

## • 综 述 •

## 脓毒症特异性治疗药物的研究进展

董天皞, 陈晓洁, 张桂萍, 王起运, 贺 星, 谷金颖, 董 凯\*

天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

**摘 要:** 脓毒症是针对感染的宿主反应失调引起的致命性器官功能障碍。该病患者院内病死率高达 10% 以上, 导致临床治疗费用高, 医疗资源消耗大, 已经对人类健康造成了巨大威胁。抗生素、抗病毒药物、血管活性药等均用于脓毒症传统治疗, 但尚未有足够的针对脓毒症发病机制的特异性药物投入临床实践。如何及时纠正脓毒症发生发展过程中的全身性炎症反应、凝血功能障碍和免疫功能紊乱, 尽早恢复机体促炎-抗炎动态平衡, 有效改善患者预后, 也成为了脓毒症治疗药物研究首先要考虑的问题。根据针对脓毒症发病阶段和治疗目的的不同, 脓毒症特异性治疗药物主要分为针对失控炎症反应的药物、针对凝血功能障碍的药物、针对免疫功能抑制的药物和整体调节的现代中药 4 大类。主要对上述脓毒症特异性治疗药物进行综述。

**关键词:** 脓毒症; 药物治疗; 特异性治疗药物

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0540-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.042

## Research progress on specific therapeutic drugs for treatment of sepsis

DONG Tian-hao, CHEN Xiao-jie, ZHANG Gui-ping, WANG Qi-yun, HE Xing, GU Jin-ying, DONG Kai

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

**Abstract:** Sepsis has been defined as life-threatening organ dysfunction caused by dysregulated host response to infection, associated with an in-hospital mortality in excess of 10% and leading to high treatment cost and medical resources consumption, has become a huge threat to human health. Antibiotics, antiviral drugs, vasoactive agents, etc. have been used in the traditional therapy of sepsis, but there are also not enough specific therapeutic drugs for clinical practice. How to rectify systemic inflammatory response, coagulation disorders, and immune dysfunction, contributing to return to pro- and anti-inflammatory homeostasis, and improve patient outcomes, is the key problem in anti-sepsis drug development. According to the differences of disease stage and treatment purposes, specific therapeutic drugs for the treatment of sepsis are divided into drugs aiming at uncontrolled inflammatory response, coagulation disorders, immune function inhibition, and modern Chinese medicine. Research progress on those specific therapeutic drugs for the treatment of sepsis are reviewed in this paper.

**Key words:** sepsis; drug therapy; specific therapeutic drugs

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, 一直是医学界关注的焦点<sup>[1-2]</sup>。脓毒症病情凶险、致死率高, 是美国重症患者死亡的主要原因, 美国每年有约 250 000 例患者罹患脓毒症<sup>[3-5]</sup>。根据 2016 年第 45 届美国重症医学会发布的脓毒症临床定义 (第 3 版), “脓毒症”被定义为针对感染的宿主

反应失调引起的致命性器官功能障碍, 其院内病死率高达 10% 以上<sup>[1]</sup>。

研究表明, 在脓毒症发生发展的早期, 患者机体内病原体相关分子模式 (PAMPs) 等感染产物暴露, 或损伤相关分子模式 (DAMPs) 等内源危险信号, 通过 Toll 样受体 (TLRs) 或 NOD 样受体 (NLRs) 等信号通路同步驱动促炎和抗炎反应<sup>[6-10]</sup>, 单核巨

收稿日期: 2017-01-06

基金项目: 天津市科技小巨人领军企业培育重大项目 (14ZXJJSY00230)

作者简介: 董天皞, 男, 硕士, 主要从事药品上市后研究工作。Tel: 13803047063 E-mail: dong\_tianhao@126.com

\*通信作者 董 凯, 男, 红日药业研究院常务副院长, 主要从事新药研发和药品上市后研究工作。E-mail: dbqay@sina.com

噬细胞等免疫细胞和血管内皮细胞相继被激活,炎症与凝血两大系统交互影响,释放大炎症介质和凝血因子,形成脓毒症早期的细胞因子风暴<sup>[2, 11]</sup>,致使抗凝血系统破坏和纤溶系统关闭,出现血管内纤维蛋白形成和不充分的纤维蛋白降解,随之形成血管内广泛的微血栓,最终导致多器官功能障碍<sup>[11-14]</sup>。而在此过程中,致病病原体的类型以及患者年龄、性别、遗传多态性和免疫状态等,均为患者预后的重要因素<sup>[2]</sup>。

