

# 日本弥散性血管内凝血治疗指南解读

王学文

**【摘要】** 由日本血栓止血学会学术专门委员会弥散性血管内凝血(DIC)部组织撰写的“日本 DIC 治疗指南”,按照循证医学(EBM)概念进行系统的文献检索,参考日本血液学会和日本临床血液学会专家的反馈加以修改,论述并点评了 DIC 的基础疾病治疗、抗凝治疗、纤溶调节治疗和补充治疗,并就其可信度分级推荐。

在欧美,一般尚少进行弥散性血管内凝血(DIC)基础疾病以外的治疗,仅有小规模极小确定性证据的临床实践。限于临床经验,各医疗机构对 DIC 的治疗方法和疗效有很大的不同。1988 年以来,日本开始多次制定和修订 DIC 诊疗标准<sup>[1-2]</sup>。本指南由日本血栓止血学会学术专门委员会 DIC 部新近组织撰写,其中综合了 DIC 治疗中所用的各种治疗方法,包括给予未分组的肝素(UFH,即普通肝素)、低分子量肝素(LMWH)、硫酸乙酰肝素(DS)、合成蛋白水解酶抑制剂(SPI)、抗凝血酶(AT)、活化蛋白 C(APC)以及补充治疗的效果,尽可能基于有证据的研究制定该 DIC 治疗指南。

## 1 日本 DIC 指南的制定方法

基于循证医学(EBM)的概念,进行系统的文献检索,以 MEDLINE 和日本医学中央杂志国际互联网络版为对象,以 DIC 的医学主题词(MeSH)或关键词得到的文献与 DIC 治疗方法的研究相结合,检索系统研究(systematic review)、荟萃分析(Meta-analysis)、随机对照临床试验(randomized controlled trial,RCT)方面的文章。引用文献的水平基于科学根据的分类法([http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)),决定有关 DIC 各个治疗项目证据的质量和证据。以表 1 的分类法决定治疗方法的推荐度<sup>[1-3]</sup>。UFH 的效果所示证据不充分,作为基本治疗方法而推荐等级定为 C 级。基于 UFH 临床试验显示效果较好且不良反应少,故以 B2 级以上的治疗为推荐<sup>[4]</sup>。

表 1 推荐度的分类<sup>[1-3]</sup>

一致度	在医学监护(非 EBM)中有共识的治疗
A	有强力的推荐理由,临床上有效性也明确
B1	有中等度的推荐理由,或虽有强力的作用但临床效果轻微
B2	虽没有足够的 EBM,但其几乎无不良反应,该药为许多医师所常用
C	虽没有足够的 EBM,但该药为许多医师所常用(如 UFH)
D	对推荐的有效性持中度或强力否定,或有不良反应

## 2 基础疾病的治疗

基础疾病治疗与 DIC 预后的相关性尚无证据。白血病等仅以基础疾病的治疗和输血治疗,已有报道,严重的出血并发症能经诱导而缓解,如急性早幼粒细胞白血病(APL)经全反式维甲酸治疗后凝血异常迅速改善。产科 DIC 随病因的去除会快速改善。脓毒症 DIC 针对致病菌应用抗生素最为重要,宜及时清除感染灶和引流等。脓毒症的治疗在重症监护病房(ICU)集中进行补液和输高热量液体,根据病原菌和感染部位选择合适的抗生素<sup>[5]</sup>或必要时采用升压药、人工呼吸、血液透析和滤过、感染原因的检测和去除等<sup>[6]</sup>。有出血危

险时手术前补充浓缩血小板(PC)和新鲜冰冻血浆(FFP)等。急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等给予人工呼吸、粒细胞弹性蛋白酶抑制剂、持续小剂量皮质激素及抗凝治疗等<sup>[7]</sup>。消化道穿孔性腹膜炎和缺血性肠炎等如能迅速切除病变部位,可减少 DIC 的恶化。

