

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的特性及临床应用的研究进展

王苗苗 李春盛

1993 年, Kjeldsen 等^[1]发现了中性粒细胞中的一种新型蛋白,根据其结构及生物学特性,命名为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)。在结构上,NGAL 是相对分子质量为 25 000 的单体,由 178 个氨基酸残基组成,是在研究基质金属蛋白酶 9(MMP-9)时被发现的,可与之聚合形成相对分子质量为 135 000 的异源二聚体,也可自身聚合形成相对分子质量为 46 000 的同源二聚体^[2-3]。在功能上,NGAL 蛋白具有运输疏水性小分子、调节 MMP-9 活性等功能,同时也是内生性抑菌蛋白,在生理条件下少量合成于骨髓中性粒细胞的中幼及晚幼阶段,在多种病理状态下合成于中性粒细胞、巨噬细胞、肝细胞、肾小管细胞等,参与免疫炎症反应以及肿瘤的发生发展^[4-5]。NGAL 曾一度在急性肾脏疾病中的生物学研究中受到重视,近年来,其在脓毒症、肿瘤、呼吸及循环系统疾病等领域研究也逐渐展开,现就 NGAL 在脓毒症及其他临床应用研究的最新进展进行综述。

1 NGAL 的生物学特性

1.1 NGAL 的结构特点及生物学特性: NGAL 是 lipocalin 家族的一员,由 N-端的 310-螺旋、C-端的 α -螺旋和中间的八段反平行的 β 折叠构成,在 β 折叠桶底部内侧形成了一个疏水核,为结合亲脂性配体及捕捉铁载体提供了位点^[6]。结构上除了 lipocalin 家族共同特点外,NGAL 还具有特殊结构,即在 β 折叠封闭端的 $\beta 4$ 、 $\beta 5$ 之间有一个游离的疏基(Cys87),NGAL 可通过此疏基结合 MMP-9^[2,7]。

从 1993 年至今,发现 NGAL 的时间并不长,近些年来对其生物学作用或功能的研究越来越多,NGAL 的 β 折叠桶底部内侧形成的疏水核结构,是 NGAL 结合并运输疏水性分子及铁载体的结构基础。当病原微生物侵入机体时,NGAL 可与同一种细菌来源的趋化剂结合而诱导白细胞内颗粒的释放,以对抗病原微生物引起的感染;同时,NGAL 可以与铁载体整合,阻止细菌摄铁而达到抑菌状态^[8]。由此可见,NGAL 是通过其运输作用而参与免疫反应信息传送的,从而参与机体抗炎过程。

1.2 NGAL 及相关生物标志物: NGAL 是在研究中性粒细胞中的 MMP-9 时被发现的,研究者猜想,或许在结构和功能上两者存在着某种联系。后续研究发现,大部分情况下 MMP-9 以前体形式(pro-MMP-9)分泌,而 NGAL 可

与之以二硫键为基础形成异源二聚体 NGAL/pro-MMP-9,NGAL/pro-MMP-9 可以与金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)进一步以分子键结合成三元复合物 NGAL/pro-MMP-9/TIMP-1^[2-3,9]。通常情况下,TIMP-1 作为 MMP-9 内源性抑制因子可负性调节 MMP-9 的活性,而 NGAL 可调节三元复合物的活性;从功能上来说,NGAL 可减弱 TIMP-1 对 MMP-9 活性的抑制作用,即 NGAL 可促进 MMP-9 的功能活性。MMP-9 是 MMPs 家族的一员,机体在正常状态下很少表达 MMPs;只有炎症时,其表达增强,MMPs 的主要功能是从组织上降解细胞外基质(ECM)^[10]。由此可见,MMPs 与脓毒症的发生发展亦有关系^[11]。同时在恶变细胞的浸润和转移的病理生理过程中,MMP-9 降解 ECM 的功能也发挥着重要的作用^[7,12]。研究表明,在恶变细胞中 NGAL 的表达也会明显增高,可能与保护性地结合 MMP-9、阻止其被降解,从而促进恶变细胞的浸润转移有关。综上所述,可推测出 NGAL、MMP-9 与 TIMP-1 的表达参与机体多种病理生理过程。