自 2003 年欧洲重症学会、美国重症学会和国际脓毒症论坛发起“拯救脓毒症战役”以来,脓毒症早期筛查和集束化治疗得到广泛推广,使得重症监护病房(ICU)内死于脓毒症早期多器官功能衰竭的患者数量大幅下降<sup>[15-16]</sup>,一些治疗较为成功的存活患者可快速返回到稳定状态,经几天快速恢复后即可撤出 ICU<sup>[2, 16-17]</sup>。然而,多数临床预后不良的患者在随后的数周内出现天然免疫和获得性免疫持续紊乱,并发展为一种慢性危重病症状,即慢性功能失调性炎症、获得性免疫抑制和持续蛋白分解代谢,最终导致微生物学反弹或继发感染引起的死亡<sup>[2, 17-22]</sup>。

由于脓毒症致病原因复杂、感染部位和致病菌种多样以及患者病情危重,导致临床治疗费用高,医疗资源消耗大,严重影响了人类的生活质量,已经对人类健康造成了巨大威胁<sup>[2-5]</sup>。现阶段,《SSC 国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南 2012》<sup>[15]</sup>推荐的脓毒症治疗相关药物可分为抗生素、抗病毒药物等抗感染药物和血管活性药、正性肌力药等辅助治疗药物两大类,但尚未有足够的针对脓毒症发病机制的特异性药物投入临床治疗。

因此,如何及时纠正脓毒症发生发展过程中的全身性炎症反应、凝血功能障碍和免疫功能紊乱,尽早恢复机体促炎-抗炎动态平衡,有效改善患者预后,也成为了脓毒症治疗药物研究首先要考虑的问题,目前国内外研究人员已进行了多种特异性治疗药物的研究开发和临床实践。而根据针对脓毒症发病阶段和治疗目的的不同,脓毒症特异性治疗药物主要分为针对失控炎症反应的药物、针对凝血功能障碍的药物、针对免疫功能抑制的药物和整体调节的现代中药 4 大类。本文将对上述 4 大类特异性治疗药物的研究进展进行综述。

## 1 针对失控炎症反应的药物

近年来,通过病症发病机制的不断研究,人们逐渐认识到脓毒症是由感染引起的机体病理生理异

常和自身组织损伤,并非细菌或毒素直接作用的结果<sup>[1-2]</sup>,而脓毒症早期的失控性过度炎症反应和相伴产生的细胞因子风暴是推动病情发展、导致患者出现多器官功能障碍和死亡的最主要因素<sup>[2, 17-18]</sup>。因此,适时适当拮抗炎性介质的过度释放成为了治疗脓毒症药物开发的主流思路之一。

### 1.1 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂

TNF- $\alpha$  是具有炎症介导作用的活性细胞因子,参与脓毒症病理生理过程,是启动炎症级联反应的关键细胞因子。脓毒症时,TNF- $\alpha$  的过度释放不仅对患者内皮系统和凝血系统造成损害,而且可以导致心、肺、肾上腺等器官的功能障碍<sup>[2, 6, 23]</sup>。因此,TNF- $\alpha$  是最早被发现的脓毒症潜在治疗靶点之一。

2010 年,阿斯利康制药在日本开展了一项 AZD9773 (抗 TNF- $\alpha$  多克隆抗体) 双盲、安慰剂对照、剂量递增 II 期临床试验,旨在评估该药治疗严重脓毒症/脓毒性休克患者的安全性与耐受性以及药动学特性 (NCT01144624)。结果显示<sup>[24]</sup>,AZD9773 在严重脓毒症/脓毒性休克患者中耐受性良好,且具有剂量相关性药动学特征。然而,随后的全球范围内大样本量的 AZD9773 IIb 临床研究 (NCT01145560) 并未取得理想的研究结果,试验组相对于安慰剂组未能显著提升患者的生存能力,故阿斯利康决定不再进行 AZD9773 用于严重脓毒症/脓毒性休克患者治疗的后续研究。