## 3 抗凝治疗

**3.1 肝素:**通常 UFH 用于治疗静脉血栓栓塞症等血栓性疾病和 DIC,给予 DIC 患者肝素治疗可见到凝血功能改善的效果(推荐 C 级, I),是否改善预后尚未经临床对照试验证明。副作用有出血、休克和肝素诱导的血小板减少症(HIT)。有严重出血、重度肝损害和肾损害、过敏性疾病既往史为肝素应用的禁忌证。为此,抗 Xa 活性/AT 活化(活化部分凝血活酶时间(APTT)延长活性比)高、出血危险性低、半减期长的 LMWH 亦应用于 DIC 的治疗。有关严重脓毒症与 AT、APC 和重组组织因子途径抑制剂(rTFPI)使用相关的 RCT(推荐 B 级, I, 如 KyberSept 试验、PROWESS 试验、OPTIMIST 试验)的 28 d 病死率结果见表 2~3<sup>[8-19]</sup>,低剂量肝素组 28 d 病死率较安慰组低。

表 2 DIC 时推荐的治疗方案<sup>[8-19]</sup>

1. 潜在疾病的治疗;推荐意见一致
2. 抗凝剂治疗
A: 肝素/肝素类药物
①UFH 5 000~15 000 U/d,持续静脉滴注(静滴);推荐度 C 级(伴血栓形成,推荐度 B1 级;较大出血,推荐度 D 级)
②LMWH 5 000~10 000 U/d,持续静滴;推荐度 B2 级(较大出血,推荐度 C 级或 D 级)*
③DS 1 250 U/次,每日 2 次,静脉注射(静注);推荐度 B2 级(伴较大出血,推荐度 C 级或 D 级)*
B: SPI,推荐度 B2 级(伴较大出血,推荐度 B1 级)
GM 2 000~2 500 mg/d,持续静滴
NM 150~200 mg/d,持续静滴
C: 蛋白水解酶抑制剂(PI)
①AT 1 500 U/d,静滴;推荐度 B1 级
②APC;推荐度 B1 级*
③TM;推荐度 B1 级*
3. 纤溶调节
A: 抗纤溶治疗;氨甲环酸 500~2 000 mg/d;推荐度 D 级
B: 纤溶治疗;推荐度 D 级
4. 输血
A: FFP 3~5 U/d;推荐意见一致
B: PC 10~20 U/d;推荐意见一致

注:该推荐不是最后的定论,加入了文献[13]的意见;可能由许多评论和专家、医师和调研者的提示而改进;表中用药剂量不包括超大剂量;\*,来自参考文献[13]

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.08.002

作者单位:210002 江苏南京,南京军区南京总医院血液病科

Email: xuewenwang1939@sina.com

表 3 脓毒症试验中用肝素治疗患者的病死率

研究方法 及文献	病死率(%)			
	研究药	肝素	研究药加肝素	安慰剂
KyberSept(AT III) <sup>[10]</sup>	37.8	36.6	39.4	43.6
PROWESS(APC) <sup>[11]</sup>	24	28	25	39
OPTIMIST(TFPI) <sup>[9]</sup>	34.6	29.8	34.0	42.7

3.1.1 UFH: APL 也有应用 UFH 后预后改善的报道(推荐 N 级),但未见有关 UFH 有效性研究的 RCT。重症感染引起的 DIC 患者单用 AT 的生存率有显著改善,单用 AT 与 AT 联用 UFH 组相比预后未见显著差异(推荐 C 级, I)<sup>[14]</sup>。ICU 中大部分 DIC 患者使用肝素预防静脉血栓栓塞症<sup>[15]</sup>,用 UFH 治疗 DIC 与用甲磺酸加贝酯(GM)和甲磺酸萘莫司他(NM)治疗 DIC 研究(推荐 B 级, I)比较,未见生存率和有效率有显著差异<sup>[13]</sup>。

3.1.2 LMWH: 给予 DIC 患者应用 LMWH 的临床治疗试验(双盲 RCT; 推荐 B 级, I),基础疾病主要为急性白血病类血液恶性肿瘤和感染性疾病。61 例和 63 例患者分别应用 LMWH(75 U/kg)和 UFH(240 U/kg)24 h 持续静滴,连用 5 d 后的生存率(LMWH 组 90.2%,UFH 组 76.6%),DIC 起因的死亡(LMWH 组 0 例,UFH 组 5 例)和出血症状中度改善率(LMWH 组 33.3%,UFH 组 18.5%)以 LMWH 为更好;脏器症状改善率(LMWH 组 20.5%,UFH 组 8.2%)和总安全率(LMWH 组 93.4%,UFH 组 79.7%)也以 LMWH 为优。凝血功能改善率(中等度改善以上)白血病患者(LMWH 组 42.9%,UFH 组 25.7%)以 LMWH 为优;非白血病患者(LMWH 组 32.5%,UFH 组 46.4%)则以 UFH 为优。

