

脓毒症相关贫血机制与输注红细胞策略选择

卢中秋 徐 畅

〔作者简介〕 卢中秋,急诊医学博士,二级教授,主任医师,博士生导师和博士后导师,目前担任温州医科大学急诊医学研究所所长、温州医科大学第一临床医学院(信息与工程学院)执行院长、温州医科大学附属第一医院副院长、急诊医学中心主任。享受国务院政府特殊津贴,国家卫生健康委员会有突出贡献中青年专家,全国五一劳动奖章获得者,浙江省劳动模范。获得第一届“生命卫士”中国急诊医师奖。浙江省高校中青年学科带头人,浙江省高校重点学科、浙江省医学创新学科、浙江省中医药重点学科、浙江省“十三五”中医药重点专科(急诊科)负责人。担任中国医师协会急诊医师分会副会长兼急诊中毒学主任委员、中国急诊专科医联体副主席、中华医学会急诊医学分会委员兼中毒学组副组长等学术职务。国家自然科学基金资助项目评审专家。先后主持国家自然科学基金资助项目(面上项目)3 项、国家科技部重大专项子项目 1 项、国家卫生健康委员会(原中华人民共和国卫生部)科研基金资助项目两项及浙江省科技计划项目、浙江省自然科学基金重点项目等 15 项。以第一作者或通讯作者身份发表学术论文 400 余篇,其中 SCI 收录 45 篇。参与编写《急诊与灾难医学》、《急诊医学》等规划教材及专著 20 余部。

摘 要 贫血是脓毒症最常见的并发症之一。脓毒症相关贫血发生具有多种机制,近年来研究发现主要与炎症相关。危重脓毒症患者常接受输注红细胞治疗。目前,《脓毒症及脓毒性休克管理指南》建议对大部分脓毒症患者采取限制性输注红细胞策略,基于先前的随机对照试验和回顾性研究,如何采用输注红细胞策略仍存在不确定性。由于基础疾病与疾病严重程度异质性范围大,脓毒症患者与脓毒性休克患者对于输注红细胞的需求及反应是可变的,输注红细胞决策需多角度、个体化考虑。

关键词 脓毒症 贫血 红细胞 决策

中图分类号 R556

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.002

脓毒症往往在机体对感染反应失衡下发生,引起组织器官功能障碍^[1]。在美国,每年每 10 万人中有 535 人患脓毒症,且此数量还在不断增加^[2]。一项 Meta 分析预测,在高收入国家中每年将发生 3000 万例脓毒症与 2000 万例严重脓毒症^[3]。全球重症监护数据显示,29.5% 的患者在重症监护病房(intensive care units, ICU)住院期间发生脓毒症,发生率约为 13.6%~39.3%^[4]。脓毒症常伴有诸多并发症,其中贫血是危重脓毒症患者最常见的并发症之一,其潜在的病理生理机制是多样的^[5]。贫血往往与患者不良结局相关。目前指南推荐采用限制性输注红细胞策略,但所基于的证据强度不足,输注红细胞在临床实际中的影响以及最适合的血红蛋白输注阈值尚不明确。

一、脓毒症患者贫血潜在病因与机制

脓毒症患者贫血发生潜在的病理生理机制是多

样的,包括炎性细胞因子的产生增加铁调素来减少铁の利用、液体负荷相关的血液稀释、医源性失血、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)及红细胞寿命减少^[5,6]。近年来研究表明,脓毒症相关的贫血被认为是与炎症相关的(如炎症性贫血)^[7-9]。炎症性贫血通常是轻中度的贫血(血红蛋白值<8.0g/dl)。炎症性贫血可发生在感染及炎症性疾病或肿瘤患者当中,尽管铁储备是充足的,其往往合并有低血清铁水平。这类患者的血清转铁蛋白水平会出现降低,红细胞大小及血红蛋白含量多为正常,如果炎症性疾病是长期的,红细胞的大小及血红蛋白含量也将轻度降低^[9,10]。在铁稳态受损和促炎性细胞因子对红细胞生成的抑制作用下,伴随着红细胞膜的改变,使红细胞生存率降低,最终导致炎症性贫血^[9,11]。

