

• 论著 •

肝素钠影响脓毒症患者组织灌注的机制研究

杨春华 管向东 陈娟 欧阳彬 陈敏英 黎丽芬 黄顺伟 寇秋野 吴剑锋 刘紫钰

【摘要】 目的 探讨脓毒症早期应用肝素钠的作用及其机制。方法 将 119 例严重脓毒症患者按随机原则分为对照组(64 例)和治疗组(55 例)。两组基础治疗相同,治疗组于发生脓毒症后当日静脉泵入肝素钠 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,对照组则给予等量生理盐水。两组于治疗前及治疗 1、3、5 和 10 d 检测血小板计数(PLT)、D-二聚体、血乳酸水平,观察活动性出血情况,并进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分。结果 除应用肝素钠外,两组患者感染和治疗情况以及 APACHE I 评分差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗组活动性出血率显著低于对照组(12.5% 比 5.4%, $P < 0.05$)。治疗组 PLT 在治疗 1 d 下降,3 d 开始回升,10 d 恢复到治疗前水平;对照组 PLT 在治疗 1 d 后呈进行性减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组 D-二聚体在治疗 1 d 显著上升($P < 0.01$),3 d 即显著下降,恢复到治疗前水平;对照组 D-二聚体在治疗 1 d 显著上升,且持续增加至 10 d (P 均 < 0.01)。治疗组血乳酸水平在治疗 1 d 显著上升($P < 0.01$),但以后的各时间点未再显著增加(P 均 > 0.05);对照组血乳酸水平在治疗 1 d 显著上升,且持续增加(P 均 < 0.01)。治疗前及治疗 1 d 两组 PLT、D-二聚体、血乳酸水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗组治疗 3、5 和 10 d PLT 均显著高于对照组,D-二聚体、血乳酸水平均显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 在脓毒症发生早期即开始应用肝素钠,可显著抑制 PLT 减少以及 D-二聚体和血乳酸水平上升,减少微血栓形成,改善组织灌注,降低活动性出血的风险。

【关键词】 脓毒症; 肝素钠; 血小板; D-二聚体; 组织灌注; 血乳酸

The study of the mechanism of the effect of heparin on tissue perfusion of sepsis patients YANG Chun-hua, GUAN Xiang-dong, CHEN Juan, OUYANG Bin, CHEN Min-ying, LI Li-fen, HUANG Shun-wei, KOU Qiu-ye, WU Jian-feng, LIU Zi-meng. Surgery Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
Corresponding author: GUAN Xiang-dong (Email: carlg@163.net)

【Abstract】 **Objective** To assess the role of heparin administration in the early stage of sepsis and its mechanism of action. **Methods** This was a prospective study. One hundred and nineteen patients were enrolled in the study and were randomly divided into control group (64 cases) and therapy group (55 cases). Except the basic therapy of sepsis given to patients in both groups, the patients in the control group received normal saline, while the patients in the therapy group received heparin $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ with the aid of intravenous pump continuously after the onset of sepsis. The platelet count (PLT), D-dimer, and lactic acid in the blood were analyzed before therapy and on the 1st, 3rd, 5th and 10th day. The bleeding tendency was also observed. In every patient an acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score was made. **Results** Patients in both groups had a similar APACHE I score. The pathogenetic and therapeutic condition were similar in both groups. The rate of the active bleeding in the therapy group was lower significantly than that of the control group (12.5% vs. 5.4%, $P < 0.05$). The PLT of the therapy group decreased on the 1st day, but began to rise on the 3rd day gradually, and up to the same level of the admission day on the 10th day. The PLT of the control group decreased progressively every day ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). D-dimer in the therapy group raised significantly on the 1st day, but lowered to normal level after 3 days. D-dimer in the control group went up progressively every day (all $P < 0.01$). Lactic acid in the therapy group went up significantly on the 1st day ($P < 0.01$), but it no longer rose after 3 days (all $P > 0.05$). The lactic acid level in the control group rose progressively every day (all $P < 0.01$). There were no significant differences for the PLT, D-dimer, and lactic acid between the two groups before therapy and on the 1st day (all $P > 0.05$). However, on the 3rd, 5th and 10th day, the PLT in the therapy group was significant higher than that of the control group, the D-dimer and the lactic acid level in the therapy group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The use of heparin at the earlier period of sepsis can inhibit the lowering of PLT and increase of D-dimer and lactic acid significantly, prevent microvascular thrombosis, improve the tissue perfusion, and decrease active bleeding.

