

下,激活内源性凋亡通路^[18]。多项研究表明,脓毒症所致肺上皮细胞凋亡与 ARDS 的发生发展有关,通过抑制细胞凋亡可显著减轻肺部水肿,改善肺部损伤^[19-20]。沉默肺上皮细胞 Fas 受体可通过减少上皮细胞凋亡,减轻肺泡-内皮屏障的破坏,从而改善肺组织结构的紊乱^[21]。此外,免疫细胞的凋亡在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中起矛盾作用:一方面,T、B 淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞凋亡可减轻肺部炎症,改善肺部损伤^[22-23];另一方面,免疫细胞大量凋亡可能导致免疫反应受损,从而使患者容易出现脓毒症死亡。因此,细胞凋亡对脓毒症相关 ARDS 的发生发展起着关键作用,通过调控细胞的凋亡,使细胞凋亡处于平衡状态,将是未来的研究重点。

2. 内皮损伤和功能障碍:内皮形成血管和淋巴管的内细胞层,在控制血流、血管张力及参与免疫反应方面起主要作用^[24]。在遭受病原体、微生物毒素或内源性危险信号的情况下,内皮细胞的反应是多种多样的,具有异质性。在脓毒症期间,内皮细胞向促凋亡、促炎症、促粘附和促凝血表型转变。此外,糖萼损伤和血管张力障碍会损害微循环血流,导致器官损伤,甚至可能导致危及生命的器官衰竭^[25]。

当内皮细胞被细菌产物或细胞因子激活后,血管内皮细胞表面粘附分子的表达被促进,如 P-选择素、E-选择素、血管细胞粘附分子-1 和细胞间粘附分子-1,这些粘附分子可以促进白细胞与内皮细胞粘附,促进白细胞向周围组织的迁移^[26-27],进一步放大炎症反应,加重组织损伤。此外,在脓毒症早期,内皮糖萼的损伤一方面增加内皮的通透性,促进水肿形成,诱发 ARDS^[28];另一方面,糖萼损伤还会造成内皮相关的抗凝和纤溶功能受损,导致血小板粘附和凝血级联反应激活,促进微血管血栓的形成,干扰组织氧合,从而引起组织缺氧,这种微血管功能障碍会导致血流灌注受损、组织损伤甚至器官衰竭^[29]。

3. 免疫功能紊乱:脓毒症诱导机体的免疫反应对维持和恢复体内平衡至关重要,然而当机体产生过度的免疫反应,可以损伤肺泡-内皮屏障,导致组织损伤,诱发 ARDS;在脓毒症后期,免疫系统麻痹可以导致机体处于持续的代偿性抗炎状态,引起感染复发或继发感染,进一步加重组织损伤^[30]。

脓毒症的特征是机体对病原体感染的反应失调,当高度保守的微生物病原体相关分子模式(PAMPs)被天然免疫细胞上的模式识别受体识别时,免疫系统被激活^[30]。免疫系统活化可以介导机体产生大量的趋化因子和促炎因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8 等,均可促进炎症细胞

的聚集。促炎细胞因子对于病原体清除很重要,但高水平的炎症因子可通过损伤内皮或上皮破坏肺泡-毛细血管屏障,从而导致促炎效应物被释放到循环中,诱发进一步的炎症及免疫反应^[31]。此外,免疫麻痹在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中也起重要作用。如上所述,病原体入侵可以导致 T、B 淋巴细胞凋亡,从而导致 T、B 淋巴细胞耗竭,诱导机体出现免疫麻痹。在脓毒症感染期间,功能紊乱的 T 淋巴细胞表达程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4,而抗原提呈细胞的 T 淋巴细胞程序性死亡配体 1(PD-L1)表达增加,PD-1 与 PD-L1 相结合,抑制 T 淋巴细胞功能。近来有多项研究表明,阻断 PD-L1 的表达可以显著改善减轻小鼠肺损伤^[32-33]。因此,PD-L1 表达是否在控制炎症反应中起重要作用,以及激活 PD-L1 是否可能作为 ARDS 新的治疗策略,需要进一步研究。最新的观点认为,在脓毒症期间,促炎反应和免疫抑制可能同时发生,两种反应的强度取决于宿主和病原体(如类型、毒力)等多种因素^[34-35],如何调控机体的免疫反应,维持免疫平衡,将是未来治疗脓毒症相关 ARDS 的重点。

4. 线粒体功能障碍:线粒体功能障碍在脓毒症所致 ARDS 发病机制中的重要性日益受到重视^[36]。线粒体是细胞生存的关键细胞器,参与三磷酸腺苷(ATP)的生成、细胞内钙稳态、体温调节及活性氧物质(ROS)和某些激素的合成等生命过程^[37]。因此,线粒体功能障碍可以引起细胞死亡,释放多种损伤相关分子模式(DAMPs),从而导致组织损伤。

在脓毒症期间,线粒体的各种功能发生改变,包括氧化磷酸化减少、ATP 生成减少、ROS 产生增加、细胞凋亡增加等^[38]。线粒体损伤还会释放多种 DAMPs,进一步增强免疫反应。研究表明,在脓毒症期间,线粒体相关 DAMPs 产生增加,可以通过多种途径作用于内皮细胞和中性粒细胞,增强中性粒细胞对内皮细胞的粘附,增加内皮通透性,导致组织水肿^[39]。此外,血浆中线粒体 DNA(mtDNA)水平与脓毒症导致 ARDS 患者的发病率和死亡率具有显著相关性^[36]。由于脓毒症相关 ARDS 目前缺乏有效的治疗策略,因此,早期评估脓毒症相关 ARDS 患者的发病风险将有利于对患者的诊断及救治。目前靶向 mtDNA 信号的药物已经在非危重患者中进行了试验,因此线粒体的精准治疗是值得期待的,有必要进一步研究以验证并可能利用线粒体的治疗潜力。

三、治疗

1. 抗感染治疗:如上所述,脓毒症的延迟治疗会增

加合并 ARDS 的风险,而抗生素的早期应用可以显著改善患者的死亡率,降低 ARDS 的发生风险。因此,针对感染的管理,拯救脓毒症运动(SSC)2016^[40]建议在脓毒症识别后 1 小时内对所有可能的病原体(包括细菌和潜在的真菌或病毒覆盖)使用广谱静脉注射抗菌剂,并尽快通过病原学诊断明确病原体。另外,抗菌药物的给药方式也影响了脓毒症患者的疾病病程。研究表明,持续输注抗菌药物(CI)比间歇静脉(IB)给药效果更好,在 2016 年一项关于 β -内酰胺类抗生素治疗重症脓毒症患者的研究(BLISS)中,与 IB 组患者相比,CI 组患者具有更高的临床治愈率(56% 比 34%, $P=0.011$)和更高的中位无呼吸机天数(22 天比 14 天, $P<0.043$)。此外,经呼吸道给抗菌药物也是一种具有争议的治疗方法,虽然最近几项高质量的随机对照试验反对在肺炎患者中系统地使用雾化抗菌药物^[41-42],但其在治疗由多药耐药细菌引起的严重肺部感染方面仍占有一席之地^[43],因此未来需要更多高质量的研究对雾化抗生素的给药方法进行探讨。另外,新兴的给药方法如肺纳米药物^[44]和使用体外雾化导管^[45]的靶向给药方法可以显著提高肺组织的抗生素浓度,这些方法的临床应用也具有良好的前景。

2. 支持治疗:脓毒症诱导 ARDS 的一个主要特征是低氧血症,纠正持续性进行性低氧血症仍是目前治疗的脓毒症所致 ARDS 的重点,目前被广泛应用的成人 ARDS 机械通气策略是由 2017 年美国胸科协会发表,该指南^[46]指出:对于所有 ARDS 患者,强烈建议机械通气时使用小潮气量(4~8 ml/kg 预计体重)和低吸气压(平台压 <30 cmH₂O),而对于重度 ARDS 患者,建议使用俯卧位通气 >12 时/天。在中度或重度 ARDS 患者中,该指南强烈反对常规使用高频振荡通气,并且需要有条件地使用高呼气末正压(PEEP)和肺复张策略。此外,体外膜肺氧合(ECMO)也是一种有效改善 ARDS 患者氧合的体外生命支持疗法,有利于减轻肺部负担,促进肺功能的恢复,然而,ECMO 在重度 ARDS 患者中的应用仍然存在争议。2018 年 EO-LIA 研究^[47]纳入 249 例 ARDS 患者发现,对照组与 ECMO 治疗组患者的 60 天死亡率比较差异无统计学意义,并且两组间并发症的发生率比较也无统计学意义。因此,应用 ECMO 治疗脓毒症相关 ARDS 患者的治疗策略及疗效仍有待进一步研究。

3. 靶向治疗:脓毒症相关 ARDS 与机体的免疫功能紊乱相关,因此,针对脓毒症免疫调节的干预措施是救治脓毒症相关 ARDS 患者的重要措施之一。最初,病原体入侵导致的炎症因子风暴被认为是脓毒症诱导组织损伤的关键因素,因此,一些典型的促炎细胞因子

TNF- α 和 IL-1 最先被证明会诱发 ARDS,成为最初开发抗脓毒症药物的靶点。然而,抗炎药物如抗 TNF- α 药物、IL-1 受体拮抗剂等,在脓毒症的临床试验中并未取得明显的疗效^[48]。此外,随着临床治疗方案的稳步改进,更多患者可以在最初的炎症和伴随的抗炎反应中存活下来,但是患者长期处于慢性炎症及免疫抑制状态,导致其死亡率上升,因此,这导致了免疫刺激治疗策略的发展^[49],如干扰素- γ ^[50]、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子^[51]或抗 PD1 抗体^[52]等。然而,促炎反应及抗炎反应之间的平衡在不同的患者及病程中并不相同。因此,与抗炎治疗类似,免疫刺激治疗也不一定会对所有患者有利。尽管已经进行了 100 余项脓毒症相关的治疗性临床试验,但目前尚无公认的脓毒症免疫治疗方案。因此,如何调控脓毒症患者的免疫反应,寻找合适的免疫治疗方案仍值得我们进一步研究。

四、小结与展望

病原体入侵导致的脓毒症是诱导患者出现 ARDS 最常见的病因,常伴有高死亡率。肺泡-毛细血管屏障破坏是脓毒症所致 ARDS 的病理生理标志,病原体入侵可以导致上皮及内皮细胞等细胞发生凋亡,破坏肺泡上皮-内皮屏障,导致肺组织损伤及肺水肿。在脓毒症期间,内皮细胞还可以向促炎症、促黏附和促凝血表型转变,导致微血管屏障的破坏,诱发微血管功能障碍。此外,免疫功能紊乱及线粒体功能障碍在脓毒症相关 ARDS 的发生发展中也起着重要作用。然而,由于 ARDS 患者之间的异质性、临床前模型的局限性以及缺乏可供研究的 ARDS 患者肺组织,开发能有效治疗脓毒症所致 ARDS 的方法仍然十分困难。因此,目前对脓毒症相关 ARDS 患者的治疗主要以抗感染及支持性治疗为主。此外,随着对脓毒症相关 ARDS 发病机制的了解日益加深,一些新的治疗方法如免疫疗法等也逐渐受到重视。

综上所述,脓毒症是诱发 ARDS 的重要原因,提高对脓毒症诱发 ARDS 相关机制的了解,开展临床试验探究脓毒症相关 ARDS 的治疗方法,将有助于减轻脓毒症引起的组织损伤,降低死亡率,为预防和控制脓毒症相关 ARDS 的发生发展提供新的治疗思路。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries [J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals [J]. NCHS Data Brief,

- 2011, (62):1-8.
- [4] Hoyert DL, Xu J. Deaths; preliminary data for 2011 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61(6):1-51.
- [5] Phillips O, Peters P, Alam S, et al. Health at a Glance-Deaths involving sepsis in Canada [J]. (?)
- [6] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053):1459-1544.
- [7] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
- [8] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(7):1071-1080.
- [9] Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(2 Pt 1):293-301.
- [10] Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome [J]. *Am J Surg*, 1982, 144(1):124-130.
- [11] Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis [J]. *Shock*, 2013, 40(5):375-381.
- [12] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4):462-470.
- [13] Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS [J]. *Chest*, 2010, 138(3):559-567.
- [14] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death; recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-541.
- [15] Zhou H, Wang X, Zhang B. Depression of lncRNA NEAT1 Antagonizes LPS-Evoked Acute Injury and Inflammatory Response in Alveolar Epithelial Cells via HMGB1-RAGE Signaling [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:8019467.
- [16] Girardot T, Rimmel T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2):295-305.
- [17] Hashimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, et al. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1):237-243.
- [18] Green DR. The Coming Decade of Cell Death Research; Five Riddles [J]. *Cell*, 2019, 177(5):1094-1107.
- [19] Li X, Jamal M, Guo P, et al. Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118:109363.
- [20] Guo R, Li Y, Han M, et al. Emodin attenuates acute lung injury in Cecal-ligation and puncture rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85:106626.
- [21] Perl M, Chung CS, Lomas-Neira J, et al. Silencing of Fas, but not caspase-8, in lung epithelial cells ameliorates pulmonary apoptosis, inflammation, and neutrophil influx after hemorrhagic shock and sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(6):1545-1559.
- [22] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(7):1230-1251.
- [23] Yang L, Zhang Z, Zhuo Y, et al. Resveratrol alleviates sepsis-induced acute lung injury by suppressing inflammation and apoptosis of alveolar macrophage cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7):1961-1975.
- [24] Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9):e108-e114.
- [25] Joffre J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial Responses in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3):361-370.
- [26] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9):678-689.
- [27] Joffre J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial Responses in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3):361-370.
- [28] Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):26.
- [29] Huang X, Hu H, Sun T, et al. Plasma Endothelial Glycocalyx Components as a Potential Biomarker for Predicting the Development of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2020;885066620949131.
- [30] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87.
- [31] Huppert LA, Matthay MA. Alveolar Fluid Clearance in Pathologically Relevant Conditions; In Vitro and In Vivo Models of Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:371.
- [32] Lomas-Neira J, Monaghan SF, Huang X, et al. Novel Role for PD-1; PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:3030.
- [33] Xu S, Yang Q, Bai J, et al. Blockade of endothelial, but not epithelial, cell expression of PD-L1 following severe shock attenuates the development of indirect acute lung injury in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(4):L801-L812.
- [34] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3):260-268.
- [35] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2):121-137.
- [36] Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, et al. Plasma Mitochondrial DNA Levels Are Associated With ARDS in Trauma and Sepsis Patients [J]. *Chest*, 2020, 157(1):67-76.
- [37] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure [J]. *Virulence*, 2014, 5(1):66-72.
- [38] Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:5985209.
- [39] Sun S, Sursal T, Adibnia Y, et al. Mitochondrial DAMPs increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59989.
- [40] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [41] Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia; IASIS Trial [J]. *Chest*, 2017, 151(6):1239-1246.
- [42] Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(3):330-340.
- [43] Rello J, Sole-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9):629-639.
- [44] Papafilippou L, Claxton A, Dark P, et al. Nanotools for Sepsis Diagnosis and Treatment [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(1):e2001378.
- [45] Selting K, Waldrep JC, Reiner C, et al. Feasibility and safety of targeted cisplatin delivery to a select lung lobe in dogs via the AeroProbe intracorporeal nebulization catheter [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2008, 21(3):255-268.
- [46] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline; Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9):1253-1263.
- [47] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):1965-1975.
- [48] Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4):195-203.
- [49] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction; can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1):23-31.
- [50] Leentjens J, Kox M, Koch RM, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9):838-845.
- [51] Meisel C, Scheffold JC, Pechowitsch R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(7):640-648.
- [52] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis; a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10):1360-1371.

