氨酸的比例降低可以作为住院患者死亡的一个独立预测因子($P = 0.048$)。精氨酸与二甲基精氨酸的比例和尿液中硝酸盐与肌酐的比例具有相关性($P < 0.001$)。研究人员认为:精氨酸与二甲基精氨酸的比例与严重脓毒症、疾病严重程度及临床结果相关,可作为一种有效的生物标记物进行检测,但人为地提高精氨酸的生物利用率对改善严重脓毒症是否有效还需进一步研究。

方涛, 编译自《Crit Care Med》, 2011-03-31(电子版); 胡森, 审核