### 1.2 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 抑制剂

HMGB1 作为重要的晚期炎症因子参与脓毒症发病过程。与早期炎症因子相比,HMGB1 出现较晚且持续时间更长,其功能不仅局限于单纯的促炎反应,而且与机体细胞免疫功能障碍密切相关,因而提示针对 HMGB1 的干预可能有助于脓毒症及 MODS 的预防与治疗<sup>[25-26]</sup>。

Yang 等<sup>[27]</sup>和 Chavan 等<sup>[28]</sup>借助临床前动物实验对 HMGB1 抗体的脓毒症治疗作用进行了评价,结果证实,注射抗 HMGB1 抗体可有效改善内毒素诱导或盲肠结扎穿孔术 (CLP) 介导的脓毒症小鼠的休克状态,克服认知障碍,提高动物生存率。另有研究显示,磷酸葡聚糖可通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性,降低 TLR4 表达,阻断 TLR4 信号通路,抑制 HMGB1 核转录过程,改善 CLP 介导的脓毒症小鼠心脏功能,并提高其生存率<sup>[29]</sup>。

### 1.3 其他

白细胞介素-3 (IL-3) 是由天然免疫 B 细胞产

生的细胞因子之一,介导单核细胞、嗜中性粒细胞等的生成与增殖。脓毒症时,IL-3 促进 IL-1b、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的过度释放,引起炎症级联反应,最终形成炎症因子风暴。研究发现,敲除 IL-3 基因的小鼠罹患脓毒症机率降低,而拮抗 IL-3 受体可显著提高 CLP 小鼠的生存率;临床上血浆中 IL-3 表达水平高的脓毒症患者存在较高的死亡风险<sup>[30]</sup>。上述结果提示,针对 IL-3 信号通路的干预有望为脓毒症临床治疗提供一个新的选择。

Zhao 等<sup>[31]</sup>的 CLP 脓毒症啮齿动物模型研究表明,脓毒症的致死率与体内瓜氨酸化组蛋白 H3 (Cit H3) 具有正相关性,使用组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂后可明显提高模型动物的生存率。而 HDAC 和肽基精氨酸脱亚胺基酶 (PAD) 的抑制剂可明显降低 Cit H3 水平,提高模型动物生存率<sup>[32]</sup>。该发现首次证实了 Cit H3 不仅是脓毒症的潜在生物标记物,还是一个新的治疗靶点。

此外,迷走神经可借助巨噬细胞上的  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体调节的胆碱能抗炎通路,控制机体的炎症反应。Sun 等<sup>[33]</sup>实验发现,胆碱能激动剂能够上调脂多糖刺激的细胞和小鼠 CLP 模型中 miR-124 水平。利用 miR-124 模拟物和敲除,证实 miR-124 是胆碱能抗炎通路的关键调节物,并且其可分别通过影响信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 和 TNF- $\alpha$  转换酶 (TACE),降低脂多糖诱导的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的表达。因而,miR-124 也成为未来脓毒症的 Micro RNA 治疗的备选靶点。

## 2 针对凝血功能障碍的药物

脓毒症发病过程中,凝血系统与炎症反应相互协同、彼此促进,致使促凝-抗凝失去平衡,最终演变为凝血级联反应失控;凝血功能障碍是脓毒症向严重脓毒症、多器官功能障碍综合征 (MODS) 恶化进程中的关键环节<sup>[2, 11]</sup>。因此,抑制异常凝血反应可以影响炎症和脓毒症的病理进程,具有一定的治疗效果。

血栓调节蛋白/活化蛋白 C (TM/APC) 系统在维持体内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<sup>[11-12]</sup>。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,通过与凝血酶相结合,发挥抗凝血作用<sup>[11-13]</sup>。而蛋白 C 是一种在肝脏中合成的一种维生素 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,形