(收稿日期:2021-07-18)

(本文编辑:余晓曼)

[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

· 综述与讲座 ·

脓毒症患者肠道的病理生理学改变

章韵 郑霞

[摘要] 脓毒症是重症监护病房的常见疾病,以休克、全身炎症反应、多器官功能障碍为特征。肠道在这一过程中有其独特的病理生理变化并参与脓毒症的进程。本文围绕肠道的运动、消化吸收、屏障及肠道菌群 4 个方面对其病理生理过程加以阐述。脓毒症中肠道运动障碍是其中突出问题,也是患者喂养不耐受、营养状态恶化的主要原因。肠道消化吸收功能在疾病过程受损使得此类患者的营养状态进一步恶化。另外肠道屏障功能损伤、细菌移位等直接加剧了疾病进展,肠腔环境的改变破坏了肠道菌群平衡,而这种紊乱会反作用于脓毒症的发生发展。

[关键词] 脓毒症; 肠道运动; 吸收; 屏障; 菌群

[中图分类号] * * * * **[文献标识码]** A

脓毒症是重症加强护理病房(ICU)的常见疾病,以休克、全身炎症反应多器官功能障碍为特征。在脓毒症中肠道血供极易受影响,在许多脓毒症模型中可观察到肠道微小血管收缩及低灌注现象,静息状态下消化系统占心输出量的 25%,进食状态时对血供的需求量对血供的需求量增加数倍,因此,发生脓毒症时的低灌注会造成肠道一系列的病理生理改变^[1]。另一方面,肠腔内聚集大量的细菌,在正常生理状态下形成其特有的平衡状态,脓毒症时肠道内环境发生紊乱,菌群间的平衡被打破,而菌群失调又将反作用于疾病进展。本文主要围绕肠道运动、消化吸收、屏障作用及肠道菌群 4 个方面阐述脓毒症过程中肠道的病理生理改变。

一、肠道运动功能的改变

肠道运动一方面影响食物的消化吸收,另一方面,肠道为空腔脏器,占了腹腔容积的很大比例,运动失衡引起的肠麻痹、肠积气、积液等将影响腹内压,进而影响呼吸、循环等其他系统。

1. 胃肠道的运动形式

胃肠道运动频繁且存在多种运动形式,人体进食及静息时均肠道处于运动状态,在离体胃肠道中,可以观察到胃肠道的电活动由基础慢波及峰波组成。首先食物通过食道输送到胃肠道,食道下括约肌是其中重

要一环,食道下括约肌收缩形成持续压力,阻止食物经胃食管反流。胃排空包括胃运动及近端小肠整合运动,胃运动有近端胃的容受性舒张及胃蠕动,食物进入后反射性引起胃底肌肉松弛以容纳食物^[2]。远端胃蠕动主要为间歇性、独立的压力波混合并分解食物,持续协调的蠕动波及胃窦收缩将食物推向十二指肠,胃排空运动受食物颗粒及热量影响,最大速率为 200 kcal/h。食物进入十二指肠后激起神经激素反馈回路,减少胃窦活动较少,幽门张力增加,十二指肠逆行蠕动将食糜推回胃窦^[3-4]。小肠运动分为消化期及消化间期,消化期小肠主要存在紧张性收缩、分节运动及蠕动 3 种运动形式,分节运动的目的在于使食物与肠道充分接触,有利于消化吸收,蠕动则将食物推向下节段,小肠蠕动较弱,进行一小段距离后即消失,食糜从幽门到回盲瓣大约需 3~5 小时。消化间期小肠的运动又不同,呈周期性变化,称为移行性复合运动(MMC),一般认为分为 3 个阶段,第 1 阶段为静止期,第 2 阶段为不规则收缩期,第 3 阶段为规律性推进收缩,大约 90~120 分钟重复一次。目前大多数研究认为消化间期胃肠道的运动是为了清除肠腔细菌、食糜残渣等^[5-7]。

2. 胃肠道运动的调控

胃肠道运动除直接由进食及食物成分形状决定外,还受神经体液因素调控。而这些复杂的神经体液因素在脓毒症疾病中参与了肠道的生理病理改变。消化道由两套神经系统调控:中枢神经系统及肠内神经系统^[8]。肠内神经系统有上亿个神经元,构成肠道特有的反馈系统,使得胃肠道各部分运动得以相互配合。

基金项目:浙江省卫生健康重大科技计划项目(WKJ-ZJ-2110);浙江省医学会临床科研基金资助项目(2015ZYC-A17)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院重症医学科
通讯作者:郑霞, E-mail: zxicu@zju.edu.cn

食道、胃、胆囊、胰腺受到更多中枢神经系统的控制,肠道则主要受肠内神经调控。肠道有着丰富的感受器及大量的肌间神经节交错成丛,形成大量反馈回路^[9]。消化道的神经支配参与确定其运动模式,控制胃酸分泌,调节肠腔和体液的交换,改变局部血流,释放肠道激素,改变营养处理并与肠道免疫系统相互作用。中枢神经中脑干通过迷走神经、胸腰脊髓通过脊髓传入、交感神经传出神经、腰骶脊髓通过骨盆神经传入和传出神经调控肠道运动及分泌功能^[10-12]。来自食道、胃肠的机械感受和化学感受信息经迷走神经传回脑干,如黏膜感受器接收食物颗粒大小信息并通过神经调节通路以调控其向十二指肠流过程^[13],疼痛信号则经胸腰骶脊髓传回,这决定了胃肠道疼痛不准确的特点。食道下括约肌、胃、胆囊受中枢神经支配更多,迷走神经控制食物在食道的推进,放松食道下括约肌及胃底,促进胃窦收缩、放松幽门,增加胃酸分泌、收缩胆囊并促进胰腺外分泌^[8];交感神经节后纤维控制胃肠道括约肌以控制胃内容物流转。胃内确实被发现发育完整的肌间神经节,且其活动主要受迷走神经支配^[8]。此外肠腔与体液间的交换也受交感神经经黏膜下神经节调控,肠壁内血管收缩经壁内神经调控,腰骶骨盆传出神经控制排便^[14]。小肠肌间神经节和黏膜下神经节的迷走神经分布稀少,这与轻微的迷走神经影响一致,小肠神经回路的结构和功能研究表明,肠道神经元的局部连接占主导地位^[15]。小肠丰富的神经丛决定小肠各肠段间的运动可快速反馈调节。小肠上部腔内的酸或高渗溶液能通过神经反射抑制胃的运动,并通过肠-肠反射将内容物返回十二指肠,远端肠中的脂肪能引起近端小肠转运减慢,这种肠-肠反射被称为回肠制动^[14,16]。此外,大部分的营养物质在小肠吸收,营养物质经肠腔内吸收,激活分泌神经元将部分水和电解质分泌回肠腔,分泌神经元的分泌活动受到交感神经血管收缩通路及抑制神经元分泌通路调控,而这种调控不是独立的,受全身体液量及血管张力的影响^[17-18]。

3. 胃肠道运动失调及其机制

近期一项研究提示,几乎所有危重患者均存在食管动力异常情况^[19],而有文献报道胃肠道动力障碍在危重患者中高达 80%~90%^[20],这些均造成了 ICU 患者的营养不良,住 ICU 10 天的患者肌层厚度下降至原来 1/5^[21]。胃肠动力障碍在临床上表现为胃残余物增多、便秘、腹泻、腹胀、呕吐或反流及小肠细菌过度生长。脓毒症时机体将出现炎症风暴、休克、血管收缩及麻痹、交感神经兴奋及麻痹等变化。缺氧、黏膜损伤、炎症因子肠道浸润、局部炎症因子释放抑制性神经

递质如一氧化氮、血管活性肠多肽、P 物质等因素则造成肠道运动功能损伤,低钾、低镁等电解质紊乱可直接影响消化道肌层收缩。胃蠕动强度与迷走神经有密切联系,迷走神经冲动减弱直接减弱胃排空。而许多脓毒症危重患者采取持续空肠内喂养方式,这种方式使小肠上端处于持续高营养状态,反射性抑制胃窦收缩进一步影响胃排空。此外,为应对这种高营养状态,远端小肠分泌更高水平的胆囊收缩素(CCK)及肽 YY 等胃肠道激素,从而增加了幽门张力、降低了胃窦动力、延长了胃排空时间^[20]。小肠消化间期的特征性运动模式为 MMC,负责消化间期排空小肠,MMC 运动减弱导致肠腔食物残渣及细菌清除减少、肠腔细菌过度繁殖^[22]。进食会启动小肠从消化间期转向消化期,脓毒症危重患者中存在运动模式转换失败,消化间期的延续会影响食物流转,这是造成危重患者腹泻的原因之一^[22]。脓毒症时肠黏膜伤还能刺激黏膜机械感受器及损伤感受器,从而介导神经反射抑制运动神经元引起肠麻痹、肠梗阻等并发症。胃肠道运动失调导致患者喂养不耐受,从而无法达到预期的营养目标,且这部分患者往往分解代谢大于合成,持续的负氮平衡将持续消化肌肉,加剧患者肌力差、脱机困难等情况^[23]。此外,胃肠腔酸碱内环境紊乱对于患者口服药物的药代动力学也会产生影响。因此脓毒症与肠运动之间的联系是相互的。

4. ICU 药物抑制胃肠运动

危重症患者通常存在循环氧合不稳定,往往需要机械通气、血管活性药物使用等支持治疗,镇痛、镇静药物的使用频率也很高,以上均对于肠道功能有较大影响。血管活性药物儿茶酚胺类药物作用于 β -肾上腺素能神经,可引起胃排空下降及肠道推进运动,这些在动物实验中得到了确实证据^[24-26];多巴胺能抑制神经元释放乙酰胆碱,从而减轻胃窦收缩、延迟胃排空^[27];阿片类药物会抑制神经递质释放并改变神经元兴奋性,导致胃肠运动能力下降,这与阿片类药物抑制胃肠平滑肌运动神经元有关^[24];丙泊酚会抑制胃和结肠平滑肌的自发收缩活动及乙酰胆碱介导的收缩活动,其中机制尚不清楚,可能与其阻断钙介导的胃肠道平滑肌收缩舒张有关^[28]。此外,日渐凸显其短效镇静价值的右美托咪定也被发现存在胃肠道功能抑制,可能与其可抑制肠内神经系统中的神经胶质细胞钙反应性相关,但这只在动物实验中观察验证,尚缺乏人体证据^[29]。

二、肠道消化吸收功能的改变

机体对于营养物质的消化吸收有赖于胃肠运动的

机械消化和消化液的化学消化,食物经消化道流转的过程中伴随着肠道运动及与肠腔内消化酶的接触混合,完成了从大分子物质到小分子物质的分解,因此机体对于营养的摄取很大程度上依赖胃肠运动功能。小肠表面布满丰富绒毛,有大量分解酶和协同转运蛋白,各营养物质主要在此吸收,且各段小肠的酶及转运蛋白分布不同,决定了不同肠道的吸收差异。十二指肠及近端空肠对钠的通透性高,对高营养密度及浓度食糜的耐受性高,大部分营养物质在此吸收,葡萄糖在葡萄糖/钠离子协同转运蛋白作用下转运进入绒毛上皮细胞内,胞内的钠离子则主动分泌至肠腔,NA(+)/K(+)泵维持了胞内的这种钠离子梯度。回肠则吸收小负荷物质,而结肠对钠离子的通透性较差,主要负责重吸收肠腔内钠离子^[30]。脓毒症中多种细菌毒素会导致钠离子分泌调控异常,造成肠腔高钠环境,导致患者腹泻^[30]。此外,脓毒症患者禁食时肠绒毛分解酶及协同转运蛋白反馈性下调,但研究提示重新给予肠内营养后其数量会逐渐恢复,因此尽早开始肠内营养对于肠吸收有促进作用^[31]。

三、肠道屏障的改变

1. 肠道屏障的基本组成

肠腔每日流转着大量的消化液、微生物及各种食物成分,肠道通过物理屏障及免疫屏障将其隔离,以保护肠道自身组织及机体其他部分免于损伤。肠道的物理屏障主要由肠黏膜上皮细胞、上皮细胞间连接及黏液物质组成。肠上皮细胞为单层高柱状上皮细胞,这些上皮细胞通过细胞旁紧密连接及细胞间钙粘蛋白形成的粘附连接及连接蛋白构成的间隙连接组成相对紧密的物理屏障,阻止亲水分子的流动。此外,肠黏膜中还有分泌细胞、潘氏细胞等各种细胞成分,这些细胞成分共同组成肠黏膜褶皱、绒毛(0.2~1.0 mm)、隐窝、微绒毛等结构,隐窝中含有肠道干细胞,可不断再生上皮细胞,潘氏细胞可分泌溶菌酶,分泌细胞可分泌黏液^[31-35]。分泌细胞不断分泌的黏液构成了肠道的黏液层,黏液层起着保护肠道免受化学、物理、生物攻击的作用,维持着肠内环境的稳定,黏液层主要成分为粘蛋白,其是可溶性糖蛋白,结构为核心蛋白连接多个多糖部份。肠道中存在两种粘蛋白,跨膜粘蛋白及形成凝胶的粘蛋白。跨膜粘蛋白主要行使信号传导作用,参与机体与微生物间的相互作用,凝胶黏蛋白(MUC2)则形成巨大的聚合物网,是肠上皮的保护层^[36]。黏液层在肠道不同部位的组成不尽相同,结肠含有更多的杯状细胞,可分泌更多的黏液。研究结果提示大肠的黏液分为两层,内层较稀薄且相对不动,小

鼠模型中观察到其不易被穿透,而外层则存在许多共生微生物^[37]。另外在黏膜层及黏膜上皮中存在着分泌型 IgA 抗体、抗原呈递树突状细胞、肠道巨噬细胞、适应性免疫细胞、病原微生物模式识别受体等成分行使肠道免疫功能,识别并消除毒素及病原微生物的伤害,是肠道的免疫屏障^[38-39]。

2. 肠道屏障的破坏

组织缺血缺氧是脓毒症的一个重要变化,此过程中肠道也发生了缺血、缺氧,进而使黏膜破坏,动物实验中观察到败血症大鼠肠黏膜中毛细血管减少^[32]。而后黏膜中损伤相关分子模式、病原微生物、脂多糖等募集炎症细胞局部聚集,并产生大量炎症因子^[40],使肠道通透性增加,增加细菌移位风险。有研究结果提示脓毒症 ARDS 患者肺部存在来自大肠的细菌,这或许与肠道通透性增加相关。此外在动物模型中还可观察到上皮细胞超微结构破坏、细胞骨架收缩、细胞连接中断,肠道机械屏障受损^[41]。

四、肠道菌群紊乱

人体是一个极大的细菌库,一个普通男性的身体大约有 3.8×10^{13} 个微生物定植,其中大部分在结肠中,稍多于人体细胞数,而对于女性而言,其数量则是人体细胞数量的两倍。长久以来,如此大量微生物被认为与人体为高度共生关系,但事实上,哺乳动物血液中 10% 的代谢物来自肠道微生物群,微生物与人体的关系可能更为复杂。越来越多的研究提示这些微生物参与了慢性疾病的发展,并与人体免疫有密切关联^[42]。而随着对于脓毒症疾病研究的深入,这些微生物在危重疾病中的作用也逐渐被揭示。人体肠腔中约有 150~170 种优势菌,优势菌适应肠道温暖且营养丰富环境,并参与代谢、协同肠道功能、保护肠道结构^[42],而脓毒症患者肠腔内环境改变,菌群生态也会发生改变,致病菌可能取代优势菌在肠腔繁殖。此外,大量广谱抗生素的使用也加剧了耐药菌的筛选。肠道菌群稳态改变不仅仅影响局部肠道,有研究提示其参与了脓毒症的进展,且影响脓毒症的发生^[1]。在疾病进展至脓毒症前,有实验研究显示肠道微生物群已发生改变,而这样的改变增加了机体对于疾病的易感性,这其中的机制可能与致病菌过度繁殖、启动肠内免疫反应释放大量炎性介质、有益代谢产物如短链脂肪酸生成减少相关^[44]。其次,脓毒症时肠道通透性增加,肠内细菌移位可能造成菌血症,加重疾病进展。此外,肠道菌群被认为与远隔器官损伤相关,关于肠肝循环、肠淋巴轴、脑肠轴等的研究结果提示,肝、肺、脑等器官的损伤与肠道微生物存在相关性^[45-47]。因此,肠道微

