

多糖包被在感染性休克中的变化及临床意义

李敏 郝东 王涛 高福泉 孙婷 李岩 逯峰 刘晓立 胡振彩 吕长俊 王晓芝

256600 山东滨州, 滨州医学院附属医院重症医学科(李敏、郝东、王涛、孙婷、李岩、逯峰、刘晓立、胡振彩、王晓芝), 呼吸内科(高福泉、吕长俊)

通讯作者: 王晓芝, Email: hxicuwxz@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.006

【摘要】 目的 探讨多糖包被代谢产物在感染性休克患者血液中的变化及临床意义。方法 采用前瞻性对照临床研究方法,以2014年6月至2015年5月入住滨州医学院附属医院重症医学科年龄 ≥ 18 岁且确诊为感染性休克的患者为研究对象,测定患者入组0、6、12、24和48h血中多糖包被降解产物透明质酸(HA)、硫酸乙酰肝素(HS)水平;以同期20例健康体检者作为对照。分析感染性休克患者血中HA、HS的变化;28d存活组和死亡组血中HA和HS水平的差异;采用Pearson相关法分析血中HA、HS水平与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、血乳酸(Lac)、血小板、白蛋白的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估HA和HS对感染性休克患者预后的预测价值。**结果** 共31例感染性休克患者入选,28d死亡17例,病死率为54.8%。感染性休克患者血中HA和HS水平均较健康对照组明显升高,且48h达峰值,与0h比较差异有统计学意义[HA($\mu\text{g/L}$): 119.47 ± 32.44 比 94.84 ± 23.63 , HS($\mu\text{g/L}$): 72.83 ± 19.03 比 58.83 ± 16.63 , 均 $P < 0.05$]。死亡组患者入组0h、48h血中HA、HS水平均较存活组明显增高[HA($\mu\text{g/L}$): 130.42 ± 27.67 比 93.29 ± 29.80 , 105.14 ± 19.18 比 70.82 ± 13.24 ; HS($\mu\text{g/L}$): 67.23 ± 25.01 比 39.23 ± 14.58 , 79.74 ± 19.84 比 56.17 ± 14.53 ; 均 $P < 0.05$]。感染性休克患者入组时血中HA和HS与TNF- α 、SOFA评分、Lac、血小板均呈显著正相关,与白蛋白呈显著负相关(HA的 r 值分别为0.595、0.462、0.545、0.466、-0.534, HS的 r 值分别为0.607、0.468、0.563、0.547、-0.455, 均 $P < 0.05$)。0h、48h血中HA和HS水平对感染性休克患者预后预测的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.881、0.940和0.833、0.821,敏感度分别为87.5%、100.0%和83.3%、81.3%,特异度分别为82.6%、78.3%和91.3%、78.3%。**结论** 感染性休克患者内皮细胞多糖包被降解产物在血中的含量明显升高,其升高程度与疾病严重程度、微循环障碍程度及炎性因子水平有关。

【关键词】 感染性休克; 多糖包被; 透明质酸; 硫酸乙酰肝素

基金项目: 山东省自然科学基金(2014ZRB14253)

Variation and clinical value of endothelial glycocalyx in the patients with septic shock Li Min, Hao Dong, Wang Tao, Gao Fuquan, Sun Ting, Li Yan, Lu Feng, Liu Xiaoli, Hu Zhencai, Lyu Changjun, Wang Xiaozhi

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong, China (Li M, Hao D, Wang T, Sun T, Li Y, Lu F, Liu XL, Hu ZC, Wang XZ); Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong, China (Gao FQ, Lyu CJ)

