

自体造血干细胞移植对急性髓系白血病的 治疗进展

陈永升, 黄 琴(综述), 尹晓林(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2014357)

作者单位: 530021 南宁, 中国人民解放军第 303 医院血液科

作者简介: 陈永升(1978-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 血液科疾病的诊治。E-mail: nunu305@163.com

通讯作者: 尹晓林(1972-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 造血干细胞移植治疗恶性血液病。E-mail: nunu305@163.com

[摘要] 自 20 世纪 80 年代至今, 自体造血干细胞移植已成为一种治疗急性髓系白血病(AML)的主要疗法。目前自体造血干细胞移植成为因难以找到人类白细胞抗原(HLA)配型相合者而不能行异基因造血干细胞移植的主要治疗手段。该文综述了自体造血干细胞移植在低危、中高危 AML 及难治性或复发性 AML 患者中的治疗进展, 追踪了降低自体造血干细胞移植治疗 AML 复发率的策略。

[关键词] 自体造血干细胞; 移植; 急性髓系白血病; 人类白细胞抗原

[中图分类号] R 733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)07-0716-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.07.28

Therapy progress of autologous hematopoietic stem cells transplantation on acute myeloid leukemia CHEN Yong-sheng, HUANG Qin, YIN Xiao-lin. Department of Hematology, the 303th Hospital of the People's Liberation Army, Nanning 530021, China

[Abstract] Since 1980s, autologous hematopoietic stem cells transplantation(auto-HSCT) has developed as one of the main therapies for hundreds of thousands of patients with acute myeloid leukemia(AML), for whom HLA-matched related donor can not be found and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was not done. This article aims at reviewing the progress of auto-HSCT in treating the AML patients with low, intermediate and high risk factors, and the refractory or recurrent AML, and reviewing the strategy about decreasing the relapse of auto-HSCT therapy.

[Key words] Autologous hematopoietic stem cell; Transplantation; Acute myeloid leukemia; Human leucocyte antigen

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)为成人最常见恶性血液系统肿瘤,源于异常造血祖细胞的克隆、分化凋亡受阻而影响正常造血,据报道 AML 约占所有白血病的 60%。随着化疗方案/支持治疗发展,AML 的临床疗效、预后获得了较大提高,然而长期或单纯化疗患者常产生耐药、复发,其长期疗效得不得保证,且放化疗剂量的增加会加重引起造血系统的不可逆性损伤。因大剂量放化疗对患者的造血系统造成完全摧毁,因此提供有效造血系统备份对 AML 患者显得很重要。自体造血干细胞移植(auto-HSCT)源于 1981 年马思普首例白血病患者的 auto-HSCT 治疗,之后 auto-HSCT 在国内外的病例数量明显增长,据统计,19 世纪 90 年代以来随着干细

胞采集和冻存技术的发展,auto-HSCT 治疗 AML 患者的病例数已超过异基因造血干细胞移植^[1]。auto-HSCT 具有无移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和无人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型限制等优点,目前其在 AML 的临床治疗中已得到广泛应用。本文综述了 auto-HSCT 对 AM 患者的治疗现状,并探讨其治疗后 AML 复发的相关策略。

1 auto-HSCT 治疗 AML 的概述

Jiang 等^[2]报道,自 2005 年以来全球每年约新增 30 万白血病患者,我国 AML 的年发病率约 1.62/10 万,且还处于不断上升的趋势。按照遗传学的标记及分子异构,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)(2011)将 AML

