

脓毒症相关性凝血病治疗药物的研究进展

董天皞, 刘 燕, 李宝齐, 赵星宇, 董 凯*

天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

摘要: 脓毒症作为一种由感染导致的一系列病理生理异常和自身组织损伤而出现的一种威胁生命的状况, 是重症监护病房 (ICU) 的常见疾病之一。在脓毒症病程发展过程中, 病原相关分子模式 (PAMP)、炎性介质、中性粒细胞胞外诱捕网 (NET) 等多种因素在诱导炎症反应的同时, 激活患者机体的凝血功能。凝血系统的过度激活可能对宿主机体造成伤害, 致脓毒症相关性凝血病和弥散性血管内凝血 (DIC) 的发生, 进而发展为危及生命的多器官功能障碍 (MODS), 大大增加了患者的死亡风险。如何及时纠正脓毒症相关性凝血病与凝血功能障碍, 有效改善患者预后, 也成为了脓毒症治疗领域的研究热点之一。主要对重组人活化蛋白 C (rhAPC)、重组人可溶性血栓调节蛋白 (rhsTM)、抗凝血酶 III (AT III)、重组组织因子途径抑制剂 (rTFPI)、肝素和血必净注射液等脓毒症相关性凝血病治疗药物的研究进展进行综述。

关键词: 脓毒症; 脓毒症相关性凝血病; 重组人活化蛋白 C; 重组人可溶性血栓调节蛋白; 抗凝血酶 III; 重组组织因子途径抑制剂; 肝素; 血必净注射液

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1500-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.046

Research progress on treatment drugs of sepsis-associated coagulation

DONG Tian-hao, LIU Yan, LI Bao-qi, ZHAO Xing-yu, DONG Kai

Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 301700, China

Abstract: Sepsis, one of the common diseases in intensive care unit (ICU), is a life-threatening condition caused by a series of pathophysiological abnormalities and tissue damage caused by infection. In the course of sepsis, a variety of factors such as pathogen-associated molecular pattern (PAMP), inflammatory mediators, neutrophils extracellular trapping (NET) activate the coagulation function of patients while inducing the inflammatory response. Over activation of the coagulation system may be detrimental to the host body, leading to the occurrence of sepsis-associated coagulation and disseminated intravascular coagulation (DIC), which develops into life-threatening multi-organ dysfunction (MODS) further, significantly increasing the risk of death in the patient. How to timely correct sepsis-associated coagulation and coagulation dysfunction, and effectively improve the prognosis of patients, has become one of the research hotspots in the field of sepsis treatment. Treatment drugs of sepsis-associated coagulation such as rhAPC, rhsTM, AT III, rTFPI, heparin, and Xuebijing Injection and so on are reviewed in this paper.

Key words: sepsis; sepsis-associated coagulation; rhAPC; rhsTM; AT III; Rtfpi; heparin; Xuebijing Injection

脓毒症作为一种由感染导致的一系列病理生理异常和自身组织损伤而出现的一种威胁生命的状况, 是重症监护病房 (ICU) 中的常见疾病之一^[1-2]。在脓毒症病程发展过程中, 多种因素在诱导炎症反应的同时, 激活患者机体的凝血功能^[3]。凝血系统的激活被认为是抵抗感染的宿主免疫反应, 但是, 凝血的过度激活可能对宿主机体造成伤害, 形成脓

毒症相关性凝血病^[4]。脓症患者凝血功能的改变也是病情加重和预后不良的重要标志^[1-3]。

既往研究表明病原相关分子模式 (PAMP) 通过激活多种途径和受体来触发炎症反应, 当这些炎症介质从组织和受损细胞中不断释放出来时, 又会进一步引发更为强烈的炎症反应和凝血功能障碍^[3-6]。同时, 中性粒细胞胞外诱捕网 (NET) 和细胞外囊泡

收稿日期: 2020-05-12

基金项目: 天津市科委重点研发计划院市合作项目 (18YFYSZC00210)

