

## · 论著 ·

## 血浆血管内皮生长因子浓度与血小板计数比值对脓毒症预后的预测作用

江稳强 欧阳维富 陈纯波 朱高峰 黄林强 曾红科

**【摘要】** 目的 探讨血浆血管内皮生长因子浓度与血小板计数(VEGF/PLT)比值预测脓毒症患者 28 d 生存情况的临床价值。方法 采用前瞻性队列研究方法,入选 2009 年 9 月至 2013 年 3 月广东省人民医院重症监护病房(ICU)脓毒症患者 164 例,排除年龄<18 岁、慢性疾病终末期、3 d 内出现≥2 个器官功能障碍、急性胰腺炎而未合并感染、预测生存时间≤28 d 者,最终 135 例患者纳入统计分析。取患者入院当天的外周静脉血,检测血常规;离心取血浆,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 VEGF 浓度;计算 7 d 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,并随访 28 d 临床结局。根据 28 d 生存情况将患者分为存活组和死亡组,进行单因素分析;采用 Spearman 秩相关分析 VEGF 与 PLT 的关系;多因素 logistic 回归分析影响 28 d 死亡的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),以曲线下面积(AUC)评价相关指标的预测效力。结果 与存活组(93 例)比较,死亡组(42 例)患者入院时 VEGF(ng/L:471.73±198.34 比 383.49±266.54,  $t=-1.918$ ,  $P=0.057$ )、PLT ( $\times 10^9/L$ : 220.40±127.60 比 246.42±100.72,  $t=1.275$ ,  $P=0.204$ )、白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ : 12.48±4.62 比 13.70±5.97,  $t=1.063$ ,  $P=0.292$ )、平均动脉压[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa): 86.50±12.04 比 91.03±13.10,  $t=1.557$ ,  $P=0.123$ ]和血乳酸(mmol/L: 1.79±1.30 比 1.50±0.60,  $t=-1.768$ ,  $P=0.079$ ) 差异均无统计学意义,但死亡组 VEGF/PLT 比值和 APACHE II 评分显著升高[VEGF/PLT 比值:2.59±1.44 比 1.73±1.13,  $t=-3.756$ ,  $P=0.000$ ; APACHE II 评分(分): 15.50±4.50 比 13.28±4.61,  $t=-2.022$ ,  $P=0.045$ ],氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )显著降低(kPa: 32.38±11.12 比 37.04±10.97,  $t=2.278$ ,  $P=0.024$ )。相关分析显示,VEGF 与 PLT 呈显著正相关( $r=0.271$ ,  $P=0.001$ )。多因素 logistic 回归分析显示:仅 VEGF/PLT 比值是预测脓毒症患者 28 d 生存的独立危险因素[优势比(OR)为 1.591, 95%可信区间(95%CI)为 1.164~2.175,  $P=0.004$ ],其 AUC 为 0.704±0.047 ( $P=0.000$ , 95%CI 为 0.611~0.797);当 VEGF/PLT 比值的最佳截断点为 1.32 时,敏感度为 81.0%、特异度为 48.8%。结论 VEGF/PLT 比值可以预测脓毒症患者 28 d 的生存情况。

**【关键词】** 血管内皮生长因子; 血小板计数; 脓毒症; 预后; 急性生理学与慢性健康状况评分 II

**Significance of the ratio of plasma vascular endothelial growth factor level to platelet count in the prognosis of patients with sepsis** Jiang Wenqiang\*, Ouyang Weifu, Chen Chunbo, Zhu Gaofeng, Huang Linqiang, Zeng Hongke. \*Department of Emergency&Critical Care Medicine, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Zeng Hongke, Email: zenghongke@vip.163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the clinical value of the ratio of plasma vascular endothelial growth factor level to platelet count (VEGF/PLT) in predicting 28-day prognosis in patients with sepsis. **Methods** A prospective cohort study was conducted. From September 2009 to March 2013, 164 sepsis patients in Intensive Care Unit (ICU) of Guangdong General Hospital were included for study. Patients with age younger than 18 years old, the illness already reaching final stage of chronic diseases, suffering from two or more organs dysfunction within 3 days, acute pancreatitis without infection, or less than 28 days of expected survival time were excluded. Finally, 135 patients were included in the further analysis. Peripheral blood samples were collected at admission. Routine blood tests were done, and then VEGF levels in plasma were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores were recorded every day for 7 days. Patients' prognosis was assessed during the following 28 days. The patients were divided into 28-day survival group and non-survival group. Comparison between two groups was done by single factor analysis. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between VEGF levels and PLT. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the independent risk factor for 28-day prognosis. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was plotted, and the effect of related indexes on