Corresponding author: Wang Xiaozhi, Email: hxicuwxz@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the variation and clinical value of the degradation of endothelial glycocalyx in the patients with septic shock. **Methods** A prospective case control study was conducted. Patients of 18 years or older diagnosed with septic shock and admitted to Department of Critical Care Medicine of Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from June 2014 to May 2015 were enrolled. The levels of degradation products, including hyaluronic acid (HA) and heparin sulfate (HS), at 0, 6, 12, 24, 48 hours were determined, while 20 healthy people were enrolled and served as controls. The changes of HA and HS were analyzed in the patients with septic shock. The differences of HA and HS between survival group and death group after 28 days were also analyzed. The relationships between HA, HS and tumor necrosis factor- α (TNF- α), sequential organ failure assessment (SOFA) score, arterial blood lactate (Lac), platelet, albumin were analyzed by Pearson correlation analysis. The receiver-operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the prognostic value of HA and HS for patients with septic shock. **Results** Thirty-one patients diagnosed as septic shock were enrolled, among whom 17 patients died after 28 days, with a mortality of 54.8%. The levels of HA and HS in patients with septic shock were increased significantly as compared with those of health control group, peaked at 48 hours, and the levels of HA and HS at 48 hours were significantly higher than those at 0 hour [HA ($\mu\text{g/L}$): 119.47 ± 32.44 vs. 94.84 ± 23.63 , HS ($\mu\text{g/L}$): 72.83 ± 19.03 vs. 58.83 ± 16.63 , both $P < 0.05$]. The levels of

HA and HS at 0 hour and 48 hours in death group were significantly higher than those of the survival group [HA ($\mu\text{g/L}$): 130.42 ± 27.67 vs. 93.29 ± 29.80 , 105.14 ± 19.18 vs. 70.82 ± 13.24 ; HS ($\mu\text{g/L}$): 67.23 ± 25.01 vs. 39.23 ± 14.58 , 79.74 ± 19.84 vs. 56.17 ± 14.53 , all $P < 0.05$]. The levels of HA and HS in patients with septic shock were remarkably positively correlated with the levels of TNF- α , SOFA score, Lac, and platelet, but were remarkably negatively correlated with albumin levels (r value of HA was 0.595, 0.462, 0.545, 0.466, -0.534, respectively; r value of HS was 0.607, 0.468, 0.563, 0.547, -0.455, respectively; all $P < 0.05$). It was demonstrated by ROC curves that the areas under ROC curve (AUC) of HA and HS at 0 hour and 48 hours for predicting the prognosis of patients with septic shock were 0.881, 0.940 and 0.833, 0.821, respectively, the sensitivities of HA and HS were 87.5%, 100.0% and 83.3%, 81.3%, respectively, and the specificities of HA and HS were 82.6%, 78.3% and 91.3%, 78.3%, respectively. **Conclusions** The concentrations of degradation products generated by endothelial glycocalyx in the blood of the patients with septic shock are remarkably increased. The elevated levels of the degradation products are closely associated with the severity of septic shock, microcirculation disturbance, and the levels of inflammatory factors.

【Key words】 Septic shock; Endothelial glycocalyx; Hyaluronic acid; Heparin sulfate

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (2014ZRB14253)

尽管“拯救脓毒症”指南^[1]已被广泛应用,但感染性休克病死率仍高达50%以上^[2]。脓毒症的发病机制复杂,微循环功能障碍是其重要的发病环节^[3]。近年来发现,多糖包被降解和内皮细胞功能紊乱是导致微循环发生变化的主要原因^[4]。动物和细胞实验研究表明,内皮细胞包被层的破坏或降解与感染性休克的发生有关^[5],而临床相关研究较少。本研究旨在探讨多糖包被在感染性休克患者中的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例纳入与排除标准:采用前瞻性对照临床研究方法,选择2014年6月至2015年5月本院重症医学科收治的感染性休克患者,以同期健康查体者作为对照。

1.1.1 入选标准:①符合2012年国际脓毒性休克指南诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 岁。

1.1.2 排除标准:住院时间 < 48 h;恶性肿瘤终末期;糖尿病长期服药者;妊娠;心源性肺水肿;有中心静脉或动脉置管术禁忌;原发严重中枢神经系统病变,严重肝肾功能不全;心肌梗死、急性冠脉综合征或急性心功能不全;药物引起的酸中毒。

1.1.3 剔除标准:家属放弃治疗;资料不完整者。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并得到医院伦理委员会的批准,研究对象或家属均知情并签署同意书。

1.2 研究方法:患者于入组后0、6、12、24、48 h,健康者于体检时留取全血,离心取上清, -80 °C冻存备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血中多糖包被降解产物透明质酸(HA)、硫酸乙酰肝素(HS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;同时检测患者

