

·研究报告·

持续小剂量肝素治疗中暑合并血小板减少的临床研究

刘亚军 王智兰 全超

【关键词】中暑；血小板减少；肝素；急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分

中暑主要发生在高温、高湿环境下生活和工作中的人群中,人群的健康水平、年龄及对高温、高湿环境的耐受程度以及预防措施不当对中暑的发病起着重要的作用。重症中暑的病死率可达 10%~50%^[1]。如果中暑患者合并血小板减少,说明疾病的严重状态已影响到血管内皮细胞,导致凝血功能障碍,若不及时处理,病情将进一步恶化,发生不可逆的病理生理改变,增加病死率。本研究中采用在常规治疗基础上加用持续小剂量肝素治疗中暑合并血小板减少患者 23 例,取得较满意的效果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性对照研究方法,选择本院 2008 年 7 月至 2011 年 10 月收治中暑合并血小板减少患者。

1.1.1 入选标准:符合我国《职业性中暑诊断标准》(GB11508-89)^[2],且伴血小板计数(PLT)下降($<100 \times 10^9/L$)。

1.1.2 排除标准:①妊娠期、哺乳期者;②曾做过器官移植手术者;③48 h 前应用过抗凝药物者;④有严重脑外伤、脑动脉瘤、动静脉畸形病史及消化道出血者;⑤严重慢性肝病者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 分组与研究方法:按照患者住院号的奇偶数分为常规治疗组(11 例)和

肝素治疗组(12 例)。常规治疗组中男性 6 例,女性 5 例;年龄 17~71 岁,平均(44±10)岁;入住重症监护病房(ICU)时的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分(21.5±3.6)分。肝素治疗组中男性 6 例,女性 6 例;年龄 19~70 岁,平均(45±9)岁;入 ICU 时 APACHE II 评分为(21.9±3.7)分。两组患者入院时临床资料、APACHE II 评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方案

1.3.1 常规治疗组:早期给予物理降温治疗,补充循环血容量、抑酸护胃、维持水和电解质及酸碱平衡、稳定内环境、器官支持等治疗。

1.3.2 肝素治疗组:入院后持续给予小剂量肝素 $5 \sim 10 U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 静脉泵入,疗程为 3 d;其他治疗同常规治疗组。

1.4 观察指标:于治疗前、治疗 3 d 后测定 PLT、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体,观察并比较两组患者治疗 3 d 的 APACHE II 评分、出血并发症发生情况、住 ICU 时间和 28 d 病死率。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 10.0 软件分析处理数据,定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SNK 法检验;定性资料用率表示,采用 Chi-square 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 APACHE II 评分比较(表 1):两组患者治疗后 APACHE II 评分均下降,但肝素治疗组治疗后 APACHE II 评分明显低于常规治疗组($P<0.05$)。

2.2 两组患者住 ICU 时间和 28 d 病死率比较:肝素治疗组患者住 ICU 时间较常规治疗组明显缩短[(7.2±4.1) d 比(11.8±6.3) d, $P<0.05$],28 d 病死率也较常规治疗组明显下降[33.3%(4/12)比 54.5%(6/11), $P<0.05$]。

2.3 两组 PLT、凝血指标及临床出血并发症比较(表 1):肝素治疗组治疗后 PLT 明显上升,且明显高于常规治疗组(均 $P<0.05$);PT、D-二聚体明显下降,且明显低于常规治疗组(均 $P<0.05$);而两组治疗前后 APTT、FIB 无明显变化(均 $P>0.05$)。肝素治疗组未见严重出血并发症,可能与输注肝素后 PLT、PT 向有利方向转化有关。

3 讨论

中暑是由于环境温度过高、机体不能进行正常调节,使体温高于正常。体温过高后对机体的代谢产生不利影响,机体内进行正常代谢的生物酶有一定的最佳温度反应区间,过高的温度使人体的生物酶活性下降,对人体的细胞正常生理功能产生影响,这种影响是广泛而严重的^[3-4];体液丧失、电解质紊乱等同样对人体内环境产生一定的不利作用。