生物与脓毒症则有密切关系,可能参与了疾病的各个环节。

综上所述,脓毒症患者的肠道存在着肠道运动、消化吸收功能、屏障及肠道菌群 4 个方面的病理生理改变,过程复杂且相互影响,一旦出现肠道功能衰竭,治疗难度较大。我们需要在脓毒症发作之前、期间和之后进行积极的全方位肠道评价,以尽早确定可能导致肠道功能衰竭的诱发的主要因素(感染、血管活性药物、镇静镇痛药物等),了解可能的病理生理变化,针对原发疾病的治疗,并给予相应的促进肠道运动、改善消化功能、优化屏障保护,调节菌群失调等肠道支持治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 278.
- [2] Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies[J]. *Crit Care Resusc*, 2009, 11(2): 132-143.
- [3] Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. Functional association between proximal and distal gastric motility during fasting and duodenal nutrient stimulation in humans[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(8): 638-645.
- [4] Vozzo R, Su YC, Fraser RJ, et al. Antropyloro-duodenal, cholecystokinin and feeding responses to pulsatile and non-pulsatile intraduodenal lipid infusion[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2002, 14(1): 25-33.
- [5] Huizinga JD, Robinson TL, Thomsen L. The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction; from tissue to single cells[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2000, 12(1): 3-9.
- [6] Romański KW. Importance of the enteric nervous system in the control of the migrating motility complex[J]. *Physiol Int*, 2017, 104(2): 97-129.
- [7] Stupak DP, Abdelsayed GG, Soloway GN. Motility disorders of the upper gastrointestinal tract in the intensive care unit: pathophysiology and contemporary management[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(6): 449-456.
- [8] Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 39-71.
- [9] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(5): 286-294.
- [10] Raybould HE. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 153(1-2): 41-46.
- [11] Furness JB. Integrated Neural and Endocrine Control of Gastrointestinal Function[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 891: 159-173.
- [12] Furness JB, Jones C, Nurgali K, et al. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72(2): 143-164.
- [13] Page AJ, Slattery JA, Milte C, et al. Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(5): G1376-G1384.
- [14] TOBIAS A, SADIG NM. Physiology, Gastrointestinal Nervous Control. 2020 Oct 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. (?)
- [15] Browning KN, Travagli RA. Central control of gastrointestinal motility[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(1): 11-16.
- [16] Chapman M, Fraser R, Vozzo R, et al. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients[J]. *Gut*, 2005, 54(10): 1384-1390.
- [17] Vanner S, Macnaughton WK. Submucosal secretomotor and vasodilator reflexes[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16 Suppl 1: 39-43.
- [18] Cooke HJ, Shonnard K, Wood JD. Effects of neuronal stimulation on mucosal transport in guinea pig ileum[J]. *Am J Physiol*, 1983, 245(2): G290-G296.
- [19] Balihar K, Kotyza J, Zdrhova L, et al. Characterization of esophageal motor activity, gastroesophageal reflux, and evaluation of prokinetic effectiveness in mechanically ventilated critically ill patients: a high-resolution impedance manometry study[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 54.
- [20] Govil D, Pal D. Gastrointestinal Motility Disorders in Critically Ill [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(Suppl 4): S179-S182.

- [21] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness[J]. *JAMA*, 2013, 310(15): 1591-1600.
- [22] Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach[J]. *Nutr Clin Pract*, 2010, 25(1): 16-25.
- [23] Derde S, Vanhorebeek I, Ververs EJ, et al. Increasing intravenous glucose load in the presence of normoglycemia; effect on outcome and metabolism in critically ill rabbits[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 602-611.
- [24] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1): 36-44.
- [25] Song J, Wang T, Zhang X, et al. Upregulation of gastric norepinephrine with beta-adrenoceptors and gastric dysmotility in a rat model of functional dyspepsia[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(1): 135-143.
- [26] Hanman A, Chen JH, Parsons SP, et al. Noradrenaline inhibits neurogenic propulsive motor patterns but not neurogenic segmenting haustral progression in the rabbit colon[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(5): e13567.
- [27] Dive A, Foret F, Jamart J, et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(7): 901-907.
- [28] Hammam B, Thörn SE, Wattwil M. Propofol and gastric effects of morphine[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(8): 1023-1027.
- [29] Li Y, Wang Y, Chang H, et al. Inhibitory Effects of Dexmedetomidine and Propofol on Gastrointestinal Tract Motility Involving Impaired Enteric Glia Ca²⁺ Response in Mice[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(6): 1410-1422.
- [30] Spiller RC. Intestinal absorptive function[J]. *Gut*, 1994, 35(1 Suppl): S5-S9.
- [31] Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, et al. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1185.
- [32] Haussner F, Chakraborty S, Hallgebauer R, et al. Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 891.
- [33] Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 289-311.
- [34] Elphick DA, Mahida YR. Paneth cells; their role in innate immunity and inflammatory disease[J]. *Gut*, 2005, 54(12): 1802-1809.
- [35] Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(1). Epub 2017 Mar 22.
- [36] Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(5): 319-330.
- [37] Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl 1): 4659-4665.
- [38] Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(4): 361-367.
- [39] Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(9): 677-696.
- [40] Schnoor M, García Ponce A, Vadillo E, et al. Actin dynamics in the regulation of endothelial barrier functions and neutrophil recruitment during endotoxemia and sepsis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(11): 1985-1997.
- [41] Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, et al. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(4): 1071-1079.
- [42] Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 110-130.
- [43] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493.
- [44] Manzanares W, Lermieux M, Langlois M, et al. Probiotic and symbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2016, 19: 262.
- [45] Gong S, Yan Z, Liu Z, et al. Intestinal Microbiota Mediates the Susceptibility to Polymicrobial Sepsis-Induced Liver Injury by Granisetron Generation in Mice[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1751-1767.
- [46] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113.
- [47] Li S, Lv J, Li J, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 98-104.

(收稿日期: 2021-08-3)

(本文编辑: 余晓曼)

除了 EEG 以外,CT 和 MRI 检查也常用于 SAE 的诊断,通常是用于排除其他的器质性中枢神经系统病变。在轻症 SAE 患者中,CT 和 MRI 通常没有阳性表现;在部分严重患者中,MRI 检查可发现一些非特异性结构变化,如脑白质病变、局灶缺血灶、血管源性水肿及后部可逆性脑病综合征(PRES)^[19-22]。此外,有随访研究在 ICU 存活者中发现,脑容量减少与脓毒症患者远期的认知功能障碍有关^[23]。

实验室检查尚未发现特异性的 SAE 生物标记物。有研究结果显示,在脓毒症和脓毒症休克患者中,血清 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平升高与 SAE 的发生具有一定的相关性^[24]。其中,S-100 β 是神经胶质细胞损伤的标志物^[25],而 NSE 是神经元损伤的标志物^[26]。然而,这两种标志物并不是 SAE 所特有,同样见于其他病因导致的脑病,其对 SAE 确切的诊断价值尚不明确。

二、机制研究

迄今为止,导致 SAE 的病理生理学和潜在的分子机制尚未完全阐明。SAE 的病因可能是多因素的,有多种病理机制平行参与、相互影响,并在不同程度上促进了 SAE 的发展^[6],如缺血性/出血性损伤、血脑屏障受损、神经炎症反应(如小胶质细胞激活、星形胶质细胞增生、神经元突触棘密度改变)和神经递质失调等。

1. 中枢炎症反应

大部分研究认为,SAE 的本质是机体对病原体和免疫原性物质的异常免疫应答反应,是机体自身免疫性损伤的病理生理过程。在正常生理条件下,由内皮细胞、星形胶质细胞终板及周细胞组成了大脑的血脑屏障,可维持中枢神经系统微环境稳定,保护大脑免受循环损伤。脓毒症时,脂多糖(LPS)可诱导星形胶质细胞活化^[27],周细胞从基底膜脱离^[28],使得内皮通透性和血脑屏障的完整性被破坏。此时,全身炎症反应释放的大量炎症因子穿过损坏的血脑屏障及缺乏血脑屏障保护的脑室周围组织(CVOs),作用于脑组织而产生中枢炎症性损害^[29]。

目前研究发现,与脓毒症有关的大脑病变主要在额叶皮质和海马^[30],而小胶质细胞可能是中枢炎症的重要靶细胞。有尸检研究显示,脓症患者脑灰质和白质的小胶质细胞均被大量激活^[31]。小胶质细胞是神经免疫反应的主要调控成分,通过其激活或抑制,影响宿主对外来病原物的清除。有研究在小胶质细胞上发现了炎症小体 NLRP3 及其相关基因的表达^[32]。小胶质细胞活化后进一步释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 等炎症因子,产生神经炎症反应,导致神经元凋亡,

引起神经功能损伤^[33]。

2. 血流调节异常

颅内血流动力学的改变在 SAE 的发病过程中也发挥了重要的作用。脓症患者出现体循环障碍的同时,还存在脑血流自我调节机制受损,产生不同程度的灌注异常^[34-35]。经颅多普勒超声(TCD)能够帮助临床医生评价脓毒症时的脑血流改变。采用 TCD 进行脑血流评价,首先基于两个假设:第一,大脑中动脉血流能够反映包括后循环在内的整个大脑的血流情况;第二,血二氧化碳分压接近正常值。TCD 测量的基本参数是颅内动脉的血流速度,包括收缩期峰流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)。通过进一步计算能够得到部分衍生参数,如搏动指数(PI)和阻力指数(RI)。

有研究发现,脓症患者大脑中动脉的 PSV 和 EDV 均明显高于非脓症患者^[36]。另有研究结果显示,脓症患者发病第 1 天的 PI 增高和随后发生的认知功能障碍之间呈正相关^[37]。近年还有研究提出了平均流速指数(Mx)的概念,即通过每 5~10 秒更新一次平均动脉压(MAP)和大脑中动脉血流速度的数据,描记 5 分钟左右,分别以 MAP 为横坐标,平均流速(VM)为纵坐标,计算两者的 Pearson 相关系数即可得到 Mx。当 Mx > 0.3 时,提示脑血流自动调节功能受损。Crippa 等^[38]研究发现,50% 的脓症患者存在脑血流调节异常,且低平均动脉压、慢性肾病病史和真菌感染与 Mx 增高有关;该研究纳入的脓症患者中,SAE 的发生率达 57%,且 SAE 患者的 Mx 显著高于不合并脑病的脓症患者。

SAE 患者发生脑血流调节异常的机制尚不明确,可能与一氧化氮(NO)水平有关^[39-40]。正常生理情况下,脑血管舒张由 NO 介导,而脑血管收缩则由内皮素介导。脓毒症时,炎症介质作用下使 NO 水平变化,血流和代谢之间的偶联及脑血管对二氧化碳的反应发生紊乱,导致大脑自动调节功能障碍。

3. 神经递质失调

脓毒症中大量细胞因子释放可导致神经传递失调,可能也参与了 SAE 的发病过程。目前研究较多的是胆碱能途径失调^[41]。胆碱能刺激可通过烟碱和毒蕈碱受体调节记忆能力、学习能力、觉醒水平和主要认知功能;脓毒症时胆碱能活性降低可能影响了上述脑功能。然而胆碱酯酶抑制剂在用于预防或治疗时并未显示出疗效^[42],尚需更多的研究进一步探讨。另有研究表明,支链氨基酸(BCAAs)和芳香族氨基酸(AAAs)比例失调可能也参与了 SAE 发病。脓毒症时,AAAs 可通过受损的血脑屏障入脑,大脑对 AAAs

摄取增加而导致精神状态发生改变^[43]。

三、优化防治管理

目前尚无针对 SAE 的特异性治疗方法,原发疾病的治疗至关重要。所有具有脓毒症风险的患者应进行筛查,通过早期发现、早期诊断、及时治疗基础脓毒症,预防 SAE 的发生。值得注意的是,SAE 的临床表现有时可能早于脓毒症的其他症状出现^[6],最早可在其他系统症状出现前 36~48 小时即表现出不明原因的意识水平和认知能力下降,但神经系统检查和神经影像学检查往往没有异常发现。在这类患者中,早期筛查谵妄、积极寻找感染源并及时给予适当的治疗有助于改善其临床预后。

有证据显示,脓毒症患者发生 SAE 的危险因素包括^[44]:既往存在认知缺陷、长期使用精神活性药物、合并神经系统疾病、患病期间代谢改变(如低血糖、高血糖、高碳酸血症、高钠血症)。因此,维持稳定的内环境、积极预防代谢紊乱至关重要。此外,减少不恰当的镇静药物使用,尤其是苯二氮卓类药物的使用^[45],亦有助于降低 SAE 发生的风险。

近期有研究显示, α -2 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定在脓毒症患者中显示出一定的神经保护作用,能够抑制神经细胞凋亡,减少意识障碍及谵妄的发生^[46],但其确切机制及临床效果尚需更多的研究进一步证实。

综上所述,SAE 是一种多因素疾病,在脓毒症患者中有较高的发病率和死亡率。临床上应重视早期筛查,尽早控制原发病,优化脓毒症管理,做好防范措施。未来研究需进一步探索 SAE 发病的分子生物学机制,阐述其病理生理学改变,基于机制探讨开发新型诊疗标记物、早期评价预测指标及更有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [2] Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis[J]. Clin Chest Med, 2016, 37(2): 165-179.
- [3] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy[J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320.
- [4] Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness[J]. Clin Investig Med, 1990, 13: 297-304.
- [5] Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011[J]. Chin Med J, 2012, 125(5): 828-831.
- [6] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(10): 557.
- [7] Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 350: h2538.
- [8] Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al. Delirium as a predictor

- of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness[J]. Crit Care Med, 2010, 38(7): 1513-1520.
- [9] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1306-1316.
- [10] Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, et al. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(6): 1213-1222.
- [11] Barichello T, Sayana P, Giridharan VV, et al. Long-term cognitive outcomes after sepsis: a translational systematic review[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(1): 186.
- [12] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis[J]. JAMA, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [13] Iacobone E, Bailly SJ, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10 SUPPL): S331-S336.
- [14] Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1370-1379.
- [15] Luetz A, Heymann A, Radtke FM, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 409-418.
- [16] Hosokawa K, Gaspard N, Su F, et al. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: A systematic review[J]. Crit Care, 2014, 18(6): 674.
- [17] Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139969.
- [18] Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy[J]. J Clin Neurophysiol, 1992, 9(1): 145-152.
- [19] Luitse MJ, van-Asch CJ, Klijn CJ. Deep coma and diffuse white matter abnormalities caused by sepsis-associated encephalopathy[J]. Lancet, 2013, 381(9884): 2222.
- [20] Sharshar T, Carlier R, Bernard F, et al. Brain lesions in septic shock: A magnetic resonance imaging study[J]. Intensive Care Med, 2007, 33: 798-806.
- [21] Polito A, Eischwald F, Maho AL, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock[J]. Crit Care, 2013, 17: R204.
- [22] Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27: 2179-2190.
- [23] Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: The VISIONS cohort magnetic resonance imaging study[J]. Crit Care Med, 2012, 40(7): 2022-2032.
- [24] Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1967-1974.
- [25] Erikson K, Ala-Kokko TI, Koskenkari, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(1): 69.
- [26] Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis[J]. J Crit Care, 2016, 36: 18-23.
- [27] Biesmans S, Meert TF, Bouwknecht JA, et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice[J]. Mediat Inflamm, 2013, 2013: 271359.
- [28] Nishioku T, Dohgu S, Takata F, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice[J]. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(3): 309-316.
- [29] Akrouf N, Sharshar T, Annane D, et al. Mechanisms of brain signaling during sepsis[J]. Curr Neuropharmacol, 2009, 7(4): 296-230.
- [30] Sonnevile R, Derese I, Marques MB, et al. Neuropathological Correlates of Hyperglycemia During Prolonged Polymicrobial Sepsis in Mice[J]. Shock, 2015, 44(3): 245-251.
- [31] Lemstra AW, Groen in't Woud JC, Hoozemans JJ, et al. Microglia acti-