3.1.3 DS: DS 治疗 DIC 的临床试验(双盲 RCT, 推荐 B 级, I),基础疾病主要为含急性白血病的血液恶性肿瘤和感染性疾病,用 DS(1 250 U/次,静注,每日 2 次)或 UFH(7~10 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,24 h 持续静滴)治疗 DIC 患者各 43 例,连用 5 d,结果总改善率(DS 组 65.1%,UFH 组 45.2%)、出血症状改善率(DS 组 58.3%,UFH 组 44.8%)、出血症状恶化率(DS 组 8.3%,UFH 组 10.3%)、脏器症状改善率(DS 组 61.9%,UFH 组 38.1%)均显示出以 DS 为优的趋势,但脏器症状恶化率和非白血病组的 DIC 积分改善率则以 UFH 为优。两组间 5 d 后生存率和病死率无显著差异,DS 组未见出血的不良反应,UFH 组则有 2 例<sup>[13]</sup>。

从整个 DIC 的治疗效果来看,DS 与 UFH 同等有效,但已有报道显示 DS 治疗静脉血栓栓塞和 HIT 的并发症少,由于 LMWH 或 DS 较 UFH 的出血等副作用少,故前两者较 UFH 更为推荐(推荐 B2 级)。

3.2 SPI: 市售的 SPI 有 GM<sup>[8]</sup>、NM 和阿加曲班(argatroban)等,作为 DIC 认可的治疗药物是 GM 和 NM<sup>[13]</sup>。

3.2.1 GM: 文献检索 MEDLINE 有 316 篇、医学中央杂志有 2 530 篇,其中 RCT 各有 8 篇,DIC 中 SPI 疗法的 RCT 仅 2 篇文献(推荐 B 级, I)<sup>[19-20]</sup>。一项日本的研究显示,除外血液疾病、产科疾病的先兆或轻度 DIC,给予成人 ICU 患者 GM 2 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>或生理盐水对照 7 d 各 20 例。结果显示 7 d 内 GM 组死亡 2 例,对照组 4 例;GM 组 30 d 内死亡 8 例,对照组 7 例;第 3 日两组 D-二聚体以外的凝血纤溶系统无显著差异,GM 组 D-二聚体、DIC 积分较对照组更早降低<sup>[19]</sup>。以 ICU 中腹部手术后感染灶引起 DIC 患者为研究对象的 RCT,GM(1 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)用药 5 d 以上,GM 组病死率为 24%,对照组为 36%,两组血中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)无显著差异,GM 组 DIC 积

分、急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分则更早降低<sup>[19]</sup>。

神前五郎等<sup>[21]</sup>报道了用自定的诊断标准诊断的 DIC 患者为对象进行非盲法的多中心 RCT,GM 组 109 例,UFH 组 94 例,给予 GM(1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)或 UFH(10 000~20 000 U/d 或 100 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)治疗 3 d 以上。GM 组和 UFH 组生存率未见显著差异(57%和 63%)。GM 组死于 DIC 者(10 例)明显少于 UFH 组(19 例,P=0.028 0),死于基础疾病者(37 例)明显多于 UFH 组(16 例,P=0.006 6)。UFH 组出血症状恶化病例显著增多(P<0.01)。两组间改善与恶化无差异,疗效判定 GM 组为 45%,UFH 组为 38%。

3.2.2 NM: 57 个医疗机构根据日本厚生省 DIC 诊断标准对 163 例确诊为 DIC 或疑似 DIC 患者(NM 组 82 例,UFH 组 81 例)进行非盲法的 RCT,给予 NM 0.2 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>或 UFH 10 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。与 UFH 组比较,NM 组脏器症状(P<0.05)、AT 值(P<0.01)改善,但 DIC 积分无差异。NM 组有效率 56.7%,UFH 组 47.4%,无显著差异。UFH 未显示显著的效果,由于出血的副作用少,推荐 B2 级。常见有高钾血症的副作用<sup>[8]</sup>。

