

• 综述 •

# 肝素在脓毒症治疗中的应用前景

马晓春 李旭

【关键词】 肝素； 脓毒症； 治疗

脓毒症是重症监护病房(ICU)患者最主要的死亡原因之一,其中约 1/3 的患者会发生器官功能障碍<sup>[1]</sup>,微循环功能障碍对器官功能状态起重要的作用。微循环功能障碍的病理生理过程可以分成高凝状态导致的血栓形成和血管内皮细胞功能障碍<sup>[2]</sup>。脓毒症时组织因子(TF)表达增加,启动外源性凝血途径,从而导致高凝状态和纤溶抑制,这种特异性高凝状态常会导致循环系统中微血栓形成。在内皮细胞功能障碍的发生中,活化的白细胞起到了关键作用,在活体显微镜下可见白细胞、血小板黏附及内皮细胞形态学变化,发生高凝和炎症反应。凝血和炎症相互作用,最终导致微血管的阻塞、微循环障碍和组织循环状态恶化<sup>[3]</sup>。

## 1 脓毒症抗凝治疗的重要性

绝大部分重症感染患者凝血系统被活化,尤其是感染性休克患者几乎均会发生凝血变化<sup>[4]</sup>。研究发现,在病原侵袭机体后数分钟内即会在微循环中产生凝血酶并发生纤维蛋白沉积<sup>[5]</sup>。如果损伤没有进一步加重,形成的血凝块会迅速溶解;若感染持续刺激,就会发生局部低灌注,中性粒细胞和血小板聚集,形成凝血块并坏死,从而发生不可逆性组织损伤。如果此过程发生于整个微循环系统,就会导致多器官功能障碍(MOD),增加死亡风险<sup>[4]</sup>。因此,凝血的活化、抗凝和纤溶活性下降是脓毒症的主要特点,也是影响其预后的重要因素,抗凝在脓毒症的治疗中显然应占有重要地位。目前主要有活化蛋白 C(APC)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、组织因子途径抑制物(TFPI)

和肝素等 4 种抗凝药物。

**1.1 APC 抗凝治疗降低病死率:** APC 在循环血中以无活性的酶原形式蛋白 C(PC)存在,凝血酶结合内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)后与血栓调节蛋白(TM)以 1:1 形成复合物,并裂解 PC,形成 APC。APC 具有多种生物活性,通过抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)并限制炎症部位产生凝血酶而促进纤溶;使活化的凝血因子 V、Ⅷ失活发挥抗凝活性;减少凝血酶,从而抑制凝血酶引起的单核细胞释放炎症因子<sup>[6]</sup>;通过连接到内皮细胞上的 EPCR,减轻了凝血酶导致的通透性改变<sup>[7]</sup>;连接到上皮细胞上的 EPCR 可减少凋亡;连接到白细胞上的 EPCR 可减轻趋化反应<sup>[8]</sup>。2001 年发表了一项评价重症感染患者应用 PC 疗效的全球性研究(PROWESS 研究)结果。这是一项包括 11 个国家 164 个中心的随机双盲多中心研究,共有 1 690 例重症感染患者入选,结果表明 APC 使死亡相对风险下降了 19.4%,使死亡绝对风险降低了 6.1%(24.7%比 30.8%, $P=0.005$ );严重出血发生率在 APC 组较高(3.5%比 2.0%, $P=0.06$ )<sup>[9]</sup>。

2001 年 11 月,美国食品与药物管理局(FDA)批准急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分 $\geq 25$ 分的患者应用 APC。2002 年,欧洲药品管理局批准多器官功能衰竭(MOF)患者使用 APC。FDA 委托研究组进一步评估 APC 在特定患者(包括低死亡风险的重症感染和儿科患者)中的有效性和安全性。ADDRESS 研究<sup>[10]</sup>计划入选 1.1 万例低死亡风险的重症感染患者(APACHEⅡ评分 $<25$ 分或单器官功能衰竭),但在入选了 2 640 例患者后分析表明几乎没有有效的可能性,所以这一研究提早终止。此外,APC 组严重出血事件的发生率要高于安慰剂组(3.9%比 2.2%, $P=0.01$ )。以上这些数据和 PROWESS 研究的数据强有力地表明 APC 不应该用于低死亡风险的重症感染患者。

**1.2 肝素的抗凝作用:** 肝素是一种有效的抗凝剂,在临床中应用已超过半个世纪,且仍然是预防和治疗静脉血栓形成的主要药物。在对内毒素血症和脓毒症的研究中,肝素的抗凝作用甚至超过重组人活化蛋白 C(rhAPC)<sup>[11]</sup>。