铁调素是炎症性贫血调节的关键因子^[12]。铁调素通过以下途径降低血浆铁水平:①直接抑制肠道铁吸收;②下调小肠黏膜和巨噬细胞中运铁素的表达,促进巨噬细胞中铁储存^[12,13]。脓毒症患者增加白细胞介素-6(IL-6)的水平能够诱导铁调素合成的增加,导致血浆铁水平降低^[14]。血浆铁可以在 24h 内被显著抑制(>50%)^[15]。此外,炎性反应、铁代谢

基金项目:浙江省重点研发计划项目(2021C03072);浙江省中医药管理局“十三五”重点专科建设项目

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院急诊医学科

通讯作者:卢中秋,电子信箱:lzq640815@163.com

和其他炎症性贫血相关参数之间可能存在交互作用,使得脓毒症患者铁代谢过程变得更加复杂^[8,9,13,16]。一般来说,缺铁性贫血时血浆铁蛋白(储存铁)会减少,在脓毒症急性期反而增加^[16]。贫血常在短时间(数分钟到数小时内)导致肾脏合成促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)增加,但是在脓毒症患者中这一类反应会减弱^[17,18]。严重的贫血与危重患者不良预后相关,降低的血浆铁水平是机体对病原体自然免疫的一部分^[16]。研究发现,EPO在脓毒症小鼠的肾脏和肺部具有保护作用,EPO缺乏会导致脓毒症患者贫血加重^[18,19]。因此,未来研究要更多地关注脓毒症患者在ICU住院早期阶段的炎症性贫血相关的指标。

二、脓毒症患者输注红细胞策略选择

在ICU住院期间,约有30%~50%的患者接受输注红细胞治疗,住院期间平均接受约5个单位的红细胞^[20-22]。研究表明,大多数输注红细胞原因是血红蛋白值低,仅有约1/5的患者为出血事件所致^[22]。脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,常伴有组织器官供氧减少和器官灌注不足^[1]。在《脓毒症及脓毒性休克管理指南》修订过程中,自由性输注红细胞组阈值(血细胞比容<30%)作为早期目标导向治疗方案被推荐纳入先前的《脓毒症及脓毒性休克管理指南》中^[23,24]。

Rosland等^[25]通过前瞻性队列研究发现,约有半数感染性休克患者接受输注红细胞治疗,这些患者入院时的危重评分往往较高,伴随一定的出血和器官衰竭风险。随着临床治疗实践更新,经系统审查后,《脓毒症及脓毒性休克管理指南》(2016年)建议临床医师采用限制性输注红细胞策略,即对血红蛋白值<7.0g/dl的成年脓毒症患者进行输注红细胞,且未存在心肌缺血、严重低氧血症及急性失血等情况^[26]。然而,这份指南基于临床证据(两个临床试验)有限,其中包括一个非直接关注于输注红细胞评估研究^[27,28]。目前已经有一些观察性研究及试验开展寻找有利于危重患者预后输注红细胞的最适阈值时机^[29]。

一项危重症患者输注红细胞相关的RCT研究(transfusion requirements in critical care, TRICC)中将研究人群随机分为自由性输注红细胞组(血红蛋白阈值<10.0g/dl)与限制性输注红细胞组(血红蛋白阈值<7.0g/dl)。Hebert等^[30]研究发现,两组之间30天病死率比较差异无统计学意义,亚组分析结果

提示,不同疾病人群可能存在不同的输注红细胞阈值。近年来临床研究更加倾向于关注特定疾病的患者。在一项著名的大型随机对照试验(transfusion requirements in septic shock, TRISS)中,限制性输注红细胞组与自由性输注红细胞组比较,输注红细胞量较少,90天病死率、出院时生存率、生命支持治疗方案、缺血事件、输血不良反应率之间比较,差异均无统计学意义^[27]。与此同时,Rygård等^[31]在对TRISS研究的人群进行长期随访期间,发现两组间在1年生存率与健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)比较,差异无统计学意义。TRISS研究和其子研究结果表明,采用限制性输注红细胞策略在脓毒性休克患者中不会对其近期及远期预后造成影响,同时能节省珍贵的血液资源。基于上述两项大型RCT研究,笔者研究发现,其中存在排除人群过多或者纳入过少的易患贫血人群的问题,如心脏外科术后、急性心肌缺血、脑外伤的患者^[32]。因此未来的研究仍需要阐明在上述情况下,对危重患者人群采用降低输注红细胞阈值的安全性。

