

敗血症候群之新觀念

吳俊昇 張峰義

國防醫學院內科學科三軍總醫院感染暨熱帶醫學科、院內感染管制委員會

前言

敗血症 (sepsis) 及敗血性休克為臨床上常見的問題，主要的原因是病菌或其毒素侵入血流，因而造成全身性的劇烈反應，如心搏過快、高燒畏寒、呼吸加快及神智改變等情形；當發生低血壓及器官的血液灌流不足時，此種情況則稱為敗血性休克，如不及早處理，會造成極高的死亡率。常會合併有動脈低血氧、酸血症、高血鉀、高血糖、系統性血管阻力降低 [1]、心搏出量增加甚至多器官衰竭。簡單來說敗血症在臨床醫學的定義如表一 [2]。

在抗生素未能普遍使用的年代，造成敗血症主要是革蘭氏陽性細菌感染，特別是鏈球菌或葡萄球菌屬。現在儘管有效力強大的廣效抗生素，敗血症還是不少，通常來自於院內革蘭氏陰性菌感染，最常見為大腸桿菌、克雷白氏菌屬及綠膿桿菌等

感染，而綠膿桿菌則被認為與高死亡率有關。雖然格蘭氏陰性及革蘭氏陽性菌是造成大多數病人敗血症的主要原因，其它如黴菌、分枝桿菌、立克次體、病毒或原蟲感染都可造成敗血症。微生物侵入血流且血液細菌培養為陽性並不是造成敗血症的必要條件，因為其它如微生物的毒素或傳遞引致敗血症狀的某些因子均可以造成此情況。本文主要針對近年來敗血症的致病機轉及其發展中的治療方法作一介紹。

全身性發炎反應之病理機轉

敗血症、敗血症候群及敗血性休克，其實只是代表疾病嚴重程度的不同階段，事實上“敗血症”即可代表因某種微生物或其毒素產物侵入血流造成患者不適之臨床症狀。微生物因子包含革蘭氏陰性菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)，特別是酯質成分中之 lipid A，它造成細

表一 敗血症的定義

-
1. 體溫大於 38 °C 或小於 36 °C
 2. 心跳每分鐘大於 90 次
 3. 呼吸速率每分鐘大於 20 次或動脈血二氧化碳分壓小於 32mmHg
 4. 白血球數目大於 12,000/mm³ 或小於 4,000/mm³ 或未成熟的多形核白血球 (bands) 大於 10% 以上
-

* 由感染所造成，至少符合 2 項

胞、組織、器官受損等毒性反應，甚至導致病患死亡的主因 [3]。Lipid A 可以造成內皮細胞受損及誘發 prostacyclin 產生，活化巨噬細胞產生並釋放白血球致熱原／第一介白質 (IL-1)、花生四烯酸 (arachidonic acid) 代謝產物、胞漿素原活化劑 (plasminogen activator) 及溶素酶 (lysosomal enzyme)[4]。Lipid A 也可以誘發血小板釋放凝血因子，造成血液凝集及破壞。內毒素 (endotoxin) 為大分子 (分子量 200,000 至 1,000,000) 結構，對熱穩定 (至 100 °C) 的脂多糖 (LPS)，為革蘭氏陰性細菌細胞壁外膜的主要成分。通常內毒素及 LPS 是相通的，前者強調其生物活性，後者指出其分子組成及化學結構 [5]。必須注意的是並非所有的細菌 LPS 為內毒素，而所有的內毒素也並非都是 LPS。其結構特徵包含酯質 A、碳水化合物核、及多脂醣抗原。內毒素可以誘發體內多種生物作用，如發燒、白血球增加、低血鐵、血小板凝集、血小板缺乏及血液凝集病變。這些作用可歸於不同之內因性徑路或連鎖反應所致，比如 LPS 啟動補體、凝血、纖維蛋白分解及 kinin 徑路以釋放血管活性肽並同時造成巨噬細胞及單核球釋放系列的細胞素調節物質，這些釋放出來的調節物質轉而誘發顯著的生物作用，然而幾乎所有的這些作用均由 lipid A 所調節產生。細胞的活化是由 LPS 所誘發，結合一種稱為 LPS-結合蛋白 (LBP)，經由其對 CD14 的特異結合作用而產生 [6]。CD14 是一種 glycoposphatidyl-inositol 固定分子，