作者简介: 董天皞, 男, 硕士, 高级工程师, 主要从事重症治疗产品的研究与开发。E-mail: dong_tianhao@126.com

*通信作者 董 凯, 男, 主要从事医药新产品研发和上市后研究工作。E-mail: dbqay@sina.com

以及带有 NET 的细胞外囊泡之间的相互作用会增加凝血酶的产生^[7]。组织因子是外源性凝血途径的关键启动子,在巨噬细胞、单核细胞和内皮细胞上表达,并在脓毒症相关性凝血病和弥散性血管内凝血(DIC)的发生中发挥着重要作用^[6,8]。细胞损伤后,细胞外囊泡上表达的组织因子也进一步促进促凝血反应^[9]。上述这些炎症介质均可激活循环中的凝血酶,通常在脓毒症中作为感染的关键宿主反应,导致脓毒症相关性凝血病和 DIC 的发生,进而发展为危及生命的多器官功能障碍(MODS),大大增加患者的死亡风险^[3-4]。

如何及时纠正脓毒症相关性凝血病与凝血功能障碍,有效改善患者预后,也成为了脓毒症治疗领域的研究热点之一。目前国内外研究人员已进行了多种脓毒症相关性凝血病治疗药物的研究开发和临床实践。本文主要对重组人活化蛋白 C (rhAPC)、重组人可溶性血栓调节蛋白(rhsTM)、抗凝血酶 III(AT III)、重组组织因子途径抑制剂(rTFPI)、肝素和血必净注射液等治疗药物的研究进展进行综述。

1 rhAPC

血栓调节蛋白/活化蛋白 C(TM/APC)系统在维持体内出凝血平衡和血管完整性中发挥着重要作用,是微循环抗血栓形成的主要调节物质^[2-3,10]。蛋白 C 是一种维生素 K 依赖性的丝氨酸蛋白酶原,由凝血酶-血栓调节蛋白复合物激活,而活化蛋白 C(APC)可分别灭活凝血因子 FVIIIa 和 FVa,抑制进一步的凝血酶形成,是 TM/APC 系统的关键成员之一^[10]。而在脓毒症时,过度释放的细胞因子和蛋白酶裂解细胞表面的血栓调节蛋白,造成 TM/APC 系统的破坏,使其无力扭转病理状态下凝血和纤溶平衡的改变,最终导致脓毒症相关性凝血病和 DIC 的产生^[10-11]。

礼来制药研究开发的 rhAPC 2002 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于严重脓毒症的临床治疗。该药的 III 期临床试验(PROWESS 研究)共招募 1 690 例严重脓毒症患者,采取随机、双盲、安慰剂对照的研究设计,受试者被随机分配到 rhAPC 治疗组(850 例)或安慰剂对照组(840 例);试验的主要疗效终点为开始给药后 28 d 内因任何原因的死亡^[12]。研究结果显示与安慰剂组相比, rhAPC 治疗可显著降低患者 28 d 全因病死率(30.8% vs 24.7%, $P < 0.05$),相对死亡风险下降近 20%。rhAPC 治疗组严重出血发生率高于安慰剂组

(3.5% vs 2.0%)^[12]。治疗组患者的血浆 D-二聚体水平在输注开始后第 1 天至第 7 天明显低于安慰剂组患者,其血清白细胞介素(IL)-6 水平的降低值在第 1 天、第 4、5、6、7 天($P < 0.05$)显著高于安慰剂组。

然而,在上市后的 IV 期临床研究中 rhAPC 未能显示出治疗严重脓毒症和脓毒症相关性凝血病患者的临床获益,而出血相关药物不良反应发生率增加也引起了人们的关注,最终导致该药物主动退出市场^[13-14]。

2 rhsTM

血栓调节蛋白(TM)是一种多结构域糖基化 I 型跨膜分子,广泛表达于血管内皮细胞表面,通过 EGF 样结构域与凝血酶相结合,发挥抗凝血作用,是 TM/APC 系统的另一关键成员^[2-3,10]。

旭化成制药研究开发的 rhsTM 2008 年在日本获准用于 DIC 的治疗。上市后监测和临床研究提示,该药有助于儿童和成人患者 TM/APC 系统的重建,并具有严重脓毒症临床治疗的潜力^[15-16]。

