

血浆内皮素和凝血功能对脓毒症患者近期预后的判断价值

何新斌 闫素英 丁红叶

【摘要】 目的 探讨脓毒症患者血浆内皮素-1(ET-1)和凝血功能测定的意义。方法 测定 9 例脓毒症患者、9 例脓毒性休克患者及 10 例健康受试者的血浆 ET-1 水平、血常规、肝肾功能以及凝血功能等指标,比较 3 组间各指标的变化及 ET-1 与脏器功能和急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分的关系。结果 除纤维蛋白原(Fib)外,脓毒性休克组凝血指标包括血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、ET-1 均高于脓毒症组和健康对照组,脓毒症组 PT、D-二聚体、ET-1 也明显高于健康对照组(P 均 <0.05)。脓毒症患者血浆 ET-1 与血肌酐(SCr)、肺泡-动脉氧分压差(P_{A,O_2})以及 APACHE I 评分呈正相关($r_1=0.854, r_2=0.743, r_3=0.664, P$ 均 <0.01)。以血浆 ET-1 $90 \mu\text{g/L}$ 为界值分组,其中 $>90 \mu\text{g/L}$ 组患者的病死率(66.7%, 4/6)明显高于 $<90 \mu\text{g/L}$ 组(8.3%, 1/12, $P=0.022$)。结论 血浆 ET-1 水平升高和凝血功能紊乱是脓毒症尤其是脓毒性休克的明显特征,ET-1 浓度与脓毒症患者的病情明显相关,在脓毒症患者中检测血浆 ET-1 和凝血功能指标具有重要的临床应用价值。

【关键词】 脓毒症; 内皮素-1; 凝血; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 I 评分

脓毒症尤其是脓毒性休克是严重威胁危重患者的临床综合征,其发病机制十分复杂。凝血、抗凝以及纤溶系统功能紊乱,活化的凝血因子与多种炎症介质相互作用,在脓毒症发生发展中起十分重要的作用^[1]。内皮素(ET)是目前发现最强的内源性缩血管物质,可能作为损伤性因子参与多种疾病的发生发展。本研究中通过观察脓毒症患者血浆 ET-1 水平和凝血功能的变化,探讨二者在脓毒症发生发展中的作用,并阐明其在临床诊断及预后判定中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 脓毒症患者 9 例中男 6 例,女 3 例;年龄 48~85 岁,平均(62.2±13.5)岁。脓毒性休克患者 9 例中男 5 例,女 4 例;年龄 32~75 岁,平均(56.8±17.1)岁。另外选择 10 例健康体检者作为健康对照组,其中男 5 例,女 5 例;年龄 38~78 岁,平均(53.2±9.9)岁。3 组患者均无心、肝、肾、内分泌及神经系统疾病,且 3 组间性别、年龄比

表 1 3 组患者凝血指标及血浆 ET-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | PT (s) | TT (s) | APTT (s) | Fib (g/L) | D-二聚体 (mg/L) | ET-1 ($\mu\text{g/L}$) |
|--------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------------|
| 健康对照组 | 10 | 11.0±2.3 | 18.1±3.3 | 28.9±3.4 | 2.9±0.7 | 0.2±0.1 | 44.1±10.1 |
| 脓毒症组 | 9 | 17.7±5.8* | 18.8±3.9 | 35.4±12.2 | 3.1±1.1 | 0.8±0.4* | 63.1±14.8* |
| 脓毒性休克组 | 9 | 27.6±12.3 ^{ab} | 44.8±35.0 ^{ab} | 57.2±25.8 ^{ab} | 3.7±1.8 | 1.8±1.1 ^{ab} | 92.7±24.2 ^{ab} |
| F 值 | | 8.909 | 5.288 | 7.692 | 0.925 | 13.223 | 18.936 |
| P 值 | | 0.001 | 0.012 | 0.002 | 0.410 | 0.000 | 0.000 |

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与脓毒症组比较,^b $P<0.05$;TT 为凝血酶时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间