2 NGAL 临床应用

2.1 NGAL 对脓毒症的预测作用: 脓毒症是机体感染所致的全身炎症反应,是病原体与宿主免疫系统、炎症反应之间相互作用并最终导致的失控性炎症反应。脓毒症病情凶险,治疗效果差,病死率高^[13]。近几年来,研究者在探索脓毒症的病理生理过程寻找有效的治疗方法时发现,对脓毒症早期诊断、早期治疗是降低病死率最有效的方法^[14-15]。但是由于脓毒症病原微生物培养时间较长且阳性率较低,因而生物标志物对其早期诊断显得尤为重要。

NGAL 可反映出多种病理生理过程中中性粒细胞的活性,且在细菌感染时可作为固有免疫的重要组成部分来抑制感染加剧^[16]。由于生物标志物在脓毒症的早期诊断、预后判断、疗效评估中发挥着重要作用^[17],且目前多项研究都在探索脓毒症合适的生物学标志物^[18-19],而 NGAL 的结构和功能决定了其在脓毒症发生发展过程中必然起到一定的作用。NGAL 蛋白是活化的中性粒细胞释放的多功能蛋白,感染时大量中性粒细胞进入循环,NGAL 作为分泌性蛋白被释放入血,可与 MMP-9 结合形成复合物,保护 MMP-9 不被降解,维持其酶活性,进而促进基质降解,使炎症进一步扩散^[20]。机体感染时,病原微生物需要依赖铁载体与特定的转运蛋白结合以完成自我修复来保证铁元素的供应,NGAL 可以与铁载体整合阻止其摄铁而达到抑菌状态^[8]。可以看出 NGAL 主要通过以上两个途径来参与机体的感染

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.09.017

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2012-649)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

通讯作者:李春盛,Email:lcscyy@163.com

过程。除此之外,有研究表明机体在外界有害条件(如X线或H₂O₂)的刺激下,NGAL的表达会远高于正常值,表明NGAL的表达也可能是由活性氧化剂直接诱导产生的^[21]。在Mårtensson等^[22]和Katagiri等^[23]的研究中,脓毒症患者血浆NGAL浓度均明显高于对照组,提示NGAL对脓毒症早期诊断具有预测作用。

2.2 NGAL对急性肾损伤(AKI)的预测作用:AKI是指肾小球滤过率突然或持续下降,导致含氮或非含氮物质蓄积而引起的临床综合征,也是重症加强治疗病房(ICU)的常见疾病。目前AKI的诊断主要以血肌酐(SCr)作为标准,有研究显示,当SCr为阴性时,若能检测到NGAL值升高,则可将患者归入亚临床AKI期,这类患者预后较NGAL值阴性患者差。这就提示我们,除了反映肾小球滤过率下降的指标SCr外,另一个肾损伤反应性指标NGAL也可以作为诊断及判断AKI预后的指标^[24]。生理状态下,NGAL表达于数种组织中,在肾脏表达量较低,但当肾小管上皮损伤时或肾脏缺血损伤时,在近端肾小管和细胞再生处可检测到NGAL表达明显上调,其表达上调的生物学意义尚未完全清楚,推测其机制可能是NGAL转运铁到近端小管等细胞,在铁作用下血红素氧合酶-1(HO-1)表达上调,进而发挥细胞保护作用^[4]。由于NGAL的上述生物学特性,在AKI患者中,NGAL会有高水平的表达,且在AKI合并脓毒症时,血浆及尿中NGAL会有更明显的升高^[25];但同时有研究显示,尿NGAL的升高不能作为判断AKI预后的很好的指标^[26]。在造影剂肾病中,NGAL可作为早期生物学标志物早期诊断造影剂导致的AKI^[27]。而且由于NGAL蛋白可用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,方便快捷,可用于早期脓毒症中评估患者是否有可能合并AKI,为其作为临床脓毒症预后的指标提供了一种可能性。

许多研究表明,NGAL是近年来发现的早期诊断AKI的新型生物学标志物,它具有早期、快速、特异性高、敏感性高,较少受其他因素影响的优点,引起了人们的关注^[28-29]。但由于AKI具有复杂的病因及临床背景,因此至今未形成早期诊断AKI统一的NGAL标准,仍需大量临床试验及循证医学证据使临床常规应用NGAL诊断AKI成为可能。