成活化蛋白 C (APC),在蛋白 S 存在的条件下,APC 可分别灭活凝血因子 FVIIIa 和 FVa,抑制进一步的凝血酶形成<sup>[11-13]</sup>。值得注意的是,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,最终导致弥散性血管内凝血 (DIC) 的产生<sup>[11-14]</sup>。因而,通过重组蛋白重建 TM/APC 系统将有助于减轻脓毒症和 DIC,而 APC 和 TM 则是最为主要的两个切入点。

### 2.1 重组人活化蛋白 C (rhAPC)

2002 年,礼来制药的 rhAPC 获得 FDA 批准,用于严重脓毒症的临床治疗。作为支持该药上市的核心临床研究,PROWESS III 期临床试验采取随机、双盲、安慰剂对照的研究设计,在 11 个国家的 164 个 ICU 内同时开展,1 690 例严重脓毒症患者被随机分配到 rhAPC 治疗组 (850 例) 和安慰剂对照组 (840 例),治疗组在接受传统治疗的基础上,静脉给予 rhAPC 24  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续滴注 72 h。研究结果显示<sup>[22, 34]</sup>,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%,但严重出血的发生率有所升高 (3.5% vs 2.0%,  $P > 0.05$ )。大部分学者认为,不应单纯从抗凝血的角度去认识 APC 的临床治疗价值,正是蛋白 C 系统在脓毒症时所具有的抗凝、抗炎、血管内皮保护等多重药理作用,才使得机体循环微环境平衡得以维持,从而避免 MODS 的产生<sup>[11-13, 22, 34-35]</sup>。然而,随后的一系列上市后临床研究未能显示出 rhAPC 治疗严重脓毒症和脓毒性休克的临床受益,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<sup>[36-37]</sup>,最终导致该药物主动退出市场<sup>[38]</sup>。

### 2.2 重组人可溶性血栓调节蛋白 (rTM)

2008 年,旭化成制药的 rTM 在日本获准用于弥散性血管内凝血 (DIC) 的治疗<sup>[39]</sup>。上市后监测和临床研究<sup>[40-41]</sup>证实,该药是一种安全有效的 DIC 新型治疗手段,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。最新报道显示<sup>[12]</sup>,一项旨在考察 rTM 对严重脓毒症凝血病患者治疗效果的 III 期研究正在美国、南美、亚洲、澳洲和欧盟等国家中进行,将有望为 rTM 用于严重脓毒症治疗提供更为有力的临床证据。

## 3 针对免疫功能抑制的药物

随着人们对脓毒症的重视程度和治疗水平的提

高, ICU 内多器官功能衰竭死亡的患者数量大幅下降<sup>[15-16]</sup>, 而持续免疫功能紊乱成为脓毒症中晚期患者死亡的首要原因, 主要表现为不能清除病原体、微生物学反弹、易感医院获得性感染等<sup>[2, 17-18]</sup>。为此, 克服免疫细胞凋亡、扭转免疫抑制状态成为了脓毒症特异性药物治疗研究领域的新热点。

### 3.1 白细胞介素-7 (IL-7)

IL-7 是一种多功能细胞因子, 主要由基质细胞产生, 是 T 淋巴细胞发生发展和维持体内平衡的必要条件。IL-7 不仅能够在淋巴细胞减少时诱导 T 细胞的稳态增殖, 而且也具有抗凋亡的属性<sup>[42]</sup>。IL-7 可通过调节 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 家族中促凋亡和抗凋亡成员的表达, 降低脓毒症诱导的 CD<sup>4+</sup> 和 CD<sup>8+</sup> T 细胞的凋亡消耗<sup>[43-44]</sup>。在脓毒症小鼠模型中, IL-7 疗法能够下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 上调和 p53 上调凋亡调控因子 (Puma) 等抗凋亡蛋白的表达, 防止模型小鼠 T 细胞凋亡<sup>[45-46]</sup>。IL-7 还能够纠正脓毒症诱导的 IFN- $\gamma$  等细胞因子的表达抑制, 增加 LFA-1 和 VLA-4 等细胞黏附因子的表达水平, 从而促进淋巴细胞趋化至感染部位<sup>[45]</sup>。Venet 等<sup>[47]</sup>的一组临床前实验发现, IL-7 具有用于脓毒症免疫调节治疗的潜力, 体外 IL-7 治疗可显著提高脓症患者淋巴细胞的增殖、IFN- $\gamma$  产生和 Bcl-2 诱导等功能。鉴于 IL-7 对免疫系统具有广泛刺激作用, 许多学者正在 HIV 和肿瘤等领域开展该因子治疗性多中心临床研究<sup>[48]</sup>, 而 IL-7 在重症患者中临床研究同样非常值得预期。

