

• 述评 •

应重视脓毒症的抗凝治疗

马晓春

脓毒症(sepsis)患者是重症监护病房(ICU)最常见的疾病人群,近 1/3 的脓毒症患者存在器官功能损伤或衰竭,病死率可达 50%~70%。早期炎症介质的过度释放一直被认为是脓毒症发生发展的至关重要环节。因此,20 多年来治疗严重脓毒症的重点主要是针对体内失控的炎症反应,包括各种炎症介质的单克隆抗体、各种致炎细胞因子的特异性抑制剂及糖皮质激素等。但是多项大规模、多中心的临床试验结果均未证实这种抗炎治疗能够改善脓毒症患者的预后。

为了寻找新的治疗策略,我们应该重新回顾脓毒症的病理生理过程。传统的观点认为脓毒症是病原微生物入侵引起机体过度炎症反应所造成的临床综合征,并因此导致多器官功能障碍综合征(MODS)的发生。但是在病原微生物侵入机体引起炎症反应的同时,体内又发生了哪些变化还不完全清楚。研究显示,病原微生物侵入机体后,首先在局部刺激巨噬细胞等炎性细胞释放炎症介质,包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、补体(C5a)、缓激肽等,通过毛细血管后静脉进入血液循环系统,刺激血管内皮细胞表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)以及血小板内皮细胞黏附分子,介导中性粒细胞和单核细胞聚集、黏附并游走到血管外间隙,参与局部组织的炎症反应。同时内皮细胞表达组织因子(TF)及纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)启动凝血系统的级联反应,并抑制纤溶活性。在中性粒细胞聚集、黏附及血管收缩、凝血系统启动的共同作用下,使得微血管内血栓形成,从而阻止病原微生物和炎症介质随血液循环的全身播散,发挥对机体的保护作用。由此可见,机体对病原微生物入侵的反应不仅包括炎性细胞及炎症介质的作用,还包括同时发生的血管内皮细胞及凝血系统的改变,二者是同时发生、不可分割的。在重症感染所造成的机体过度炎症反应的同时,必然伴随着失控或过度的血管内皮细胞损伤及凝血系统异常,并导致广泛的微血管内血栓形成,从而造成微循环功能障碍,进而影响机体组织细胞的氧代谢,最终造成器官功能障碍的发生。因此,脓毒症的病理生理过程不仅包括失控的炎症反应,同时也包括异常失控的凝血系统反应及微循环功能障碍。

从脓毒症到 MODS 之间的发病机制一直是研究的热点问题。传统观点认为脓毒症首先引起机体全身炎症反应综合征(SIRS),失控的炎症反应导致 MODS 的发生。而凝血系统功能障碍和弥散性血管内凝血(DIC)仅被认为是 MODS 的一种表现形式。在全面了解脓毒症的病理生理过程后,我们应该对这一观点有一个重新认识。凝血系统功能障碍和 DIC 与 SIRS 是同时发生、同时存在的,应是脓毒症所致 MODS 发病机制的另一重要环节,而不是 MODS 的一种表现形式。这种观念的转变提示我们,炎症与凝血是脓毒症对机体损伤的两把利剑。我们在调控脓毒症患者炎症反应的同时,不应忘记对凝血系统功能障碍的早期调控与干预,这样才能更有效地阻断脓毒症对机体造成的损伤。

在认识了凝血功能障碍在脓毒症发生发展过程中的重要作用后,我们遇到了的一个新问题就是对脓毒症患者的凝血功能障碍和 DIC 如何评价。2001 年国际血栓和止血学会(ISTH)提出的 DIC 诊断评分系统对相关的实验室指标进行了量化,Overt-DIC 评分 ≥ 5 分时诊断 DIC 的阳性预测值为 96%,Overt-DIC 评分 < 5 分时诊断 DIC 的阴性预测值为 97%;2008 年日本急诊 DIC 特别委员会(JAAM DIC)研究组进一步简化了 DIC 的诊断。但是这些 DIC 诊断标准是否能够反映脓毒症早期即已出现的凝血功能障碍和 DIC 状态是值得我们进一步探讨的重要问题。在我国现行的 DIC 诊断标准中,多数仍延用 1999 年第七届中华血液学会血栓与止血会议修订的 DIC 诊断标准,而应用这一诊断标准评价患者的凝血功能状态无疑与我们目前对脓毒症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.002