尽管Rygård等^[31]已证明限制性策略在脓毒性休克患者远期结局具有一定的安全性,但是在未发展为脓毒性休克的脓毒症患者中未得到体现。与上述结论不一致的是,一项单中心、随机、双盲临床研究(the transfusion requirements in critically ill oncologic patients, TRICOP)发现,在成年脓毒性休克合并实体肿瘤的人群中,限制性输注红细胞组(血红蛋白阈值<7.0g/dl)患者较自由性输注红细胞组接受更少量的红细胞治疗,在28天病死率、60天病死率及干预措施率、不良事件发生率方面比较,两组间差异无统计学意义,但自由性输注红细胞组的患者90天病死率更低^[33]。这项研究有着严格的选择标准,尽管得出了一个相对同质的人群,在结论外推时需要谨慎解读。

三、展 望

临床上首次采用输血至今已超过300年,从那时起已有数百万人从中获益。然而,输注红细胞策略选择一直饱受争议。在近年来快速发展的危重症医学,输注红细胞决策仍摇摆不定。1999年,Hébert等^[30]开展的著名研究结果提示,降低输注红细胞阈值是可以接受的,甚至在特定患者群体中是有益的,尤其是疾病严重程度较低和年轻的患者。这项观察结果推动着临床医师应用限制性输注红细胞阈值。之后一些观察性研究结果支持限制性输注红细胞策略开

展^[22,34]。随之输注红细胞阈值开始逐渐下降。但是近年来,同样有研究证明,输注红细胞与降低病死率相关。在 SOAP (sepsis occurrence in acutely ill patients study) 研究中,倾向性评分后显示输注红细胞患者较其他患者 30 天生存率更高^[21]。在外科重症监护室中,Sakr 等^[35]研究发现,输注红细胞与较低的院内病死率相关 (RR = 0.96, 95% CI: 0.92 ~ 0.99, $P = 0.031$), 特别是 66 ~ 80 岁的患者,非心脏相关手术入住 ICU 的患者,高风险评分的患者及严重脓毒症的患者。Jensen 等^[36]同样研究发现,输注红细胞与降低社区获得性肺炎所致脓毒症病死率密切相关。回顾限制性输注红细胞临床研究,可能是输注红细胞阈值设置过低,以至于其获益大于风险。回顾 Hébert 等^[30]研究,仅有 13% 的参与人群最终纳入分析,因此其普遍性有待于进一步研究。此外,在之后的数据分析中,Deans 等^[37]研究发现,尽管在限制性输注红细胞组的无冠心病患者的 30 天病死率更低,但是在伴有冠心病的患者中结果截然相反。重症监护室中脓毒症患者采用一个固定阈值实际上可能并不符合临床实际。显然,对于一个年轻、先前健康、创伤后脓毒症的患者输注红细胞需求与伴有冠心病的老年患者不尽相同。

综上所述,输注红细胞需求可能因患者人群而存在差异。不同患者对输注红细胞的需求和反应是多样的,疾病严重程度更高的患者可能从输注红细胞中获益,存在器官功能不全的高风险患者,生理储备较差,可能更容易受到血红蛋白下降的影响。在进行输注红细胞决策时,临床工作者不能仅依赖一个固定不变的血红蛋白值,在今后的研究中应时刻反思输注红细胞实践。输注红细胞决策需要更多地考虑患者个体本身,包括年龄、是否存在冠心病风险等。9.0 或 10.0 g/dl 的输注红细胞阈值可能不适合所有人,7.0 g/dl 同样如此,当下临床医生面临的挑战是如何平衡贫血和输注红细胞的风险,从而决定每位患者正确的输注红细胞触发因素。