【Key words】 sepsis; heparin; platelet count; D-dimer; tissue perfusion; lactic acid

作者单位:510080 广东广州,中山大学附属第一医院 SICU

通讯作者:管向东,教授,博士生导师,Email:carlg@163.net

作者简介:杨春华(1966-),男(汉族),湖南省人,副主任医师,Email:yangchunhua_gd@126.com.

脓毒症患者的重要特点是强烈的全身炎症反应,后者再激活凝血系统,二者相互促进,导致弥散性血管内凝血(DIC)的形成,从而影响组织灌注,最终导致死亡。目前脓毒性休克的病死率仍高达50%以上,提高其抢救成功率仍是困扰目前医疗界的一大难题。本研究中试图探讨早期应用肝素钠对脓症患者组织灌注影响的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2001—2003 年收住本院重症加强治疗病房(ICU)中的脓症患者共 159 例。排除标准:发生脓毒症后 3 d 内死亡者;恶性肿瘤者;发生脓毒症前有严重肝、肾功能不全者;入 ICU 后血小板计数(PLT) $>300 \times 10^9/L$ 者;外科手术有新鲜出血创面或应激性溃疡者。共有 119 例被纳入本研究,其中男 72 例,女 47 例;年龄 16~75 岁,平均(52.4±6.5)岁。按随机原则分为对照组(64 例)和治疗组(55 例);在治疗期间,对照组死亡 4 例,治疗组死亡 3 例,中途予以剔除;对照组出现 7 例肝功能不全,治疗组出现 6 例肝功能不全,在进行血乳酸分析时予以剔除。

1.2 诊断标准:脓毒症和脓毒性休克的诊断标准参照 2001 年国际脓毒症定义会议标准^[1]。活动性出血的标准:出现颅内出血;消化道或泌尿道出血,血红蛋白下降 10 g/L 以上;呼吸道出血,造成氧合指数(PaO₂/FiO₂)下降及明显呼吸急促。

1.3 治疗:所有患者给予抗感染、液体复苏(扩容)、血管活性药、营养支持及器官功能支持。治疗组 1 d 时静脉泵注肝素钠 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 10 d;对照组给予等量生理盐水。两组肾功能衰竭、少尿者均行连续性肾脏替代治疗(CRRT),CRRT 时采用体外抗凝,以尽量减少 CRRT 抗凝对研究的影响。肝素钠使用方法:50 mg 加入质量分数为 5%的葡萄糖 50 ml 中持续静脉泵入,每日 2 次;肝素与鱼精蛋白的比例为 1:0.9。

1.4 检测指标:检测各组治疗前及治疗 1、3、5 和 10 d 的 PLT、D-二聚体、血乳酸水平以及活动性出血情况等;进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分。

1.5 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用团体 *t* 检验,组间比较用配对 *t* 检验,计数资料比较用 χ^2 检验,*P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较(表 1):两组患者基本情况(如年龄、性别比例),病情(如感染部位、细菌种类、APACHE I 评分等)和治疗手段(除肝素钠外)比较差异均无统计学意义(*P*均 >0.05),有可比性。治疗组活动性出血率明显低于对照组(*P* <0.05)。

2.2 两组 PLT 比较(表 2):对照组随治疗时间延长,PLT 呈进行性减少(*P* <0.05 或 *P* <0.01)。治疗组 PLT 在治疗 1 d 下降,3 d 开始回升,10 d 恢复到治疗前水平;治疗 3、5 和 10 d 各值均显著高于对照组(*P* <0.05 或 *P* <0.01)。