表 1 两组中暑合并血小板减少患者治疗前后 APACHE II 评分及 PLT、PT、APTT、FIB、D-二聚体水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	APACHE II 评分(分)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体($\mu g/L$)
常规治疗组	治疗前	11	20.7±3.7	65.4±20.6	16.3±3.1	35.1±4.9	4.3±1.4	2095.9±1357.6
	治疗后 3 d	11	15.8±3.9	77.3±21.4	13.7±1.5	33.0±2.5	4.4±0.9	1147.2±742.8
肝素治疗组	治疗前	12	21.3±3.2	64.3±19.5	16.5±2.9	35.6±4.9	4.4±1.3	2103.1±1192.0
	治疗后 3 d	12	10.8±3.7 ^{ab}	102.1±22.6 ^{ab}	11.7±1.8 ^{ab}	31.6±3.2	4.3±0.7	488.8±288.1 ^{ab}

注:APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,PLT:血小板计数,PT:凝血酶原时间,APTT:活化部分凝血活酶时间,FIB:纤维蛋白原;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规治疗组同期比较,^b $P<0.05$

中暑后由于体液丧失、细胞代谢下降,可使内皮细胞受损,激活内源性凝血系统^[5],引起血小板在微血管内的聚集;同时中暑也有可能出现过性的骨髓抑制^[6],表现为循环的外周血中 PLT 下降,中暑合并血小板减少如进一步加重,则可发展为弥散性血管内凝血(DIC)^[7]。中暑合并血小板减少是发生 DIC 的前期表现,因此,当中暑合并血小板减少时提示血管内皮细胞受损,病情严重。如何终止这一病理生理过程,除对中暑采用常规治疗外,还可考虑使用抑制内源性凝血酶的药物,肝素是较为理想的选择^[8]。

本研究显示,肝素治疗组 APACHE II 评分、PT、D-二聚体明显低于常规治疗组,PLT 显著增加,APTT、FIB 无明显差异,住 ICU 时间明显缩短,28 d 病死率明显下降,且肝素治疗组未见严重出血并发症,说明应用小剂量肝素治疗取得了较满意的临床效果。张舜玲等^[8]报道应

用低分子肝素治疗重症中暑患者,可取得良好的疗效。应用肝素治疗后凝血指标趋于正常,可能与抑制内源性凝血过程、减少凝血因子消耗有关,且无明显出血现象,因此肝素的治疗是安全的。

本研究提示,中暑合并血小板减少时说明病情严重,已影响到血管内皮细胞及出现凝血功能障碍。除对中暑进行常规治疗外,持续小剂量肝素治疗可使血小板在短时间内较快恢复,并使病情得到改善。由于本研究病例数较少,这方面的结论有待进一步研究。

参考文献

- [1] Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med*, 1993, 329:483-487.
- [2] 茅志成, 郭堂春. 现代中暑诊断治疗学. 北京:人民军医出版社, 2000:161-163.
- [3] 许冰, 贾爱芳, 赵文献. 温度对酶活性的影响. *临床合理用药杂志*, 2010, 3:28.
- [4] Dare AJ, Phillips AR, Hickey AJ,

et al. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47: 1517-1525.

- [5] 李鑫, 马晓春. 血必净注射液对肾脏微血管内皮细胞发挥保护作用的机制探讨. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19:94-97.
- [6] 许建宁, 王瑞兰, 曹戊. 重症中暑致白细胞减少 1 例. *中国危重病急救医学*, 2006, 18:598.
- [7] 周杰, 刘文明, 蒋建红. 重症中暑患者合并弥散性血管内凝血的临床分析. *右江医学*, 2011, 39:263-265.
- [8] 张舜玲, 李韶光, 罗伟良, 等. 低分子肝素在重症中暑致全身炎症反应综合征的应用探讨. *中国危重病急救医学*, 2001, 13:522.