较差异均无统计学意义,有可比性。

1.2 脓毒症和脓毒性休克诊断标准^[2]: 按照 2001 年国际脓毒症会议通过的标准,脓毒症为由感染引起的全身炎症反应,证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。脓毒性休克指脓毒症患者足量液体复苏前提下仍无法纠正低血压,并伴有低灌注或器官功能障碍。

1.3 监测指标及方法: ①患者均行血常规、肝肾功能、电解质、血气分析以及凝血、心电图、X 线胸片等检查。②均于清晨空腹取正中静脉血 2 ml,加入含有乙二胺四乙酸和抑肽酶的塑料试管中混匀,室温静置 1 h 后离心 10 min。采用放射免疫分析法测定血浆 ET-1 含量(试剂盒购自北京北方生物技术研究所)。③血浆 ET-1 水平与器官生化指标及急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分的相关性。④ET-1 水平与预后的关系。

1.4 统计学处理: 应用 SPSS 16.0 软件,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)、Newman-Keuls 检验,相关性分析采用 Bivariate Correlations 分析;计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组凝血指标及血浆 ET-1 水平比较(表 1): 除纤维蛋白原(Fib)外,脓毒性休克组凝血指标及血浆 ET-1 均高于健康对照组和脓毒症组,而脓毒症组凝血酶原时间(PT)、D-二聚体、ET-1 显著高于健康对照组(P 均 <0.05)。

2.2 相关性分析: 脓毒症血浆 ET-1 与血肌酐(SCr, $r=0.854, P=0.000$)、肺泡-动脉血氧分压差($P_{A,O_2}, r=0.743, P=0.000$)和 APACHE I 评分($r=0.664, P=0.004$, 图 1)均呈正相关;与总胆红素(TBil, $r=0.354, P=0.149$)无相关性。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.08.017

基金项目:天津市自然科学基金项目(09JCYBJC11300);天津医科大学第二医院科研基金项目(y07-02)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院 ICU

Email:hexinbiaoqz@yahoo.com.cn

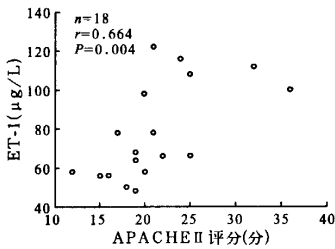


图 1 脓毒症患者血浆 ET-1 与 APACHE I 评分的相关性

2.3 ET-1 水平与病死率的关系:以血浆 ET-1 90 μg/L 为界值分组,其中 > 90 μg/L 组患者病死率为 66.7%(4/6),明显高于 < 90 μg/L 组的 8.3%(1/12, P=0.022)。

3 讨论

脓毒症的发病机制十分复杂,凝血功能紊乱是脓毒症致死的重要原因之一。严重感染可以从多方面影响凝血功能,其机制主要有外源性凝血途径激活、抗凝功能受损、纤溶系统抑制等。本研究表明,凝血功能紊乱与脓毒症尤其是脓毒性休克密切相关,其中 PT、D-二聚体过度升高常预示预后不良[3]。PT 代表外源性凝血途径,在脓毒症早期,凝血系统即可通过外源性途径活化,血管内皮细胞、单核细胞在脂多糖(LPS)及炎症介质的诱导下表达组织因子,与活化的 VII 因子组成复合物,在 Ca²⁺ 存在的条件下,激活 X 因子,触发凝血反应。一旦凝血系统被激活,凝血过程中多种活化的凝血因子反过来会促进炎症反应,导致心、肾、肺、肝等多器官功能损伤直至脓毒性休克的发生[4]。D-二聚体水平增高提示血管内血栓形成和继发性纤溶亢进,标志着机体处于高凝状态,组织器官