近年来,有 3 项大样本Ⅲ期临床研究评价抗凝剂效应,即 APC 或 rhAPC (PROWESS 研究)<sup>[9]</sup>、AT-Ⅲ (KyberSept 研究)<sup>[12]</sup>和 TFPI(OPTIMIST 研究)<sup>[13]</sup>。其中 PROWESS 的研究结果中治疗组病死率下降了 6.1%<sup>[9]</sup>,是迄今惟一证实重症感染患者应用抗凝剂可提高生存率的国际性研究。KyberSept 研究是对 AT-Ⅲ 进行的双盲、随机对照试验,结果显示 AT-Ⅲ 不能降低重症感染患者 28 d 病死率<sup>[12]</sup>。对重组组织因子途径抑制物(rTFPI)进行的多中心Ⅲ期临床研究表明,rTFPI 不能改善重症感染患者的病死率<sup>[13]</sup>。

以上 3 项研究均允许应用小剂量肝素预防深静脉血栓形成,其中在 PROWESS 研究中,共有 75.2%的患者应用肝素(安慰剂组 37.7%,APC 组 37.5%),KyberSept 研究中为 69.9%(安慰剂组 35.0%,AT-Ⅲ 组 34.9%),OPTIMIST 研究中为 76.7%(安慰剂组 38.8%,APC 组 37.9%)。

3 项研究中,安慰剂组中应用肝素与未应用肝素患者比较,死亡的相对危险度(OR)分别为:PROWESS 研究 0.6 [95%可信区间(95%CI) 0.43~0.84, $P=0.002$ ],KyberSept 研究 0.75 (95%CI 0.58~0.97, $P=0.03$ ),OPTIMIST 研究 0.57 (95%CI 0.43~0.76, $P=0.000 09$ )。3 项研究中安慰剂组共有 2 987 例患者,应用肝素与未应用肝素相比,死亡的 OR 为 0.65 (95%CI 0.55~0.76, $P<0.000 01$ )<sup>[14]</sup>。3 项研究中各组患者病死率见表 1<sup>[15]</sup>。由此,在每项研究中,安慰剂组患者同时应用肝素均提高了存活率。在 3 个有不同纳入标准的研究人群中(基本涵盖了疾病的自然异质

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.020

基金项目:辽宁省科技厅药物源头创新研究项目(2007-01-27-7);辽宁省教育厅高校科研计划项目(2008836);辽宁省沈阳市科技项目(F10-205-1-01)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

Email:xcma2972@sina.com

性)均得出了一致的结果,这强烈支持肝素除了已知的抗凝和抗血栓作用外,还可以降低脓毒症患者病死率这一假说。同时,应用肝素可能增加不良事件的发生,这在 AT-III 的试验中是肯定的,但是在 rTFPI 和 APC 的试验中并非如此。在 KyberSept 研究中,未应用肝素和同时应用肝素治疗的患者组出血发生率分别为 17.8% 和 23.8%<sup>[12]</sup>。因此,除了可能会影响 AT 的抗炎作用外,同时应用肝素还可能会增加出血风险。然而,在 OPTIMIST 研究中这一倾向并不明显。在高危患者[国际标准化比值(INR)>1.2],治疗组同时应用肝素和未应用肝素患者出血发生率分别为 23% 和 28% ( $P < 0.03$ )<sup>[13]</sup>。在 PROWESS 研究中,肝素没有影响出血的发生率<sup>[9]</sup>。但这是后期分析的结果,有一定局限性;如安慰剂组不是随机接受肝素治疗,很可能比未应用肝素的患者病情更重;应用肝素的患者也可能存在选择性偏倚,早期死于脓毒症的患者不能接受肝素治疗,而存活者在研究的 28 d 内随时有可能应用肝素;而且此 3 项试验肝素用量都未经过设计。