可分为低危 (low risk)、中危 (intermedia risk) 和高危 (high risk)。大样本数据表明,AML 采用诱导缓解后单纯大剂量阿糖胞苷巩固化疗,低危患者 5 年无复发生存率可达 50%,但对中高危患者这一比率仅为 32% 和 15%^[3]。auto-HSCT 是指在患者放化疗前的特定时期采集自身造血干细胞,将上述细胞在体外保存,在患者放化疗后细胞经特殊处理后回输,以重建和恢复患者的造血系统功能,具有造血重建速度快、患者的耐受性良好以及适用范围广等优点^[4]。随着造血干细胞移植技术的发展,auto-HSCT 获得广泛认可,已成为 HLA 配型不合、中高危 AML 及多发性骨髓瘤等患者的主要疗法。研究^[5]表明,异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是有望根治 AML 的重要有效方法,但引起较多的并发症,且可找到的 HLA 相合同胞供者的概率较低。近年随着移植技术的改进,如优化预处理方案、预防移植相关不良反应以及细胞因子治疗等,越来越多的自体及单倍体移植在 AML 中获得成功运用,提高 AML 患者的生存率。由于 AML 具有高度分子水平异质性的特点,随着分子生物学、蛋白质组学以及基因组学的不断发展,参照 AML 患者的临床及分子生物学特征不同,选择相应自体移植或异基因移植等治疗已成为当前的主要治疗趋势,auto-HSCT 是 AML 治愈的有效手段。

2 auto-HSCT 在低危 AML 患者中的治疗作用

根据 NCCN 标准,低危 AML 患者有 inv(16)、t(8;21) 和 t(15;17),染色体核型正常但 NPM1 基因突变及单独 CEBPA 突变,低危 AML 患者维持治疗可选择大剂量化疗 (化疗 10 年的总生存率为 69%)^[6]、造血干细胞移植 (主要 auto-HSCT 和 allo-HSCT),对于 AML 低危患者,auto-HSCT 具有与 allo-HSCT 相似的疗效,甚至疗效优于 allo-HSCT^[7-9]。申昱妍等^[10]对 AML 患者在疾病完全缓解后予 auto-HSCT 或 allo-HSCT 治疗,根据 NCCN 细胞遗传学危险分层标准分析发现,auto-HSCT 和 allo-HSCT 治疗对低危受者的累积复发率、无白血病生存 (LFS) 及总体存活率的差异均无统计学意义,且上述研究中两组受者的年龄差异存在统计学意义,提示对于年轻低危疾病缓解期 AML 患者,auto-HSCT 可作为 allo-HSCT 的有效替代治疗方式。

3 auto-HSCT 在中、高危 AML 患者中的治疗作用

参照 NCCN 标准,AML 中危患者有正常染色体核型: +8,t(9;11),伴 c-kit 突变的 inv(16),t(8;21) 染色体异常。高危 AML 患者为染色体复杂核型:

-5,5q-, -7,7q-, 11q23-, inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22), 以及正常核型但 FLT3-ITD 突变。NCCN 指南及国内 AML 治疗共识均推荐对于中高危组 AML 患者在疾病缓解后首选 allo-HSCT^[11]。然而,由于受到患者的年龄、移植并发症、药物的不良作用、HLA 匹配来源缺乏以及费用高昂等影响,allo-HSCT 的临床应用受到一定限制。文献^[11]报道仅约 25% 的 AML 患者可找到 HLA 匹配供者,而临床实践中极少数 AML 患者可行 HLA 匹配的 allo-HSCT。目前 auto-HSCT 作为 allo-HSCT 的一种有效替代手段,在 AML 临床治疗中取得较为肯定治疗效果,得到广泛应用。一项 Meta 研究^[12]分析显示,auto-HSCT 可显著延长第 1 次完全缓解 (CR1) 中等预后 AML 患者的总体生存率 (overall survival, OS) 及无病生存率 (disease free survival, DFS)。国际血液及骨髓移植研究^[11]报道, auto-HSCT 和 allo-HSCT 的 AML 患者 (90% 以上为低中危) 5 年生存率基本一致,但 allo-HSCT 患者的病死率显著增加。涂三芳等^[13]报告了 2 例高危 AML 患者采取 auto-HSCT 联合异体细胞因子诱导的杀伤细胞及白细胞介素 2 (IL-2) 治疗,均成功延长其无病生存期,持续缓解时间分别为 20 月、2 年,应用反复多次输注异体细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK 细胞) 联合长期皮下注射低剂量 IL-2,用于预防 auto-HSCT 后的高危 AML 患者,取得较好疗效,为无合适供者的高危 AML 患者提供了新的治疗方案。与 auto-HSCT 相比,尽管 allo-HSCT 降低了 AML 患者的复发率,但移植后较高并发症可能引起更高的病死率并产生昂贵费用,auto-HSCT 已成为因无适宜供者而不能做 allo-HSCT 的重要治疗手段。因此, NCCN 指南及中国成人 AML 诊疗指南^[14]规定,中高危 AML 患者在无合适条件行 allo-HSCT 时可选择 auto-HSCT。