### 3.2 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)

中性粒细胞是人体抵御病原体入侵的第一道防线的组成部分, 脓毒症时中性粒细胞出现细菌清除能力降低、趋化能力减弱等多重功能缺陷, 增加了患者院内感染几率<sup>[49]</sup>。GM-CSF 是一种造血生长激素, 主要促进单核细胞和粒细胞成熟, 并可与红细胞生成因子 (EPO)、M-CSF、G-CSF 等相互作用, 促进巨核细胞生长<sup>[19-21, 49]</sup>。因而, 该因子既可促进巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子抵御细菌侵袭, 又可改变人白细胞抗原-DR (HLA-DR) 的低表达以修复受损的抗原呈递, 具有增强脓症患者免疫功能的潜力<sup>[19-21]</sup>。一项德国的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验表明, 生物标志物指导下的 GM-CSF 治疗可促进脓症患者单核细胞免疫功能的恢复, 增强血液单核细胞 HLA-DR 的表达, 改善促炎性细胞因子的释放, 缩短机械通气时间和住院/

住 ICU 时间<sup>[50]</sup>, 但仍需大样本量循证医学研究对上述结论进行进一步证实。

### 3.3 共抑制分子抑制剂

共抑制分子, 被认为是一类获得性免疫反应中 T 细胞受体 (TCR) 介导的 T 细胞激活和细胞因子释放过程的负调控物<sup>[51]</sup>。其中, 程序性死亡受体 1 (PD-1) /PD-1 配体 (PD-L1) 信号通路是目前研究最为深入的。生理状态下, PD-1 表达于 T/B-淋巴细胞、髓系细胞和树突细胞, 而 PD-L1 则表达于上皮细胞、内皮细胞以及抗原呈递细胞 (APC)<sup>[51-52]</sup>。PD-1/PD-L1 的结合作为 T 细胞抑制信号, 负向调节 T 细胞的激活。既往研究证实, PD-1 和 PD-L1 广泛表达于多种肿瘤细胞, 当受体与配体结合可抑制下游 NF- $\kappa$ B 的转录, 促使 IL- $\delta$  分泌的下调, 最终抑制 T 细胞免疫, 导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使肿瘤细胞逃避机体的免疫监控和杀伤<sup>[51-53]</sup>。阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可以逆转肿瘤免疫微环境, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 增强内源性抗肿瘤免疫效应。在抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体在肿瘤治疗领域获得巨大成功的同时, 许多学者<sup>[52-53]</sup>认为脓症患者同样存在 T 淋巴细胞 PD-1 和单核细胞 PD-L1 的表达上调, 其所表现出的免疫功能抑制与肿瘤患者具有相似机制, 故而将 PD-1/PD-L1 信号通路作为脓毒症免疫治疗的备选靶点之一。

Brahmamham 等<sup>[54]</sup>的一项脓毒症模型小鼠的干预研究表明, 抗 PD-1 抗体可减少脓毒症模型小鼠淋巴细胞和树突细胞的消耗, 增加 Bcl-xL 表达, 抑制凋亡, 提高动物生存率。另有学者<sup>[55]</sup>发现, 抗 PD-L1 抗体给药亦可降低淋巴细胞消耗, 上调 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平, 降低 IL-10 表达, 增强细菌清除。同时, Shindo 等<sup>[56]</sup>报道显示, 抗 PD-1 抗体和 IL-7 具有不同的免疫调节机制, 二者联用在脓毒症小鼠模型中取得了更为理想的治疗效果。2015 年 10 月, 百时美施贵宝公司正式注册了 nivolumab (抗 PD-1 抗体) 治疗严重脓毒症免疫抑制期患者的药理学和药效学研究 (NCT02576457), 从而迈出了共抑制分子抑制剂尝试脓毒症治疗的第一步。此外, 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 是一种 T 细胞上的跨膜受体, 也是共抑制分子家族的成员之一, 与 CD28 共同享有 B7 分子配体, 而 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性; CTLA-4 作为 T 细胞的活化和增殖早期阶段的重要抑制调节因子之一, 参与免疫反应的负调节<sup>[51-52]</sup>。临床上,