基金项目:辽宁省科技厅药物源头创新研究项目(2007-01-27-7);辽宁省教育厅高校科研计划项目(2008836);辽宁省沈阳市科技项目(F10-205-1-01)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

Email:xcma2972@sina.com

凝血功能障碍的认识和判定距离更远。如同体内复杂的炎症反应网络一样,凝血系统的功能异常也体现错综复杂的关系,并且与炎症网络相互交织,相互作用,相互影响。同时,对脓毒症凝血系统功能异常的评价不仅包括促凝因子、抗凝因子及其抑制物、激活物的活性及相互作用,还包括血管内皮细胞损伤及其标志物的变化、微循环功能障碍及细胞氧代谢的变化,进而影响到器官功能,这进一步增加了临床判读的难度。目前临床常用的各种 DIC 诊断标准均难以达到全面评价脓毒症患者的凝血系统异常,因此,是否能够找到并建立一个系统的、全面的、科学的评价脓毒症患者凝血系统损伤的诊断体系来指导临床治疗是我们所面临的又一挑战。

既然我们已经认识到凝血功能障碍是脓毒症患者的基本病理过程,针对早期即存在的特别是严重脓症患者普遍存在的高凝状态、微血栓形成和由此导致的微循环障碍进行抗凝治疗,无疑有着充分的理论依据。近年来,有 3 项大样本 III 期临床研究评价抗凝剂效应,包括活化蛋白 C(APC)或重组人活化蛋白 C(rhAPC)研究(PROWESS),抗凝血酶 III(AT-III)研究(KyberSept)和组织因子途径抑制物(TFPI)研究(OPTIMIST)。其中 PROWESS 研究结果治疗组病死率下降了 6.1%,是迄今惟一证实重症感染患者应用抗凝剂提高生存率的研究。3 项研究安慰剂组共有 2 987 例患者,在每项研究中,安慰剂组患者同时应用肝素存活率均提高。在 3 个有不同纳入标准的不同研究人群中均得出了一致的结果,这强烈支持肝素除了已知的抗凝和抗血栓作用外,还可以降低脓症患者病死率这一假说。本科从 2005 年开始对严重脓症患者进行抗凝干预已显现了较好的临床疗效。

显然,脓毒症不仅是一种炎症性疾病,同时也是一种凝血障碍性疾病,抗凝治疗不但有充分的理论依据,同时也有临床的实践支持,脓毒症的抗凝治疗具有广阔的研究空间和临床应用前景。随着对脓毒症炎症与凝血异常、血管内皮细胞损伤及微循环功能障碍研究的不断深入,我们期待能够建立一个全面的评价体系来指导脓毒症的抗凝治疗。

(收稿日期:2010-09-01) (本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行,经络针灸学名词术语按 GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和 GB/T 16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名,药典未收录者应附注拉丁文。冠以外国人名的人名、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

《中国危重病急救医学》杂志对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠,数据准确,必要时应进行统计学处理;文字精炼,层次清楚;论点明确,论据充分,结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表述的流畅性。

来稿需经第一作者或通信作者所在单位审核,并附单位推荐信。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性,注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖单位公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是,科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权,对于原创性研究论文,本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位(即科研立项单位、病例资料所在单位)出具;多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿,《中国危重病急救医学》杂志的投稿信箱:cccm@em120.com。对于 Email 投稿,还需再寄纸质稿件 2 份以及各类基金项目复印件。

《中国危重病急救医学》杂志一般不退还原稿,请作者自留底稿。若作者要求退还文中原始图片,请在投稿时特别声明。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系,请在文稿后注明第一作者或通信作者的联系方式(移动电话及 Email)。