4 auto-HSCT 在难治及复发性 AML 患者中的治疗作用

难治及复发性 AML 对常规干预的缓解率较低,且疾病缓解后的复发率较高,目前治疗方法主要有: 化疗、靶向治疗以及造血干细胞移植等。这些方法使一部分难治及复发性 AML 患者获得较好疗效^[15]。因此,目前 auto-HSCT 仍是难治及复发性 AML 患者的首选手段,与其它巩固化疗相比较 auto-HSCT 有较好疗效,auto-HSCT 在难治及复发性 AML 中起着重要作用。王茂生等^[16]采用中医药辅助 auto-HSCT 治疗难治性 AML 患者 11 例,随访 10 ~ 55 月后发现,11 例难治性 AML 患者 1 例复发,无病存活 9 例

(81.8%),取得理想效果。然而,在 auto-HSCT 治疗难治及复发性 AML 患者过程中,仍需探索解决较多问题,如减少并发症、不良反应及提高远期预后等。而 auto-HSCT 联合中药干预难治性白血病患者,可促进造血系统重建、减低移植后并发症的发生率以及降低移植后疾病复发等,为该病的临床治疗带来曙光。

5 auto-HSCT 治疗 AML 的缺陷和降低复发的策略

5.1 auto-HSCT 治疗 AML 的缺陷 尽管 auto-HSCT 治疗 AML 患者的病死率较 allo-HSCT 显著降低,但有临床资料^[17]统计,auto-HSCT 治疗 AML 患者的 1 年复发率高达 50%~70%,分析原因可能与移植物中有残留白血病细胞且缺乏移植物抗白血病效应有关。如何降低 auto-HSCT 后 AML 患者的易复发缺陷,是该疗法遇到的一个最大问题^[18]。然而,对于复发的预测最重要是 CRI 持续时间长短,缓解期长的患者,3 年生存率为 20%~25%,缓解期较短者则为 0。

5.2 降低 auto-HSCT 治疗 AML 复发率的主要策略 auto-HSCT 后复发是 AML 治疗失败的主因,减少移植后复发是治疗的关键环节。有研究^[19]表明,诱导至完全缓解的疗程、移植前骨髓中白血病细胞比例及预处理方案是导致 AML 患者 auto-HSCT 死亡的独立危险因素;移植时患者的年龄、移植前巩固化疗的疗程数目以及预处理方案是导致 AML 患者 auto-HSCT 复发的独立危险因素。因此推测移植后复发源于移植物中残留的白血病细胞,或预处理后患者体内残留白血病细胞。另一项研究^[19]证实,减少 AML 患者 auto-HSCT 后移植物中残留白血病细胞的方法有移植前足够疗程的巩固化疗和对体外净化处理移植物等。降低 auto-HSCT 治疗 AML 复发率的策略目前主要有:(1)合理的移植时间。不论自体或异体移植,患者移植前处于疾病缓解期,其移植后的预后较好。AML 患者的骨髓中仍保留有良性造血前体细胞,可在 auto-HSCT 后发挥重建造血功能,以助于疾病治愈。孙占超^[20]将 auto-HSCT 用于 AML 缓解期患者,结果显示 18 例患者 3 年 LFS 存活率高达 65%,提示了 auto-HSCT 治疗 AML 缓解期患者具有明显治疗效果,可能是该病患者的优选治疗方案。(2)免疫细胞的选择。缺乏移植物抗白血病(GVL)效应是 auto-HSCT 的缺陷之一,故在 auto-HSCT 后输注免疫细胞,发挥其移植物 GVL 效应,以减少疾病复发和提高疗效。Ballen 等^[21]对 4 例血液系统恶性肿瘤患者在 auto-HSCT 后输注未经激活