- vation in sepsis: A case-control study [J]. *J Neuroinflammation*, 2007, 4:4.
- [32] Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, et al. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130624.
- [33] Fu Q, Wu J, Zhou XY, et al. NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy [J]. *Inflamm*, 2019, 40(1):306-316.
- [34] Crippa IA, Subirò C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):327.
- [35] Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium [J]. *Crit Care*, 2012, 16(5):R181.
- [36] El Shimy MS, El-Raggal NM, El-Farrash RA, et al. Cerebral blood flow and serum neuron-specific enolase in early-onset neonatal sepsis [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84(2):261-266.
- [37] Pierrakos C, Attou R, Decorte L, et al. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14:45.
- [38] Crippa IA, Subirò C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):327.
- [39] Szatmari S, Vegh T, Csomos A, et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Sepsis-Associated Encephalopathy Studied by Acetazolamide Test [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2):R50.
- [40] Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al. Cerebral Autoregulation Is Influenced by Carbon Dioxide Levels in Patients With Septic Shock [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(1):35-42.
- [41] Zhai Q, Lai D, Cui P, et al. Selective Activation of Basal Forebrain Cholinergic Neurons Attenuates Polymicrobial Sepsis-Induced Inflammation via the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10):e1075-e1082.
- [42] Van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9755):1829-1837.
- [43] Berg RM, Taudorf S, Bailey DM, et al. Cerebral net exchange of large neutral amino acids after lipopolysaccharide infusion in healthy humans [J]. *Crit Care*, 2010, 14(1):R16.
- [44] Sonnevile R, De Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43:1075-1084.
- [45] Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and Patient-Centred Care without Excessive Sedation: The eCASH Concept [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42:9662-9671.
- [46] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: An a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2):R38.

(收稿日期:2021-07-02)

(本文编辑:余晓曼)

[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

· 综述与讲座 ·

脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物

胡天佑 王洪亮

[摘要] ~ ~ ~ ~ ~

[关键词] * * * * *

[中图分类号] * * * * [文献标识码] A

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,其病情发展迅速,发病率和死亡率均较高^[1]。若病情严重或治疗不及时,极易发展为脓毒症休克,导致多器官功能衰竭。在脓毒症发生发展的过程中,肾脏是最常累及的器官之一,常并发脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)。据统计,SA-AKI 约占临床急性肾损伤(AKI)的 50% 以上,且当脓毒症继发 AKI 后,患者的病死率高达 70%,AKI 是脓毒症最常见且最严重的并发症之一^[2]。我国一项全国性多中心研究结果显示,2013 年全国约有 290 万人罹患 AKI 并住院接受治疗,总医药费用约为 130 亿美元,占我国总医疗费用的 10%^[3],死亡率为 12.4%。而脓毒症 AKI 的患者院内死亡率可达单纯 AKI 患者的 6 倍(约 70%)。本文旨在探究各类新型生物标志物对 SA-AKI 的预测与诊断价值,为早期诊断 SA-AKI 提供新思路。

一、SA-AKI 诊断现状

根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)对 AKI 新的定义:当患者 48 小时内血肌酐升高 >0.3 mg/dl($26.5 \mu\text{mol/L}$),7 天内血清肌酐(SCr)水平升高达基线值的 1.5 倍,或每小时尿量 <0.5 ml/kg,持续 6 ~ 12 小时即可诊断为 AKI^[4]。目前临床诊断 AKI 的方式主要依赖尿量、SCr、血清尿素氮(BUN)、是否存在管型、高钠排泄指数和尿素排泄指数及低渗尿等指标。其中,肌酐与尿量是重要的诊断核心指标。然而,真正代表肾脏功能的肾小球滤过率(GFR)并不能仅用肌酐水平来准确表征,因为肾小管的肌酐分泌与其他非肾因素如肌肉质量、肝功能和非肾性胃肠排出等也密切相关^[5]。目前通常认为肌酐是肾脏损伤的晚期标志物^[6],但其在诊断 AKI 的发生时有一定的缺陷

性,缺乏对结构性肾损伤的诊断准确性,并且对于结构性肾损伤的患者无法提供对病因、预后、治疗反应的相关信息^[7]。例如,在重症加强护理病房(ICU)中伴有脓毒症、低血压、尿沉渣检测发现有颗粒状管型尿的患者有结构性肾损伤,且预后不佳,需要密切关注,积极治疗。但肌酐并没有类似的特征,且在非结构性肾脏损伤的疾病中,如正在接受利尿剂治疗的失代偿性充血性心力衰竭患者、开始服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂的糖尿病肾病患者和开始强化血压控制的长期高血压患者,均存在肌酐升高的情况。在这些患者中,肌酐水平的上升与不良预后无关^[8]。因此,为了早期确诊 AKI 的出现,寻找其他可用于 AKI 早期诊断的指标极其重要。

二、SA-AKI 新型标志物

对于 SA-AKI 的新型标志物,目前常见的有中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)、肝脏脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、胱抑素 C(Cys C)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP 7)等。以下将针对其中部分在脓毒症 AKI 病理生理过程中起到重要作用的生物学标志物进行分析介绍。

1. NGAL

NGAL 是一种近年来新兴的肾损伤的生物学标志物,其分子量为 25 kDa,是一种分泌型糖蛋白,最早由 Kjeldsen 等在研究中性粒细胞时首先发现。其在炎症、感染、中毒、缺血、AKI 和肿瘤转化等各种病理状态下产生,并在肾脏、肝脏和上皮细胞中表达。NGAL 以 25 kDa 的单体和 45 kDa 的同源二聚体存在,并以 135 kDa 的异源二聚体形式与明胶酶结合^[9]。在肾小管上皮细胞中,NGAL 的主要生成形式是单体形式和一定程度上的异二聚体形式,而同源二聚体形式是中性粒细胞特有的形式^[10]。近年来有研究证实 NGAL 可以

有参与机体免疫应答、脂质代谢、肾脏损伤的修复、细胞分化及凋亡、炎症反应、胚胎发育、氧化应激的作用^[11]。NGAL 主要在远端小管和集合管产生,在正常近曲小管上皮低表达。当近曲小管上皮细胞受损时,血清 NGAL(pNGAL)及尿液 NGAL(uNGAL)水平呈升高趋势。在缺血再灌注损伤、严重感染、手术创伤等因素引起的 AKI 中,pNGAL 与 uNGAL 表达水平均显著升高^[12]。因此,NGAL 成为近几年肾损伤标志物的研究重点。目前,已有多项大规模临床研究对 NGAL 作为 AKI 生物标记物的价值进行了评估,均表明 NGAL 作为 AKI 早期诊断指标具有较高的诊断准确性。近年来也逐渐开始尝试通过 NGAL 判断连续性肾脏替代治疗(CRRT)的时机,并发现使用 uNGAL 对脓毒症 AKI 患者进行分类可行,可作为指导 CRRT 启动的指标^[13]。此外还有研究发现,NGAL 水平可能与患者预后相关。在 SA-AKI 患者中 pNGAL 水平明显升高,其水平随着脓毒症严重程度的增加而增加;另外,随访 28 天发现非存活组患者 pNGAL 水平远高于存活组;提示 pNGAL 对于早期诊断 AKI 和评价脓毒症患者的预后均有重要意义^[14]。但是 NGAL 也有弊端,如 pNGAL 的特异性还不够高;NGAL 在肾损伤之外的其他疾病中也有表达,如感染、炎症、肿瘤、高血压等疾病状态时,pNGAL 水平也会出现异常。Rampoldi 等^[15]观察到 pNGAL 水平在全身炎症反应综合征、严重脓毒症和感染性休克患者中升高,在 ICU 感染性休克患者中应谨慎使用其作为 AKI 的标志物。pNGAL 在预测 AKI 方面的诊断准确性显示,pNGAL > 150 ng/ml 对疑似脓毒症 AKI 患者的敏感性为 96%,但特异性仅为 51%^[16]。与 pNGAL 相比,uNGAL 对预测 SA-AKI 更实用,因为在没有 AKI 的脓症患者中 uNGAL 水平不会升高。可见,uNGAL 更适合成为对 SA-AKI 患者诊断和监测的标志物。

目前 NGAL 是新型标记物中研究得较为成熟的一种,尽管如此,其在血清中和尿液中的表达与肾损伤的关系还需进一步探讨,目前其在临床中的实用性和可行度仍需通过进一步的实验探索。

2. TIMP-2 与 IGFBP7

TIMP-2 与 IGFBP7 是两种新兴的 AKI 标志物,其对 AKI 的预测作用目前已得到学术界的广泛关注,但是其对患者的预后预测方面的作用仍知之甚少。

TIMP-2 与 IGFBP7 均为细胞周期阻滞生物标志物,现已被证明是 AKI 的良好预测因子,并被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于危重患者 AKI 的风险评估。其中 TIMP-2 是一种 21 kDa 的蛋白,属于金属蛋白酶组织抑制因子家族,是金属蛋白酶活性的

内源性抑制因子。IGFBP7 是一种 29 kDa 的分泌性蛋白,通过胰岛素样生长因子(IGF)-1 受体结合并抑制信号传递^[17]。相关研究显示,在出现肾损伤的早期,损伤的肾小管上皮细胞在 G1 期进入了短暂的细胞周期停止。在细胞的自身保护机制的作用下,为避免损伤导致的细胞死亡或衰老,在损伤修复前无法继续分裂。而作为细胞周期阻滞的标志物,IGFBP7 和 TIMP-2 会发出信号,表明肾小管上皮细胞已经受到损伤并且停止分裂^[18]。他们通常通过自分泌或旁分泌的形式,从受损部位传播,起到“警告”的作用,因为发生时间较早,及时发现尚有机会理想地纠正损伤因素,改善预后^[19]。在 AKI 不同的发生机制的作用下,IGFBP7 在外科患者中的作用优于 TIMP-2,而 TIMP-2 在 SA-AKI 患者中效果更好^[18]。目前已有研究显示二者乘积可以在 AKI 二期和三期产生的 12 小时内反映出患者肾脏的变化,且早于肌酐水平^[20]。研究发现,发展为 AKI 二期和三期的患者,尿 [TIMP-2] × [IGFBP7] 浓度通常在当天就会升高,且可随病情变化出现特征性的上升和下降。

[TIMP-2] × [IGFBP7] 在 SA-AKI 中也有一定的预测价值。Ilaria Godi 等的一项研究结果发现,将感染和脓毒症的一个强有力的标志物降钙素原(PCT)与 [TIMP-2] × [IGFBP7] (临界值分别为 0.5 和 0.3) 结果联合分析,可在 48 小时内对人群进行 AKI 发展的风险分层,二者联合阳性时 AKI 的风险增加了 26 倍,且双标记阳性也与 7 天内的死亡率显著相关^[18]。此后,又有多项研究分析证明 [TIMP-2] × [IGFBP7] 能准确预测 SA-AKI,但同时也发现二者乘积虽具有较高的敏感性,但阴性预测值较低^[21]。目前,二者在 AKI 早期诊断方面的作用已经被广泛、深刻的认识,但其仍有一定的缺陷,如无法区分短暂性和持续性 AKI,且只可预测患者 24 小时内病情变化,极易失去诊断时机,且在预测患者的预后方面并未发现相关的作用等。因此,在临床的使用时尚需辅助其他的检查结果,仅可作为一定的参考^[22]。

3. KIM-1

KIM-1 是一种新型的肾损伤标志物,其在糖尿病肾病、慢性肾病的作用已被广泛了解,在 SA-AKI 中的作用也已逐渐被学术界关注。其已被证实有强大的早期发现和预测病情发展的能力,但是在病情和损伤严重程度的检测方面仍存在一定的缺陷。

KIM-1 是肾近端小管上皮细胞的跨膜糖蛋白,其胞外区含有粘蛋白结构域和 Ig 样结构域。一般情况下,检测人员很难在健康肾脏中检测到 KIM-1。因为正常肾脏组织很少表达 KIM-1,但在缺血、缺氧、中毒、

感染或某些肾小管间质和多囊肾病引起的急性损伤时 KIM-1 表达水平明显升高^[23]。此时去分化的近端小管细胞中 KIM-1 的表达水平显著上调,其被释放到小腔内,尿液中 KIM-1 水平大幅上升。同样,当肾脏近端小管受损时,血液中可以检测到 KIM-1。KIM-1 主要表达于分化的近端肾小管上皮细胞。近端肾小管上皮细胞在损伤后可以再生,尤其是 S3 外髓区,当损伤发生时,尿液和肾脏组织中 KIM-1 水平在短时间内明显升高,且与肾损害程度相关。由于 KIM-1 在动物实验和临床试验中均表现出很强的可译性,研究者们认为其可以作为一个潜在的早期生物标志物,且有研究证明其参与了肾脏的损伤和愈合过程,因此被认为是一个较为可靠的预测预后的因子^[24]。相比于血清 KIM-1 (SKIM-1),人们对尿 KIM-1 (UKIM-1) 的研究更加深入。FDA 和欧洲药品管理局将 UKIM-1 选定为药物性肾病的生物标记物^[25]。Zhang 等^[26] 研究发现,SA-AKI 患者的血清和尿液中 KIM-1 水平均高于无 AKI 的脓毒症患者,且血清和尿液中的 KIM-1 均可在 72 小时内预测脓毒症 AKI。但由于 KIM-1 不仅反映了 AKI 的损伤情况,在修复和再生过程中也有所增加,因此无论是血清还是尿液中的 KIM-1 对 AKI 严重程度均无明显预测价值,对患者预后和严重程度的判断也具有一定的缺陷。

综上所述,临床中迫切需要特异性更高、实用性更强的标记物来完善 SA-AKI 的早期诊断,目前并未寻找到一种可以完全替代常规指标(如血清肌酐或尿量)的生物标志物。且相对于个体的生物标志物,在早期联合检测生物标志物是预测脓毒症患者 AKI 预后、判断严重程度、尽快掌握病情变化的灵敏度高、特异性好的检测策略,从而为临床早期制订治疗方案提供指导。随着科技的进步,更多更适于临床应用的 SA-AKI 诊断及预后标志物有望被开发并应用于临床,为 SA-AKI 早期诊断和早期治疗提供更有力的依据。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutsman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Chvojka J, Sýkora R, Karvunidis T, et al. New Developments in Septic Acute Kidney Injury [J]. *Physiol Res*, 2010, 9(6): 859-869.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [4] Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1465-1471.
- [5] Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients [J]. *Kidney Int*, 1985, 28(5): 830-838.
- [6] Doi K, Yuen P, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits

- its use as marker of kidney injury in sepsis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1217.
- [7] Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, et al. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 13-21.
- [8] SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [9] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv 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.
- [10] Bao G, Clifton M, Hoette TM, et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex [J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(8): 602-609.
- [11] Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(5): 1045-1056.
- [12] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207(4): 663-672.
- [13] 夏艳梅, 石海鹏, 武卫东, 等. 尿 NGAL 对脓毒症急性肾损伤 CRRT 治疗时机的分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(7): 605-610.
- [14] Wang M, Zhang Q, Zhao X, et al. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 634.
- [15] Rampoldi B, Tassarolo S, Giubbilini P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury in endovascular aneurysm repair or open aortic repair: a pilot study [J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2018, 28(1): 010904.
- [16] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis [J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 56(1): 52-59.
- [17] Paragas N, Qiu A, Hollmen M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1451-1458.
- [18] Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R25.
- [19] Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7 [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 363-374.
- [20] Godi I, De Rosa S, Martino F, et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] and serum procalcitonin to predict and assess the risk for short-term outcomes in septic and non-septic critically ill patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 46.
- [21] Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(10): 1851-1860.
- [22] Maizel J, Daubin D, Vong LV, et al. Urinary TIMP2 and IGFBP7 Identifies High Risk Patients of Short-Term Progression from Mild and Moderate to Severe Acute Kidney Injury during Septic Shock: A Prospective Cohort Study [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 3471215.
- [23] Wu M, Chen W, Yu X, et al. Celastrol aggravates LPS-induced inflammation and injuries of liver and kidney in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 2078-2086.
- [24] Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10): 2177-2186.
- [25] Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 455-462.
- [26] Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5604-5617.
- [27] Lim AI, Tang SC, Lai KN, et al. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(5): 917-924.