抗 CTLA-4 抗体治疗能够有效提高转移性恶性黑色素瘤患者的免疫力, 延长生存时间<sup>[52]</sup>。小鼠盲肠结扎穿孔模型研究显示, 抗 CTLA-4 抗体可降低脓毒症诱导的免疫细胞凋亡, 增加动物生存率, 且该效应存在时间和剂量相关性<sup>[57]</sup>。

#### 4 整体调节的现代中药

中医药是中国的特色资源, 历史悠久, 具有多环节、多渠道、多靶点等特点, 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的治疗开拓了新思路<sup>[58-59]</sup>。血必净注射液属于化瘀解毒类中药<sup>[60]</sup>, 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”<sup>[61]</sup>的理论指导下, 根据“三证三法”<sup>[62]</sup>辨证原则研制而成的一种静脉注射液, 临床广泛用于脓毒症/因感染诱发的全身炎症反应综合征 (SIRS) 的治疗<sup>[60-61, 63-65]</sup>。该药由红花、丹参、赤芍、川芎、当归 5 味中药组成, 具有拮抗细菌内毒素<sup>[61]</sup>、抑制炎症因子的过度释放<sup>[61, 66-68]</sup>、克服凝血功能障碍<sup>[69-70]</sup>、保护血管内皮细胞<sup>[70]</sup>、改善组织微循环<sup>[71]</sup>、改善免疫功能紊乱<sup>[72-73]</sup>等药理作用。大样本量多中心临床研究和 Meta 分析结果表明, 血必净注射液能够降低脓毒症患者 28 d 病死率, 有效改善患者全身炎症反应、凝血功能以及 APACHE II 评分等临床指标, 保护器官功能, 显著提高临床治疗有效率<sup>[74-76]</sup>, 故而被纳入到《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)》中的推荐药物<sup>[64]</sup>, 成为祖国传统医学对西医脓毒症治疗手段的有益补充。

#### 5 展望

未来随着大数据回顾、白细胞基因表达微阵列、基因敲除等新技术的不断应用, 大量功能明确的生物标志物将进入临床应用, 这将有助于脓毒症患者的临床精准分型和疾病进程的判断<sup>[77-78]</sup>, 为 TNF- $\alpha$  抑制剂等炎症因子拮抗药物提供更为准确的目标人群和更为合适的用药时机, 以利于其临床疗效的证实。鉴于抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体等共抑制分子抑制剂在肿瘤治疗领域所获得的巨大成功, 其在脓毒症免疫抑制期患者的应用同样非常值得期待, 如若疗效得以证实, 将为中晚期脓毒症患者免疫治疗提供新的有效手段, 进而促进脓毒症患者病死率的进一步降低。此外, 注重患者整体调节的现代中药也将为未来脓毒症治疗药物的选择提供中医药的解决思路, 如何将中医药治疗与西医脓毒症集束化治疗有效结合, 更好地发挥中西医结合的疗法优势,

将是日后临床实践中亟待探索的问题之一。总之, 随着脓毒症发病机制的进一步阐明, 未来新的治疗靶点将不断涌现, 并促成更多脓毒症特异性治疗药物的产生, 这也将为降低脓毒症患者病死率、缩短 ICU 住院时间等提供更为有力的手段。

#### 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] Gotts J E, Matthay M A. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.
- [3] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [4] Martin G S, Mannino D M, Eaton S, *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [5] Gaieski D F, Edwards J M, Kallan M J, *et al.* Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(5): 1167-1174.
- [6] Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling [J]. *Nature*, 2004, 430(6996): 257-263.
- [7] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, *et al.* Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 104-107.
- [8] Pugin J. Dear SIRS, the concept of “alarmins” makes a lot of sense [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(2): 218-221.
- [9] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-84.
- [10] Kawai T, Akira S. Signaling to NF- $\kappa$ B by Toll-like receptors [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(11): 460-469.
- [11] Knoebl P. Blood coagulation disorders in septic patients [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160(5/6): 129-138.
- [12] Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation [J]. *J Intensive Care*, 2015, 3(1): 1.
- [13] O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation [J]. *Top Companion Anim Med*, 2012, 27(2): 46-52.
- [14] Pigozzi L, Aron J P, Ball J, *et al.* Understanding platelet dysfunction in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(4): 583-586.