3.3 生理的 PI: 临床研究的生理性 PI 包括 AT、APC、TFPI、血栓调节蛋白(TM)等<sup>[13,15-18]</sup>,但仅 AT 适用于 DIC 的治疗。

3.3.1 AT 浓缩制剂: 对 DIC 有关 AT 制剂效果的研究仅在日本国内进行研究,有 2 个研究设立比较组(推荐 2~3 级)。国外实施以严重脓毒症为对象的高质量研究<sup>[12,22-24]</sup>(推荐 A 级, I~C 级, I)主要采用国外脓毒症试验的结果为根据。以 2 314 例严重脓症患者为研究对象的多中心随机双盲三期试验(KyberSept 试验,推荐 B 级, I)<sup>[12]</sup>中,给予大量 PI(30 kU,4 d),28 d 生存率未见改善。但对并非肝素病例的亚组分析显示 90 d 生存率改善,尤其 DIC 的生存率显著改善(25.4%比 40.0%,P=0.02)<sup>[23]</sup>。

以前多数支持 AT 有效性的第 I 期比较研究(推荐 C 级, I)显示,35 例脓毒性休克患者双盲安慰剂对照试验的病死率有明显改善(安慰剂组 50%,AT 组 29%)。北欧和西欧临床试验的中期分析显示病死率有改善倾向(安慰剂组 45%,AT 组 35%),同时 DIC 持续时间和 ICU 滞留天数显著缩短。以 120 例严重脓症患者为对象的随机双盲、安慰剂对照研究未见 30 d 总生存率有改善,但在合并休克的病例中见到效果。以 40 例脓症患者为对象的小规模 RCT<sup>[20]</sup>(推荐 C 级, I),AT 活性达 120%以上时凝血异常显著改善。从过去的 RCT 中分出脓毒症 DIC 病例进行中期分析<sup>[24]</sup>(推荐 A 级, I)显示,给予 AT 也带来转归的改善。以上表明脓毒症 DIC 患者给予大剂量 AT 是有用的(推荐 B1 级)。

3.3.2 APC: 日本国内多个医疗机构以浓缩 APC 治疗 DIC 研究的 RCT(推荐 C 级, I)显示,脱离 DIC 与 UFH 未见差异,而部分凝血参数显著改善和生存率改善<sup>[25]</sup>。该药目前仅被认可用于先天性蛋白 C 缺乏症和血栓栓塞症。国外报道,给予脓症患者重组 APC 的多样本(1 520 例)RCT<sup>[10]</sup>(PROWESS 试验,推荐 B 级, I)显示,28 d 病死率显著改善(安慰剂组 30.8%,APC 组 24.7%)。该组患者中,约 75%的患者至少有 2 个以上器官损害,87.6%的患者蛋白 C 活性降低,分别有 99.7%和 98.5%的患者血浆 D-二聚体和血清 IL-6 值增加。基于此结果,重组 APC 被美国食品与药物管理局(FDA)初步认可用作严重脓毒症的治疗药物。严重脓毒症和 DIC 考虑采用重组人活化蛋白 C(rHAPC)治疗(持续静注 24 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>),但安慰剂组出血事件发生率 2.0%,APC 组 3.5%(P<0.06)<sup>[18]</sup>。同样,ENHANCE 试验(推荐

I级)也在进行。最近进行的以 APACHE II 评分 < 25、病情较轻病例为对象的 ADDRESS 试验(推荐 B 级, I)显示,病死率未见显著差异(安慰剂组 17.0%, 治疗组 18.5%), 出血以 APC 组显著增多(安慰剂组 1.2%, APC 组 2.4%,  $P < 0.02$ )<sup>[26]</sup>。ROWESS 试验采用分层分析结果证实, APC 的效果以 APACHE II 评分 > 25 分判定有意义。APC 在多器官功能不全和 APACHE II 评分 > 25 分的严重脓毒症或脓毒性 DIC 可能获得有限的效果。迄今 rHAPC 和血浆来源的蛋白 C 浓缩物之间尚无对比的研究<sup>[19]</sup>。