(收稿日期: 2021-07-30)

(本文编辑: 余晓曼)

[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09001

脓毒症相关的免疫抑制:生物标记物的监测与挑战

朱鹏 余跃天 潘纯

[摘要] ~ ~ ~ ~ ~

[关键词] ~ ~ ~ ~ ~

[中图分类号] * * * * [文献标识码] A

脓毒症是指机体对感染导致的宿主免疫功能失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。全球每年约有 3 000 万患者罹患脓毒症,其中约有 500 万患者死亡。Rhee 等^[2]的流行病学研究发现,在 2009 ~ 2014 年期间美国 409 家医院的成人住院患者中脓毒症的发生率为 6%;一项研究通过对德国 95 家医院 133 个重症加强护理病房(ICU)的调查发现,ICU 脓毒症的发生率为 12.6%,病死率达 44.3%。免疫功能紊乱是导致脓毒症预后不良的主要因素,并且在脓毒症病情恶化之前,患者的免疫功能已经出现变化,其中免疫功能抑制是导致脓毒症患者不良预后的主要原因^[3]。因此,早期监测及评价免疫功能的变化有助于预测脓毒症的发生与发展^[4]。

丧失及增殖下降、淋巴细胞凋亡、辅助性 T 细胞(Th)1 向 Th2 极化等,进而引起机会性感染的发生及不良预后^[5]。Boomer 等^[6]通过比较脓毒症与非脓毒症患者的尸检结果发现,脓毒症死亡患者的脾细胞在受到抗 CD3 和 CD28 刺激 5 小时后炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(INF)- γ 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 的分泌量明显减少,脾细胞和肺上皮细胞表面 CD4、CD8 和 HLA-DR 的表达明显减少甚至缺乏,提示脓毒症会引起患者免疫功能抑制,进而导致预后不良。近年来,随着对脓毒症相关免疫抑制的认识,以脓毒症相关免疫抑制为靶点的免疫疗法引起越来越多学者的重视。

一、脓毒症相关免疫功能紊乱不容忽视

免疫功能的紊乱是脓毒症发病的重要临床特征。人体的免疫屏障由包括皮肤、黏膜及细胞紧密连接组成的解剖/生理屏障,白细胞、自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞等组成的固有免疫,T 细胞及 B 细胞组成的适应性免疫,还有抗菌肽、脂多糖(LPS)结合蛋白、C 反应蛋白等组成的免疫分子。脓毒症引起的免疫功能变化包括免疫功能亢进和免疫功能抑制。免疫功能亢进可直接导致患者器官功能损伤,在数天或数周内引起死亡,也可由固有免疫功能失调引起持续的炎症反应、细胞因子释放减少、吞噬作用下降等,进而引起反复的感染、持续器官功能损伤最终导致不良结局;免疫功能抑制会导致适用性免疫功能的异常,包括 T 细胞功能

二、脓毒症相关免疫抑制的监测指标及应用价值

脓毒症相关生物标志物能够预测脓毒症免疫功能的变化及相关临床预后。Textori 等^[7]观察发现,脓毒症状态下的血浆免疫生物标志物水平较生理状态明显升高,并发现免疫生物标志物水平与临床预后相关;这表明免疫生物标志物可用于脓毒症的监测,并对临床具有重要的指导意义。脓毒症免疫功能的抑制需要借助于免疫细胞及树突状细胞的凋亡、活化细胞表面分子的表达下降、抑制性 T 细胞的增加、抗炎因子释放的增加等指标进行评价。经典的脓毒症免疫抑制生物标志物检测方法包括 Toll 样受体(TLR)诱导的 TNF 反应、单核细胞的 HLA-DR、淋巴细胞计数及亚型分析、淋巴细胞增殖功能、Th1/Th2 比值、血浆 IL-10 水平和调节性 T 细胞(Treg)数量等。

1. 淋巴细胞计数及亚型分析

在通常情况下,机体对感染的反应为淋巴细胞数量增加,而脓毒症患者往往表现为淋巴细胞数量减少。现已发现死于脓毒症的患者淋巴细胞数量明显低于存

作者单位:青海大学附属医院重症医学科(朱鹏);上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科(余跃天);东南大学附属中大医院重症医学科(潘纯)

通讯作者:潘纯, E-mail: panchun1982@gmail.com

活者^[8],相关研究已经证实脓毒症患者持续性淋巴细胞数量减少是其 28 天和 1 年病死率的预测指标^[9];Hohlstein 等^[10]发现淋巴细胞亚群变化可作为危重症患者临床预后的预测指标,但与脓毒症无关;然而有研究发现,CD4⁺CD27⁺T 细胞和 CD4⁺CD27⁻CD28⁻T 细胞中 OX40⁺细胞比例可预测脓毒症患者 28 天死亡率,NK 细胞计数 >87 个/ml 时可预测脓毒症谵妄,其敏感性及特异性分别为 80.2% 和 80.8%^[11-12]。

2. Treg 细胞数量的改变

Treg 细胞具有免疫无反应性与免疫抑制性两大特征,可通过抑制 CD4⁺效应 T 细胞和抗原提呈细胞、破坏效应 T 细胞和 B 细胞等途径发挥免疫抑制作用^[13]。有研究表明 IL-33 可激活 2 型固有淋巴样细胞,产生 IL-4 和 IL-13,进而促进 M2 巨噬细胞极化,通过 IL-10 促进 Treg 细胞群的扩张,经 Treg 细胞的介导,导致脓毒症相关免疫^[14]。相关研究发现,循环 Treg 百分率的增加与淋巴增殖反应的降低显著相关,提示循环 Treg 的相对增加可能在脓毒症休克后的淋巴细胞无能中起作用,并可作为脓毒症后增殖能力下降的替代标记物^[15]。此外,在脓毒症小鼠模型中,大脑皮层中浸润的 Treg 细胞已被证明可介导神经炎症的消退,缓解脓毒症小鼠的焦虑/抑郁行为^[16],这给脓毒症脑病的治疗提供了新的思路。

3. 树突状细胞(DC)数量的减少

DC 作为适应性免疫应答的始动者,是诱导 T 细胞活化的抗原提呈细胞,DC 数量下降或功能障碍在脓毒症相关免疫抑制过程中意义重大。脓毒性休克与 ICU 获得性感染均已被发现与 DC 数量减少有关^[17],这提示 DC 数量减少对早期识别脓毒性休克与预防 ICU 获得性感染有重要的价值。

4. 单核细胞人白细胞抗原的表达

单核细胞人白细胞抗原是临床最常用反映免疫功能的指标,在抗原提呈过程中起重要作用,其持续低表达是脓毒症相关免疫抑制的特征。(1)单核细胞人白细胞抗原评估可识别死亡及继发感染高危患者:脓毒性休克发生 48 小时后单核细胞人白细胞抗原/CD14⁺表达下调的患者 28 天病死率显著增高^[18],单核细胞人白细胞抗原的表达下调与患者医院获得性感染发病率增高相关^[19]。(2)脓毒性休克发生后单核细胞人白细胞抗原监测可预测脓毒症预后及指导治疗:单核细胞人白细胞抗原的低表达与脓毒症的临床恶化有关^[20],持续的单核细胞人白细胞抗原低表达可作为免疫调节治疗指征,并且可预测感染性休克患者的不良预后,约半数患者可从免疫调节治疗中获益。

5. 程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡受体

配体 1(PD-L1)的表达

PD-1 属于负性共刺激因子,与 PD-L1 偶联,可抑制免疫细胞活化与增殖,抑制细胞因子产生。PD-L1/PD-1 通路激活可使 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞减少,导致脓毒症相关免疫抑制^[21]。PD-1 和 PD-L1 抗体已被证明可提高脓毒症动物模型的总体存活率,其安全性也在脓毒症患者临床试验中得到证实^[22],提示 PD-1 和 PD-L1 有望成为脓毒症治疗的潜在靶点。最近研究表明,脓毒症患者中性粒细胞上 PD-L1 可与 PI3-K 的 P85 亚基形成复合物,该复合物可使 AKT 磷酸化进而延迟中性粒细胞凋亡,导致肺损伤和死亡率增加^[23];一项前瞻性观察队列研究结果发现,脓毒症患者 NK 细胞 PD-L1 表达水平升高,其 28 天死亡率也随之升高^[24],这提示中性粒细胞及 NK 细胞上 PD-L1 增加可预测患者的不良预后。

6. 免疫相关因子

免疫相关因子也可作为免疫功能抑制的生物标志物对脓毒症患者免疫功能的抑制情况进行预测。其中 IL-10 和微小 RNA(microRNA, miR-155)可作为预测脓毒症免疫功能抑制的潜在标记物。

(1) IL-10 表达增加

IL-10 是由单核巨噬细胞和 T 细胞分泌的抗炎因子,能够抑制 Th1 细胞合成促炎因子,从而抑制免疫应答。IL-10 可以抑制单核细胞表面组织相容性复合物表达,下调 TNF- α 表达,抑制巨噬细胞杀菌活性。近来研究表明,IL-10 可促进 S100A9 核定位,并通过 S100A9 诱导 miR-21 和 miR-181b 的表达,进而促进脓毒症 MDSC 的增殖和免疫抑制^[25-26]。

(2) miR-155 的升高

MiR-155 是一类小的非编码 RNA,可与靶 mRNAs 的 3' 非翻译区结合来调节基因的表达,并与自身免疫性疾病有关^[27]。一项纳入 60 例脓毒症患者与 30 例健康者的研究结果显示,脓毒症患者血清 miR-155 较健康人群水平显著升高,且与脓毒症严重程度呈正比,当 miR-155 水平 >2.47 时,患者 28 天生存率较低^[28],此外 miR-155 抑制剂已被证实可在盲肠结扎穿孔法建立小鼠脓毒症模型中减轻其炎症反应^[29],因此,miR-155 可作为脓毒症预后的生物标志物,并可作为脓毒症治疗的潜在靶点。

三、脓毒症相关免疫抑制监测的应用前景

既往研究认为,炎症反应是脓毒症的关键,炎性标志物往往被用于评估脓毒症的严重程度,并根据炎性指标的水平制定治疗策略。目前发现免疫失衡才是脓毒症的根本所在,固有免疫障碍与适应性免疫抑制的

关系导致持续的炎症是脓毒症器官功能障碍的关键^[30],但目前对脓毒症相关免疫抑制的了解仍然有限。生物标记物的监测有助于进一步认识脓毒症相关免疫抑制,一旦突破,或许可改变脓毒症治疗现状,带来质的飞跃。脓毒症相关生物标记物的监测已经开展,并在评估免疫状态中显示出良好的应用前景,但目前仅小部分应用于临床,大部分反映免疫抑制的标记物仍处于实验室阶段,且检测方法存在异质性,临床及基础研究有待进一步推进。此外单一的标记物难以完全反映脓毒症免疫抑制状态的全貌,临床需要联合监测。

综上所述,脓毒症相关免疫抑制在脓毒症致病过程中起重要的作用,部分免疫细胞、免疫分子及微小 RNA 可作为脓毒症相关免疫抑制的监测指标。其中一些脓毒症相关免疫抑制生物标记物有望成为脓毒症治疗的潜在靶点,或有助于预测脓毒症的临床预后,但目前由于技术的限制,临床未能广泛应用,生物标记物及其监测手段仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 315(8):801-810.

[2] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014 [J]. JAMA, 318(13):1241-1249.

[3] SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre IN-SEP study [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12):1980-1989.

[4] Lasola JJM, Kamdem H, McDaniel MW, et al. Biomaterial-Driven Immunomodulation: Cell Biology-Based Strategies to Mitigate Severe Inflammation and Sepsis [J]. Front Immunol, 2020, 11:1726.

[5] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12):862-874.

[6] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. JAMA, 2011, 306(23):2594-2605.

[7] Textoris J. Immunity check should be performed for all patients with septic shock? Yes [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(3):503-505.

[8] Duan S, Jiao Y, Wang J, et al. Impaired B-Cell Maturation Contributes to Reduced B Cell Numbers and Poor Prognosis in Sepsis [J]. Shock, 2020, 54(1):70-77.

[9] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality [J]. Shock, 2014, 42(5):383-391.

[10] Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, et al. Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis [J]. J Clin Med, 2019, 8(3):353.

[11] Lu Y, An L, Liu Q, et al. Expression and Clinical Correlations of Costimulatory Molecules on Peripheral T Lymphocyte Subsets of Early-Stage Severe Sepsis: A Prospective Observational Study [J]. Shock, 2018, 49(6):631-640.

[12] Li D, Zhang J, Bai G, et al. Lymphocyte and NK Cell Counts Can Predict Sepsis-Associated Delirium in Elderly Patients [J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12:621298.

[13] Bergmann CB, Beckmann N, Salyer CE, et al. Lymphocyte Immunosuppression and Dysfunction Contributing to Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS) [J]. Shock, 2021, 55(6):723-741.

[14] Nascimento DC, Melo PH, Pineros AR, et al. IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population [J]. Nat Commun, 2017, 8:14919.

[15] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells [CD4 (+) CD25 (+) CD127 (-)] contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4):678-686.

[16] Montague-Cardoso K. T cells in the brain may contribute to attenuation of sepsis-associated depression [J]. Commun Biol, 2021, 4(1):379.

[17] Grimaldi D, Louis S, Pene F, et al. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(9):1438-1446.

[18] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(8):1175-1183.

[19] Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(11):1859-1866.

[20] Shankar-Hari M, Datta D, Wilson J, et al. Early Prediction of sepsis using leukocyte surface biomarkers: the EXPRES-sepsis cohort study [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(11):1836-1848.

[21] Ruan WS, Feng MX, Xu J, et al. Early Activation of Myeloid-Derived Suppressor Cells Participate in Sepsis-Induced Immune Suppression via PD-L1/PD-1 Axis [J]. Front Immunol, 2020, 11:1299.

[22] Nakamori Y, Park EJ, Shimaoka M. Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock; Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway [J]. Front Immunol, 2020, 11:624279.