的 HLA 全相合同胞供者外周血白细胞,输注前接受小剂量化疗,取得一定疗效,但患者均出现 GVHD,其中 1 例因 GVHD 而死亡。因此,选择恰当的免疫细胞是 auto-HSCT 后重要考虑因素。(3)有效的巩固治疗。auto-HSCT 治疗因其无 GVL 效应,疾病难免复发^[22]。Stein 等^[23]报道 AML 缓解期患者接受大剂量阿糖胞苷(Ara-C)±去甲氧柔红霉素(IDA)的巩固治疗后行 auto-HSCT,移植后 100 d 非复发死亡率 2%,多因素分析显示,诱导缓解疗程是 OS 的危险因素,在移植后使用 IL-2 对 OS、DFS 有利。与单独大剂量 Ara-C 巩固组比较,auto-HSCT 在不同危险组患者的治疗效果均优于后者。(4)预处理方案。有效预处理是降低 auto-HSCT 复发率的重要策略之一。尽管目前还未找到某种预处理方案有明显的体内净化优势,预处理方案和体内净化密切相关。Hallemeier 等^[24]对 32 例 AML 患者用低剂量全身照射(total body irradiation, TBI)/环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy)预处理,中位随访 22 个月时 16 例患者 50%存活且缓解,3 年期无病存活率高达(55±14)%。另一项研究^[25]显示,约一半的 AML 患者在 auto-HSCT 前接受 TBI 预处理,但 TBI 预处理的确切作用尚不十分清楚。Mamlouk 等^[26]对 56 例血液病患者(其中 AML 患者 22 例)给予 Cy/TBI、Cy/全淋巴结照射(total lymphoid irradiation, TLI)、白消安(busulfan, Bu)/Cy 为主的预处理发现,患者的耐受性较好,移植后定期血象和骨髓象复查,对骨髓功能未发现现在抑制效应,提示了 Cy/TBI 和 Bu/Cy 等预处理方案可减少患者体内白血病细胞,净化机体,改善患者的耐受能力,有效减少患者的死亡率、复发率。Hong 等^[27]在 auto-HSCT 以 IBu(大剂量 IDA + Bu)为预处理方案,中位随访 23 个月,显示 OS 和 DFS 分别为 73.4%、62.3%,与 allo-HSCT 治疗的中危患者比较,生存时间基本一致,因此,大剂量 IDA 联合 Bu 的预处理 AML,可提高 auto-HSCT 的治疗效果,且不良反应轻微。洪鸣等^[28]以 IBu 方案联合 auto-HSCT 或 Bu 及环磷酰胺预处理方案(Bu-Cy 方案),联合全相合同胞供者 allo-HSCT 42 例中等预后患者的缓解后治疗(PRT),移植后所有患者均顺利重建造血系统,对患者随访 3~109 个月,OS 为 3~109 个月,DFS 为 1~108 个月,1 年的预期总生存率为 61.3%,无病生存率为 49.0%。因此,根据 AML 患者的具体情况,选择不同的预处理方案是提高临床疗效的重要环节。

6 结语

auto-HSCT 治疗 AML 具有死亡率低、并发症少、费用少以及患者生活质量高等优点,但移植中可能有残留的白血病细胞且缺乏 GVL 效应,导致 auto-HSCT 后复发率高。allo-HSCT 的疗效虽较好,但受到 HLA 全相合的供体资源获得限制。因 GVHD 等移植并发症的死亡率高,auto-HSCT 是目前 AML 临床治愈的疗法,AML 患者骨髓中尚留有良性造血前体细胞,后者在行 auto-HSCT 后仍发挥了重建造血的功能。随着 auto-HSCT 技术不断改进,auto-HSCT 已成为寻找 HLA 配型相合供者困难且不能做 allo-HSCT 的重要治疗手段。