(收稿日期:2012-03-09)

(本文编辑:李银平)

· 科研新闻速递 ·

烟碱型乙酰胆碱受体激动剂通过抑制炎症和蛋白酶活性降低脓毒症引起的急性肾损伤

脓毒症是导致急性肾损伤(AKI)最主要的原因之一,且伴有 AKI 的脓毒症患者死亡风险更高。到目前为止,尚无针对 AKI 或脓毒症 AKI 有效的治疗方法,为此,美国的研究人员最近研究了烟碱型乙酰胆碱受体激动剂(GTS-21)对 AKI 的影响。用脂多糖(LPS)诱导 AKI 小鼠模型,注射烟碱(1 mg/kg)或 GTS-21(4 mg/kg)能显著降低肾脏白细浸润,减轻肾脏损伤,这些肾脏保护作用伴随着药物对 LPS 诱导的 AKI 小鼠全身或肾脏局部炎症抑制而产生的。此外,烟碱受体激动剂可显著降低 AKI 肾脏核转录因子 κ B 抑制因子 $-\alpha$ (I κ B- α)的降解和核转录因子 κ B(NF- κ B)的活化。使用烟碱受体激动剂或 NF- κ B 抑制剂(Bay11)或蛋白酶抑制剂(MG132)可有效抑制 LPS 或肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF- α)引起的炎症反应。肾脏蛋白酶含量在 LPS 诱导的 AKI 中提高了约 50%,而升高的蛋白酶含量在体内注射烟碱受体激动剂后显著降低。据此,研究人员得出结论,LPS 诱导 AKI 中蛋白酶的升高,而烟碱受体激动剂可抑制 LPS 诱导 AKI 中蛋白酶的升高和炎症反应,从而减轻 LPS 诱导的肾脏损伤。

杜中华,编译自《PLoS One》,2012, 7: e35361; 胡森, 审校

严重脓毒症和脓毒性休克急性肾损伤的多中心研究与炎症表型和人白细胞抗原基因型的关联性

为了验证严重脓毒症和脓毒性休克患者急性肾损伤(AKI)的严重程度与预后以及全身炎症反应类型及人白细胞抗原(HLA)基因型之间是否具有相关性,最近法国研究者在两所大学医院的 4 个重症监护中心进行了一项前瞻性多中心观察性研究。研究人员根据序贯器官衰竭评分(SOFA)标准,将具备至少 2 个器官衰竭的严重脓毒症和脓毒性休克患者分为 3 组:无肾损伤、轻度肾损伤[急性肾损伤网络(AKIN)分级 1 级和 2 级]和重度肾损伤(AKIN 评分 3 级)。检测指标:血管加压药依赖指数(VDI,药物的剂量和种类)用于评估血流动力学状况与肾损伤之间的相关性;血清白细胞介素(IL-10、IL-6)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、单核细胞人白细胞 DR 抗原(mHLA-DR)表达水平;对 13 个 HLA-DRB 等位基因进行基因分型。该研究共纳入 176 例患者,严重脓毒症 30 例,脓毒性休克 146 例;无肾损伤者 43 例,轻度肾损伤者 74 例,重度肾损伤者 59 例。结果发现:各组间 VDI 差异无统计学意义;轻度和重度 AKI 均是严重脓毒症和脓毒性休克患者死亡的独立危险因素[轻度:风险比 2.42,95%可信区间(1.01, 5.83), $P=0.048$;重度:风险比 1.99,95%可信区间(1.30, 3.03), $P=0.001$]。重度 AKI 患者血浆 IL-10、MIF 和 IL-6 水平明显高于另外两组(均 $P<0.05$);而各组间 mHLA-DR 表型在住院当日差异无统计学意义。HLA-DRB 基因分型显示,有 4 个 HLA-DRB 等位基因的比例在接受肾脏替代治疗(RRT)患者明显低于未接受 RRT 患者(58%比 84%, $P=0.004$)。因此研究人员认为:AKI 的严重程度与严重脓毒症和脓毒性休克患者病死率、血清 IL-10、MIF、IL-6 水平相关;另外,严重 AKI 患者中的 4 个 HLA-DRB 等位基因与 RRT 的低需求相关。

喻文,编译自《PLoS One》,2012-06-06(电子版); 胡森, 审校