[23] Wang JF, Wang YP, Xie J, et al. Upregulated PD-L1 delays human neutrophil apoptosis and promotes lung injury in an experimental animal model of sepsis [J]. Blood, 2021. [epub ahead of print].

[24] Jiang W, Li X, Wen M, et al. Increased percentage of PD-L1 (+) natural killer cells predicts poor prognosis in sepsis patients: a prospective observational cohort study [J]. Crit Care, 2020, 24(1):617.

[25] Alkhateeb T, Kumbhare A, Bah I, et al. S100A9 maintains myeloid-derived suppressor cells in chronic sepsis by inducing miR-21 and miR-181b [J]. Mol Immunol, 2019, 112:72-81.

[26] Bah I, Kumbhare A, Nguyen L, et al. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MD-SC development [J]. Cell Immunol, 2018, 332:32-38.

[27] Chen M, Wang F, Xia H, et al. MicroRNA-155: Regulation of Immune Cells in Sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:8874854.

[28] Liu J, Shi K, Chen M, et al. Elevated miR-155 expression induces immunosuppression via CD39 (+) regulatory T-cells in sepsis patient [J]. Int J Infect Dis, 2015, 40:135-141.

[29] Cao YY, Wang Z, Wang ZH, et al. Inhibition of miR-155 alleviates sepsis-induced inflammation and intestinal barrier dysfunction by inactivating NF-kappaB signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90:107218.

[30] Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome [J]. Immunol Rev, 2016, 274(1):330-353.

(收稿日期:2021-07-06)

(本文编辑:余晓曼)

[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

依托泊苷联合小剂量地西他滨联合 CAG 方案治疗复发/难治急性髓系白血病的疗效与安全性

李贲 袁国林 程辉 张友山 苏梅芳 杨壮志 陈世明 李登举 张义成

[摘要] **目的** 评价依托泊苷联合小剂量地西他滨联合 CAG 方案[阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]治疗复发/难治性急性髓系白血病(AML)的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析来自 7 家医疗中心共 69 例患者的病历资料,根据治疗方案分为 D-CAG 组(地西他滨联合 CAG 方案化疗,44 例)和 ED-CAG 组(依托泊苷、地西他滨联合 CAG 方案化疗,25 例)。比较两组患者化疗后的疗效和不良反应。**结果** 两组患者客观缓解(OR)率、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、死亡患者比例、中位总生存(OS)期、1 年 OS 率、中位无进展生存(PFS)期、1 年 PFS 率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组不同年龄段 CR、OR 患者比例及 OS 期、PFS 期组内与组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组不同既往化疗次数患者的 PSF 期比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的不良反应情况相似($P>0.05$)且可控。ED-CAG 组患者化疗后血常规恢复时间较 D-CAG 组患者更长($P=0.034$)。ED-CAG 组年龄 ≥ 60 岁患者血常规恢复时间较 D-CAG 组年龄 ≥ 60 岁患者更长($P=0.024$)。**结论** 尽管两组患者的生存率无统计学差异,2 种方案均可考虑作为合适患者接受异基因造血干细胞移植前的桥接治疗方案,但 ED-CAG 组血液及毒性相对更重,其相较于 D-CAG 的优越性仍需进一步研究。

[关键词] 急性髓系白血病; 地西他滨; 依托泊苷; CAG 方案

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** A

Efficacy and safety of etoposide in combination with low-dose of decitabine and CAG regimen for the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia Li Yun*, Yuan Guolin, Cheng Hui, Zhang Youshan, Su Meifang, Yang Zhuangzhi, Chen Shiming, Li Dengju, Zhang Yicheng. * Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of etoposide combined with low-dose of decitabine and CAG regimen [cytarabine + aclarubicin + granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)] for the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The medical records of 69 patients from 7 medical centers were retrospectively analyzed. According to treatment regimen, they were divided into D-CAG group (desicetabine combined with CAG chemotherapy, 44 cases) and ED-CAG group (etoposide, desicetabine combined with CAG chemotherapy, 25 cases). The efficacy and adverse reactions after chemotherapy were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in overall response (OR) rate, CR rate, PR rate, proportion of patients who died, median overall survival (OS) time, 1-year OS rate, median progress free survival (PFS) time and 1-year PFS rate between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the patients proportion of CR and OR, OS time and PFS time between the two groups at different ages ($P>0.05$). There was no significance in PSF time between the two groups with different previous times of chemotherapy ($P>0.05$). Adverse reactions in the two groups were similar ($P>0.05$) and controllable. The recovery time of blood routine after

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873446)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科(李贲、李登举、张义成);襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院血液科(袁国林);武汉市第一医院血液科(程辉);荆州市第一人民医院血液科(张友山);黄冈市中心医院血液科(苏梅芳);湖北医药学院附属随州医院血液科(杨壮志);黄石市中心医院血液科(陈世明)

通讯作者:李登举, E-mail: lidengju@tjh.tjmu.edu.cn

chemotherapy in ED-CAG group was longer than that in D-CAG group ($P=0.034$). The recovery time of patients age ≥ 60 years in old ED-CAG group was longer than that of patients age ≥ 60 years in D-CAG group ($P=0.024$). **Conclusion** Although there is no significant difference in survival rate between the two groups, both 2 regimens could be considered as a bridge therapy for suitable patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. However, the hematological toxicity of the ED-CAG group is relatively more severe, and its superiority over D-CAG still needs further study.

[Key words] Relapsed/refractory acute myeloid leukemia; Decitabine; Etoposide; CAG regimen

急性髓系白血病(AML)是一种常见的恶性血液病,尽管目前对于初诊患者诱导化疗的完全缓解(CR)率可达 60%~80%,但对于复发、难治、老年或继发 AML 等高危患者而言,其疗效仍欠佳^[1]。1995 年 Yomada 等^[2]首次提出了阿糖胞苷、阿克拉霉素和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的联合化疗方案(CAG 方案),该方案被广泛应用于中国和日本等亚洲国家的 AML 或骨髓增生异常综合征(MDS)患者,特别是高危或老年 AML 患者。一项 Meta 分析结果表明,对于复发/难治 AML 患者,CAG 方案的 CR 率可达 60.1%^[3]。与此同时,越来越多的证据表明,表观遗传学修饰在髓系恶性血液病中发挥重要作用^[4],地西他滨作为一种去甲基化药物,逐渐被应用于 AML 治疗中^[5]。此外,一些研究表明地西他滨或依托泊苷和 CAG 方案联合应用具有协同抗肿瘤的效果,来自国内外的部分临床试验结果也证实两种方案联合应用可提高 AML 患者的 CR 率^[6-8]。虽然目前针对复发/难治 AML 患者仍无标准的化疗方案,但尽可能诱导疾病缓解、为异基因造血干细胞移植争取机会依然十分关键。基于以上研究现状和临床证据,我们设计了一项多中心的回顾性研究,分析了在地西他滨联合 CAG 方案的基础上加用依托泊苷后的疗效和安全性,以期能寻找一种新的替代化疗方案。

对象与方法

1. 对象:2015 年 12 月~2018 年 12 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院、襄阳市中心医院、武汉市第一医院、荆州市第一人民医院、黄冈市中心医院、湖北医药学院附属随州医院、黄石市中心医院血液科住院治疗的复发/难治 AML 患者 69 例。急性 AML 的诊断标准依据《世界卫生组织 AML 诊断和分类标准 2008》^[9]。复发 AML 的诊断标准参照《NCCN 指南 2011》:(1)获得/达到 CR 后外周血中重新出现白血病细胞;(2)骨髓原始细胞 $\geq 5\%$;(3)白血病髓外浸润。难治性 AML 的诊断标准亦参照《NCCN 指南 2011》:在经历两个疗程的诱导化疗后仍未达到缓解标准^[10]。纳入标准:(1)年龄 17~80 岁;(2)欧洲肿瘤联盟(ECOG)功能状态评分 < 2 分,血清胆红素 < 34.2

$\mu\text{mol/L}$,血肌酐 $< 222 \mu\text{mol/L}$,AST 及 ALT 不高于两倍正常上限且心功能正常[左心室射血分数(LVEF) $> 50\%$]。排除标准:(1)既往或同时有其他恶性肿瘤;(2)因各种原因没有完成治疗或无法遵从治疗方案;(3)妊娠或哺乳期。所有患者根据治疗方案分为 D-CAG 组(地西他滨联合 CAG 方案化疗,44 例)和 ED-CAG 组(依托泊苷、地西他滨联合 CAG 方案化疗,25 例)。所有患者及家属均同意并签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集患者的临床资料,包括性别、年龄、FAB 分型、既往化疗次数、基因突变情况、血常规结果及结局。FAB 分型参考 1976 年法英美合作组提出的形态学分型方法,将 AML 分为 M0~M7 共 8 类^[11]。

(2)治疗方法:D-CAG 组患者接受地西他滨 15 mg/m^2 (静脉滴注,d1~d5)、阿克拉霉素 14 mg/m^2 (静脉滴注,d4~d7)、阿糖胞苷 10 mg/m^2 (每 12 h 1 次皮下注射,d4~d13)治疗,且从 d3 开始皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF) $200 \mu\text{g/m}^2$ 直到 WBC $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 。如果在开始治疗之前患者 WBC $< 10 \times 10^9/\text{L}$,则从第一天开始应用 rhG-CSF。ED-CAG 组的患者在 D-CAG 组患者治疗方法的基础上再接受依托泊苷 30 mg/m^2 (静脉滴注,d4~d7)。

(3)疗效评估:评估标准包括 CR 率、部分缓解(PR)率、未缓解(NR)、客观缓解(OR)率、总生存(OS)期、无进展生存(PFS)期。CR 定义为骨髓原始细胞 $< 5\%$ 、中性粒细胞计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT 计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 、无髓外白血病浸润、分子学及细胞遗传学标志消失。PR 定义为骨髓原始细胞下降 50% 以上,达到 5%~25%。NR 定义为没有达到 CR 或 PR 的标准。OR 率定义为 PR 及 CR 患者占有所有患者的比例。OS 期为从患者接受治疗开始到因各种原因死亡为止的持续时间。PFS 期为患者达到 PR 或 CR 开始到疾病复发或进展所持续的时间。所有患者的中位随访时间为 300 天(21~970 天)。

(4)安全性评估:回顾性分析患者在接受治疗后所出现的各种不良反应,包括外周血细胞计数、肝肾功能、心功能及感染情况。感染包括血流感染、肺部感

染、消化系统感染、泌尿系统感染及皮肤软组织感染。同时,我们分析了患者在接受化疗后血常规恢复至正常所需时间。以上各项不良反应的标准参考《WHO 化疗药物毒性评价标准》^[12]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-Rank 检验。采用 Breslow-Day 检验评估各中心效应是否一致,并进一步采用 Corchran-Mental-Haenszel 检验 (CMH 检验) 消除中心效应后比较两组间的疗效差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较:69 例难治/复发 AML 患者中,ED-CAG 组 25 例 (36.2%), D-CAG 组 44 例 (63.8%)。18 例 (26.1%) 患者年龄 > 60 岁,男性患者 39 例 (56.5%), 女性患者 30 例 (43.5%), 所有患者既往接受化疗次数为 2.5 (1.0, 5.0) 次。两组患者性别、年龄、FAB 分型、既往化疗次数、基因突变情况、血常规结果及结局比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者疗效比较:截止到随访结束,共 33 例 (47.8%) 患者死亡。两组患者 OR 率、CR 率、PR 率、死亡患者比例、中位 OS 期、1 年 OS 率、中位 PFS 期、1 年 PFS 率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表

表 1 两组患者临床资料比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	FAB 分型								既往化疗 次数		
				M0	M1	M2	M4	M5	M6	MDS 转化	NA			
ED-CAG 组	25	15/10	48.83 \pm 12.02	1(4.0)	2(8.0)	10(40.0)	3(12.0)	3(12.0)	0(0)	4(16.0)	1(4.0)	2.00(1.00, 4.00)		
D-CAG 组	44	24/20	52.43 \pm 16.47	1(2.3)	3(6.8)	20(45.5)	5(11.4)	8(18.2)	1(2.3)	2(4.5)	4(9.1)	3.00(1.00, 5.25)		
P 值		0.66	0.307	0.697								0.898		
组别	例数	基因突变				血常规 [$M(P_{25}, P_{75})$]				结局				
		FLT3-ITD	NPM1	CEBPA	其他	NA	阴性	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	CR	PR	NR	
ED-CAG 组	25	3 (12.0)	0 (0)	1 (4.0)	4 (16.0)	0 (0)	17 (68.0)	3.34 (1.82, 6.75)	74 (58, 92)	28.0 (9.5, 50.5)	14 (56.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	
D-CAG 组	44	2 (4.5)	2 (4.5)	3 (6.8)	4 (9.1)	7 (15.9)	26 (59.1)	3.67 (1.82, 10.47)	76 (67, 106)	43.5 (18.5, 90.5)	21 (47.7)	6 (13.6)	17 (38.6)	
P 值		0.192				0.817				0.124	0.136	0.23		

表 2 两组患者疗效比较 (%)

组别	例数	OR 率	CR 率	PR 率	死亡 [例, (%)]	中位 OS 期 (天)	1 年 OS 率	中位 PFS 期 (天)	1 年 PFS 率
ED-CAG 组	25	80	56	24	10(40.40)	579	59.67	268	43.62
D-CAG 组	44	61.3	47.7	13.6	23(0.52)	423	50.21	266	38.74
P 值		0.110	0.509	0.446	0.327	0.262	0.262	0.405	0.405

2、图 2。

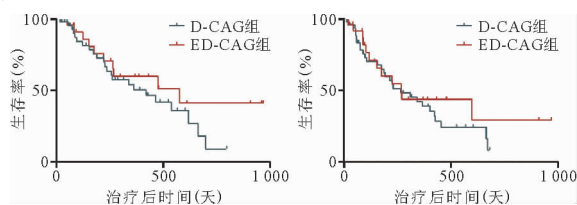


图 2 两组患者生存情况曲线 (A: OS; B: PFS)

3. 两组不同年龄段 CR、OR 患者比例及 OS 期、PFS 期比较:根据患者的年龄将两组患者分别分为 < 60 岁及 ≥ 60 岁 2 个年龄段,结果发现两组不同年龄段 CR、OR 患者比例及 OS 期、PFS 期组内与组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 两组不同年龄段 CR、OR 患者比例及 OS 期、PFS 期比较 [例, (%)]

组别	CR	OR	中位 OS 期 (天)	中位 PFS 期 (天)
ED-CAG 组				
< 60 岁	12 (57.1)	17 (81.0)	579	271
≥ 60 岁	2 (50.0) ^a	3 (75.0) ^a	478 ^a	46 ^a
D-CAG 组				
< 60 岁	16 (53.3) ^b	21 (70.0) ^b	468 ^b	311 ^b
≥ 60 岁	5 (37.5) ^{ab}	6 (42.9) ^{ab}	266 ^{ab}	227 ^{ab}

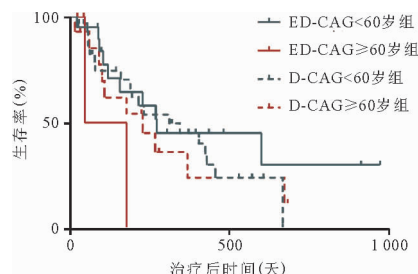


图 3 两组患者不同年龄段 PFS 曲线

4. 两组不同既往化疗次数患者的 PFS 期比较: 根据既往化疗次数将患者再分为 <5 个疗程和 ≥ 5 个疗程组, 结果发现两组患者不同既往化疗次数的 PFS 期比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。