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.008

基金项目:广东省科技计划项目(2008B080703039);国家临床重点专科建设项目(2012-649);广东省医学科研基金项目(B2012004)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)急危重症医学部(江稳强、陈纯波、朱高峰、黄林强、曾红科),检验科(欧阳维富)

通信作者:曾红科,Email:zenghongke@vip.163.com

predicting 28-day survival was evaluated by area under ROC curve (AUC). **Results** There were no significant differences in VEGF (ng/L:  $471.73 \pm 198.34$  vs.  $383.49 \pm 266.54$ ,  $t = -1.918$ ,  $P = 0.057$ ), PLT ( $\times 10^9/L$ :  $220.40 \pm 127.60$  vs.  $246.42 \pm 100.72$ ,  $t = 1.275$ ,  $P = 0.204$ ), leucocyte counts ( $\times 10^9/L$ :  $12.48 \pm 4.62$  vs.  $13.70 \pm 5.97$ ,  $t = 1.063$ ,  $P = 0.292$ ), mean arterial pressure [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa):  $86.50 \pm 12.04$  vs.  $91.03 \pm 13.10$ ,  $t = 1.557$ ,  $P = 0.123$ ] and blood lactic acid (mmol/L:  $1.79 \pm 1.30$  vs.  $1.50 \pm 0.60$ ,  $t = -1.768$ ,  $P = 0.079$ ) at admission between the non-survival group ( $n = 42$ ) and survival group ( $n = 93$ ). VEGF/PLT ( $2.59 \pm 1.44$  vs.  $1.73 \pm 1.13$ ,  $t = -3.756$ ,  $P = 0.000$ ) as well as APACHE II scores ( $15.50 \pm 4.50$  vs.  $13.28 \pm 4.61$ ,  $t = -2.022$ ,  $P = 0.045$ ) of the non-survival group were significantly higher than those of survival group, and oxygenation index ( $PaO_2/FiO_2$ ) of the non-survival group was significantly lower than that of survival group (kPa:  $32.38 \pm 11.12$  vs.  $37.04 \pm 10.97$ ,  $t = 2.278$ ,  $P = 0.024$ ). Correlation analysis showed that the concentration of VEGF was positively correlated with PLT ( $r = 0.271$ ,  $P = 0.001$ ). It was shown by multivariate logistic regression analysis that only VEGF/PLT was the independent risk factor in predicting 28-day prognosis in patients with sepsis [odds ratio (OR) was 1.591, 95% confidence interval (95% CI) 1.164–2.175,  $P = 0.004$ ]. AUC of VEGF/PLT was  $0.704 \pm 0.047$  ( $P = 0.000$ , 95% CI: 0.611–0.797) for predicting 28-day survival. The optimal cut-off point was 1.32, and the sensitivity and specificity were 81.0% and 48.4%, respectively. **Conclusion** VEGF/PLT can be used as one of the indicators to predict 28-day survival in patients with sepsis.

**【Key words】** Vascular endothelial growth factor; Platelet count; Sepsis; Prognosis; Acute physiology and chronic health evaluation II