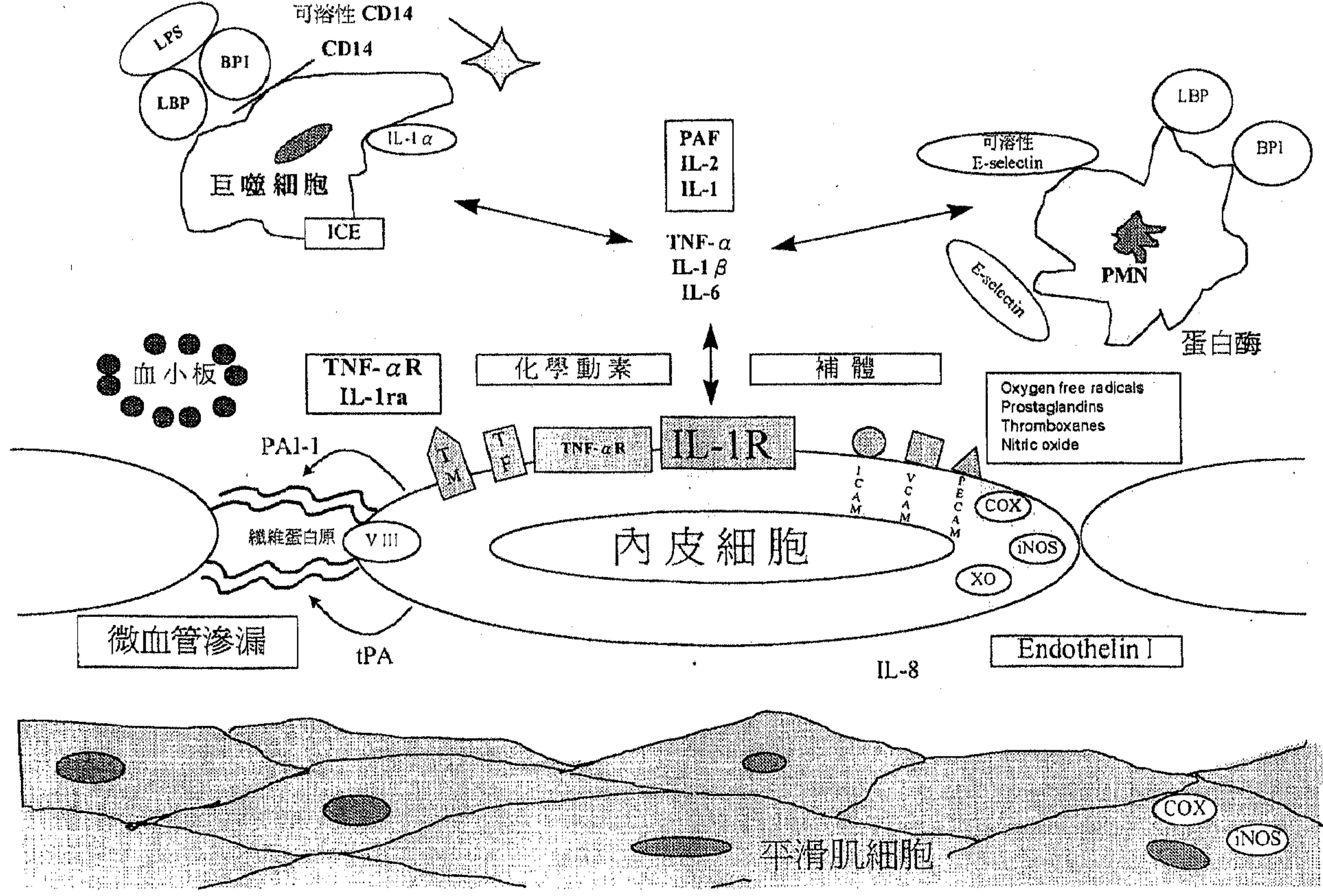
位於單核球及中性球細胞膜，經由前述特殊交互作用，細胞被活化並產生細胞素及其它發炎調節物以加強反應 [7]。對感染症之系統性反應是經由源於巨噬細胞產生的細胞素對作用器官之調節，在系統性發炎反應的早期過程，大量白血球逐漸吸附到血管壁內之活化的內皮細胞，因而阻斷微小血管的流動，白血球的吸附作用可能部分源於存在內皮細胞的吸附分子所致。TNF- α 、IL-1 及其它的發炎調節物質誘發內皮細胞呈現新的或增加吸附分子數量，除機械性的微血流阻斷作用之外，活化的白血球可傷害附近的內皮細胞及血管外的週緣組織。TNF- α 及 IL-1 被認為是原發的前發炎調節物並且會誘發稱為化學動素 (chemokine) 的續發性前發炎調節物。目前已有二種主要的化學動素分類，CXC 亞科 (subfamily) 對中性球有化學吸引作用，及 CC 亞科其對單核球有化學吸附作用。活化的內皮細胞呈現多種因子，這些因子 (如血小板-內皮細胞吸附因子，組織因子及 thromboxane A₂) 可以轉變其局部環境成為促凝血傾向。除此之外，TNF- α 經由活化外在路徑誘發凝血反應進行。內毒素則對凝血及血栓溶解反應兩者具有啟動作用，第十二 (XII) 因子在敗血性休克反應中扮演重要的角色，其產生是由革蘭氏陰性菌的 LPS 或脂質 A 或革蘭氏陽性菌細胞壁的肽醣鏈 (peptidoglycan residue) 及台口酸 (teichoic acid) 所誘發，第 XIIa 因子經由活化第 XI 因子啟動內因性凝血徑路以及誘發內皮細胞及巨噬細胞產生組織因子，此因子轉而活化外因性凝血路