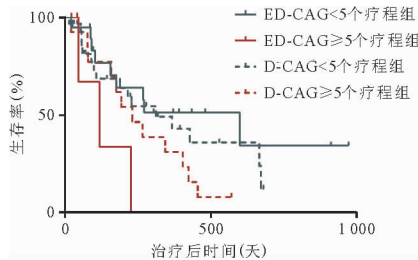


图 4 两组不同既往化疗次数患者的 PFS 曲线

5. 两组患者不良反应情况比较: 由于 9 例患者资料缺失, 我们回顾性分析了其余 60 例患者在接受治疗后所出现各种不良反应, 两组患者出现的不良反应基本相同, 最常见为 III ~ IV 度血液学不良反应、发热及感染, 而肝脏、肾脏、心脏及神经系统的不良反应比较少见。两组患者感染发生的情况相似 ($P > 0.05$), 最常见的感染部位为肺部感染和血液感染。ED-CAG 组患者化疗后血常规恢复时间较 D-CAG 组患者更长 ($P = 0.034$)。ED-CAG 组年龄 ≥ 60 岁患者血常规恢复至正常所需时间较 D-CAG 组年龄 ≥ 60 岁患者更长 [22 (11, 41) 天比 8 (6, 15) 天, $P = 0.024$]。见表 4。

讨 论

复发/难治 AML 患者病情往往较复杂, 对诱导化疗不敏感或无法耐受强化疗, 因而预后较差^[13]。同时, 这部分患者的治疗选择十分有限, 因此探索有效、不良反应较少的可替代化疗方案十分必要。在过去的几年间, 研究者们发现在白血病发病过程中出现较高水平的表观遗传学修饰^[14], 地西他滨作为一种国内常见的去甲基化药物可诱导细胞分化并促进白血病细胞凋亡, 从而被应用于 AML 及 MDS 的治疗中。然而地西他滨单药治疗的疗效却十分有限, 其 OR 率仅为 26%^[15]。体外研究结果表明, G-CSF 可促进细胞周期从 G_0/G_1 期转向 S 期, 因此可提高白血病细胞对地西他滨的敏感性^[16]。与此同时, 基于体外实验的证据显示, 联合应用地西他滨及阿糖胞苷具有协同促进肿瘤

细胞凋亡的作用^[17]。因此, 一些临床团队尝试将地西他滨联合 CAG 方案应用于初诊的老年 AML 患者, 其 ORR 及 CR 率分别达到了 82.4% 和 64.7%, 疗效优于 CAG 方案^[6]。依托泊苷为一种拓扑异构酶抑制剂, 可与 G-CSF 联合应用以提高其抗肿瘤效应, 因为 G-CSF 可提高白血病细胞拓扑异构酶的表达, 从而令其对依托泊苷更为敏感^[18]。有研究者尝试将依托泊苷与 CAG 方案联合治疗复发/难治 AML, 结果显示, 依托泊苷与 CAG 方案联合治疗的 CR 率 (71.1%) 比 CAG 方案更高、安全性更好。此外, 接受 E-CAG 联合化疗后进行异基因造血干细胞移植的患者 5 年生存率 (73.8%) 比单纯接受 CAG 方案并序贯移植的患者更长^[7]。基于以上研究结果, 我们设想在 CAG 方案的基础上联合应用地西他滨及依托泊苷可能进一步提高疗效, 因此设计了本研究以明确多药联合的确切疗效及潜在风险。

在本研究中, ED-CAG 组患者的 OR 率为 80%, 有 56% 的患者达到 CR, 在所有达到缓解的患者中, 3 例在半年内复发, 2 例在 1 年后复发。与此同时, D-CAG 组患者的 OR 率及 CR 率分别为 61.3% 及 47.7%, 其中接近一半 (12/25) 的患者在 1 年内复发。尽管两组患者的疗效和生存情况比较差异无统计学意义, 但总体而言, 两组患者的缓解率均达到了 60% 以上, 这或许将为后续的移植争取更多的机会。与此同时, 本研究与 Zheng 等^[19]的研究结果相比显示出了更好的疗效, 提示对于复发/难治 AML 患者, ED-CAG 方案与 D-CAG 方案相比或许具有一定的优越性。

在本研究中, 最常见的不良反应为骨髓抑制及感染。在经过刺激造血、血制品输注和应用抗生素后, 大部分患者可恢复正常。然而 ED-CAG 组患者的血常规恢复至正常所需时间较 D-CAG 组更长, 这可能与依托泊苷对细胞增殖的抑制作用更强有关。尤其是对于年龄 > 60 岁的老年患者而言, ED-CAG 方案具有更强的血液学不良反应, 过长的粒细胞缺乏期将大大增加感染及其他并发症的风险, 同时多药联合也增加了脏器的负担。因此对于老年复发/难治 AML 患者而言, ED-CAG 方案是否具有显著优势仍然需要进一步研究探讨。

表 4 两组患者不良反应情况比较 [例, (%)]

组别	例数	III ~ IV 度血液学不良反应	粒细胞缺乏伴发热	肝脏不良反应	肾脏不良反应	心脏不良反应	呼吸道症状	消化道症状	感染	其他	血常规恢复至正常所需时间天, [M(P_{25} , P_{75})]
ED-CAG 组	22	21 (95.5)	17 (77.3)	2 (9.1)	0 (0)	4 (18.2)	6 (27.3)	3 (13.6)	13 (59.1)	4 (18.2)	14 (11.5, 23.5)
D-CAG 组	38	37 (97.4)	31 (81.6)	3 (7.9)	3 (7.9)	5 (13.2)	7 (18.4)	2 (5.3)	29 (76.3)	3 (7.9)	11.5 (8.0, 15.0)
P 值		1.000	0.947	1.000	0.461	0.881	0.633	0.518	0.161	0.789	0.034

当然,本项研究也存在一定的局限性,由于患者来自不同的临床中心,各中心在医疗设备、护理水平及多学科协作方面的能力各不相同,或许对本结果会产生一定的影响。此外,作为一项回顾性研究,回忆偏倚是不可忽视的一项缺陷,这也是回顾性研究无法避免的。同时,69 例患者的样本量相对较小,还需大样本的前瞻性研究进一步验证研究结果。

总体而言,D-CAG 方案及在其基础上联合应用依托泊苷对于复发/难治 AML 患者具有一定的疗效和安全性,部分经历多线化疗仍无法缓解的患者均可考虑将其作为在异基因造血干细胞移植前的桥接化疗方案。但是结合经济学效应和安全性考虑,在 CAG 方案的基础上将依托泊苷和地西他滨合用与单药联合 CAG 方案相比是否具有显著的优越性,还需要进一步研究进行佐证。

参 考 文 献

- [1] Dewolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML[J]. *Blood*, 2020, 136(9):1023-1032.
- [2] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia; a pilot study [J]. *Leukemia*, 1995, 9(1):10-14.
- [3] Wei G, Ni W, Chiao J W, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4(1):46.
- [4] Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(24):4840-4845.
- [5] 常炳庆, 胡蓉华, 惠吴函, 等. 超小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的疗效及相关因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(11):792-796.
- [6] Li J, Chen Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6448-6458.
- [7] Zhang X, Li Y, Zhang Y, et al. Etoposide in combination with low-dose CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) for the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia; a multicenter, randomized control trial in southwest China [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(6):657-664.
- [8] 张婧玲, 曹颖平, 李景岗. 地西他滨联合 CAG 治疗中、高危骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2):494-503.
- [9] Vardiman JW, Thiele J, Arber Da, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951.
- [10] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud C N, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3. 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(7):926-957.
- [11] Suguna E, Farhana R, Kanimozhi E, et al. Diagnosis and Management Based on Current Molecular Genetics Approach [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2018, 18(3):199-207.
- [12] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4. 0 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5):1025-1039.
- [13] Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(8):66.
- [14] Melki JR, Clark SJ. DNA methylation changes in leukaemia [J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(5):347-357.
- [15] Lübbert M, Rüter BH, Claus R, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3):393-401.
- [16] Ding B, Wang Z, Jiang X, et al. Palliative chemotherapy followed by methylation inhibitor in high-risk acute myeloid leukemia; An in vitro and clinical study [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(5):1139-1144.
- [17] Qin T, Youssef EM, Jelinek J, et al. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14):4225-4232.
- [18] Towatari M, Ito Y, Morishita Y, et al. Enhanced expression of DNA topoisomerase II by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in human leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(22):7198-7202.
- [19] Zheng R, Xie B, Wang C, et al. D-CAG (decitabine followed by cytarabine, aclarubicin, and G-CSF) for relapsed acute myeloid leukemia after hematopoietic cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(1):157-159.

(收稿时间:2021-02-06)

(本文编辑:余晓曼)

[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.001

血液透析和腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病临床疗效的 Meta 分析

马晓 马英桓

【摘要】 目的 探讨血液透析与腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病(DN)的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Cochrane、Embase 数据库,筛选符合纳入标准的文献,提取数据后应用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 项研究的 1 122 例患者。Meta 分析结果显示,腹膜透析治疗在降低收缩压($MD = -14.05, 95\% CI -17.00 \sim -11.10, P < 0.001$)、保护残余肾功能($MD = 315.37, 95\% CI 212.77 \sim 417.97, P < 0.001$)及减少出血事件($RR = 0.61, 95\% CI 0.41 \sim 0.99, P = 0.01$)方面优于血液透析组,血液透析组在维持血红蛋白水平($MD = -1.67, 95\% CI -3.18 \sim -0.17, P = 0.03$)方面优于腹膜透析组,两组在控制空腹血糖及发生感染事件方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 不同透析方式治疗终末期 DN 时,腹膜透析可以较好地控制收缩压,保护残余肾功能,减少出血事件的发生,而血液透析可以更好的维持患者的血红蛋白水平。

【关键词】 血液透析; 腹膜透析; 糖尿病肾病; Meta 分析

【中图分类号】 * * * * **【文献标识码】** A

近年来我国成人糖尿病患病率逐年上升,患病人数居全球之首,终末期糖尿病肾病(DN)可累及约 40% 的糖尿病患者^[1],一旦出现持续性蛋白尿,通常不可逆转,成为导致终末期肾病的重要原因。糖尿病患者往往合并有代谢紊乱综合征,所以 DN 的相对复杂性给 DN 患者的临床治疗带来了巨大挑战。目前主要的透析模式血液透析及腹膜透析运用不同透析原理在治疗 DN 上均具有一定效果,但关于血液透析、腹膜透析疗效的研究结果仍存在较大争议^[2]。如何有效治疗 DN 是临床医师面临的急需解决的问题,因此,本文通过检索两种透析方式治疗 DN 的随机对照试验进行 Meta 分析,为临床治疗 DN 方式的合理选择提供循证依据。

材料与方 法

1. 文献检索:计算机检索中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Cochrane、Embase 数据库中涉及血液透析或腹膜透析治疗 DN 的随机对照试验研究,同时手工检索相关杂志,

追溯纳入研究的参考文献。中文检索词:血液透析、腹膜透析、糖尿病肾病、随机对照;英文检索词:Hemodialysis、Peritoneal dialysis、Diabetic nephropathy、Meta analysis。检索时间为数据库建库~2019 年 10 月。

2. 文献纳入与排除标准:(1)纳入标准:①文献研究类型:随机对照试验,无论是否采用盲法;②研究对象:所纳入病例符合中华医学会糖尿病肾病的诊断标准,达到 DN V 期(参考 Mogensen 分型),年龄 > 18 岁,不限性别。③干预措施:血液透析组每周 2~4 次,采用碳酸氢钠盐透析液,血流量为 200~250 ml/min,每次 4~5 h;腹膜透析组将腹透管置入腹腔,采用 1.5%~4.5% 葡萄糖透析液,每次 2 000 ml,每天 2~4 次。④结局指标:维持透析时间 ≥ 3 个月后收缩压、血清白蛋白、血红蛋白、空腹血糖及 24 h 尿量水平,维持透析时间 ≥ 6 个月后观察不良事件(出血、感染)的发生。(2)排除标准:①DN 诊断不明确。②临床数据不完整或重复文献。③试验未明确分组方法:试验采用非随机分组,随机分诊断及疗效组错误。④判定标准不规范。⑤统计学方法不恰当。⑥两组的治疗方式不相同或描述不清。⑦动物实验研究。

3. 数据提取、质量评价:根据研究需要,由 2 名检索人员设计表格采取独立双盲的方法提取数据,若存在争议通过讨论或由第三方仲裁解决。提取的临床资

基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(20180530012)

作者单位:121000 辽宁锦州,锦州医科大学 北部战区空军医院 研究生培养基地(马晓);北部战区空军医院肾内科(马英桓)

通讯作者:马英桓,E-mail:952006555@qq.com

料数据包括:文献的第一作者、发表年限、观察组和对照组的研究对象、研究方法、干预措施和结局指标等相关数据。按照 Cochrane 系统评价手册,将纳入的各项研究的数据进行质量评估。

4. 统计学处理:应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用相对危险度(*RR*)表示,连续性变量采用均数差(*MD*)表示,当对同一干预措施的测量单位或方法相同时,采用加权均数差(*MD*),否则采用标准化均数差(*SMD*),区间估计采用 95% 置信区间(95% *CI*),以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,结果用森林图表示。对纳入文献的异质性采用 I^2 检验分析。当 $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.1$ 时说明各研究间无异质性,当 $I^2 \geq 50\%$ 、 $P \leq 0.1$ 时说明各研究间异质性较大。无异质性研究之间采用固定效应模型合并效应量分析,如存在异质性则采用随机效应模型^[3]。针对研究的特征或类型进行敏感性分析。采用漏斗图检测发表偏倚。

结 果

1. 纳入研究的基本特征:共计检索文献 233 篇,其中包括中国知网文献 49 篇、维普数据库文献 41 篇、中国生物医学文献数据库文献 19 篇,万方数据库文献 39 篇, Pubmed 文献 34 篇、Cochrane 文献 33 篇、Embase 文献 18 篇,通过剔除重复文献、浏览摘要、阅读全文后最终纳入 16 篇文献,均为中文文献,16 项研究共纳入 1 122 例患者,其中试验组 558 例,对照组 564 例。发表年份为 2001 ~ 2019 年。试验组和对照组的患者的基线资料一致,具有可比性。纳入文献的基线特征见表 1。

2. 纳入研究的方法学质量评价:纳入的 16 篇文献研究类型均为随机对照试验,其中 3 篇文献提及具体随机分组方法为随机数表法,其余 13 篇均以“随机对照”表示,未提及具体随机分配方法。16 篇随机对照