随着重症医学的发展,脓毒症的相关研究近期已取得了长足的进步,但因为其根本发病机制仍不清楚,迄今发病率、病死率一直居高不下<sup>[1-3]</sup>。近年研究表明,微血管通透性增加是脓毒症发生发展的关键因素<sup>[4-6]</sup>,而血管内皮生长因子(VEGF)是影响血管通透性的关键分子<sup>[7-12]</sup>,可能通过机体的炎症级联反应增加毛细血管的通透性。研究发现,血浆 VEGF 水平越高,提示脓毒症患者的预后可能越差<sup>[13-14]</sup>,但也有一些结果相反的研究报道<sup>[15]</sup>。考虑到血小板计数(PLT)与脓毒症“VEGF-血管内皮生长因子受体(VEGFR)相关作用轴”可能存在的关系,本研究拟通过测定脓症患者血浆 VEGF/PLT 比值,记录急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分,追踪 28 d 预后,探讨脓症患者 VEGF/PLT 比值对预测死亡的临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择:**采用前瞻性队列研究,选择 2009 年 9 月至 2013 年 3 月本院重症监护病房(ICU)脓症患者 164 例,均符合 2001 年世界脓毒症大会制定的脓毒症诊断标准<sup>[1]</sup>。排除标准:① 年龄 < 18 岁;② 慢性疾病终末期患者;③ 入选 3 d 内出现  $\geq 2$  个器官功能障碍者;④ 急性胰腺炎,未合并感染者;⑤ 预测生存时间  $\leq 28$  d 者。164 例患者中有 29 例于入选后 3 d 内因符合排除标准而被排除,无中途退出病例。最终共有 135 例患者纳入统计,其中男性 95 例,女性 40 例;平均年龄( $65.54 \pm 17.85$ )岁。所有患者自发病至入院均不超过 24 h。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗和检验均得到患者或家属的知情同意。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 分组:**随访 28 d 临床结局,根据预后将患者分成死亡组和存活组。

**1.2.2 临床资料收集:**记录患者 7 d 内生命体征、血常规、生化、血气分析及病原学资料;进行格拉斯哥昏迷评分(GCS)和 APACHE II 评分。病原学提示感染源:肺部 67 例,血液 20 例,皮肤软组织 12 例,胸腔 10 例,中枢神经系统 9 例,腹腔 9 例,胆道 8 例。

**1.2.3 血浆 VEGF 检测:**入选当天取患者外周静脉血,抗凝,低温离心(Eppendorf 5810R 台式离心机,德国,2 000 r/min,离心半径 18 cm)5 min,吸取上层血浆,采用美国 R&D 公司人 VEGF 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,用 MK2 酶标仪自动分析检测结果(批内及批间变异系数均 < 10%)。

**1.3 统计学处理:**数据处理采用 SPSS 13.0 软件,正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用独立样本  $t$  检验;组间率的比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析用 Spearman 相关系数;多因素 logistic 回归分析筛选影响 28 d 内死亡的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),以曲线下面积(AUC)评价相关指标的预测效力。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 存活组和死亡组一般资料比较(表 1):**共纳入 135 例脓症患者,不同预后两组患者性别、细菌培养阳性例数、体温、达到全身炎症反应综合征(SIRS)标准项目数、动脉血 pH 值、肌酐及 GCS 比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );死亡组年龄显著大于存活组( $P < 0.01$ )。

表 1 存活组和死亡组脓毒症患者入院时一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	细菌培养 阳性(例)	体温 ( $^{\circ}\text{C}$ , $\bar{x} \pm s$ )	符合 SIRS 项目数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	动脉血 pH 值 ( $\bar{x} \pm s$ )	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	GCS (分, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性							
全体	135	38	97	65.54 $\pm$ 17.85	50	38.05 $\pm$ 0.86	3.13 $\pm$ 0.72	7.44 $\pm$ 0.08	77.11 $\pm$ 29.59	11.30 $\pm$ 3.58
存活组	93	28	65	62.94 $\pm$ 19.40	35	38.01 $\pm$ 0.89	3.19 $\pm$ 0.76	7.44 $\pm$ 0.07	75.91 $\pm$ 31.19	11.61 $\pm$ 3.38
死亡组	42	10	32	71.31 $\pm$ 12.11	15	38.16 $\pm$ 0.78	3.00 $\pm$ 0.62	7.43 $\pm$ 0.08	79.69 $\pm$ 25.99	10.61 $\pm$ 3.96
检验值		$\chi^2=0.567$		$t=-3.050$	$\chi^2=0.046$	$t=-0.981$	$t=1.558$	$t=0.354$	$t=-0.658$	$t=1.518$
P 值		0.451		0.003	0.831	0.328	0.123	0.724	0.512	0.132