参考文献

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- Nolan A, Weiden MD. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study[J]. *Ann the Ame Thorac Soc*, 2015, 12(5): 784
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. *Ame J Respirat Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, *et al.* Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(12): 313
- Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, *et al.* Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management[J]. *Am J Respirat Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1049-1057
- Mark DG, Morehouse JW, Hung YY, *et al.* In-hospital mortality following treatment with red blood cell transfusion or inotropic therapy during early goal-directed therapy for septic shock: a retrospective propensity-adjusted analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 496
- van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, *et al.* Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R9
- Boshuizen M, Binnekade JM, Nota B, *et al.* Iron metabolism in critically ill patients developing anemia of inflammation: a case control study[J]. *Ann of Intensive Care*, 2018, 8(1): 56
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 40-50
- Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation [J]. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2014, 28(4): 671-681
- Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, *et al.* Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane [J]. *BBA Clin*, 2016, 5: 186-192
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, *et al.* Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-2093
- Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis [J]. *Science*, 2012, 338(6108): 768-772
- Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 [J]. *Blood*, 2006, 108(9): 3204-3209
- Beisel WR. Trace element in infectious processes [J]. *Med Clin North Ame*, 1976, 60(4): 831-849
- Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 500-510
- Wang GL, Semenza GL. Molecular basis of hypoxia-induced erythropoietin expression [J]. *Curr Opin Hematol*, 1996, 3(2): 156-162
- Rogiers P, Zhang H, Leeman M, *et al.* Erythropoietin response is blunted in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 1997, 23(2): 159-162
- Heitrich M, García DM, Stoyanoff TR, *et al.* Erythropoietin attenuates renal and pulmonary injury in polymicrobial induced-sepsis through EPO-R, VEGF and VEGF-R2 modulation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 606-613
- Thomas J, Jensen L, Nahriani S, *et al.* Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review [J]. *Heart Lung*, 2010, 39(3): 217-225

- 6 Li M, Huang L, Yang D, *et al.* Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 536–548
- 7 Jin D, Zhou B, Han Y, *et al.* Generalizable, reproducible, and neuroscientifically interpretable imaging biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(14): 2000675
- 8 van Dijk JA, Fracasso A, Petridou N, *et al.* Linear systems analysis for laminar fMRI: evaluating BOLD amplitude scaling for luminance contrast manipulations[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5462
- 9 王荫华, 白静, 翁旭初, 等. 轻度认知障碍患者记忆力的功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践杂志*, 2004, 10(3): 132–134
- 10 吴思楚, 陆加明, 王军霞, 等. 基于功能 MRI 研究主观认知下降患者初级嗅觉皮层的神经活动[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(8): 678–684
- 11 Wang Z, Yan C, Zhao C, *et al.* Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J]. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(10): 1720–1740
- 12 Salvador R, Suckling J, Coleman MR, *et al.* Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(9): 1332–1342
- 13 Chen HF, Sheng XN, Luo CM, *et al.* The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in indi-

- viduals with subjective cognitive decline[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 21
- 14 Chen Y, Yan H, Han Z, *et al.* Functional activity and connectivity differences of five resting-state networks in patients with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(3): 234–242
- 15 雷鹰, 李杰惠, 赵恒飞, 等. 探究 DWI 及 MRI 动态增强扫描对宫颈癌同步放化疗疗效的评估价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(18): 139–141
- 16 钱丽霞, 祁吉, 尹建忠, 等. Alzheimer 病和轻度认知障碍的扩散加权成像研究[J]. *放射学实践杂志*, 2005, 20(7): 565–568
- 17 Zhang B, Zhang JG, Zhao H, *et al.* Evaluation of apparent diffusion coefficient mappings in amnesic mild cognitive impairment using an image analysis software brain search[J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(10): 1147–1154
- 18 Lo CY, Wang PN, Chou KH, *et al.* Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(50): 16876–16885
- 19 Yan T, Wang W, Yang L, *et al.* Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237–3255

(收稿日期: 2020–10–24)

(修回日期: 2021–07–18)

(接第 7 页)

- 21 Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, *et al.* Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 31–39
- 22 Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, *et al.* The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 39–52
- 23 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 858–873
- 24 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2001, 345(19): 1368–1377
- 25 Rosland RG, Hagen MU, Haase N, *et al.* Red blood cell transfusion in septic shock – clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort[J]. *Scand J Trauma Resuscitat Emerg Med*, 2014, 22: 14
- 26 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486–552
- 27 Holst LB, Haase N, Wetterslev J, *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(15): 1381–1391
- 28 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *New Eng J Med*, 2014, 370(18): 1683–1693
- 29 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, *et al.* Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(10): Cd002042

- 30 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group[J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(6): 409–417
- 31 Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, *et al.* Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1685–1694
- 32 Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al.* Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(11): 997–1008
- 33 Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, *et al.* Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial[J]. *Cri Care Med*, 2017, 45(5): 766–773
- 34 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, *et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2002, 288(12): 1499–1507
- 35 Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, *et al.* Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit[J]. *Cri Care*, 2010, 14(3): R92
- 36 Jensen LS, Puhó E, Pedersen L, *et al.* Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9460): 681–682
- 37 Deans KJ, Minneci PC, Suffredini AF, *et al.* Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(6): 1509–1516

(收稿日期: 2021–04–01)

(修回日期: 2021–04–12)