2.3 NGAL与慢性肾脏疾病(CKD):大量研究表明,NGAL作为肾小管损伤急性反应蛋白,参与多种AKI的发病过程,可作为评价AKI早期、敏感的生物标志物。因其在AKI中越来越确切的作用,NGAL在CKD的研究中也受到越来越多的关注。一项针对45例CKD 2~4期患者的分析研究表明,与传统的小球损伤标志物胱抑素C相比,NGAL与疾病严重程度呈更高的相关性,且可作为疾病进展的独立预测因子,由此说明NGAL在CKD的进展中有着积极的指导意义^[30]。糖尿病肾病是最常见的糖尿病微血管并发症,影响患者的生活质量及预后,是导致终末期肾病的主要原因之一。糖尿病患者血、尿NGAL水平均增高,在糖尿病肾病阶段升高更加明显,且与肾脏损伤程度相关,提示NGAL也许可作为糖尿病肾病早期的生物标志物^[31]。狼疮性肾炎是系

统性红斑狼疮(SLE)的主要并发症之一,预后较差,临床上尚缺少评价狼疮性肾炎敏感和特异性的生物标志物,有研究证实NGAL是AKI早期敏感的生物标志物^[32]。但发病机制尚不明确,需要进一步的临床试验及研究来证实NGAL水平与各种类型狼疮性肾炎之间更为明确的关系。

2.4 NGAL与冠心病:NGAL与冠心病的关系研究刚刚起步,在对动物的动脉粥样硬化斑块中研究发现,NGAL通过二硫键的形式与MMP-9形成复合物,削弱TIMP-1的抑制作用,保护MMP-9的降解,增强其蛋白水解活性,造成斑块的不稳定,易于破裂形成血栓^[33]。且研究表明,冠状动脉造影术后NGAL与MMP-9复合物水平的显著增加可预测心血管事件的发生^[34],说明NGAL水平增高与冠状动脉硬化有相关性。由此可推断NGAL与冠心病病程亦密切相关。

2.5 NGAL与慢性阻塞性肺疾病(COPD):COPD是一种以气道不完全可逆的气流受限为特征的肺部疾病,呈慢性进行性发展,是呼吸系统疾病中的常见病和多发病。有研究发现,在炎症阶段,除中性粒细胞外,易受微生物感染的大部分组织细胞均可分泌NGAL蛋白,且在COPD稳定期,NGAL水平仍明显增高^[35]。可推测其机制除了与脓毒症中相似的生物学特性外,有研究表明当细胞处于缺氧状态时,NGAL还能起到独立保护细胞的作用。在COPD患者中,动脉血氧分压越低,NGAL水平越高,推测可能由于在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)时或者说更恶劣的内环境中机体应激反应更加强烈,使NGAL表达增加来减少细胞在当时所受的损伤^[36]。确诊的肺气肿患者血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中NGAL水平显著升高,推断NGAL的显著增高与其自身的免疫反应、抑菌作用及与MMP-9相结合有关^[37]。AECOPD患者血浆NGAL水平明显升高,且与肺功能、动脉血气等指标相关,NGAL有可能作为评估AECOPD预后的新型标志物。

2.6 NGAL与肿瘤:NGAL在肿瘤组织中的表达呈现多样性,在肺腺癌、食管癌、胰腺、结肠腺癌、卵巢癌、乳腺癌中呈高表达^[38-39],而在前列腺癌、肾癌及胸腺肿瘤中则呈低表达。在同一肿瘤组织,如肺癌及胰腺癌的不同亚型中,NGAL表达也可从阴性到强阳性不等。在肿瘤转移过程中,MMP-9通过降解ECM促进肿瘤细胞转移、浸润。NGAL与MMP-9以二硫键形成复合物后,通过抵消TIMP-1对MMP-9活性的抑制作用,延长MMP-9的蛋白水解活性,促进其降解细胞基底膜,进而介导肿瘤细胞浸润、转移。有研究表明,NGAL对乳腺癌辅助化疗后病理完全缓解有预测作用,NGAL高表达可作为降低无瘤生存率的一个预后因素^[40]。但对于乳腺癌的小鼠模型研究显示,NGAL水平与乳腺癌的侵袭、转移没有明确的相关性^[41],所以对NGAL与乳腺癌转移的关系还需进一步明确。而对于1期结肠癌患者,NGAL与MMP-9的高表达意味着疾病预后不良,可据此来决定早期治疗方式^[12]。在近几年临床肿瘤生物标志物研究中,越来越多将重点放在NGAL水平对于肿瘤早期诊断及预后的意义,用以指导肿瘤治疗^[42]。