注: SIRS 为全身炎症反应综合征, GCS 为格拉斯哥昏迷评分

2.2 存活组和死亡组入院时血浆 VEGF 浓度、PLT 比较(表 2): 存活组与死亡组患者入院时血浆 VEGF、PLT 比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 但死亡组 VEGF/PLT 比值显著高于存活组( $P < 0.01$ )。

Spearman 相关分析表明, VEGF 浓度与 PLT 呈显著正相关( $r=0.271, P=0.001$ )。

表 2 存活组和死亡组脓毒症患者入院时血浆 VEGF 浓度、PLT 及二者比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	VEGF( $\text{ng/L}$ )	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	VEGF/PLT
存活组	93	383.49 $\pm$ 266.54	246.42 $\pm$ 100.72	1.73 $\pm$ 1.13
死亡组	42	471.73 $\pm$ 198.34	220.40 $\pm$ 127.60	2.59 $\pm$ 1.44
t 值		-1.918	1.275	-3.756
P 值		0.057	0.204	0.000

注: VEGF 为血管内皮生长因子, PLT 为血小板计数

2.3 存活组和死亡组入院时白细胞计数(WBC)、平均动脉压(MAP)、血乳酸水平(Lac)、APACHE II 评分、氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )比较(表 3): 存活组与死亡组患者 WBC、MAP、Lac 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 但死亡组 APACHE II 评分显著高于存活组,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  显著低于存活组(均  $P < 0.05$ )。

表 3 存活组和死亡组脓毒症患者入院时 WBC、MAP、Lac、APACHE II 评分及  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比较( $\bar{x} \pm s$ )

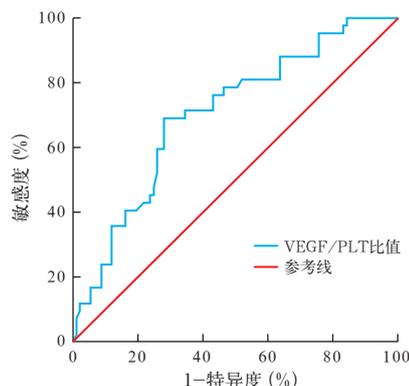
组别	例数(例)	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	MAP(mmHg)	Lac(mmol/L)	APACHE II 评分(分)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (kPa)
存活组	93	13.70 $\pm$ 5.97	91.03 $\pm$ 13.10	1.50 $\pm$ 0.60	13.28 $\pm$ 4.61	37.04 $\pm$ 10.97
死亡组	42	12.48 $\pm$ 4.62	86.50 $\pm$ 12.04	1.79 $\pm$ 1.30	15.50 $\pm$ 4.50	32.38 $\pm$ 11.12
t 值		1.063	1.557	-1.768	-2.022	2.278
P 值		0.292	0.123	0.079	0.045	0.024

注: WBC 为白细胞计数, MAP 为平均动脉压, Lac 为血乳酸, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  为氧合指数; 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 Logistic 回归分析影响 28 d 生存的独立危险因素: 选取单因素分析中差异有统计学意义的指标, 如 VEGF/PLT 比值、APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 仅 VEGF/PLT 比值是预测脓毒症患者 28 d 生存的独立危险因素,

优势比为 1.591, 95% 可信区间(95% CI) 为 1.164 ~ 2.175,  $P=0.004$ 。

2.5 VEGF/PLT 比值对 28 d 生存情况的预测作用(图 1): VEGF/PLT 比值预测 28 d 生存的 AUC 为  $0.704 \pm 0.047$  ( $P=0.000$ , 95% CI 为 0.611 ~ 0.797), 最佳截断点为 1.32, 此时敏感度为 81.0%, 特异度为 48.8%。



注: VEGF/PLT 比值为血管内皮生长因子/血小板计数比值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 VEGF/PLT 比值预测脓毒症患者 28 d 生存情况的 ROC 曲线

### 3 讨论

VEGF 在脓毒症发病中的作用已成为近年关注的焦点, 但能否作为预测脓毒症预后的指标尚无明显答案。在对脓毒症患者的观察性研究中, 有报道循环中 VEGF 水平升高可预测临床不良结局<sup>[13-14]</sup>; 但另一些研究则显示 VEGF 水平降低与 28 d 死亡密切相关<sup>[15]</sup>。如此矛盾的结果是否符合脓毒症发病机制的规律呢? 本研究发现, 在脓毒症死亡组和存活组间入院时的 VEGF 和 PLT 差异均无统计学意义, 但死亡组 VEGF/PLT 比值却显著高于存活组。提示 VEGF/PLT 比值可能是在脓毒症“VEGF-VEGFR 相关作用轴”中更为稳定的预后预测相关因子。