参考文献

- 姚善谦,彭喬云,刘海川,等. 自体外周血造血干细胞移植 16 例报告[J]. 中华器官移植杂志,1992,13(3):112-114.
- Jiang He, Dongfeng Gu, Xigui Wu, et al. Major Causes of Death among Men and Women in China[J]. N Engl J Med, 2005, 353(11):1124-1134.
- Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype[J]. Cancer Res, 1998, 58(18):4173-4179.
- 郭毅刚,冯雪连,刘林. 自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的进展[J]. 中国组织工程研究,2012,16(23):4325-4326.
- Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36):4515-4523.
- 郑瑞玘,马旭东. 急性白血病血清蛋白质谱特征研究[J]. 中华血液学杂志,2013,34(5):426-429.
- Novitzky N, Thomas V, du Toit C, et al. Is there a role for autologous stem cell transplantation for patients with acute myelogenous leukemia? A retrospective analysis[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(6):875-884.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. Blood, 2000, 96(13):4075-4083.
- Gorin NC, Labopin M, Frassonni F, et al. Identical outcome after autologous or allogeneic genodentical hematopoietic stem-cell transplantation in first remission of acute myelocytic leukemia carrying inversion 16 or t(8;21): a retrospective study from the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(19):3183-3188.
- 申昱妍,杨栋林,何伟,等. 急性髓系白血病患者首次完全缓解期行自体或异基因 HSCT 的疗效对比分析[J]. 中华器官移植杂志,2014, 35(12):736-738.
- 冯四洲,魏嘉,邹德惠,等. 自体造血干细胞移植治疗急性白血

- 病患者 143 例疗效分析[J]. 内科急危重症杂志,2005, 11(3): 113-114.
- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials[J]. JAMA, 2009, 301(22):2349-2361.
- 涂三芳,宋朝阳,李玉华,等. 自体造血干细胞移植联合异体细胞因子诱导的杀伤细胞及白细胞介素 2 治疗高危急性髓系白血病 2 例[J]. 中国组织工程研究,2012,16(10):1897-1900.
- 中华医学会血液学分会. 成人急性髓性白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11):804-807.
- 张亚停,方建培. 难治及复发性急性髓细胞白血病的治疗进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志中国小儿血液与肿瘤杂志,2008, 13(1):44-45.
- 王茂生,杨淑莲,段连凤,等. 中药联合自体造血干细胞移植治疗难治性急性髓细胞白血病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6):847-850.
- Frassonni F, Labopin M, Gluckman E, et al. Are patients with acute leukemia alive well 2 years post bone marrow transplant cured? A European survey: Acute Leukemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation[J]. Leukemia, 1994, 8(6): 924-928.
- 杜欣. 难治/复发性急性髓性白血病化学治疗进展[J]. 实用医学杂志,2003, 19(12):1299-1300.
- NC Gorin. Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1998, 92:1073-1074.
- 孙占超. 造血干细胞移植治疗 51 例 CR1 期成人急性髓细胞白血病的疗效分析[D]. 广西医科大学,2009.
- Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, 等. 美国国家骨髓库无关供者造血干细胞移植 20 年回顾[J]. 国际输血及血液学杂志, 2009, 32(3):274-281.
- 靖彧,于力,刘海川,等. 自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病 77 例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(47):9297-9301.
- Stein AS, Donnell MO, Parker P, et al. Analysis of Long Term Outcome in Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) for Acute Myelogenous Leukemia (AML) in First Remission (CR1)-a 15 Year Experience[J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2004, 104: 1870.
- Hallemeier C, Girgis M, Blum W, et al. Outcomes of adults with acute myelogenous leukemia in remission given 550 cGy of single-exposure total body irradiation, cyclophosphamide, and unrelated donor bone marrow transplants[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 10(5):310-319.
- Heinzelmann F, Ottinger H, Muller CH, et al. Total-body irradiation—role and indications: results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST)[J]. Strahlenther Onkol, 2006, 182(4):222-230.
- Mamlouk K, Saracino G, Berryman RB, et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring[J].