徑。使用對抗組織因子之抗體可阻斷 LPS 所引發之兔子瀰散性血管內凝血反應 (DIC)。內毒素血症造成血漿中之組織胞漿素原活化劑 (tPA) 濃度增加，但很快被胞漿素原抑制劑 (PAI) 的釋放所拮抗。在敗血症的時候血漿中蛋白 C (protein C) 及抗凝血酶素 III (antithrombin III) 濃度降低而血漿中之 PAI-1 濃度則升高 [8]。這些深具破壞作用的全身性及局部性的系統發炎反應症候群 (SIRS) 會增加週邊血管擴張，過度的微血管通透性增加、微血管凝血加速、及白血球/內皮細胞活化等是造成不同器官病理變化，甚至被認為是造成敗血性休克、瀰散性血管內凝血、成人呼吸窘迫症候群，以及其它終端器官功能失調甚至多器官衰竭的原因。敗血症候群之作用機轉請參考圖一。

全身性發炎反應症候群 之調節物質—細胞素

TNF- α 是由各種網狀內皮細胞所產生，如單核球、肺泡巨噬細胞、肝臟 Kupffer 細胞及腹腔巨噬細胞等。循環中的 TNF- α 半衰期極短，約只有 14-18 分鐘，由一些器官所代謝，包括肝臟、皮膚、腸胃道及腎臟等。對 TNF- α 專一性的受體廣泛存在於細胞上，而且只要百分之五的受體被佔據就可以達到最高的生物反應，TNF- α 對系統及組織特異性細胞作用機轉是源於其直接作用以及從宿主細胞釋出調節物質有關 [9]。它會促成中性球從骨髓釋放並經由誘導黏合分子表現以啟動白血球游移作用，促進其穿過內皮細

胞及活化如顆粒釋放、過氧化物產生及溶素酶釋出 [10]。TNF- α 促進單核球及巨噬細胞的分化，並誘導巨噬細胞活化，刺激急性期蛋白合成並活化凝血的一般路徑及補體系統。TNF- α 產生的濃度多寡與內皮細胞親凝血活性成正比並且可以抑制 thrombomodulin 在內皮細胞表面呈現，它可以刺激內皮細胞及巨噬細胞釋放 IL-1，同時 IL-1 轉而刺激其它細胞素的生物合成，IL-1 及其它細胞素的存在顯示可以增強組織對 TNF- α 作用的敏感度。已有越來越多的證據顯示嚴重感染時不只是循環中 TNF 的濃度升高，同時其拮抗因子也相對升高，可溶性 TNF 受體 (sTNR-I 及 sTNR-II) 為兩種突出細胞表面的外細胞膜節段的 TNF 受體，可以釋放進入血流中，因而抑制其生物活性，這兩種可溶性受體的濃度在敗血症明顯升高 [11]。已有強列證據顯示細胞素 IL-1 及 TNF 是敗血症最主要的調節因子 [12]，雖然它們所結合的細胞受體不同並且有不同的三度空間結構，但具有相同及協同之生物活性 [13]。IL-1 以 IL-1 α 及 IL-1 β 兩種形式存在，它們與相同的細胞受體結合並且表現出基本上相同生物活性。和 IL-1 β 比較，IL-1 α 在身體體液中很少以可溶形態存在。在嚴重敗血症的患者血清中之 IL-1 β 的存在已被確定，大量 IL-1 釋放造成活化中性球大量進入血管壁內，刺激內皮細胞親凝血活性及增加白血球的結合 [14]，但 heparan sulfate 的結合減少。IL-1 不像 TNF- α 具有直接毒性，但 IL-1 可以產生多種和嚴重敗血症有關的急性血液及