血乳酸(Lac)、白蛋白、血小板、序贯器官衰竭评分(SOFA)。观察不同时间点患者血中HA和HS的变化,与健康对照组进行对比;比较28 d存活组和死亡组患者血中HA、HS水平的差异;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价不同时间点HA、HS对感染性休克患者预后的预测价值;分析入组时血中HA、HS与TNF- α 、SOFA评分、Lac、血小板、白蛋白的相关性。

1.3 统计学分析:应用SPSS 17.0软件进行统计学分析和处理,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析和两独立样本 t 检验;相关性采用Pearson相关分析;绘制HS和HA对预后影响的ROC曲线,求得ROC曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:最终纳入31例感染性休克患者,其中男性18例,女性13例;年龄43~90岁,平均(70.8 ± 12.7)岁。健康对照组20例中男性15例,女性5例;年龄34~87岁,平均(66.4 ± 12.1)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。入组时患者SOFA评分(12 ± 1)分,急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分(24.7 ± 6.7)分, Lac为(5.4 ± 2.9) mmol/L;肺部感染11例,腹腔感染15例,泌尿系感染3例,其他2例。28 d死亡17例,病死率为54.8%。

2.2 感染性休克组血中HA、HS的变化(表1):感染性休克组各时间点血中HA和HS水平均明显高于健康对照组,且48 h HA、HS水平明显高于入组时(均 $P < 0.05$)。

表1 感染性休克患者入组后各时间点血中HA、HS变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	HA($\mu\text{g/L}$)	HS($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	20	51.00 ± 14.40	33.58 ± 13.35
感染性休克0h组	31	94.84 ± 23.63 ^a	58.83 ± 16.63 ^a
感染性休克6h组	31	116.11 ± 30.40 ^a	62.24 ± 17.49 ^a
感染性休克12h组	31	101.49 ± 24.43 ^a	64.28 ± 12.56 ^a
感染性休克24h组	31	102.54 ± 21.16 ^a	62.04 ± 17.63 ^a
感染性休克48h组	31	119.47 ± 32.44 ^{ab}	72.83 ± 19.03 ^{ab}

注:HA为透明质酸,HS为硫酸乙酰肝素;与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与本组0h比较,^b $P < 0.05$

2.3 不同预后两组感染性休克患者HA和HS的比较(表2):死亡组患者入组后0h、48h血中HA、HS水平均较存活组明显增高(均 $P < 0.05$)。

表2 死亡组和存活组感染性休克患者入组后0h、48h血中HA、HS水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	HA($\mu\text{g/L}$)		HS($\mu\text{g/L}$)	
		0h	48h	0h	48h
存活组	14	93.29 ± 29.80	70.82 ± 13.24	39.23 ± 14.58	56.17 ± 14.53
死亡组	17	130.42 ± 27.67 ^a	105.14 ± 19.18 ^b	67.23 ± 25.01 ^b	79.74 ± 19.84 ^a

注:HA为透明质酸,HS为硫酸乙酰肝素;与存活组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.4 HA、HS对感染性休克患者预后的预测价值(表3):0h、48h血中HA和HS水平对预测感染性休克患者预后均有较高的敏感度和特异度,以48hHA的AUC较大,评价预后的敏感度和特异度更高。

表3 不同时间点血中HA和HS水平对感染性休克患者预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	P值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
0h HA	0.881	0.634 ~ 0.858	0.008	87.5	82.6	0.701
48h HA	0.940	0.859 ~ 1.000	0.002	100.0	78.3	0.783
0h HS	0.833	0.644 ~ 1.000	0.021	83.3	91.3	0.746
48h HS	0.821	0.630 ~ 0.981	0.026	81.3	78.3	0.366

注:HA为透明质酸,HS为硫酸乙酰肝素,AUC为受试者工作特征曲线下面积,95%CI为95%可信区间

2.5 HA、HS与炎症因子和临床指标的相关性分析(表4):感染性休克患者入组时血中HS和HA与TNF- α 、SOFA评分、Lac、血小板均呈显著正相关,与白蛋白呈显著负相关(均 $P < 0.05$)。

表4 感染性休克患者入组时血中HA、HS与炎症因子和临床指标的相关性

指标	TNF- α	SOFA	Lac	血小板	白蛋白
HA r值	0.595	0.462	0.545	0.466	-0.534
P值	0.006	0.040	0.013	0.039	0.002
HS r值	0.607	0.468	0.563	0.547	-0.455
P值	0.005	0.037	0.010	0.013	0.044