毋庸置疑,APC 在重症感染患者可以有效降低病死率,然而,尚需要大样本前瞻性随机双盲安慰剂对照研究评估小剂量肝素对脓毒症患者的作用。

尚有其他研究评价小剂量肝素的临床效应。2007 年 Levi 等<sup>[16]</sup>评价了成年重症感染患者在应用 rhAPC 的同时,皮下应用预防剂量肝素对 28 d 病死率的影响(XPRESS 研究)。共有 1 994 例患者入选,结果表明,同时应用肝素治疗组 28 d 病死率有降低趋势(28.3% 比 31.9%,  $P = 0.08$ );在 0~6 d 安慰剂组和肝素组出血的发生率分别为 8.1% 和 10.8% ( $P = 0.049$ )。此研究表明肝素似乎有积极作用,但是可能受剂量、应用途径的影响,因为皮下给药可能会因为同时应用血管加压药而影响吸收<sup>[17]</sup>。而且,肝素的副作用如出血、肝素相关的血小板减少和过敏反应可能限制了大样本临床试验的实施。

2008 年, Zarychanski 等<sup>[18]</sup>进行了回顾性、倾向配对、多中心的队列研究,评价感染性休克患者早期静脉应用治疗剂量普通肝素(UFH)的疗效。共有 2 356 例患者诊断为感染性休克,其中 722 例静脉应用治疗剂量的 UFH。结果

表 1 3 项大样本 III 期临床试验中各组患者病死率情况

临床试验	病死率(%)			
	仅研究药物	仅肝素	研究药物及肝素	安慰剂
KyberSept(AT-III) <sup>[12]</sup>	37.8	36.6	39.4	43.6
PROWESS(APC) <sup>[9]</sup>	24.0	28.0	25.0	39.0
OPTIMIST(TFPI) <sup>[13]</sup>	34.0	29.8	34.6	42.7

注:AT-III:抗凝血酶 III, APC:活化蛋白 C, TFPI:组织因子途径抑制物

表明全身应用 UFH 可以降低 28 d 病死率(40.1% 比 44.2%),死亡风险为 0.85 (95%CI 0.73~1.00,  $P = 0.05$ )。在疾病最严重组(APACHE II 评分 29~53 分)中,应用肝素治疗 28 d 病死率下降更明显(56% 比 69%),死亡风险为 0.70 (95%CI 0.54~0.92,  $P = 0.01$ )。静脉应用治疗剂量的肝素患者撤机的成功率增加( $OR = 1.42$ , 95%CI 1.13~1.80,  $P = 0.003$ ),成功停用血管活性药物的概率也增加( $OR = 1.34$ , 95%CI 1.06~1.71,  $P = 0.01$ )。大出血或需要输血的发生率无显著差异。研究中 73.7% 的对照组患者接受了低剂量预防性的皮下注射肝素,但与静脉应用肝素的试验组比较,其病死率仍较高。这表明脓毒症患者应用不同剂量肝素可能具有抗凝和抗炎的不同活性,但尚不能明确说明这种联系,仍需要有大样本随机对照试验研究肝素在脓毒症患者中应用的效应,包括肝素的剂量和不同给予途径。

2009 年 Jaimes 等<sup>[19]</sup>发表了关于应用 UFH 治疗脓毒症的随机、双盲、安慰剂对照、单中心的临床研究(HETRASE 研究)。这一研究将入选的 319 例脓毒症患者随机分为接受安慰剂治疗组和 UFH 治疗组(500 U/h, 持续 7 d)。结果发现,安慰剂组和 UFH 组出院患者的平均住院时间无明显差异(12.5 d 比 12.0 d,  $P = 0.976$ ),MOD 评分的改善程度相同(每日下降 0.13 分和 0.11 分,  $P = 0.24$ ),28 d 病死率分别为 16% 和 14% ( $P = 0.652$ )。关于 28 d 病死率亚组分析(根据入组时 APACHE II 评分、MOD 评分、D-二聚体分组和感染部位)也没有得出任何有意义的结果。仅在肝素组出现了 1 例严重的副作用,被彻底解决后没有任何并发症。这一研究本身有一定局限性,如入选对象是脓毒症患者,疾病严重程度较轻,预后评价的最主要指标并不是 28 d 病死率等。

国内也有评价小剂量肝素治疗脓毒症效应的研究。2009 年本室发表的一

项临床研究结果<sup>[20]</sup>。共有 79 例脓毒症患者入选,随机分成 UFH 组(5 000~6 250 U/d, 持续 24 h 静脉泵入, 疗程为 5~7 d)和常规治疗组。观察两组患者 7 d 及 28 d 病死率、住 ICU 时间、住院时间、机械通气时间及住 ICU 期间急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾衰竭(ARF)及多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率和治疗前后氧合指数、出凝血指标变化。结果 UFH 组 DIC、ARF、MODS 的发生率均降低(分别为 15.4% 比 38.7%,  $P = 0.03$ ; 25.0% 比 51.9%,  $P = 0.04$ ; 26.3% 比 50.0%,  $P = 0.04$ ),28 d 病死率降低(15.4% 比 32.4%,  $P = 0.03$ ),其余指标无明显改善,应用肝素未见出血倾向。因此,脓毒症患者应用小剂量肝素可能会降低 28 d 病死率,且无严重并发症发生。