圖一 敗血症候群之作用機轉

全身性發炎反應症候群的細胞生物作用機轉，脂多醣 (LPS) 和脂多醣結合蛋白 (LBP) 及細菌 / 通透性增強蛋白 (BPI) 作用，LBP 轉而和 LPS 受體 (即 CD14) 作用並誘發細胞素呈現。組織受損及受傷可啟動三種作用系統：巨噬細胞、細胞素及內皮細胞。基本的細胞素有腫瘤壞死因子 (TNF) α 、介白質 (IL)1 及 IL-6。多形核白血球 (PMN)、巨噬細胞及內皮細胞是發炎反應的作用細胞。當內皮細胞群暴露在這些體液及白血球衍生物因子，轉變成活化狀態並因而呈現數種黏合 (adhesion) 分子之英文縮寫詳如下：ICE, interleukin converting enzyme; TNF- α R, TNF- α receptor; IL-1R, IL-1 receptor; IL-1 ra, IL-1 receptor antagonist; PAF, platelet activating factor; TM, thrombomodulin; TF, tissue factor; tPA, tissue plasminogen activator; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; VCAM, vascular cell adhesion molecule, ICAM, intercellular adhesion molecule 1; PECAM, platelet-endothelial cell adhesion molecule; COX, cyclooxygenase; XO, xanthine oxidase; iNOS, inducible nitric oxide synthase.

代謝方面的變化，同時也誘導其它細胞素的產生。IL-4 具有加 TNF- α 或 IL-1 誘發內皮細胞抗原呈現的協同作用，但抑制經由 TNF- α 、IL-1 或 TNF- γ 所誘導黏合分子的產生。IL-4 可以加強淋巴球對內皮細胞的黏合作用並且可以調節 T 細胞的生長及分化，IL-4 誘發巨噬細胞抗原的呈現並且抑制活化的單核球 IL-8 的呈現，但無法抑制活化的纖維芽細胞或內皮細胞 IL-8 的呈現。IL-6 在敗血症病人血流中最常有升高現象，研究報告指出合併敗血性休克的患者比沒有敗血性休克的患者有較高的 IL-6 濃度或最高濃度 [15]。IL-6 的作用為 B 細胞激活因子、融合瘤／漿細胞瘤生長因子、肝細胞激活因子及毒殺性 T 細胞分化因子。IL-6 最主要的亞型為經內毒素刺激而產生的 26-kDa 蛋白，IL-6 和 IL-1 具有協同作用影響胸腺細胞增殖並且連合 TNF- α 促進 T 細胞增殖及促進多形核白血球之活化和聚集。IL-6 的轉錄及產生則經由 TNF- α 及 IL-1 的作用而加強，當 TNF- α 或 IL-1 的活性減弱則使得 IL-6 的反應減小，IL-6 的給與並不會造成血液動力學的改變且與劑量多寡無關。IL-6 可以抑制 LPS-誘發 TNF- α 的產生及 TNF- α -誘發 IL-1 的產生，對抗 IL-6 的單源抗體可以保護老鼠免於大腸桿菌的致命感染以及 TNF- α 的毒性作用。IL-8 在活體實驗中被認為是中性球活化及游移作用的重要調節因子，病患合併有敗血性休克徵候者比血壓正常者其 IL-8 的濃度顯著較高，嚴重感染合併急性呼吸窘迫症候群 (adult respiratory distress