该药治疗脓毒症相关性凝血病的 SCARLET 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心 III 期临床试验,试验在 26 个国家 159 个 ICU 进行,共招募 816 名患者按 1:1 的比例,随机分配接受 0.06 mg/(kg·d) rhsTM 或安慰剂,1 次/d,连续 6 d;试验的主要疗效终点为干预开始后 28 d 的全因死亡率^[16-17]。研究结果显示 rhsTM 组的 28 d 全因死亡率为 26.8%,而安慰剂组为 29.4%,组间差异无统计学意义,绝对风险差异为 2.55%^[17-18]。与安慰剂相比, rhsTM 未能显著降低脓毒症相关性凝血病患者 28 d 的全因死亡率。但在未接受肝素同时治疗的患者中, rhsTM 显示出了一定的治疗收益。安全性方面, rhsTM 组(396 例)有 23 例(5.8%)发生严重出血不良事件,而安慰剂组(404 例患者)有 16 例(4.0%)。

旭化成制药已在 clinicaltrials.gov(NCT03517501)上发布了第 2 阶段 III 期试验(SCARLET-2 研究)方案,其纳入标准与原始 SCARLET 研究相似,主要调整在于收窄从筛选检测到首剂用药之间的时间窗口,以及排除肝素进行同时治疗,以期为脓毒症相关性凝血病患者提供新的治疗手段^[18-19]。

3 AT III

AT III 是一种由肝细胞分泌的 5.8×10^4 的糖蛋白,作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,影响内源性和

外源性凝血途径的多种成分,除具有显著的抗凝血功能外,还具有一定的抗炎活性^[2-3,6,10]。

美国杰特贝林生物制品有限公司研究开发的经热处理的等离子体衍生的 AT III,1995 年首先在瑞士获准,用于治疗 and 预防 AT III 缺陷引起的血栓栓塞。该药针对严重脓毒症患者的双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验 (KyberSept 研究),总共招募了 2 314 名严重脓毒症和脓毒症相关性凝血病的成年患者,被等比例随机接受静脉注射 AT III (4 d 内共 30 000 IU) 或安慰剂 (1% 人白蛋白); 试验将 28 d 全因死亡率作为主要疗效终点^[20]。

研究结果显示在发病后 6 h 内给予 AT III 治疗对成年患者 28 d 全因死亡率无影响; AT III 治疗组在 28 d 时的总死亡率为 38.9%, 而安慰剂组为 38.7%。AT III 与肝素一起使用时出血风险增加,而在未接受肝素治疗的患者亚组中有治疗益处^[19-20]。

4 rTFPI

脓毒症的主要特征是易发生高凝状态,导致凝血病的发生。组织因子途径抑制剂 (TFPI) 是机体凝血系统的关键调节因子。TFPI 是一种内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂,由内皮细胞合成和分泌,以 FXa 依赖的方式直接抑制因子 Xa 和 FVIIa/TF 催化复合物^[2-3,6,20]。

Pharmacia Corp 研究开发的替法可近是一种 rTFPI,由大肠杆菌和哺乳动物细胞产生,与内源性 TFPI 的区别在于 N 末端的丙氨酸和糖基化的缺失^[21]。在北美、欧洲和以色列等 17 个国家的 245 家医院中,进行了重组 TFPI 的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心 III 期临床试验: 主要疗效人群包括 1 754 例国际标准化比率 (INR) ≥ 1.2 的脓毒症相关性凝血病患者,随机分配给予任一重组 TFPI (0.025 mg/(kg·h), 静脉输注 96 h, $n=880$) 或安慰剂 (精氨酸柠檬酸盐缓冲液, $n=874$); 研究的主要疗效终点为药物开始使用后 28 d 内任何原因引起的死亡^[22]。

研究结果显示对脓毒症相关性凝血病患者的全因死亡率无影响。重组 TFPI 治疗组 ($n=880$) 与安慰剂组 ($n=874$) 在 28 d 时的总死亡率分别为 34.2%、33.9%。服用替法可近会增加出血风险,而与基线 INR 无关^[22]。