## 2 脓毒症治疗新方向

对脓毒症的病理生理机制研究表明,凝血和炎症同时存在、相互作用,影响机体稳态。感染通过多种分子和细胞机制促进凝血活化,其中主要是单核细胞和巨噬细胞释放促炎细胞因子如白细胞介素(IL-6、IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(TNF),这些炎症介质促进单核细胞和内皮细胞表达 TF,从而启动外源性凝血途径<sup>[21]</sup>。同时,凝血酶、活化的凝血因子 X、TF-活化的凝血因子 XI 抑制内源性抗凝物质如 AT、APC 发挥作用并促进全身炎症反应发生<sup>[22]</sup>。炎症和凝血间这种紧密的联系也是导致器官功能障碍和死亡的原因。近年对 APC 在脓毒症中应用的研究提示,APC 同时具有抗炎和抗凝作用可能是改善患者预后的原因<sup>[9]</sup>,但其价格昂贵。价格低廉的肝素具有很广阔的应用前景。

## 3 肝素的抗炎特性

### 3.1 肝素的抗炎作用: Filkins 和 Di Luzio<sup>[23]</sup>在 1968 年首次研究了肝素在脂多糖(LPS)导致休克中的保护作用,注射沙门菌和大肠杆菌 LPS 的大鼠应用

肝素可降低死亡率。肝素在抑制促炎因子的产生和释放中起重要作用<sup>[24]</sup>。肝素可抑制核转录因子-κB(NF-κB),导致促炎因子在单核细胞和内皮细胞内表达的转录因子活化,抑制缺血/再灌注损伤的促炎反应,并通过增加一氧化氮和前列环素生成减少了内皮功能障碍<sup>[25]</sup>。体外实验中,肝素通过对凝血酶和 NF-κB 作用抑制 LPS 刺激的单核细胞和其他细胞中促炎细胞因子的表达、产生和释放<sup>[26]</sup>。在高动力性脓毒症中,肝素可改善内皮细胞功能和血管反应性<sup>[27]</sup>。

肝素还可调节白细胞的黏附、迁移和活化。P-选择素和 L-选择素是在炎症部位表达的细胞表面标志物,它们在促进白细胞浸润到炎症组织中发挥重要作用。肝素通过与 P-选择素和 L-选择素相连接,阻断了白细胞黏附到内皮细胞的过程并防止其浸润到组织<sup>[28]</sup>。硫酸肝素可和细胞因子/趋化因子连接,从而提高 IL-8 引起的趋化作用,而静脉应用肝素可以和硫酸肝素竞争与细胞因子/趋化因子的连接,从而部分拮抗了中性粒细胞-内皮细胞表面发生的这些黏附趋化事件<sup>[29]</sup>。肝素可下调内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、L-选择素的表达,即使是在人内毒素血症中也是如此<sup>[30]</sup>。白细胞整合素 Mac-1(CD11b/CD18)是一种通用的黏附分子,其与 ICAM-1 相互作用,促进白细胞黏附到内皮细胞,肝素可以与其连接从而抑制白细胞黏附<sup>[31]</sup>。

肝素可以抑制补体的活化和血小板活化因子的产生,两种介质在感染性休克过程中促进炎症和凝血之间的恶性循环<sup>[32]</sup>。肝素仍有其他的积极作用如减少腹膜炎模型鼠中性粒细胞灌注<sup>[33]</sup>,减少呼吸爆发过程中超氧阴离子的生成<sup>[34]</sup>,减少中性粒细胞脱颗粒并抑制弹力蛋白酶和组织蛋白酶 G 的作用<sup>[35]</sup>,减少白细胞的吞噬作用<sup>[36]</sup>等。

**3.2 肝素在脓毒症中抗炎作用的动物研究:**肝素在脓毒症中的抗凝作用是不争的事实,拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南中推荐应用低剂量肝素预防深静脉血栓形成。目前已有研究探讨肝素在脓毒症中的抗炎作用。2006 年即有一项研究了比较低分子肝素(LMWH)和阿司匹林对急性肺损伤(ALI)大鼠的治疗作用。60 只大鼠随机分 4 组:正常对照组、LPS 组、LPS+LMWH 组(皮下注射 LMWH 1 U/g)、LPS+阿司匹林