有研究发现, 在脓毒症的发病过程中 VEGF 可激活 VEGFR1 (Flt-1) 和 VEGFR2 (KDR/Flk-1) 两种酪氨酸激酶受体<sup>[16-18]</sup>; VEGFR2 表达于血管内皮/

淋巴内皮细胞,与血管生成、内皮细胞增殖和修复有关;而 VEGFR1 表达于血管内皮和巨噬细胞样细胞,主要参与刺激炎症反应,增加血管通透性。但目前脓毒症的相关研究多关注 VEGF-VEGFR1 途径,研究的重点集中在 VEGF 导致炎症相关毛细血管通透性增加领域,对经 VEGF-VEGFR2 途径促进内皮细胞增殖与修复、参与毛细血管生成方面关注不够。事实上,VEGF 可能是调节血管内皮功能损伤/抗损伤的关键因素,通过这种微妙的双重调节作用达到维持血管通透性的一种动态平衡。因此,引入 VEGF 作为脓毒症预后的预测因子应该充分考虑其双向调节的平衡问题。

有研究发现,循环中 VEGF 主要来源于炎性细胞(单核/巨噬细胞系统等)分泌和血小板衍生两部分<sup>[19]</sup>。本研究结果显示:血浆 VEGF 浓度与 PLT 呈显著正相关关系,从侧面印证了血小板衍生作用对循环 VEGF 浓度的影响。根据现有实验研究结果推测,VEGF 反过来又可作为血小板激活的活化因子,活化的血小板进一步促进 VEGF 的释放,血小板和 VEGF 之间可能存在某种相互影响的网络关系<sup>[20-21]</sup>。近期有研究证实,血小板活化所衍生的 VEGF 可能更倾向于通过 VEGF-VEGFR2 途径发挥其生物学功能,因而,血小板可能间接通过该途径起到促进血管内皮功能修复的作用<sup>[22]</sup>。显然,VEGF 可能仅反映了血管渗漏中损伤的一方面,而 VEGF/PLT 比值则是 VEGF 主导的血管内皮细胞损伤/抗损伤平衡中更为稳定、可靠的生物学标志。当然,从全身、整体的观念考虑,血小板本身与机体免疫功能息息相关,也是 VEGF/PLT 比值作为预后预测指标较单独 VEGF 更敏感、稳定的原因之一<sup>[23-25]</sup>。

在脓毒症的“VEGF-VEGFR 相关作用轴”中,VEGF 上游包括感染所致的全身炎症反应<sup>[26]</sup>,其下游通过影响微血管通透性,可导致肺间质水肿,影响氧合<sup>[27-29]</sup>;外周血管渗出增加导致组织水肿、微循环灌注障碍。这些后续的影响无疑都在一定程度上影响了患者的预后和转归<sup>[30]</sup>。本研究进一步观察了 VEGF/PLT 比值是否独立于上述上、下游因素而影响脓毒症患者的预后,结果表明,死亡组与存活组 APACHE II 评分和 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均存在统计学差异,而 WBC、MAP、Lac 无差异;多因素 logistic 回归分析显示,只有 VEGF/PLT 比值是预测 28 d 死亡的独立危险因素,从而提示 VEGF/PLT 比值是独立于其他影响因素预后的预测因子。进一步运用 AUC 分析其对 28 d 死亡的预测效力显示,VEGF/PLT 比值的预测

效力明显高于 APACHE II 评分和 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>。

综上所述,本研究初步证实,VEGF/PLT 比值在脓毒症预后预测和发病机制研究中可能具有十分重要的意义,值得进一步深入探讨。关于 VEGF 与 PLT 之间的具体关系,以及 VEGF 主导的血管内皮细胞损伤/抗损伤平衡调控机制尚待进一步的实验研究加以探讨证实。