注:HA为透明质酸,HS为硫酸乙酰肝素,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,SOFA为序贯器官衰竭评分,Lac为血乳酸

3 讨论

多糖包被呈网络结构覆盖在内皮细胞表面、充填在内皮细胞之间和细胞外基质,是防止血浆蛋白外渗^[7]、中性粒细胞聚集和血小板贴壁^[8]以及抗凝血酶^[9]发挥作用的关键结构^[10],其主链蛋白多糖的核心蛋白与侧链氨基葡聚糖连接,侧链成分由HS(占50%~90%)、HA等组成^[11]。已发现多糖包被的破坏与许多疾病有关^[12]。

感染性休克发生时出现促炎/抗炎反应失衡,表现为血流分布异常、微循环障碍、毛细血管通透性增加^[13]和低白蛋白血症等。在病理生理过程中血管屏障损伤是关键环节。正常情况下,多糖包被与血管内皮细胞共同构成血管屏障;当发生感染或创伤时,多糖包被的主要成分从内皮细胞表面降解致使血管通透性增加。

早在1992年Klein等^[14]就发现白细胞介素-1和TNF可使人脐静脉内皮细胞培养液中多糖包被的成分(HA和HS)增加,同时内皮细胞的包被层明显变薄甚至消失。之后通过脓毒性休克动物实验也发现,伴随着微循环的障碍(表现为毛细血管密度降低和间断血流停止),多糖包被的降解产物透明质酸酶在血中的含量明显增加,血管内皮层变薄,提示脂多糖(LPS)可以破坏多糖包被,在感染性休克微循环障碍发生过程中发挥重要作用^[15]。本研究表明,感染性休克发生初期(0h),患者血中HA、HS即较健康对照组明显升高,并保持在高水平达48h或以上,与有关报道一致^[16]。本研究还显示,HA和HS的升高水平与TNF- α 水平呈正相关,后者是脓毒症发生发展的关键炎症介质^[17]。说明感染性休克所致多糖包被破坏与炎症水平有关。

根据28d预后将患者分为死亡组和存活组进行分析,结果显示死亡组血中HA和HS水平较存活组明显升高;48h的HA和HS对预后评估的敏

感度与特异度均较高;另外,血中 HA 和 HS 水平与患者 SOFA 评分密切相关,提示感染性休克发生过程中不但有多糖包被的破坏,而且破坏的程度与预后密切相关,48 h HA 值可以预测患者预后不良。

根据 Starling 机制,毛细血管内皮细胞之间的紧密连接可阻止蛋白进入组织间隙,构成毛细血管内外胶体渗透压之差是防止血浆外渗的关键^[18]。因此,对感染性休克所致毛细血管渗漏综合征的发生机制研究既往多认为是内皮细胞本身的损伤导致血浆外渗所致^[19]。然而, Jacob 等^[20]发现组织间隙和血管内的蛋白含量几乎相等,使得传统的 Starling 机制受到质疑,同样毛细血管渗漏的机制也需进一步研究。近来研究发现了多糖包被所带负电荷对白蛋白的相斥作用,构成包被层上方的血浆白蛋白与其下方和内皮细胞的狭小缝隙之间的胶体浓度差,这一浓度梯度才是阻止血管内液体外渗的关键^[21]。因此推测包被受损致使内皮细胞间裂隙增大、内皮细胞裸露、白蛋白与内皮细胞贴近是引起血浆和白蛋白外渗的主要机制^[22]。本研究发现,感染性休克发生时 HA、HS 含量与白蛋白含量呈负相关,提示感染可使包被破坏、血管通透性增加、血浆和白蛋白渗入组织间隙,造成血浆内白蛋白降低、组织水肿,加重休克。