- [15] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [16] Kaukonen K M, Bailey M, Suzuki S, *et al.* Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 [J]. *JAMA*, 2014, 311(13): 1308-1316.
- [17] Shankar-Hari M, Deutschman C S, Singer M. Do we need a new definition of sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(5): 909-911.
- [18] Gentile L F, Cuenca A G, Efron P A, *et al.* Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1491-1501.
- [19] Mathias B, Szpila B E, Moore F A, *et al.* A review of GM-CSF therapy in sepsis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50): e2044.
- [20] Hotchkiss R S, Coopersmith C M, McDunn J E, *et al.* The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression [J]. *Nat Med*, 2009, 15(5): 496-497.
- [21] Hotchkiss R S, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
- [22] 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.
- [23] Qiu P, Cui X, Barochia A, *et al.* The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(11): 1555-1564.
- [24] Aikawa N, Takahashi T, Fujimi S, *et al.* A Phase II study of polyclonal anti-TNF- $\alpha$  (AZD9773) in Japanese patients with severe sepsis and/or septic shock [J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(5): 931-940.
- [25] Yao Y M, Luan Y Y, Zhang Q H, *et al.* Pathophysiological aspects of sepsis: an overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1237: 5-15.
- [26] Liu Q Y, Yao Y M. Inflammatory response and immune regulation of high mobility group box-1 protein in treatment of sepsis [J]. *World J Emerg Med*, 2010, 1(2): 93-98.
- [27] Yang H, Ochani M, Li J, *et al.* Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1 [J]. *Proc Natl AcadSci USA*, 2004, 101(1): 296-301.
- [28] Chavan S S, Huerta P T, Robbiati S, *et al.* HMGB1 mediates cognitive impairment in sepsis survivors [J]. *Mol Med*, 2012, 18: 930-937.
- [29] Ha T, Xia Y, Liu X, *et al.* Glucan phosphate attenuates myocardial HMGB1 translocation in severe sepsis through inhibiting NF- $\kappa$ B activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H848-H855.
- [30] Weber G F, Chousterman B G, He S, *et al.* Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis [J]. *Science*, 2015, 347(6227): 1260-1265.
- [31] Zhao T, Li Y, Liu B, *et al.* Histone deacetylase III as a potential therapeutic target for the treatment of lethal sepsis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77(6): 913-919.
- [32] Li Y, Liu Z, Liu B, *et al.* Citrullinated histone H3: a novel target for the treatment of sepsis [J]. *Surgery*, 2014, 156(2): 229-234.
- [33] Sun Y, Li Q, Gui H, *et al.* MicroRNA-124 mediates the cholinergic anti-inflammatory action through inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines [J]. *Cell Res*, 2013, 23(11): 1270-1283.
- [34] Dhainaut J F, Laterre P F, Janes J M, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(6): 894-903.
- [35] Ranieri V M, Thompson B T, Barie P S, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2055-2064.
- [36] Abraham E, Laterre P F, Garg R, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1332-1341.
- [37] Nadel S, Goldstein B, Williams M D, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 369(9564): 836-843.
- [38] 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.
- [39] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin [J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(1): 27-37.