2.7 NGAL在其他方面的临床应用:目前临床上多用铁蛋白来评估体内铁存储状态,而近期有研究认为,由于NGAL的生理学特性,在评估铁存储时,NGAL相比铁蛋白具有更好的敏感性和特异性^[43]。且NGAL应用ELISA检测方法,简单方便快捷,这就为评估体内铁存储状态又提供了一项更新、更有力的检测手段,为缺铁性疾病的临床诊断检验开辟了一条新的道路。

3 结语及展望

NGAL参与了多种疾病的发生发展,虽然许多功能及机制较为复杂,需进一步明确,但从最开始的急慢性肾功能不全,到脓毒症、肿瘤、呼吸、循环系统等疾病中NGAL的研究,NGAL的重要性已被大家所认知,但仍有待于进一步研究NGAL在各疾病病理过程中的分子机制,有助于将NGAL转化为各种疾病临床诊断及治疗的新的切入点。相信不久的将来,NGAL会在临床工作中作为一个新型生物学标志物发挥作用。

参考文献

- [1] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268 (14): 10425-10432.
- [2] 须静, 胡晓波. 中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白的研究进展[J]. *检验医学*, 2012, 27 (10): 871-876.
- [3] 许丽艳, 李恩民, 熊华淇. NGAL的结构与功能研究进展[J]. *生命科学*, 2002, 14 (1): 27-29.
- [4] Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (2): 407-413.
- [5] Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage [J]. *Kidney Int*, 2007, 71 (10): 967-970.
- [6] Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826 (1): 129-169.
- [7] Bouchet S, Bauvois B. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Pro-Matrix Metalloproteinase-9 (pro-MMP-9) and Their Complex Pro-MMP-9/NGAL in Leukaemias [J]. *Cancers*, 2014, 6 (2): 796-812.
- [8] Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron [J]. *Nature*, 2004, 432 (7019): 917-921.
- [9] Di Carlo A. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5 (5): 1677-1681.
- [10] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (3): 562-573.
- [11] Maitra SR, Jacob A, Zhou M, et al. Modulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in sepsis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2010, 3 (3): 180-185.
- [12] Barresi V, Reggiani-Bonetti L, Di Gregorio C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) prognostic value in stage I colorectal carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207 (8): 479-486.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637.
- [14] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19 (3): 138-141.
- [15] 林钦汉, 张明, 陈军, 等. 早期连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者的治疗意义[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 46-49.
- [16] Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition [J]. *Mol Cell*, 2002, 10 (5): 1033-1043.
- [17] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 153-158.
- [18] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 298-301.
- [19] 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓症患者预后价值的前瞻性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (3): 135-139.
- [20] Vanlaere I, Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (2): 224-239.
- [21] Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, et al. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions [J]. *J Radiat Res*, 2007, 48 (1): 39-44.
- [22] Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (8): 1333-1340.
- [23] Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury [J]. *J Crit Care*, 2013, 28 (5): 564-570.
- [24] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (17): 1752-1761.
- [25] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (3): 452-461.
- [26] Hästbacka J, Linko R, Tervahartiala T, et al. Serum MMP-8 and TIMP-1 in critically ill patients with acute respiratory failure: TIMP-1 is associated with increased 90-day mortality [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118 (4): 790-798.
- [27] Padhy M, Kaushik S, Girish MP, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 435: 48-52.
- [28] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54 (6): 1012-1024.
- [29] Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, et al. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study [J]. *J Crit Care*, 2013, 28 (4): 371-378.
- [30] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4 (2): 337-344.
- [31] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32 (2): 91-98.
- [32] Rubinstein T, Pitashtny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL) /Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7 (3): 229-234.

[33] Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans [J]. Clin Chem, 2007, 53 (1): 34-41.

[34] Cheng JM, Akkerhuis KM, Meilhac O, et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34 (5): 1078-1084.

[35] Eagan TM, Damås JK, Ueland T, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD [J]. Chest, 2010, 138 (4): 888-895.