- Bone Marrow Transplant, 2005, 35(8): 747 - 754.
- 27 Hong M, Si XQ, Liu P, et al. Continuous High-Dose Idarubicin and Busulfan As Conditioning Regimen for Chinese Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation [J]. Blood, 2012, 120: 45 - 49.
- 28 洪 鸣, 朱 雨, 缪扣荣, 等. 自体及异基因造血干细胞移植治疗急性髓细胞白血病的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(24): 2973 - 2974.
- [收稿日期 2017 - 10 - 25] [本文编辑 谭 毅 黄晓红]

新进展综述

脓毒症与高血糖及其治疗的研究进展

韦丽红(综述), 张 劼(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院内分泌科

作者简介: 韦丽红(1986 -), 女, 在读研究生, 住院医师, 研究方向: 糖尿病的诊治。E-mail: wlh20060703@163.com

通讯作者: 张 劼(1973 -), 女, 医学硕士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的基础研究与临床诊治。
E-mail: gbbjk88@163.com

[摘要] 脓毒症及脓毒性休克是急危重症医学面临的重大难题, 随着人口老龄化及医疗相关侵入性操作增加等, 脓毒症的发病率逐渐增高。目前脓毒症的定义不仅局限于感染与全身炎症反应, 更准确地强调机体对感染反应的失控及由此导致的器官功能障碍, 其涉及的病理过程还包括神经内分泌、代谢障碍、凝血异常等非免疫方面。脓毒症及脓毒性休克的高血糖状态常见, 高血糖得不到有效控制对患者预后不利。

[关键词] 脓毒症; 高血糖; 炎症

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2018)07 - 0720 - 05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.07.29

The research progress of sepsis and hyperglycemia and their treatment WEI Li-hong, ZHANG Jie. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Sepsis and septic shock are the major problems in acute and severe medical care. The incidence of sepsis is increasing as the population ages and the medical-related invasive procedures increase. At present, the definition of sepsis is not only confined to infections and systemic inflammatory response, but accurately stressed the body's response to infections resulting in loss of organ dysfunction, whose pathological process involves the aspects of neuroendocrine, metabolic disorders, coagulation abnormalities and nonimmunological diseases. Hyperglycemia is common in the patients with sepsis and septic shock, whose prognoses are usually bad if high blood sugar is not effectively controlled.

[Key words] Sepsis; Hyperglycaemia; Inflammation

脓毒症是指宿主对感染的反应失控导致危及生命的器官功能衰竭, 脓毒性休克是指经血管活性药物维持平均动脉压在 65 mmHg 及以上或血清乳酸水平 ≥ 2 mmol/L, 其为脓毒症亚型^[1]。脓毒症以及脓毒症休克是危重症领域的重大难题, 病情凶险。国内一项前瞻性观察性队列研究显示脓毒症院内病死率为 33.5%^[2], 另一项研究提示脓毒症院内病死率为 20.6%^[3], 国外学者的研究^[4~6]显示包括脓毒性休克在内的脓毒症的病死率为 12.8% ~ 33.2%。

目前脓毒症的发病机制尚未完全明确, 其病理改变除早期的促炎及抗炎反应外, 还包括凝血、神经内分泌、心血管、代谢等非免疫性机体改变^[1], 脓毒症可引起血脂异常、血糖代谢紊乱^[7~9], 脓毒症中血糖异常主要为高血糖、低血糖, 前者包括非糖尿病患者中的应激性高血糖和糖尿病患者的高血糖。有研究^[10]表明高血糖增加脓毒症炎症反应, 对预后不利。但 Tiruvoipati 等^[11]研究认为应激性高血糖可能不影响脓毒症患者的预后, 且其在重症监护室(ICU)的病死