syndrome, ARDS) 及肺炎患者其 IL-8 濃度也被發現有增高的現象，因此有相當多的敗血症及嚴重感染病患其血清中之 IL-8 濃度升高。近來已有報告顯示敗血症中具有抗發炎反應的細胞素 IL-10 濃度有升高現象，在體外實驗發現 IL-10 可以抑制單核球製造及釋放 TNF、IL-1 及 IL-6，並且在動物敗血症模式顯示具有保護作用。IFN- γ 可以促進內毒素對巨噬細胞的作用 [16]，造成 TNF- α 、IL-1、及 IL-6 產生，因此增加黏合分子及 TNF- α 的細胞受體呈現。IFN- γ 具有與 TNF- α 協同作用產生細胞毒殺及細胞抑制作用，協助 IL-2 以促進 TNF- α 的釋放及 B 細胞活化以增加抗體的產生。IFN- γ 增加淋巴球對內皮細胞的黏合作用，誘使內皮細胞產生顯著的形態改變，並增加中性球活化聚集，及加強中性球和巨噬細胞的吞噬活性。IFN- γ 可以拮抗 GM-CSF 的作用，GM-CSF 刺激中性球吞噬、去顆粒及細胞毒殺，並且促進巨噬細胞的成熟與加強其活性。LPS-誘發的細胞素可分為兩群，即親發炎細胞素，通常稱為 TH1 細胞素，包括 TNF、IL-1、IL-6、IL-8 及 IFN- γ ；另一為 TH2 細胞素如 IL-4、IL-10 及 TGF-beta，這些調節性蛋白的作用可以抵消 TH1 群之發炎作用。

中性球及內皮細胞

中性球在敗血性休克中扮演重要角色，於 LPS 及／或細胞素活化之後，經由釋放毒性氧化代謝物及溶素酶，或聚集作用造成微血栓而產生極大的組織傷害。

在中性球游移進入組織之前，其在血管內的行進速度必需緩慢下來，並且須被誘導去吸附血管內皮細胞，這些複雜過程是由一系列吸附分子的呈現所造成。首先中性球輕微地靠近並被約束在內皮細胞，然後引起其沿著表面滾動直到其穩定地附著並且開始穿越障礙。內皮細胞本身在敗血症中的角色最近才被重視，它不僅是組織受傷的標的細胞，而且還產生一些調節物質及作用分子如發炎反應的調節物質 NO (nitric oxide)。NO 最先被視為內皮細胞衍生的鬆弛因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF)，具有強力血管鬆弛作用，升壓劑對 NO 誘發的血管鬆弛反應則毫無作用，這種情形令人想起常見於深度休克患者的“血管性癱瘓” [8]。進一步來說，LPS 及細胞素可以誘導 NO 形成，合成酶轉換 L-arginine 成為 NO。在動物的模型中，TNF 誘導的低血壓可以經由 NO 合成酶 (NOS) 抑制劑而減緩，現在已經知道有三種 NO 合成酶存在：兩種是結構分子呈現如內皮 NOS 及神經 NOS，另一種為誘導方式產生存在多種細胞上。現在已知持續的內皮 NO 產生是維持血管通透性所必需，而不適切的 iNOS 活性可被 LPS 或其它細菌產物所誘導，造成深度血管擴張及休克。

敗血症發展中的治療及趨勢

在過去的幾年，敗血症的免疫治療試驗一直在進行，這些包括使用類固醇、對抗內毒素的單源抗體 [17]、IL-1 受體的拮抗劑 (IL-1ra) 及對抗 TNF 的單源

抗體；最近的研究也開始在血小板活化因子 (PAF) 拮抗劑及可溶性 TNF 受體進行試驗 [18]。近來利用 *E. coli* J5 的突變種發展出老鼠及人類的 IgM 單源抗體，並且用於革蘭氏陰性菌感染的患者身上，最初使用 E5 老鼠 IgM 單源抗體，當病人疑有革蘭氏陰性敗血症時即被隨機安排接受 E5 抗體治療或安慰劑 [19]。結果發現並無法有效地降低死亡率，但另一次群的研究分析則顯示沒有休克患者其死亡率確有降低；使用第二種人類抗體 HA-1A 並未能改善所有病患在第 28 天的存活，另一次群的研究顯示合併菌血症患者可以改善其第 28 天的活存，而且死亡率的降低尤以休克病患比無休克病患顯著 [18]。其它阻斷 LPS 誘發炎症反應的治療包括可溶性 CD14 受體、抗 LPS 結合蛋白、抗 CD14 受體抗體及細菌通透性增進蛋白。系統性發炎反應中 TNF- α 是主要的調節物質，因此中和其作用被認為是可行的方法。對抗 TNF- α 的抗體可以減少老鼠模式致死劑量菌血症的死亡率，雖然它可以降低患者前 3 天的死亡率，但是第 28 天卻無差別。有兩種自然產生的 TNF- α 受體存在細胞外的位置，是天然的 TNF 拮抗劑並且可以防止 *E. coli* 引致狒狒敗血性休克及老鼠死亡。一種人工組合分子 (chimaeric molecule) 即利用可溶性 TNF- α 受體鍵結 IgG 的 Fc 部位已被設計製造，使用此單一的人工組合分子可以顯著改善動物模式的敗血性休克，以此人工組合分子 (TNFR:Fc) 治療卻無法降低敗血性休克患者的死亡率。IL-1 ra 可以降低兔子敗血性休克模