[36] Roudkenar MH, Halabian R, Bahmani P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1 [J]. Free Radic Res, 2011, 45 (7): 810-819.

[37] Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 28 (1): 12-24.

[38] Shi H, Gu Y, Yang J, et al. Lipocalin 2 promotes lung metastasis of murine breast cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2008, 27: 83.

[39] Cho H, Kim JH. Lipocalin2 expressions correlate significantly with tumor differentiation in epithelial ovarian cancer [J]. J Histochem Cytochem, 2009, 57 (5): 513-521.

[40] Weners AS, Mehta K, Loibl S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e45826.

[41] Cramer EP, Glenthøj A, Häger M, et al. No effect of NGAL/lipocalin-2 on aggressiveness of cancer in the MMTV-PyMT/FVB/N mouse model for breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e39646.

[42] Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene [J]. Cancer Lett, 2010, 288 (1): 10-16.

[43] Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (11): 3398-3403.

(收稿日期: 2014-12-22)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

急诊科不同阶段脓毒症患者抗菌药物使用起始时间与其相关临床结局的关系：一项前瞻性多中心研究

在脓毒症早期阶段,最佳的治疗可能有助于预防其进展为严重脓毒症。近期有学者进行了一项前瞻性多中心研究,旨在探讨对急诊科住院轻度至重度脓毒症患者进行抗菌药物治疗的起始时间与相关临床结局之间的相关性。研究中关于疾病的严重程度由易感性、感染、反应、器官衰竭评分(PIRO)进行综合判定,1~7、8~14和>14分分别代表轻、中和重度脓毒症。主要研究终点指标为28d时院外存活时间(反映住院时间),次要终点为28d病死率;同时统计患者的总存活时间。采用多变量Cox回归分析来评估不同程度脓毒症患者抗菌药物使用起始时间与主要和次要结局的相关性。结果显示:共纳入1168例患者,死亡112例(10%),其中分别有85%和95%的患者在3h和6h内接受抗菌药物治疗。抗菌药物使用起始时间与主要及次要研究结局并无显著相关性。经校正潜在的混杂因素后,仅在轻度脓毒症组(PIRO 1~7分)显示抗菌药物延迟给药(>3h)与28d时院外存活时间延长相关[优势比(OR)=1.46, 95%可信区间(95%CI)=1.05~2.02]。该研究者得出结论:急诊入院6h内接受抗菌药物治疗的轻度至重度脓毒症患者,进一步提前抗菌药物的使用时间并不能有效改善其相关的临床预后结局。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care》, 2015, 19: 194

治疗感染性休克的血管活性药物：一项系统回顾和荟萃分析

国际指南推荐多巴胺或去甲肾上腺素作为治疗感染性休克的一线血管活性药物,苯肾上腺素、肾上腺素、血管加压素和特利加压素被认为是二线药物。最近一项关于感染性休克患者所有升压药的效率及安全性的系统回顾和荟萃分析发表在PloS One杂志上。研究者通过检索2014年6月以前MEDLINE、CENTRAL、LILACS电子数据库和会议,纳入随机对照试验(RCT),比较成年感染性休克患者不同升压药物的使用情况。主要终点指标为全因病死率,其他临床和血流动力学指标被作为次要指标。结果显示:该研究共纳入32个试验、3544例患者。与使用多巴胺相比(866例患者、450例事件),使用去甲肾上腺素(832例患者、376例事件)与全因病死率降低相关[优势比(OR)=0.89, 95%可信区间(95%CI)=0.81~0.98],导致绝对风险下降11%,需要治疗数可减少9例;与多巴胺相比,去甲肾上腺素导致的主要不良事件和心律失常风险较低。其他升压药物(肾上腺素、去氧肾上腺素和血管加压素/特利加压素)与去甲肾上腺素比较未显示出任何生存获益。使用不同升压药时患者的血流动力学数据相似;使用去甲肾上腺素在中心静脉压、尿量、血乳酸水平方面具有一定的优势。据此研究者得出结论:目前有证据表明去甲肾上腺素在生存获益、优化血流动力学和减少不良事件方面均优于多巴胺,应作为感染性休克治疗的首选一线血管活性药物。

喻文, 罗红敏, 编译自《PLoS One》, 2015, 10 (8): e0129305