**3.3.3 TM:** 近期已发表了关于低剂量 UFH 和重组可溶性 TM 对血液系统肿瘤和感染并发 DIC 治疗的 RCT 结果<sup>[27]</sup>, 共 234 例 DIC 患者, TM 组  $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、UFH 组  $8 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  持续静滴, 给药 6 d。TM 组脱离 DIC 率 66.1%, UFH 组 49.9%, 有显著差异[95%可信区间(CI) 3.3~29.1]。与 UFH 组相比, TM 组出血症状显著改善( $P=0.027$ )。给药后 7 d 内 TM 组与出血相关的并发症发生率较 UFH 组显著降低(43.1%比 56.5%,  $P=0.048$ )。检测测的 TM 临床试验显示 DIC 显著改善。

#### 4 纤溶系统调节治疗

**4.1 抗纤溶治疗(氨甲环酸和 ε-氨基己酸):** 对 DIC 实施抗纤溶治疗, 由于抑制微小血栓溶解的机体防御反应而被认为是禁忌<sup>[28]</sup>; 尤其在合并感染/脓毒症的 DIC 时, 纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)由于纤溶抑制状态而显著增加(推荐 D 级), 不适宜进行抗纤溶治疗<sup>[18]</sup>, 可导致器官功能损害和全身血栓等严重并发症, 也有死亡病例的报道。但纤溶优势型 DIC 的部分病例采用抗纤溶治疗对出血症状有显著效果。即使在这种场合, 抗纤溶治疗并用抗凝疗法是基本原则。对抗纤溶优势型 DIC 的出血症状, 抗纤溶酶作用强力的 SPI 是 NM, 但需注意高钾血症。对脓毒症病例进行抗纤溶治疗未见临床报道。在脂多糖诱发的 DIC 动物模型, 给予氨甲环酸造成脏器损害显著恶化而致死亡率增高。关于难以控制的显著纤溶活化所致的重症出血, 抗纤溶治疗也曾有有效的报道(如某些 APL 病例)。宫崎浩二<sup>[8]</sup>推荐用氨甲环酸  $500 \sim 2000 \text{ mg/d}$ , 但 α2 纤溶酶抑制物活性低至 30%~40% 的患者仍需谨慎使用, 迅速达到 α2 纤溶酶抑制物活性 > 50% 即中止用药。

**4.2 纤溶治疗[组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、尿激酶型 PA(UK)]:** 血小板计数(PLT)和纤维蛋白原(Fg)降低等消耗性凝血障碍是进行性 DIC 的主要症状, 纤溶治疗有诱发出血的危险<sup>[29]</sup>, 一般临床上并不采用。但也有报道显示, 对 PAI-1 高水平的脓毒症 DIC 模型进行纤溶治疗溶解微血栓, 血液循环随之改善, 脏器损害减轻<sup>[30]</sup>。对重症脑膜炎球菌感染患者采用 t-PA 进行纤溶治疗, 临床有使循环功能不全、血液循环、暴发性紫癜及脏器损害改善的散发报道。对多个医疗机构的 62 例脑膜炎球菌脓毒症患者的回顾性研究显示, 全部病例 t-PA 的中位剂量为  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  ( $0.008 \sim 1.130 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ), 中位用药时间 9 h ( $1.2 \sim 83.0$  h); 极重病例的病死率为 47%, 合并脑出血率 8%<sup>[31]</sup>。对呈纤溶抑制的脓毒症患者进行纤溶治疗, 因考虑到出血等副作用, 目前并不推荐使用(推荐 D 级)。纤溶治疗药物的用量和用药期需慎重跟踪纤溶指标而作调整。开发作用于凝血酶的可活化纤溶抑制剂(TAFI)和 PAI 类药物等也是今后研究的课题。

#### 5 补充治疗

脓毒症等纤溶抑制型 DIC 出血症状少, 需补充治疗者少。急性白血病和腹部大动脉瘤等的纤溶优势型 DIC 中血小板和凝血因子减少引起出血症状者居多, 需补充治疗。关于补充治疗目前尚缺乏高质量证据的文献, 日本国内外有几个