正常情况下 HS 与抗凝血酶Ⅲ结合使其发挥抗凝作用,多糖包被所带的负电荷可抑制血小板与内皮细胞黏附等防止微循环血栓的形成^[23]。本研究显示,感染性休克患者伴随着血中 HA 和 HS 水平的增高,血小板随之降低,同时 Lac 与 HA 和 HS 也呈正相关,提示包被的降解促进微血栓的形成致使血小板消耗性降低,微血栓的形成促发或加重微循环供血障碍,无氧代谢增加^[24], Lac 含量增加^[25]。

综上,本研究提示感染性休克患者血中 HS 和 HA 较健康者明显增高,其增高程度与炎症指标和微循环功能及病情严重程度密切相关。本研究不足之处是未对 48 h 后的 HS 和 HA 变化进行检测,不能推测其进一步的变化趋势和对预后的确切判断价值;另外,临床样本量偏小,尚需开展进一步研究。

参考文献

[1] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.
Chinese Society of Critical Care Medicine. Chinese guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2014 [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.

[2] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.
Gao G, Feng Z, Chang ZG, et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (8): 501-505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.

[3] 刘大为. 休克治疗:行走于微循环与细胞之间 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (1): 2-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.002.
Liu DW. The treatment of shock: we are treading a path between microcirculation and cells [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (1): 2-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.002.

[4] Donati A, Domizi R, Damiani E, et al. From macrohemodynamic to the microcirculation [J]. Crit Care Res Pract, 2013, 2013 : 892710. DOI: 10.1155/2013/892710.

[5] 孙旖旎. 肝素对感染性休克犬内皮细胞多糖包被的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2012.
Sun YN. The effect of unfractionated heparin on the endothelial glycocalyx in a canine model of *Escherichia coli* sepsis [D]. Shenyang: China Medical University, 2012.

[6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.

[7] van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, et al. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285 (6): H2848-2856. DOI: 10.1152/ajpheart.00117.2003.

[8] Chappell D, Dörfler N, Jacob M, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion [J]. Shock, 2010, 34 (2): 133-139. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cdc363.

[9] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83 (3): 536-545. DOI: 10.1189/jlb.0607373.

[10] 孙芳. 内皮多糖包被在感染性休克中的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20 (10): 1766-1768. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.10.013.
Sun F. Progress in the Research on Endothelial Glycocalyx in Septic Shock [J]. Med Recapitulate, 2014, 20 (10): 1766-1768. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.10.013.

[11] Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2007, 9: 121-167. DOI: 10.1146/annurev.biomed.9.060906.151959.

[12] Rabelink TJ, de Zeeuw D. The glycocalyx—linking albuminuria with renal and cardiovascular disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11 (11): 667-676. DOI: 10.1038/nrneph.2015.162.

[13] 邢柏,王小智,谭世峰,等. 感染性休克患者早期不同液体复苏对血流动力学及脑钠肽的影响 [J]. 中国急救医学, 2014, 34 (2): 121-126. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.02.D07.
Xing B, Wang XZ, Tan SF, et al. Effects of different fluid resuscitations on haemodynamic parameters and B-type natriuretic peptide during the early stage of septic shock [J]. Chin J Crit Care Med, 2014, 34 (2): 121-126. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.02.D07.

[14] Klein NJ, Shennan GI, Heyderman RS, et al. Alteration in glycosaminoglycan metabolism and surface charge on human umbilical vein endothelial cells induced by cytokines, endotoxin and neutrophils [J]. J Cell Sci, 1992, 102 (Pt 4): 821-832.

[15] Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress [J]. Shock, 2008, 29 (5): 572-576. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.