表 2 两组脓症患者治疗期间 PLT、D-二聚体、血乳酸变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PLT($\times 10^9/L$)	D-二聚体($\mu g/L$)	血乳酸(mmol/L)
对照组	治疗前	144±38(64)	50.7±3.8(64)	0.9±0.1(57)
	治疗 1 d	124±28(64)	575.3±44.8(64) ^d	2.2±0.2(57) ^d
	治疗 3 d	81±16(64) ^c	681.3±72.8(64) ^d	5.1±0.5(57) ^d
	治疗 5 d	65±17(63) ^d	611.0±58.4(63) ^d	4.5±0.5(56) ^d
	治疗 10 d	63±23(60) ^d	617.2±62.6(60) ^d	3.3±0.3(53) ^d
治疗组	治疗前	147±40(55)	53.7±4.2(55)	0.9±0.1(49)
	治疗 1 d	121±25(55)	622.1±51.6(55) ^d	1.8±0.2(49) ^d
	治疗 3 d	131±32(55) ^a	42.5±3.8(55) ^b	2.3±0.2(49) ^{bd}
	治疗 5 d	132±35(53) ^b	44.8±4.9(53) ^b	2.2±0.2(47) ^{bd}
	治疗 10 d	146±39(52) ^b	41.2±4.3(52) ^b	1.8±0.2(46) ^{bd}

注:与对照组同期比较,^a*P* <0.05 ,^b*P* <0.01 ;与本组治疗前比较,^c*P* <0.05 ,^d*P* <0.01 ;括号内为病例数

2.3 两组 D-二聚体比较(表 2):对照组 D-二聚体

表 1 两组脓症患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	呼吸机使用率 〔%(例)〕	CRRT 治疗率 〔%(例)〕	APACHE I 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	活动性出血率 〔例(%)〕		
		男	女							
对照组	64	40	24	53.3±6.5	54.7(35)	26.6(17)	27.1±3.9	12.5(8)		
治疗组	55	32	23	51.5±6.3	49.1(27)	23.6(13)	26.3±3.7	5.4(3) ^a		
组别	例数	感染部位〔例(%)〕					细菌种类〔例(%)〕			
		呼吸道	腹腔	尿道	血液	其他	G ⁺ 菌	G ⁻ 菌	真菌	混合
对照组	64	31(48.4)	19(29.7)	7(10.9)	5(7.8)	11(17.2)	30(46.9)	36(56.2)	3(4.7)	8(12.5)
治疗组	55	24(43.6)	17(30.9)	6(10.9)	5(9.1)	7(12.7)	25(45.4)	31(56.4)	2(3.6)	6(10.9)

注:与对照组比较,^a*P* <0.05 ;G⁺菌:革兰阳性菌;G⁻菌:革兰阴性菌

在治疗 1 d 显著上升,且持续升高至 10 d (P 均 < 0.01)。治疗组 D-二聚体在治疗 1 d 显著上升 ($P < 0.01$),治疗 3 d 时即恢复到治疗前水平;于治疗 3、5 和 10 d 显著低于对照组 (P 均 < 0.01)。

2.4 两组血乳酸比较(表 2):对照组血乳酸水平在治疗 1 d 显著上升,且呈持续增加 (P 均 < 0.01)。治疗组血乳酸水平在治疗 1 d 显著上升 ($P < 0.01$),但以后的各时间点未再显著增加 (P 均 > 0.05);于治疗 3、5 和 10 d 显著低于对照组 (P 均 < 0.01)。

3 讨论

3.1 肝素钠对脓毒症患者凝血功能的影响:临床发现在脓毒症患者中有一定的显性 DIC 发生率,严重脓毒症患者进一步增加,其中脓毒性休克患者的发生率最高。脓毒症患者凝血功能障碍是由微生物产物激活、促炎介质放大以及内毒素和炎症因子致使内皮细胞功能障碍的结果^[2],脓毒症时的非致死性改变,即快速的血栓形成将导致 PLT 减少,严重者会使血管通透性增加,患者在 DIC 发生前即已死于循环虚脱(cardiovascular collapse),其中大多数表现为进行性、持续性的 PLT 减少和其他凝血功能障碍(如 D-二聚体升高)^[3]。许多因素可导致脓毒症患者 PLT 减少,如感染和炎症反应导致的骨髓抑制、吞血细胞作用(hemophagocytosis),使用血管内导管、药物等也是脓毒症患者 PLT 减少的原因,而脓毒症时广泛的血管内血栓形成是内科和外科 ICU 患者 PLT 减少的常见原因^[4-7]。