关于补充治疗的指南是基于针对 DIC 的经验数据<sup>[13]</sup>。对止血因子极度降低引起的出血倾向尚无其他的替代疗法, PC 和 FFP 是必需的(推荐意见一致)。Fg 缺乏时可给予提纯的 Fg 浓缩剂或冷沉淀物加以纠正, 剂量 3 g 时可提高血浆 Fg 约 1 g/L。尽管补充了 FFP, 若严重低 Fg (< 1 g/L) 仍持续, 则可用 Fg 浓缩剂或冷球蛋白治疗, 可给予大约 FFP 4 U、冷球蛋白 10 个单位或浓缩 Fg 3 g。虽然有对 DIC 和威胁生命的出血患者成功应用重组因子 VIIa 制剂的报道, 但在 DIC, 该种治疗的效果和安全性尚不明, 应谨慎应用<sup>[18]</sup>。

**5.1 FFP:** FFP 的用药基本方针是以补充凝血因子为主要目的, 以 Fg、凝血酶原时间(PT)、APTT、纤溶酶原数值为指标, 有出血倾向患者的预防用药仅作为观察到出血时的处置, 其适应证为 PT 延长[国际标准化比值(INR) 2.0 以上, 或 30% 以下]、APTT 延长(正常参考值上限的 2 倍以上, 或 25% 以下)、低纤维蛋白原血症(1 g/L 以下)和血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)降低。凝血因子活性若在 5%~10% 一般不发生自然出血, 若活性在 20%~30% 可维持正常的止血功能。给予的 FFP 中凝血因子在体内回收率约 50% 以上, 生理半减期数小时到 1 周时被消耗。凝血因子活性上升到正常参考值 20%~30% 所需 FFP 的量, 指南推荐 8~12 ml/kg。给予 6~8 U 居多<sup>[13,18]</sup> 或 3~5 U/d, 连续 2~3 d, 可保持 Fg 在 1 g/L 以上<sup>[8]</sup>。但 DIC 时可见体内的回收率降低和半减期缩短<sup>[13,18]</sup>。

**5.2 PC:** 通常 PLT  $50 \times 10^9/\text{L}$  以上无出血的顾虑, 进入 DIC 时 PLT 随病情变化而急剧变化。PLT  $50 \times 10^9/\text{L}$  以下时易出现异常出血, 需输注 PC 者增多; PLT ( $20 \sim 50$ )  $\times 10^9/\text{L}$ 、止血困难时有必要输注 PC; PLT  $< 20 \times 10^9/\text{L}$  时常发生严重的出血, 需输注 PC 者多, 给予 10~20 U/d PC 以保持 PLT  $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ <sup>[8]</sup>。因血栓而引起严重脏器症状的 DIC, 输注 PC 应慎重。应极力避免对慢性 DIC 患者输注 PC。血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒症综合征(TTP/HUS)和 HIT 患者, 输注 PC 在原则上是禁忌的。脓毒症 DIC 患者中 ADAMTS13 急剧降低时, 有报告存在继发性 ADAMTS13 缺乏症。为使成人男性 PLT 增加至  $50 \times 10^9/\text{L}$ , 有必要输注 PC 15 U。血小板体内半减期约 3~5 d, 对血小板生成处于停止状态的患者通常静脉输注 PC 10~15 U, 每周 2~3 次, DIC 时多数患者半减期缩短<sup>[13,18]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 青木延雄, 長谷川淳. DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について, 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班. 平成 4 年度業績報告集, 1988; 37-41.
- [2] 岡村孝. 厚生省 DIC 診療基準国際動向. 综合臨床, 2003, 52(5): 1632-1637.
- [3] Kish MA, Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis, 2001, 32(6): 851-854.
- [4] 日本血栓止血学会学术标准化委员会 DIC 部会. EBM に基づく DIC がガイドライン作成に向けての調査研究. 日血栓止血会誌, 2006, 17(2): 278-330.
- [5] 日本化学療法学会. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京: 日本感染症学会協和企画, 2005; 58-64.
- [6] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- [7] 社団法人日本呼吸器学会 ARDS がガイドライン作成委員会. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. 東京: 秀潤社, 2005; 38-41.

