

## Protein C 在敗血症的角色

---

### 編輯部

雖然在過去幾十年裏，醫學上有顯著的進步，但敗血症仍保有很高的死亡率。事實上在敗血性休克的病人，仍有 40-50% 的死亡率，即使以現代的重症加護技術來照顧。死亡率也只有些微下降。直到最近，除了抗生素及支持療法之外，沒有任何一種的治療被證實能降低敗血症之死亡率。活化的 protein C 是第一個証實能改善嚴重敗血症病人死亡率有顯著降低的藥物。

敗血症所引起的全身反應可以被歸類為發炎及促凝固二條途徑。兩者之間有重要的交互作用。當內毒素被釋放進入血流，會與 CD14 結合，造成單核球被活化。放出很多細胞激素(cytokines)，包括腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )，interleukin-1(IL-1 $\beta$ )，及 interleukin-8 (IL-8)。這些細胞激素會吸引嗜中性球到感染位置，及向上調節內皮細胞黏附分子(E-selectin and P-selectin)，會讓嗜中性球跟內皮細胞產生交互作用。而這些細胞激素進入體循環能導致低血壓及器官傷害。發炎性細胞激素透過 4 種不同的機轉，也有潛在的促凝固能力。第一：TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  會引起內皮細胞及循環單核球組織因子的表現，然後這因子會活化外在凝固步驟。第二：這些細胞激素，會減少血栓調理素及血管內皮細胞上內皮(endothelial protein C receptor; EPCR)的表現，因而減少活化 protein C 的產生。第三：plasminogen activator inhibitor-1 的量會增加，增加 plasminogen activator inhibitor-1 會影響纖維溶解。第四：在肝臟的 protein C 轉錄直接被內毒素釋放的細胞激素所抑制。

發炎及促凝固活動的最後結果是內皮細胞受損、小血栓、及組織缺血。臨床上，最嚴重的型式為散播性血管內凝血病變產生，這跟嚴重敗血症病人的高死亡率是有正相關的。

Protein C 是一種天然的，肝臟合成的 serine protease，在凝固步驟的調節上扮演重要角色。protein C 先跟它的接受體-EPCR 結合，然後這複合物再跟內皮表面的血栓-血栓調理素交互作用，然後產生活化的 protein C。EPCR 在較大血管量較多，血栓調理素則在小血管及微循環量較多。EPCR 在 protein C 的結合，及移動 protein C 到離血栓調理素較近的地方上扮演重要的角色，特別是對血栓調理素內皮濃度較低的較大血管。protein C 一旦被活化，會跟膜表面的 protein S 作用，催化已活化因子 V 及 VIII 的去活化。這是凝固過程中兩個重要的促進因子。除了抗凝能力外，活化的 protein C 也會透過抑制 plasminogen activator inhibitor-1 促進纖維蛋白原的溶解。

最近，一些觀察家發現 protein C 有抗發炎的效果。例如，在敗血症的實驗性研究裏顯示，補充 protein C 會降低 TNF- $\alpha$  的量。在培養的人類單核球細胞，活化的 protein C 內毒素引起的 TNF- $\alpha$  的製造，同時保存單核球的附著、細胞吞噬、及反應性氧化中間物的製造。藉著降低 TNF- $\alpha$  的量，活化的 protein C 間接降低嗜中性球的活化，除此之外，活化的 protein C 也會降低嗜中性球與內皮細胞的交互作用。相同的研究也顯示，活化的 protein C 也會抑制凋亡(apoptosis)基因，增加抗自噬基因的表現。當內皮細胞用促進凋亡的藥物處理過，使用活化的 protein C 跟對照組相比會顯著的降低自噬細胞的數量。活化的 protein C 抗自噬能力提供另外一機轉解釋為什麼在敗血症的處理會有好處。

有好幾種理由解釋為什麼在敗血症的病人，protein C 的濃度會降低(製造減少，消耗性的小血管凝固病變)。很多的研究

顯示，有超過 85%的嚴重敗血症病患患有後天的 protein C 缺乏。在腦膜炎球菌的敗血性休克，protein C 的缺乏通常都會存在，而且嚴重的下降。事實上，在腦膜炎球菌敗血性休克的病人，低的 protein C 的量是跟死亡及紫斑的出現呈統計上的正相關。在一個有關沒有嚴重敗血症徵像的 febrile neutropenia 病人的研究顯示 protein C 的降低跟不好的預後有關。