组(腹腔注射阿司匹林 100 mg/kg)。结果 LMWH 组和阿司匹林组 NF-κB、ICAM-1、P-选择素活性降低,炎症反应和病理损伤明显减轻,进而减轻了肺损伤的程度<sup>[37]</sup>。2008 年有研究探讨了 UFH 和 LMWH 在 ALI 模型兔中的抗炎作用及其作用机制。48 只动物被随机分成正常对照组、LPS 组、LPS+UFH 组(50 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,连续 5 h)、LPS+LMWH 组(50 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,连续 5 h) 4 组。结果肝素减轻了肺组织水肿和炎性细胞浸润,降低了肺动脉氧分压差,减少了 NF-κB 的活性和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)的表达,从而减少了炎症因子 TNF-α 的表达,减轻了炎症反应<sup>[38]</sup>。

2009 年有研究报道了 AT-Ⅲ 在内毒素导致 ALI 大鼠中的抗炎作用,结果肝素组与 AT-Ⅲ 具有相同的作用。该研究将 60 只雄性 SD 大鼠随机分成 5 组:正常对照组、LPS 组、LPS+AT-Ⅲ(25 U/kg)组、LPS+肝素(100 U/kg UFH)+AT-Ⅲ(25 U/kg)共同作用组、LPS+UFH 组(100 U/kg UFH)。结果肝素减轻了肺组织水肿和炎性细胞浸润,降低了肺血管通透性,减少了细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38MAPK 的表达,并减少了炎症因子 TNF-α 和 IL-6 的产生,减轻了肺损伤的程度<sup>[39]</sup>。

**4 总结**

既然目前唯一经证实治疗感染性休克有效的抗凝剂 APC 既有抗凝特性又有抗炎特性,因此,从生物学效应来说,肝素作为传统抗凝剂对脓毒症患者可能发挥了和 APC 相似的作用。目前关于肝素在重症感染患者中应用的研究很分散,即使在重症感染或感染性休克动物模型中的研究也很少,而且应用时机、合适剂量、合适种类、治疗时程等都没有确定答案。然而,重症感染时炎症和凝血途径之间的相互作用很复杂,且肝素有引起出血、肝素相关血小板减少的风险,因此,有必要进一步开展临床前以及临床研究以确切了解肝素在脓毒症中的作用及其与其他抗凝剂之间的相互作用,使脓毒症患者充分获益于肝素治疗。

**参考文献**

[1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1546-1554.

[2] Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med*, 2002, 347: 966-967.

[3] Czabank M, Peter C, Martin E, et al. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia; insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007, 5: 266-275.

[4] Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, 1999, 341: 586-592.

[5] Dickneite G. Antithrombin Ⅲ in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost*, 1998, 24: 61-69.

[6] Esmon CT, Taylor FB Jr, Snow TR. Inflammation and coagulation; linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost*, 1991, 66: 160-165.

[7] Finigan JH, Dudek SM, Singleton PA, et al. Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement; role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation. *J Biol Chem*, 2005, 280: 17286-17293.

[8] Macias WL, Yan SB, Williams MD, et al. New insights into the protein C pathway; potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care*, 2005, 9 Suppl 4: S38-45.

[9] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699-709.

[10] 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: 1332-1341.

[11] Derhaschnig U, Pernerstorfer T, Knechtelsdorfer M, et al. Evaluation of antiinflammatory and antiadhesive effects of heparins in human endotoxemia. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1108-1112.

[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: 1869-1878.