本研究的不足在于:死亡组患者平均年龄显著大于存活组,鉴于样本量偏少,无法做到控制年龄混杂后再行 logistic 回归分析。后续研究将进一步扩大样本量,深入挖掘初步结果的临床意义。

### 参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [2] 林洪远. 脓毒症——挑战与对策 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 325-327.
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [4] 王小红,董晨明,张红松. 毛细血管渗漏综合征的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 123-125.
- [5] 常平,彭升,周健,等. 肾源性脓毒性休克合并严重肺毛细血管渗漏的液体复苏策略 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(1): 14-18.
- [6] 高培阳,王春霞,郑翔鸿. 复苏剂对感染性休克血流动力学影响的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 337-339.
- [7] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid [J]. Science, 1983, 219(4587): 983-985.
- [8] Mura M, dos Santos CC, Stewart D, et al. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury [J]. J Appl Physiol (1985), 2004, 97(5): 1605-1617.
- [9] Marteau L, Valable S, Divoux D, et al. Angiopoietin-2 is vasoprotective in the acute phase of cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(3): 389-395.
- [10] Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, et al. The critical role of vascular endothelial growth factor in pulmonary vascular remodeling after lung injury [J]. Shock, 2007, 28(1): 4-14.
- [11] 乔万海,王静,裴红红. 多器官功能障碍综合征患者循环内皮细胞数量和血脂水平变化及临床意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(3): 165-167.
- [12] 郭文璐,徐仑. 缬沙坦对脓毒症大鼠的早期干预作用 [J]. 中国小儿急救医学, 2007, 14(6): 523-526.
- [13] van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis [J]. Shock, 2005, 23(1): 35-38.
- [14] 刘毅,宋诗铎,王洪霞. 严重脓毒症患者血清血管内皮生长因子的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(3): 172-174.
- [15] Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, et al. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock [J]. Anesth Analg, 2008, 106(6): 1820-1826.
- [16] Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis [J]. J Biochem Mol Biol, 2006, 39(5): 469-478.
- [17] Shapiro NI, Yano K, Okada H, et al. A prospective, observational

- study of soluble FLT-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis[J]. Shock, 2008, 29(4):452-457.
- [18] Nash AD, Baca M, Wright C, et al. The biology of vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B)[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2006, 19(1):61-69.
- [19] Lee JK, Hong YJ, Han CJ, et al. Clinical usefulness of serum and plasma vascular endothelial growth factor in cancer patients: which is the optimal specimen? [J]. Int J Oncol, 2000, 17(1):149-152.
- [20] Pitchford SC, Lodie T, Rankin SM. VEGFR1 stimulates a CXCR4-dependent translocation of megakaryocytes to the vascular niche, enhancing platelet production in mice[J]. Blood, 2012, 120(14):2787-2795.
- [21] Schäfer-Somi S, Sabitzer S, Klein D, et al. Vascular endothelial (VEGF) and epithelial growth factor (EGF) as well as platelet-activating factor (PAF) and receptors are expressed in the early pregnant canine uterus [J]. Reprod Domest Anim, 2013, 48(1):20-26.
- [22] Sänmez TT, Vinogradov A, Zor F, et al. The effect of platelet rich plasma on angiogenesis in ischemic flaps in VEGFR2-luc mice[J]. Biomaterials, 2013, 34(11):2674-2682.
- [23] 汤大明, 张红金, 景炳文, 等. 血小板在危重病患者全身炎症反应监测中的意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1):35-37.
- [24] 王兵, 王勇强, 曹书华, 等. 脓毒症患者血小板参数与 Toll 样受体 4 表达的关系及中西医结合治疗研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(10):616-620.
- [25] 江稳强, 陈纯波, 王桥生, 等. 血小板计数在预警脓毒症致器官功能障碍中的意义[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(8):676-677.
- [26] 戴秀华, 赵宝春, 陈瑞英, 等. 不同类型炎症中生长因子水平差异及其意义[J]. 中国综合临床, 2009, 25(11):1215-1217.
- [27] 杨颖乔. 血管内皮生长因子与急性肺损伤 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(23):4436-4438.
- [28] 陈玉君, 刘唐威, 陈克正. 血管内皮生长因子在急性肺损伤中的促炎作用[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(5):480-481.
- [29] 王飞鸽, 陈勇兵, 施立, 等. VEGF 在家兔肺挫伤早期肺水代谢中的作用[J]. 江苏医药, 2011, 37(8):883-885.
- [30] 苏俊, 王锦权, 陶晓根, 等. 影响毛细血管渗漏综合征预后的因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(3):290-294.