本研究中发现,在脓毒症早期应用肝素钠可使 PLT 在 1 d 时有所下降,但 3 d 后逐渐恢复到治疗前水平;对照组则持续减少,且 3 d 时治疗组 PLT 显著高于对照组,5 d 和 10 d 两组差异更为显著。而在脓毒症早期应用肝素钠,可使患者发生脓毒症当日即显著上升的 D-二聚体在 3 d 后迅速恢复至发生治疗前水平;对照组则持续升高,且治疗后 3、5 和 10 d 仍显著高于治疗组。表明在脓毒症早期应用肝素钠可以改善患者凝血功能,阻止微血栓形成,并能显著抑制 PLT 减少及 D-二聚体上升,最终表现为治疗组活动性出血发生率显著低于对照组。因此可以认为,早期应用肝素钠后可能抑制脓毒症患者微血栓的形成,阻断隐性 DIC 或进展中 DIC 的发生发展,降低活动性出血的发生率。

3.2 肝素钠对脓毒症患者组织灌注的影响:动物实验发现,脓毒症动物早期即有组织灌注不良,并且是早期器官功能不全的关键因素,用 OPS(orthogonal polari zation spectral)成像技术可直观地发现脓毒

症患者持续灌注的小血管明显减少^[8]。严重的微循环灌注障碍将导致组织细胞缺氧、有氧代谢减少和糖的无氧酵解增加,使乳酸生成增多。

本研究中发现,治疗组血乳酸水平在发生脓毒症后早期即显著上升,但以后未再显著增加。对照组血乳酸水平在发生脓毒症后即呈持续增加,治疗 3 d 后仍显著高于治疗组。为了排除肝脏功能不全对血乳酸清除的影响,在进行血乳酸分析时已剔除在研究期间出现肝功能不全的病例,表明脓毒症早期应用肝素钠可能显著抑制血乳酸水平的上升。

3.3 肝素钠影响脓毒症患者组织灌注的机制:严重脓毒症患者可发生严重的血流动力学改变(即脓毒性休克),还可发生严重的微血栓形成(即 DIC),二者均可引起组织灌注严重不足,并导致组织细胞缺氧和无氧代谢增加,乳酸产生增多。另外,严重的休克和 DIC 将损害肝、肾等器官功能,进一步使血乳酸的清除发生障碍,并最终导致血乳酸显著升高。本研究中发现,在脓毒症早期应用肝素钠可改善患者的凝血功能,减少微血栓形成,抑制 PLT 减少和 D-二聚体上升,改善组织灌注,减少血乳酸的产生。这可能是肝素钠影响脓毒症组织灌注的机制之一。

参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICMA/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4):1250-1256.
- [2] Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 345(6):408-416.
- [3] Taylor FB Jr, Wada H, Kinasewitz G. Description of compensated and uncompensated disseminated intravascular coagulation (DIC) responses (non-overt and overt DIC) in baboon models of intravenous and intraperitoneal Escherichia coli sepsis and in the human model of endotoxemia; toward a better definition of DIC [J]. Crit Care Med, 2000, 28 (9 Suppl): S12-19.
- [4] Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit [J]. Chest, 1993, 104(4):1243-1247.
- [5] Stéphan F, Hollande J, Richard O, et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU [J]. Chest, 1999, 115(5):1363-1370.
- [6] Francois B, Trimoreau F, Vignon P, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor [J]. Am J Med, 1997, 103(3):114-120.
- [7] 汤大明,张红金,景炳文,等.血小板在危重病患者全身炎症反应监测中的意义[J].中国危重病急救医学,2003,15(1):35-37.
- [8] Sakr Y, Dubois MJ, De backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32(9):1963-1964.

(收稿日期:2008-02-16)

(本文编辑:李银平)