有關活化的 protein C 能減緩體內敗血症反應的第一個報告是在狒狒身上用大腸桿菌引起的敗血症。把活化的 protein C 輸注跟致死濃度的 *Escherichia coli* 合用，跟安慰劑相比能保護狒狒免於死亡。接下來使用 protein C 的抗體，阻斷活化 protein C 的製造，低於致死劑量濃度的 *E. coli* 也能造成死亡。這活化 protein C 的抗發炎效果已經在一個老鼠模式的腹部主動脈瘤修補後引起的缺血性脊柱傷害上證實。這些老鼠事先使用活化的 protein C，跟對照組相比，大量的降低運動功能障礙，也會降低在缺血脊柱的 TNF- $\alpha$ 、IL-8 及 myeloperoxidase 的量。

在腦膜炎球菌的敗血症的病人，血漿中的 protein C 的濃度顯著的下降，而且這下降的幅度跟不好的預後有相關。在一個有 36 位嚴重腦膜炎球菌敗血症，猛暴性紫斑，及多重器官衰竭的一個 protein C 補充治療的研究裏，死亡率從預估的 50% 降到 8%，除此之外，截肢的比率從預估的 30% 降到 12%。另外的一些研究也顯示在腦膜炎球菌的敗血症，protein C 的補充治療是有幫助的。

在一個隨機，雙盲，有對照組的，多家醫學中心，有關重組的活化 protein C 的臨床效果評估，納入了 1690 位嚴重敗血症的病人。在開始時，有大約 75% 的病人因為呼吸衰竭需要呼吸器，另外有 70% 的病人處在休克狀態。有 88% 的人一開始就有 protein C 缺乏。在使用活化 protein C 治療的這群病人死亡率為 24.7%，在安慰劑組則為 30.8%，絕對的危險值降低了 6.1% (P=0.005)。這效果在所有次群體裏面也都有發現，即使病人一開始的 protein C 量正常。血漿中 D-dimer 的值在治療組也有顯著的降低，這是跟活化 protein C 的抗凝固性質一致。有關活化 protein C 的抗發炎效果也由治療組中血漿中 IL-6 量明顯減少得到支持。

活化的 protein C 的主要副作用是出血的併發症。在活化 protein C 這群病人嚴重出血的機會增加 (3.5% 對 2.0%) (P=0.06)。在治療的那群病人有兩人出現致死性的顱內出血，在安慰劑組有一位病患患有致死性的顱內出血。找到那些有可能增加出血危險性情況，並排除在這個研究是重要的。因此也代表這個研究有限制，因為很多敗血症的病人有一兩種情況會增加出血。

總而言之，這活化 protein C 的研究代表在嚴重敗血症病人的照顧上的重大進步。因為它是第一個針對敗血症的不適當促凝固及發炎路徑的治療藥物。應該小心的使用它在符合嚴重敗血症的病人身上，並且要排除那些沒有符合排除準則的病人。有關活化 protein C 在免抑抑制病人，有出血高風險的病人，跟小兒科病人的安全性上需要再研究。

活化的 protein C 的標的在敗血症複雜的病理生理學的好幾方面，主要是促凝固及發炎路徑。在動物及一個人類 phase III 的臨床研究顯示活化的 protein C 在治療腦膜炎球菌的敗血症上有優異的成效。結合最近在治療急性呼吸窘迫症候群上的進步，活化的 protein C 提供在有嚴重敗血症或急性肺損傷病人的一個新的選擇。有關活化 protein C 在免抑抑制病人，容易有出血併發症的病人，及小兒科病人所伴演的角色需要進一步研究。有關在嚴重敗血症病人，tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 補充所伴演的角色仍有待釐清。

[譯者評]活化的 protein C(商品名 Xigris)為第一個證實能有效降低嚴重敗血症死亡率的藥物，雖然死亡率只是從 30.8%降到 24.7%，治療費用相當昂貴，且可能產生出血的副作用，但假如能慎選使用對象，仍然可作為嚴重敗血症的治療中，抗生素及支持療法外的另一選擇。且此藥物開啓了我們對敗血症治療的新境界，也證實抗發炎及抗凝固的藥物能有效降低嚴重敗血症病人的死亡率，這也引發後來其他相類似藥物的研究，如 Antithrombin III 及 TFPI 等，因此美國食品藥物管理局已在 2001 年 11 月 21 日便核准了此藥物在嚴重敗血症成人病患的使用，該公司也已向台灣的衛生署申請藥物的許可執照，正等待核准中。個人期望在未來藉由這類藥物的陸續出現及相關類似的研究，能使敗血症的治療獲得顯著的進展。[陳志銘摘評]

### 參考文獻

1. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PE, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
2. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al: Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 11199-203.
3. Fisher CJ, Yan SB: Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000; 28: 48-56.
4. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, et al: Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28: 2209-16.
5. Alberio L, Lammle B, Esmon CT: Protein C replacement in severe meningococemia: rationale and clinical experience. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1338-46.