(收稿日期:2014-02-19)

(本文编辑:李银平)

## ·科研新闻速递·

### 程序化的治疗方案并不能改善脓毒性休克患者的预后

10年前的一项单中心临床研究结果表明:对急诊中的严重脓毒症或脓毒性休克患者实程序化的早期目标导向治疗能显著降低患者的病死率,而最近美国学者进行了一项多中心临床试验,旨在进一步验证上述研究结果是否具有普遍性。研究人员将来自美国 31 个急诊科的脓毒症患者随机分为 3 组:程序化早期目标导向治疗组要求放置中心静脉导管,并根据血流动力学指标使用强心药或输血;程序化标准化治疗组不要求放置中心静脉导管及使用强心药或输血;常规治疗组。主要评价指标为院内 60 d 病死率;次要评价指标为患者远期病死率和需要器官支持的比例。结果显示:该研究共纳入 1 341 例患者,其中程序化早期目标导向治疗组 439 例,程序化标准化治疗组 446 例,常规治疗组 456 例。各组间的复苏策略在多个方面存在差异,如中心静脉压和血氧的检测、静脉液体的选择、血管活性药/强心药/输血的应用。程序化早期目标导向治疗组患者院内 60 d 病死率为 21.0%(92 例),程序化标准化治疗组为 18.2%(81 例),常规治疗组为 18.9%(86 例);程序化标准化治疗组与常规治疗组的相对危险度(HR)为 1.04,95%可信区间(95%CI)为 0.82~1.31, $P=0.83$ ;程序化早期目标导向治疗组与程序化标准化治疗组的 HR 为 1.15,95%CI 为 0.88~1.51, $P=0.31$ 。各组间患者 90 d 病死率、1 年病死率和需要器官支持的比例比较差异均无统计学意义。研究人员据此得出结论:程序化的治疗方案并不能改善脓毒性休克患者的预后。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2014, 370(18):1683-1693

### 补充白蛋白并不能提高脓毒症患者的生存率

虽然既往的一些研究表明,输注白蛋白可能会对严重脓毒症患者有益,但其具体疗效并未得到充分证实。为此,意大利学者进行了一项多中心随机对照临床试验,旨在评价输注白蛋白对严重脓毒症患者的疗效。研究人员将意大利 100 个重症监护病房(ICU)中 1 818 例患者随机分为白蛋白+晶体液治疗组(治疗组,910 例)和单纯晶体液治疗组(对照组,908 例)两组。治疗组患者血清白蛋白的目标浓度为 30 g/L 以上。主要评价指标为患者 28 d 内全因病死率;次要评价指标包括患者 90 d 内全因病死率、发生器官功能障碍的严重程度及患者比例,ICU 治疗天数和总住院天数。结果显示:治疗组有 7 例患者、对照组有 1 例患者中途退出该研究。与对照组相比,治疗组患者在第 1 周时具有较高的平均动脉压( $P=0.03$ )和较低的净液平衡( $P<0.001$ ),而两组间患者每天的液体总入量无明显差异( $P=0.10$ )。随机分组后 28 d 时,治疗组最终随访 895 例(失访 8 例),其中死亡 285 例(31.8%);对照组最终随访 900 例(失访 7 例),其中死亡 288 例(32.0%)。90 d 时,治疗组最终随访 888 例(失访 15 例),其中死亡 365 例(41.1%);对照组最终随访 893 例(失访 14 例),其中死亡 389 例(43.6%)。两组患者间 28 d 和 90 d 病死率差异均无统计学意义[28 d 相对危险度(HR)为 1.00,95%可信区间(95%CI)为 0.87~1.14, $P=0.94$ ;90 d HR 为 0.94,95%CI 为 0.85~1.05, $P=0.29$ ]。其他次要评价指标在两组间均无显著差异。研究人员据此得出结论,补充白蛋白并不能提高脓毒症患者的生存率。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2014,370(15):1412-1421