式的死亡率，甚至在其發生休克後才給與也有此保護作用。IL-1 ra 是一種自然產生的蛋白，和人類的 IL-1 受體結合後具有拮抗 IL-1 作用，但是必須大劑量才能阻斷 IL-1 的活性 [20]。無論如何，病患在前 2 天內使用 IL-1 ra 治療確實可以增加其存活時間尤以在 28 天內有較高的死亡風險的病患為然。Pentoxifylline 及 amrinone 是磷酸雙脂酶抑制劑，可以增加細胞內 cAMP 的濃度，因此阻斷細胞內訊息的傳遞 [21]。在人體內，pentoxifylline 可以抑制 TNF- α 產生以及減少敗血性休克時中性球的活性，但無法降低血清中 IL-6 及 IL-8 的濃度。Taurolidine 被認為是一種非特異性的 LPS 拮抗劑，但對加護病房之敗血症患者並無顯著的改善。

結 論

最近十幾年以來，系統性發炎反應的體液及細胞學的作用機轉已漸清楚，雖然整體的輪廓仍有待進一步釐清，尤其是利用抗發炎反應的拮抗劑治療敗血症的動物模式雖然有效，但使用於人體則效果不佳，因此敗血症引發的系統性發炎反應仍需更深入研究，期能有效處理臨床上敗血症之系統性發炎反應所產生的問題，並降低因敗血症所造成之死亡率。

參考文獻

1. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al: Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989;169:823-32.

2. Ferguson KL, Brown L: Bacteremia and sepsis. *Emerg Med Clin N Am* 1996; 14:185-95.
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
4. Bone RC: The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
5. Hurley JC: Endotoxemia: methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:268-92.
6. Lynn WA, Golenbock DT: Lipopolysaccharide antagonist. *Immunol Today* 1992;13:271-6.
7. Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, et al: Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22:407-13.
8. Davies MG, Hagen PO: Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35.
9. Cerami A, Beutler B: The role of cachectin/TNF in endotoxic shock and cachexia. *Immunol Today* 1998;9:28-31.
10. Chouaib SC, Branellec D, Buurman W: More insight into the complex physiology of TNF. *Immunol Today* 1991;12:141-2.
11. Thijs LG, Hack CE: Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21:S258-63.
12. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Eng J Med* 1988;318:1481-86.
13. Weinberg JR, Boyle P, Meager A, et al: Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and interleukin-1 interact to cause hypotension. *J Lab Clin Med* 1992;120:205-11.
14. O'Neill L AJ, Bird TA, Saklatvala J: Interleukin 1 signal transduction. *Immunol Today* 1990;11:392-4.
15. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, et al: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;4:1704-10.
16. Silva AT, Cohen J: Role of interferon- γ in experimental gram-negative sepsis. *J Infect Dis* 1992;166:331-5.
17. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al: Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991;19:1104-13.
18. Eidelman LA, Pizov R, Sprung CL: New therapeutic approach in sepsis: a critical review. *Intensive Care Med* 1995;21:S269-72.
19. Greenberg RN, Wilson KM, Kunz AY, et al: Observations using antiendotoxin antibody (E5) as adjuvant therapy in humans with suspected, serious, gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:730-35.

20. Dinarello CA, Thompson RC: Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and vitro. *Immunol Today* 1991;12:404-10.
21. Welsh CH, Lien D, Worthen GS, et al: Pentoxifylline decrease endotoxin-induced pulmonary neutrophil sequestration and extravascular protein accumulation in dog. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:1106-14.