- [40] Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, *et al.* Postmarketing surveillance of recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin  $\alpha$ ) in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(5): 465-472.
- [41] 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(4): 644-652.
- [42] Hennion-Tscheltzoff O, Leboeuf D, Gauthier S D, *et al.* TCR triggering modulates the responsiveness and homeostatic proliferation of CD<sup>4+</sup> thymic emigrants to IL-7 therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(23): 4684-4693.
- [43] Vassena L, Miao H, Cimbri R, *et al.* Treatment with IL-7 prevents the decline of circulating CD<sup>4+</sup> T cells during the acute phase of SIV infection in rhesus macaques [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(4): e1002636.
- [44] Chetoui N, Boisvert M, Gendron S, *et al.* Interleukin-7 promotes the survival of human CD<sup>4+</sup> effector/memory T cells by up-regulating Bcl-2 proteins and activating the JAK/STAT signalling pathway [J]. *Immunology*, 2010, 130(3): 418-426.
- [45] Unsinger J, McGlynn M, Kasten K R, *et al.* IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3768-3779.
- [46] Li W Q, Guszczynski T, Hixon J A, *et al.* Interleukin-7 regulates Bimproapoptotic activity in peripheral T-cell survival [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(3): 590-600.
- [47] Venet F, Foray A P, Villars-Méchin, *et al.* IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients [J]. *J Immunol*, 2012, 189(10): 5073-5081.
- [48] Mackall C L, Fry T J, Gress R E. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(5): 330-342.
- [49] Kovach M A, Standiford T J. The function of neutrophils in sepsis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(3): 321-327.
- [50] Meisel C, Schefold J C, Pschowski 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.
- [51] Chen L, Flies D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227-242.
- [52] Hutchins N A, Unsinger J, Hotchkiss R S, *et al.* The new normal: immuno-modulatory agents against sepsisimmune suppression [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 224-233.
- [53] Monneret G, Gossez M, Venet F. Sepsis in PD-1 light [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 186.
- [54] Brahmamdam P, Inoue S, Unsinger J, *et al.* Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88: 233-240.
- [55] Zhang Y, Zhou Y, Lou J, *et al.* PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R220.
- [56] Shindo Y, Unsinger J, Burnham C A, *et al.* Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. *Shock*, 2015, 43(4): 334-343.
- [57] Inoue S, Bo L, Bian J, *et al.* Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis [J]. *Shock*, 2011, 36: 38-44.
- [58] 李 杨, 周福军, 单 淇, 等. 中药有效成分治疗脓毒症的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 242-246.
- [59] 董天皞, 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.
- [60] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 194-197.
- [61] 王今达, 雪 琳. 细菌, 内毒素, 炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策 [J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10(6): 323-325.
- [62] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [63] 雪 琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察 [J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(12): 720-722.
- [64] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- [65] 焦 阳, 高万朋, 赵 寻, 等. 丹红注射液联合血必净注射液治疗严重脓毒症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 371-374.
- [66] Wang Q, Wu X, Tong X, *et al.* Xuebijing ameliorates

- sepsis-induced lung injury by down regulating HMGB1 and RAGE expressions in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 860259.
- [67] Yao Y M, Sheng Z Y, Huang L F. The effect of a novel cytokine, high mobility group box 1 protein, on the development of traumatic sepsis [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(1): 13-15.
- [68] 吴江莹, 吴江雁, 刘晓新. 血必净注射液辅助治疗脑卒中相关性肺炎的临床疗效观察 [J]. *中草药*, 2013, 44(16): 2285-2287.
- [69] 归咏刚, 姚咏明, 柴艳芬. 血必净注射液对脓毒症大鼠单核细胞组织因子及凝血功能的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2010, 27(1): 32-34.
- [70] 李 鑫, 马晓春. 血必净注射液对脂多糖诱导大鼠肾脏微血管内皮细胞组织因子表达的影响及机制探讨 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(4): 218-222.
- [71] 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.
- [72] 艾宇航, 姚咏明, 戴新贵. 脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对效应 T 细胞增殖和分泌功能的影响及血必净注射液的干预作用 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(1): 58-61.
- [73] Liu Y C, Yao F H, Chai Y F, *et al*. Xuebijing injection promotes M2 polarization of macrophages and improves survival rate in septic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 352642.
- [74] 高 洁, 孔令博, 刘 斯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 465-476.
- [75] 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(2): 130-135.
- [76] 胡 晶, 商洪才, 李 晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价 [J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(1): 9-12.
- [77] Kojic D, Siegler B H, Uhle F, *et al*. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis [J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(2): 50-63.
- [78] Giza D E, Fuentes-Mattei E, Bullock M D, *et al*. Cellular and viral microRNAs in sepsis: mechanisms of action and clinical applications [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(12): 1906-1918.