[16] Nelson A, Berkestedt I, Bodelsson M. Circulating glycosaminoglycan

- species in septic shock [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58 (1): 36-43. DOI: 10.1111/aas.12223.
- [17] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- Yao YM. To deepen the understanding of Xuebijing injection in the treatment of sepsis and new mechanism [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- [18] 何川, 何培芳. Frank-Starling 心脏定律的证明方法探讨 [J]. 西部医学, 2013, 25 (3): 348-352. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2013.03.009.
- He C, He PF. Discussing the proof method of the Frank-Starling law of the heart [J]. Med J west China, 2013, 25 (3): 348-352. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2013.03.009.
- [19] 支琳琳, 冯伟, 郭铁男, 等. 感染性休克患者不同时期液体负荷对机体影响的前瞻性临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (1): 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.004.
- Zhi LL, Feng W, Guo YN, et al. Influence of fluid loading in patients at different stages of septic shock: a prospective study [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (1): 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.004.
- [20] Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability [J]. Anesthesiology, 2006, 104 (6): 1223-1231. DOI: 10.1097/00000542-200606000-00018.
- [21] Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels [J]. J Physiol, 2004, 557 (Pt 3): 889-907. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.058255.
- [22] 李茂琴, 潘翠改, 王晓猛, 等. 早期目标导向治疗基础上联合参附注射液对感染性休克患者器官功能及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.
- Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effects of Shenfu injection intervention based on early goal-directed therapy on organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.023.
- [23] 周跃刚. 硫酸乙酰肝素/肝素的药用价值研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41 (4): 393-399. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr2014.04.002.
- Zhou YG. Drug potential of heparan sulfate/heparin: research advances [J]. J Int Pharm Res, 2014, 41 (4): 393-399. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr2014.04.002.
- [24] 吕杰, 杨劲松, 李童, 等. 血必净注射液对脓毒性休克大鼠器官微观结构的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.011.
- Lyu J, Yang JS, Li T, et al. Influences of Xuebijing injection on organs' ultra-microstructure in septic shock rats [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.011.
- [25] 王涛, 夏永富, 郝东, 等. 乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.011.
- Wang T, Xia YF, Hao D, et al. The significance of lactic acid in early diagnosis and goal-directed therapy of septic shock patients [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.011.

(收稿日期: 2016-03-05)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

• 科研新闻速递 •

白细胞介素-1受体拮抗剂可降低合并巨噬细胞活化综合征脓毒症患者的病死率: 对一项Ⅲ期多中心随机试验的再分析

巨噬细胞活化综合征患者具有发热、弥散性血管内凝血(DIC)、肝功能异常、血细胞减少及高铁蛋白血症等特征。阿那白滞素是一种重组白细胞介素-1受体(IL-1R)拮抗剂, 对治疗巨噬细胞活化综合征有效。尽管IL-1R拮抗剂的效果在脓毒症试验中未得出明确结果, 但有学者提出合并巨噬细胞活化综合征的脓症患者可从IL-1R拮抗剂中获益。因此, 他们对一项IL-1R拮抗剂的Ⅲ期随机试验的数据进行了再分析, 旨在评估阿那白滞素对改善合并巨噬细胞活化综合征脓症患者28d病死率的作用。Ⅲ期多中心试验中所有患者来自欧洲和北美11个国家的91个医疗中心, 患者随机接受阿那白滞素或安慰剂治疗。对于存在多器官功能障碍综合征(MODS)和(或)休克的脓症患者, 根据是否存在肝功能异常、DIC等巨噬细胞活化综合征的特点进行重新分组, 非肝胆功能障碍和DIC组包括只存在肝胆功能障碍、或只存在DIC的患者、或两者均无。采用描述性和比较性数据分析, 主要终点指标为28d病死率。研究者从原来的队列研究中筛选出随机接受阿那白滞素或安慰剂治疗的763例患者。763例入选患者中, 合并肝胆功能障碍和DIC患者43例(占5.6%), 女性占47%, 年龄18~75岁。在720例非肝胆功能障碍和DIC的患者中, 接受阿那白滞素和安慰剂治疗两组患者的28d存活率相似(71.4%比70.8%, $P=0.88$); 而在43例合并肝胆功能障碍和DIC的患者中, 阿那白滞素治疗组28d存活率较安慰剂组显著提高(65.4%比35.3%)。Cox回归分析显示, 阿那白滞素治疗组患者的死亡风险比是0.28 [95%可信区间(95%CI)=0.11~0.71, $P=0.0071$]。研究者得出结论: 在合并肝胆功能障碍和DIC的脓症患者中, IL-1R拮抗剂治疗与改善生存显著相关。但IL-1R拮抗剂的治疗作用尚需以巨噬细胞活化综合征特征作为死亡危险分层的前瞻性随机试验进一步明确。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2016, 44(2): 275-281