- [8] 崎崎治二. 播種性血管内凝固症候群. 内科, 2006, 97(6):1348-1349.
- [9] Polderman KH, Girbes AR. Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet*, 2004, 363(9422):1721-1723.
- [10] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344(10):699-709.
- [11] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290(2):238-247.
- [12] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient, high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286(15):1869-1878.
- [13] 和田英夫. DIC 治療ガイドライン案の検討. 臨床血液, 2007, 48(5):377-385.
- [14] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):90-97.
- [15] Levi M, Levy M, Williams MD, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5):483-490.
- [16] 日笠 聡. 合成抗トロンピン薬. 医学のあゆみ, 2003, 206(1):92-95.
- [17] 石橋孝文, 高山博史. リコンビナント蛋白とその臨床應用. 総合臨床, 2003, 52(5):1647-1650.
- [18] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation, British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2009, 145(1):24-33.
- [19] Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? *Crit Care Med*, 2000, 28(5):1419-1422.
- [20] Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(9):678-684.
- [21] 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他. DIC に対する FOY の治療に研究: 多施設比較臨床試験. 医学のあゆみ, 1983, 124(2):144-154.
- [22] Hoffmann JN, Mühlbayer D, Jochum M, et al. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004, 32(9):1851-1859.
- [23] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):90-97.
- [24] Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(7):521-526.
- [25] Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, 2002, 75(5):540-547.
- [26] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*, 2005, 353(13):1332-1341.
- [27] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of phase III, randomized, double-blind, clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1):31-41.
- [28] Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*, 2007, 356(22):2301-2311.
- [29] 坂田洋一. 敗血症 DIC にする線溶系の動態. 臨床血液, 2008, 49(6):164-165.
- [30] Asakura H, Asamura R, Ontachi Y, et al. Beneficial effects of urokinase on lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats; focus on organ function and endothelin levels. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4):724-728.
- [31] Zenz W, Zoehrer B, Levin M, et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med*, 2004, 32(8):1777-1780.

(收稿日期: 2009-07-06 修回日期: 2009-08-07)  
(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 生长激素释放肽改善脓毒症小鼠的肠道屏障功能损伤

以往研究发现, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在体内外均可增加肠道通透性. 脓毒症时体内 HMGB1 增多, 导致脓毒症患者肠道屏障功能受损比较普遍. 最近美国的研究人员发现, 脓毒症时体内一种叫生长激素释放肽 (Ghrelin) 的饥饿激素分泌减少, 通过 Ghrelin 受体介导的 Ghrelin 疗法可以改善脓毒症患者的炎症反应和病死率, 并且对这种治疗作用的机制进行了初步探讨. 研究人员将一组雌性成年 SD 大鼠进行盲肠结扎穿孔术 (CLP) 5 h 后, 一次性静脉注射 2 nmol 的 Ghrelin, 后改用微量泵持续注射 15 h, 共计 12 nmol 的 Ghrelin, 然后测定脑组织 Ghrelin 水平、血浆 HMGB1 水平、回肠黏膜对异硫氰酸荧光素的通透性、肠系膜淋巴结细菌计数和肠道含水量. 另外一组大鼠于 CLP 后 5 h, 先切断大鼠两侧迷走神经干, 再于脑室内注射 1 nmol Ghrelin. 结果显示, CLP 后大鼠脑组织 Ghrelin 水平降低 34%, 静脉补充 Ghrelin 使脑内 Ghrelin 水平恢复正常, 并可明显降低偏高的 HMGB1 水平, 改善肠道屏障损伤. 切断迷走神经可解除 Ghrelin 对 HMGB1 的抑制和对肠道屏障功能的改善作用, 但脑室内注射 Ghrelin 后这种作用得到恢复. 研究人员认为, 通过中央 Ghrelin 受体激活迷走神经的作用, Ghrelin 可降低脓毒症过程中血浆 HMGB1 水平并改善肠道屏障损伤; 经进一步研究后认为, Ghrelin 可以作为治疗脓毒症所致肠道屏障功能损伤的一种最新药物.

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009-06-15(电子版); 胡森, 审核