灌注不足[5],是预测脓毒症患者预后不良的指标之一。

ET-1 是由血管内皮细胞分泌分泌的,主要分布于心、肝、肾、肺、气道等组织,以肺内含量最高。除受内毒素影响外,ET-1 的产生和释放还受多种因素的调节,包括血管活性物质、促凝物质、生长因子、低氧血症以及细胞因子等的影响。有研究显示,脓毒症患者血浆 ET-1 浓度升高程度与内毒素血症及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平呈明显正相关。本研究表明,脓毒症患者血浆 ET-1 与 SCr、P_{A-a}O₂ 及 APACHE I 评分呈正相关;以血浆 ET-1 90 μg/L 为界值分组,其中 > 90 μg/L 组的病死率明显高于 < 90 μg/L 组。提示血浆 ET-1 与脓毒症发生器官功能紊乱有关[6-7],过高的血浆 ET-1 水平预示脓毒症患者的预后不良。

ET-1 在脓毒症发生发展过程中的作用表现在:当血浆 ET-1 处于高浓度时,可引起显著而持久的缩血管作用,引起组织器官血液灌注不足,主要包括心、肺、肾、肝及胃肠道等,最终导致多器官功能障碍综合征的发生;和其他细胞因子相互作用,ET-1 的生成和释放不仅受细胞因子的影响,反过来又可诱导细胞因子的产生,同时可通过促进血管内血栓形成而加重组织器官的功能障碍[8]。有研究显示,抑制 ET 可保护 LPS 诱导的弥散性血管内凝血动物脏器功能[9]。

总之,脓毒症尤其是脓毒性休克患者存在明显的血管内皮细胞损伤以及凝血功能紊乱,其与众多的炎症介质相互作用,导致组织器官灌注不足,促进脏器功能受损。临床上检测血浆 ET-1 的变化,不仅对判断脓毒症患者的预后具有

重要指导意义,同时也为改善脓毒症患者的预后提供了一个有效的治疗措施。

参考文献

[1] 苏艳丽,王红,张淑文. 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 698-701.

[2] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.

[3] 徐丽华, 卢中秋, 王明山, 等. 脓毒症休克患者凝血功能紊乱与病情严重度及预后的关系. 中国急救医学, 2008, 28(5): 403-405.

[4] Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Shock, 2007, 28(3): 265-269.

[5] Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(2): H1065-1071.

[6] Piechota M, Banach M, Irzanski R, et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. J Intensive Care Med, 2007, 22(4): 232-239.

[7] Forni M, Mazzola S, Ribeiro LA, et al. Expression of endothelin-1 system in a pig model of endotoxin shock. Regul Pept, 2005, 131(1-3): 89-96.

[8] 王静, 乔万海. 多器官功能障碍综合征患者血管内皮损伤与炎症相关因子的研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 82-84.

[9] 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.

(收稿日期: 2009-06-19)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

导管途径血液感染对危重患者病死率的影响

体内置入各种导管是临床工作中常进行的基本操作,其主要副作用是引起血液感染。那么,导管相关血液感染(CR-BSI)是否会影响危重患者的病死率?最近,希腊的学者对此进行了观察。科研人员对 PubMed、Current Contents 和检索出版物的参考目录进行无语言和时间限制的研究,应用统计值 I 的均数和 χ² 检验分析异质性,应用 Egger 检验,以漏斗曲线法检查出版物偏倚,联合应用 M-H 固定效应和 DS-L 随机效应模型计算混合优势比(OR)和 95% 可信区间(CI)。结果显示,患有 CR-BSI 患者的病死率高于无 CR-BSI 患者(固定效应模型: OR=1.81, 95%CI 1.44~2.28; 随机效应模型: OR=1.96, 95%CI 1.25~3.09),两者存在异质性(I=0.67, 95%CI 0.32~0.85, P=0.003),未见出版物偏倚(Egger 检验, P=0.28)。研究人员据此认为,CR-BSI 的存在增加了成年危重患者的病死率,临床医师应该尽量避免患者发生 CR-BSI。

杨明星, 编译自《Crit Care Med》, 2009, 37(7): 2283-2289; 胡森, 审校