表 1 纳入文献的基线特征

第一作者 及年份	例数 (试验组/对照组)	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$, 试验组/对照组)	基线 特征	干预措施		观察时间 (个月)	结局指标
				试验组	对照组		
彭晓枫 2018 ^[7]	25/25	58.70 ± 4.40	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 3 ~ 4 次/周, 3.5 ~ 4 h/次	12	①②③④ ⑤⑥⑦
陈海高 2015 ^[8]	36/36	55.47 ± 11.82/56.05 ± 10.94	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 h/次	6	①②③⑤⑧
加妮娅 2019 ^[9]	28/28	63.12 ± 7.15/58.50 ± 7.21	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 3 次/周, 4 h/次	6	②③④⑤⑦
王喜凤 2019 ^[10]	35/35	63.48 ± 7.87/63.45 ± 7.85	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 3 次/周, 4 h/次	9	⑥⑦
李国祝 2017 ^[11]	46/51	55.40 ± 22.60	相似	腹膜透析, 4 ~ 6 次/d, 1 L ~ 2 L/次	血液透析, 3 次/周, 4 h/次	36	②③④
刘惠兰 2001 ^[12]	38/24	62.60 ± 6.90/60.30 ± 6.50	相似	腹膜透析, 4 ~ 6 次/d, 2 L/次	血液透析, 3 次/周, 3 ~ 4 h/次	36	②③④
王杰 2015 ^[13]	30/30	51.20	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 h/次	3	②③④
倪志玲 2016 ^[14]	45/47	58.20 ± 4.0/57.50 ± 3.70	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d, 1 L ~ 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 h/次	3	②③④⑥⑦
韦慧琴 2011 ^[15]	20/20	54.10 ± 9.60/52.50 ± 10.30	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	3	①②③④ ⑤⑥⑦
卫鹏宇 2017 ^[16]	30/30	59.62 ± 22.62/55.63 ± 22.14	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 h/次	3	①
杨光 2013 ^[17]	27/33	-	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 h/次	12	①②③④⑤
袁小强 2015 ^[18]	27/33	55.30 ± 5.70	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	36	①②③
纪孝联 2012 ^[19]	52/52	57.00 ± 7.00	相似	腹膜透析, 2 ~ 4 次/d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	36	①⑥⑦
陆明 2016 ^[20]	35/35	61.20 ± 6.15/60.60 ± 6.90	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	12	①⑦
周明 2017 ^[21]	29/29	53.20 ± 2.70/50.10 ± 2.20	相似	腹膜透析, 4 次/ d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	24	⑥⑦
张正荣 2015 ^[22]	55/56	50.62 ± 2.45/50.68 ± 2.52	相似	腹膜透析, 3 ~ 4 次/d, 2 L/次	血液透析, 2 ~ 3 次/周, 4 ~ 5 h/次	12	①②③④ ⑤⑥⑦

注:①收缩压;②白蛋白;③血红蛋白;④空腹血糖;⑤24 h 尿量;⑥出血;⑦感染

试验均未提及随机分配方案的隐藏、盲法、是否有选择性报告及其他偏倚。

3. Meta 分析结果

(1) 腹膜透析和血液透析患者维持透析时间 ≥ 3 个月后收缩压、血清白蛋白、血红蛋白、空腹血糖及 24 h 尿量水平的比较

① 收缩压: 共纳入 9 篇文献 588 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 腹膜透析较血液透析可以更好地降低终末期 DN 患者的收缩压, 差异有统计学意义 ($MD = -14.05, 95\% CI = -17.00 \sim -11.10, P < 0.001$)。见图 1。

② 血红蛋白: 共纳入 11 篇文献 755 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 血液透析较腹膜透析可以更好地维持终末期 DN 患者的血红蛋白水平, 差异有统计学差异 ($MD = -1.67, 95\% CI = -3.18 \sim -0.17, P = 0.03$)。见图 2。

③ 空腹血糖: 共纳入 10 篇文献 629 例患者。固定

效应模型 Meta 分析结果显示: 腹膜透析的血液透析对终末期 DN 患者的空腹血糖影响的差异无统计学意义 ($MD = 0.23, 95\% CI = -0.03 \sim 0.49, P = 0.08$)。见图 3。

④ 24 h 尿量: 共纳入 5 篇文献 240 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 腹膜透析较血液透析可以更好地保护终末期 DN 患者的残余肾功能, 差异有统计学意义 ($MD = 315.37, 95\% CI 212.77 \sim 417.97, P < 0.001$)。见图 4。

(2) 腹膜透析和血液透析患者维持透析时间 ≥ 6 个月后发生不良事件(出血、感染)的比较

① 出血: 共纳入 7 篇文献 492 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 腹膜透析比血液透析使终末期 DN 患者发生出血事件的概率更低, 差异有统计学意义 ($RR = 0.61, 95\% CI 0.41 \sim 0.99, P = 0.01$)。见图 5。

② 感染: 共纳入 11 篇文献 634 例患者。固定效应

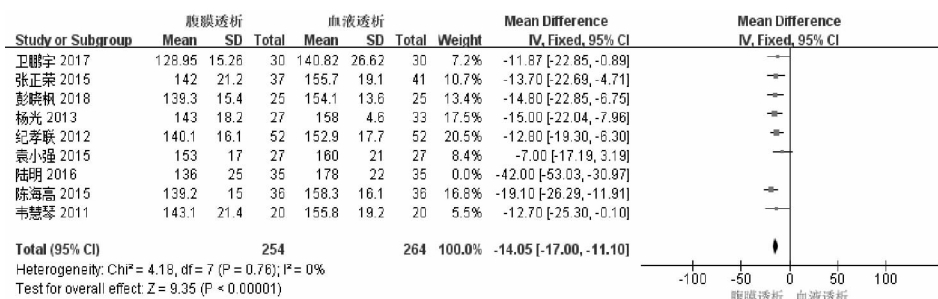


图 1 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者收缩压影响的 Meta 分析森林图

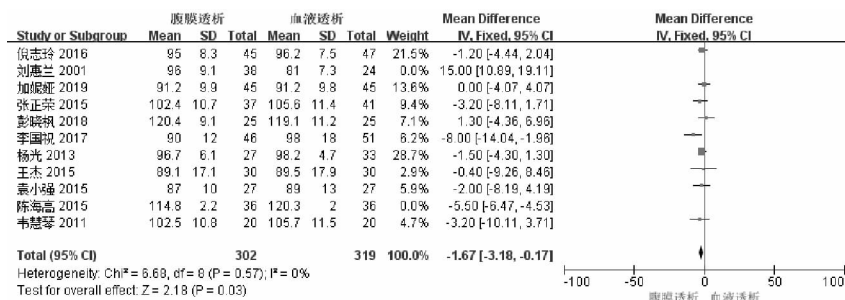


图 2 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者血红蛋白影响的 Meta 分析森林图

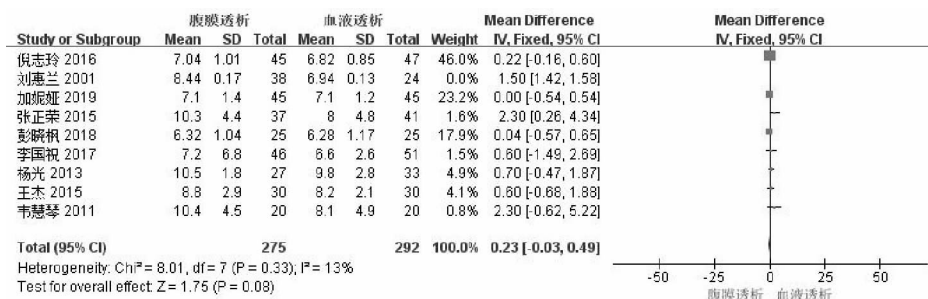


图 3 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者空腹血糖影响的 Meta 分析森林图

模型 Meta 分析结果显示:腹膜透析与血液透析发生感染事件的概率相当,差异无统计学意义($RR = 1.26$, $95\% CI 0.92 \sim 1.74, P = 0.15$)。见图 6。

4. 发表偏倚:对可进行定量分析且研究数量 ≥ 10 项的观察指标(血清白蛋白、血红蛋白、空腹血糖)进行发表偏倚检测,漏斗图左右分布不对称,提示可能存在发表性偏倚。

讨 论

DN 是糖尿病患者重要的致残、致死原因之一,在其治疗中可以选择血液透析和腹膜透析。由于二者透析原理的不同,因此在治疗 DN,各有优势及不足。对 DN 的治疗最终采用何种透析方式多年来一直存在争议,尤其是近年来对终末期肾病患者血液透析与持续性不卧床腹膜透析(CAPD)治疗的大量临床研究调查结果发现,对于 58 岁以上的糖尿病患者,血液透析远期存活率高于 CAPD,且生活质量较高,美国有 70% 以上的终末期肾病患者均接受血液透析治疗^[4-5]。本研

究结果显示,腹膜透析较血液透析可以更好地降低患者的收缩压、动脉压及维持尿量,这主要与腹膜透析利用腹膜弥散及超滤的原理更易清除体内的中大分子毒素(如升压物质),对人体血液动力学和肾脏血流影响较小,保证了肾脏血流灌注,可以更好地保护残余肾功能有关^[6]。血液透析较腹膜透析可以更好地改善 DN 患者的白蛋白、血红蛋白水平,可能与腹膜透析具有较高的超滤率,导致蛋白质的丢失过多,从而极易造成患者营养不良或腹膜炎感染症状的发生有关^[23-24],这与任雪景等^[25]的研究一致。但血液透析过程中抗凝剂的使用增加了出血事件发生的可能性。虽然从结果可以看出腹膜透析发生感染事件的可能性大于血液透析,但差异无统计学意义。两者在控制空腹血糖方面差异无统计学意义。

本研究存在的不足:(1)大部分随机对照试验为小样本研究;(2)仅 3 项研究描述了具体的随机化方法,所有研究中盲法和分配隐藏均不清楚,可能存在选择性偏倚;(3)各研究的干预措施不完全相同,疗程长

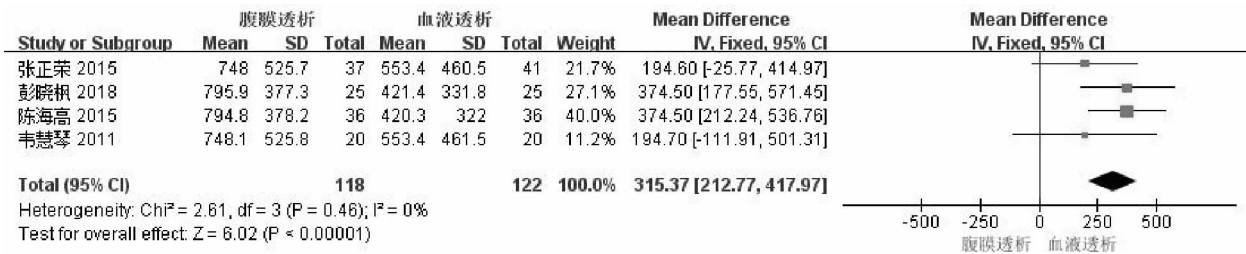


图 4 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者 24 h 尿量影响的 Meta 分析森林图

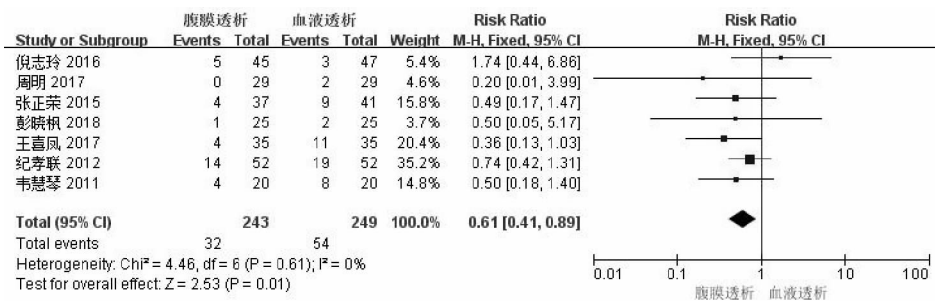


图 5 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者发生出血事件影响的 Meta 分析森林图

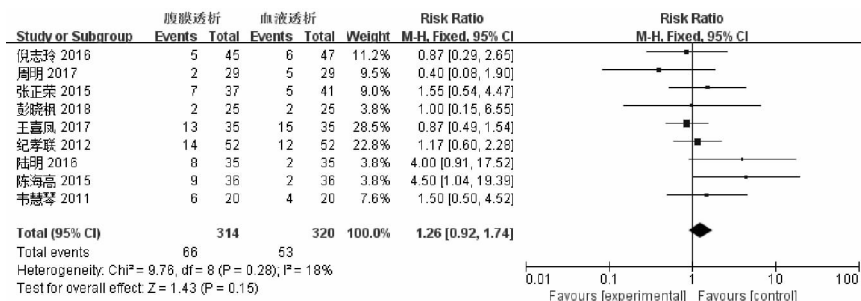


图 6 腹膜透析和血液透析对终末期 DN 患者发生感染事件影响的 Meta 分析森林图

短有差异,可能存在测量、实施偏倚;(4)所有纳入的研究都来自国内,缺乏国外相关研究资料,可能存在地区性偏倚。

综上所述,血液透析和腹膜透析在终末期 DN 治疗中各有其优点和缺点,在临床工作中治疗方案的确立需根据患者的具体病情、经济水平、生活质量及长期预后出发,积极控制好血压、白蛋白、血糖等相关指标,降低出血、感染等不良事件的发生率,尽力保护残余肾功能,提高患者生存质量,延长患者生存时间。

参 考 文 献

[1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.

[2] 杨奕. 维持性血液透析和不卧床持续腹膜透析治疗高龄糖尿病肾病终末期患者疗效对比[J]. 吉林医学, 2014(36):8042-8043.

[3] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011.

[4] 云曼丽. 透析治疗终末期糖尿病肾病 30 例临床观察[J]. 中国热带医学, 2008, 8(10):1763-1765.

[5] 黄谷香, 胡平安. 老年终末期糖尿病肾病的血液透析与腹膜透析的比较[J]. 中医学工程, 2007, 15(6):497-502.

[6] 刘枫. 不同透析方式治疗糖尿病肾病尿毒症临床效果对比[J]. 中国保健营养, 2019, 29(22):123.

[7] 彭晓枫, 陈智平. 腹膜透析和血液透析治疗终末期糖尿病肾病的对比分析[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(6):784-786.

[8] 陈海高, 廖新媛, 刘日光. 腹膜透析与血液透析治疗糖尿病肾病的对比研究[J]. 临床医学工程, 2015, 22(1):17-18.

[9] 加妮娅. 腹膜透析与血液透析治疗终末期糖尿病肾病患者比较分析[J]. 饮食保健, 2019, 6(11):24-25.

[10] 王喜凤, 程锦. 腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病的效果分析[J]. 内

蒙古医学杂志, 2019, 51(5):518-520.

[11] 李国祝, 徐辉. 糖尿病合并终末期肾病透析模式临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(13):86-87.

[12] 刘惠兰, 李国刚. 糖尿病肾病腹膜透析 38 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(11):737-739.

[13] 王杰. 糖尿病肾病尿毒症患者血液透析与腹膜透析的疗效对比观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 19:3875-3878.

[14] 倪志玲. 血液透析(HD)和腹膜透析(CAPD)治疗终末期糖尿病肾病的临床疗效对比[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(24):3029-3030.

[15] 韦慧琴, 李良. 血液透析和腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病的疗效比较[J]. 广西医学, 2011, 33(5):606-607.

[16] 卫鹏宇, 薛军. 血液透析和腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病的临床疗效对比[J]. 中国社区医师, 2017, 33(35):41.

[17] 杨光, 黎小燕. 血液透析与腹膜透析治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(11):117-118.

[18] 袁小强. 血液透析与腹膜透析治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(6):33.

[19] 纪孝联. 血液透析与腹膜透析治疗糖尿病肾病尿毒症的疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(22):95-96.

[20] 陆明. 血液透析与腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病的临床对比研究[J]. 中国现代药物应用, 2016(15):93-94.

[21] 周明. 用腹膜透析疗法治疗终末期糖尿病肾病的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(17):113-114.

[22] 张正荣, 刀俊, 白江伟, 等. 糖尿病终末期肾病血液透析和腹膜透析治疗观察[J]. 医学信息, 2015(11):60-61.

[23] 郭建, 张绍勇, 温雅, 等. 两种不同透析治疗对终末期糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 医学临床研究, 2015, 28(12):234-236.

[24] 黄岩. 腹膜透析治疗终末期糖尿病肾病临床疗效及安全性评价[J]. 生物技术世界, 2016, 29(3):125.

[25] 任雪景. 血液透析与腹膜透析治疗方式对终末期肾病患者血红蛋白水平影响[C]. 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编. 2018:1.

(收稿日期:2020-01-19)

(本文编辑:余晓曼)