5 肝素

肝素是一种具有抗凝血特性和抗炎作用的糖胺聚糖,自 1916 年被发现以及后期的早期临床实践应用,肝素已被广泛用于多种适应症的临床治疗,特

别是用于预防和治疗静脉血栓栓塞 (VTE)^[23]。

在 KyberSept、PROWESS 和 OPTIMIST 3 项新药国际多中心 III 期临床试验的事后分析中,人们发现肝素可调节脓毒症患者的炎症反应和凝血异常,对于患有脓毒症相关性凝血病患者具有潜在价值^[12,20,22]。药理研究显示肝素不仅具有众所周知的抗凝作用,而且还有免疫调节、抗炎、糖萼保护等多种作用,对于脓毒症相关性凝血病具有治疗潜力^[24-26]。

一项前瞻性随机双盲研究将 319 例严重脓毒症伴有不同程度凝血功能障碍的患者随机分为静脉注射肝素组 (500 U/h, 连续 7 d) 和安慰剂组 (安慰剂对照)^[27]。研究结果表明肝素干预未增加患者的出血风险,可能是一种可行和安全的脓毒症干预措施。然而,本研究不能证明对选择的主要结局或 28 d 死亡率有有益影响。从方法学角度分析,这项研究存在一些局限性。首先,未将 28 d 死亡率定为主要终点。其次,这项研究纳入了病情不太严重的患者和更多样化的人群。第三,所使用的肝素剂量 (500 U/h, 未采用推注) 在脓毒症中可能为不足剂量。未见治疗组和对照组之间活化部分凝血活酶时间 (APTT) 具有显著差异。第四,这项研究包括了显性 DIC 和非显性 DIC 的患者。所有这些都可能影响观察本研究结果的方式。

此外,有关于肝素的系统评价和荟萃分析显示,低剂量肝素治疗可改善脓毒症相关性凝血病患者的凝血功能,与患者 28 d 死亡率的显著降低有关^[28-29]。

上述结论仍待大样本量、随机、对照临床试验加以进一步证实。加拿大重症监护研究组 (CCCTG) 正在开展一项肝素抗凝改善脓毒症相关性凝血病和脓毒性休克的患者预后 (HALO 研究, NCT03378466) 随机、对照、国际多中心研究,目前试验正在进行之中。

6 血必净注射液

中医药是中国的独有资源,历史悠久、内涵丰富,而基于中医整体观和辨证论治思想的现代中药也为脓毒症相关凝血病的治疗提供了新的思路。血必净注射液是由我国著名急救医学专家王今达教授以血府逐瘀汤为基础,在“菌毒炎并治”的理论指导下研制而成的一种静脉注射液,由红花、丹参、赤芍、川芎、当归 5 味中药组成,临床广泛应用于脓毒症和多器官功能障碍综合征的临床治疗^[30-31]。药理研究证实其具有拮抗细菌内毒素、抑制炎症因子过度释放、克服凝血功能障碍、保护血管内皮细

胞、改善组织微循环等药理作用^[31-32]。多中心随机对照临床研究^[33-34]和 Meta 分析研究^[35]的结果共同表明,血必净注射液能够有效改善凝血功能以及 APACHE II 评分等指标,降低脓毒症和 DIC 患者的 28 d 病死率,保护器官功能,对于脓毒症相关性凝血病患者的治疗具有较高的应用潜力和临床价值。

7 结语

随着人工智能^[36]、大数据分析^[37]、高通量检测^[38]等新技术的不断应用,脓毒症相关凝血病的发病机制将被进一步阐明,将会发现更为精准的临床诊断标志物、更为科学的临床亚组分型方法以及有效的临床分诊治疗策略^[39-41]。这也将更有助于脓毒症相关凝血病新药临床试验的受试人群选择、方案设计和疗效评估,节约研究时间,进而获得更为可靠的结论。

《战胜脓毒症运动:脓毒症和脓毒性休克管理国际指南 2016》^[23]再次提及脓毒症及其相关凝血病的抗凝治疗策略,虽然因缺乏足够高等级证据未做推荐,但是从侧面上也肯定了该类药物的机制优势和临床应用潜力,因此脓毒症相关凝血病治疗药物的开发前景非常值得预期。

参考文献

[1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

[2] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.