[13] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis; a random-

- ized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290: 238-247.
- [14] Agarwal R, Gupta D. Anticoagulation in sepsis: is low-dose heparin as effective as activated protein C? *Intensive Care Med*, 2005, 31: 1297-1298.
- [15] Polderman KH, Girbes AR. Drug intervention trials in sepsis: divergent results. *Lancet*, 2004, 363: 1721-1723.
- [16] 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: 483-490.
- [17] Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*, 2002, 359: 849-850.
- [18] Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2973-2979.
- [19] Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: a randomized clinical trial (the HETRASE study). *Crit Care Med*, 2009, 37: 1185-1196.
- [20] 赵聪, 章志丹, 张晓娟, 等. 小剂量肝素治疗脓毒症的临床分析. *中华内科杂志*, 2009, 48: 566-569.
- [21] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003, 348: 138-150.
- [22] Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 1032-1040.
- [23] Filkins JP, Di Luzio NR. Heparin protection in endotoxin shock. *Am J Physiol*, 1968, 214: 1074-1077.
- [24] Tyrrell DJ, Kilfeather S, Page CP. Therapeutic uses of heparin beyond its traditional role as an anticoagulant. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16: 198-204.
- [25] Harada N, Okajima K, Uchiba M. Dalteparin, a low molecular weight heparin, attenuates inflammatory responses and reduces ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats. *Crit Care Med*, 2006, 34: 1883-1891.
- [26] Hochart H, Jenkins PV, Smith OP, et al. Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation; decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor- $\kappa$ B in LPS-stimulated human monocytes. *Br J Haematol*, 2006, 133: 62-67.
- [27] Morrison AM, Wang P, Chaudry IH. A novel nonanticoagulant heparin prevents vascular endothelial cell dysfunction during hyperdynamic sepsis. *Shock*, 1996, 6: 46-51.
- [28] Want L, Brown JR, Varki A, et al. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest*, 2002, 110: 127-136.
- [29] Webb LM, Ehrenguber MU, Clark-Lewis I, et al. Binding to heparan sulfate or heparin enhances neutrophil responses to interleukin 8. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 7158-7162.
- [30] Lever R, Hoult JR, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol*, 2000, 129: 533-540.
- [31] Peter K, Schwarz M, Conrad C, et al. Heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *Circulation*, 1999, 100: 1533-1539.
- [32] Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol*, 1999, 46: 151-208.
- [33] Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, et al. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood*, 1993, 82: 3253-3258.
- [34] Bazzoni G, Beltrán Nuñez A, Mascellani G, et al. Effect of heparin, dermatan sulfate, and related oligo-derivatives on human polymorphonuclear leukocyte functions. *J Lab Clin Med*, 1993, 121: 268-275.
- [35] Spencer JL, Stone PJ, Nugent MA. New insights into the inhibition of human neutrophil elastase by heparin. *Biochemistry*, 2006, 45: 9104-9120.
- [36] Freischlag JA, Colburn MD, Quiñones-Baldrich WJ, et al. Alteration of neutrophil (PMN) function by heparin, dexamethasone, and enalapril. *J Surg Res*, 1992, 52: 523-529.
- [37] 栾正刚, 娜拉·普鲁, 章志丹, 等. 低分子肝素和阿司匹林对急性肺损伤的治疗作用. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 456-458.
- [38] Wang M, He J, Mei B, et al. Therapeutic effects and anti-inflammatory mechanisms of heparin on acute lung injury in rabbits. *Acad Emerg Med*, 2008, 15: 656-663.
- [39] Sun HM, Hong LZ, Shen XK, et al. Antithrombin-III without concomitant heparin improves endotoxin-induced acute lung injury rats by inhibiting the activation of mitogen-activated protein kinase. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122: 2466-2471.

(收稿日期: 2010-08-25)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 促红细胞生成素可改善失血性休克大鼠小肠微循环灌注和组织氧利用能力

最近加拿大学者研究证明, 静脉输注含促红细胞生成素(EPO)的生理盐水可改善失血性休克大鼠复苏时消化道毛细血管灌注和组织氧合作用。研究人员通过给SD大鼠放血(30 ml/kg)并维持其平均动脉压 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)约 50 min 来制作失血性休克大鼠模型, 将其随机分为输血组、输血+重组人促红细胞生成素(rhEPO)组、生理盐水组、生理盐水+rhEPO组; 复苏开始时即静脉应用 rhEPO 1 000 U/kg。利用活体显微镜检测小肠灌注毛细血管密度、红细胞移动情况, 以及复苏 60 min 后组织还原型辅酶 I (NADPH) 荧光含量, 同时检测静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)。结果显示, 输血+rhEPO 组小肠灌注毛细血管密度、红细胞运动评分、NADPH 荧光含量几乎恢复至正常; 与生理盐水组相比, 生理盐水+rhEPO 组红细胞运动评分增加, 小肠灌注毛细血管密度未明显增加, NADPH 荧光含量明显降低, 提示组织氧利用障碍程度减轻, 同时 SvO<sub>2</sub> 增加。研究者认为, 失血性休克时生理盐水复苏液中加入 rhEPO 可能通过改善组织灌注, 减轻肠道氧利用障碍发挥积极作用。

刘先奇, 编译自《J Trauma》, 2010, 68: 1342-1348; 胡森, 审核