[3] Gotts J E, Matthay M A. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.

[4] Jackson S P, Darbousset R, Schoenwaelder S M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms [J]. *Blood*, 2019, 133(9): 906-918.

[5] van der Poll T, Herwaldt H. The coagulation system and its function in early immune defense [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 640-648.

[6] Sungurlu S, Kuppy J, Balk R A. Role of antithrombin III and tissue factor pathway in the pathogenesis of sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 255-265.

[7] Wang Y, Luo L, Braun Oscar Ö, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4020.

[8] Østerud B, Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation [J]. *Semin Thromb*

Hemost, 2001, 27(6): 605-617.

[9] Iba T, Ogura H. Role of extracellular vesicles in the development of sepsis-induced coagulopathy [J]. *J Intensive Care*, 2018, 6: 68.

[10] Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation [J]. *J Intensive Care*, 2015, 3(1): 1.

[11] Pigozzi L, Aron JP, Ball J, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(4): 583-586.

[12] Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(10): 699-709.

[13] Lai P S, Thompson B T. Why activated protein C was not successful in severe sepsis and septic shock: are we still tilting at windmills [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(5): 407-412.

[14] Dries D J. The sepsis saga: consensus to xigris [J]. *Air Med J*, 2016, 35(4): 194-196.

[15] Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al. Postmarketing surveillance of recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin α) in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20:465-72.

[16] Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 644-652.

[17] Vincent J L, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993-2002.

[18] van der Poll T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: another negative sepsis trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1978-1980.

[19] Wiedermann C J. Anticoagulant therapy for septic coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: where do KyberSept and SCARLET leave us [J]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1): e477.

[20] Warren B L, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 286(15): 1869-1878.

[21] Matyal R, Mahmood F, Park K W. Tifacogin, recombinant tissue factor pathway inhibitor [J]. *Int Anesthesiol Clin*,

- 2005, 43(2): 135-144.
- [22] Abraham E, Reinhart K, Opal S, *et al.* Efficacy and safety of Tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(2):238-47.
- [23] Rhodes A, Evans L E, 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.
- [24] Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3): 389-398.
- [25] Liu Y, Mu S, Li X, *et al.* Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions [J]. *J Surg Res*, 2019, 238: 175-185.
- [26] Zhu C, Liang Y, Li X, *et al.* Unfractionated heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity *in vitro* and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone-infused rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87(3): 614-622.
- [27] Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, *et al.* Unfractionated heparin for treatment of sepsis: a randomized clinical trial (The HETRASE study) [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(4): 1185-1196.
- [28] Zarychanski R, Abou-Setta A M, Kanji S, *et al.* The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta analysis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 511-528.
- [29] Fan Y, Jiang M, Gong D, *et al.* Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25984.
- [30] 董天峰, 陈晓洁, 张桂萍, 等. 脓毒症特异性治疗药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 540-547.
- [31] 董天峰, 张桂萍, 董 凯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(5): 554-557.
- [32] Wang L, Liu Z, Dong Z, *et al.* Effects of Xuebijing injection on microcirculation in septic shock [J]. *J Surg Res*, 2016, 202(1): 147-154.
- [33] Yin Q, Li C. Treatment effects of xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 949254.
- [34] 张平平, 王庆树, 李志军, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(3): 198-200.
- [35] Li C, Wang P, Zhang L, *et al.* Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 512-521.
- [36] Komorowski M, Celi LA, Badawi O, *et al.* The artificial intelligence clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care [J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1716-1720.
- [37] Savel R H, Shiloh A L, Simon R J, *et al.* Using big data to see the big picture in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(4): 640-641.
- [38] Rubio I, Osuchowski M F, Shankar-Hari M, *et al.* Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e422-e436.
- [39] Iba T, Umemura Y, Watanabe E. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy [J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(3): 223-232.
- [40] Iba T, Watanabe E, Umemura Y, *et al.* Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 32.
- [41] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, *et al.* Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411.