

重组人血小板生成素在脓毒症伴血小板减少症患者中的作用

董方杰 马宁 常思远 杨宏富 高敏 刘启龙 孙小鸽 梁明 孙荣青

郑州大学第一附属医院重症医学科,河南郑州 450052

通信作者:孙荣青,Email:rongqing.sun@126.com

【摘要】 **目的** 探讨重组人血小板生成素(rhTPO)对脓毒症伴血小板减少症患者的作用。**方法** 应用前瞻性、随机对照研究方法,选择2019年8月至2020年10月郑州大学第一附属医院重症医学科收治的脓毒症伴血小板减少症患者100例为研究对象,依据随机数字表法分为应用rhTPO组(TPO组)和常规治疗组(对照组),每组50例;两组均按照脓毒症Sepsis-3推荐方法给予综合治疗,TPO组在此基础上给予rhTPO 15 000 U皮下注射,每日1次,连用7 d。记录两组患者一般资料、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、治疗前及治疗第1、3、5、7天血小板计数(PLT)、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、心肌酶[肌钙蛋白(Tn)、肌酸激酶(CK)]、肝肾功能[天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)]及炎症指标[降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)],并记录血液成分输注量、机械通气时间、重症监护病房(ICU)住院时间、总住院时间、住院总费用及28 d结局;根据PLT是否小于 $50 \times 10^9/L$ 将TPO组患者分为TPO A组($PLT \geq 50 \times 10^9/L$, 16例)和TPO B组($PLT < 50 \times 10^9/L$, 34例),比较两组PLT升高绝对值、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间和28 d结局。**结果** ① TPO组与对照组性别、年龄、原发感染部位患者比例、APACHE II评分及治疗前PLT、凝血功能、心肌酶、肝肾功能及炎症指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。② TPO组在治疗第5天、第7天PLT均明显高于同期对照组($\times 10^9/L$:第5天 63.94 ± 44.01 比 49.85 ± 29.26 ,第7天 125.85 ± 112.31 比 76.81 ± 50.87 ,均 $P < 0.05$),TPO组与对照组治疗前和治疗第1、3、5、7天PT、PTA、Tn、CK、AST、TBil、Cr、PCT、CRP差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。③ TPO组血小板输注量明显少于对照组[U:0(0,0)比0(0,2.00), $P = 0.001$]。④ TPO组与对照组的机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、住院总费用、28 d病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。TPO A组机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间均长于TPO B组,但两组差异无统计学意义[机械通气时间(h):131.00(0, 311.00)比50.00(0, 192.00),ICU住院时间(d):14.44 \pm 8.57比11.73 \pm 9.24,总住院时间(d):15.00(6.00, 23.50)比18.00(8.00, 31.00),均 $P > 0.05$];TPO A组PLT升高绝对值高于TPO B组,但两组差异无统计学意义[$\times 10^9/L$:65.00(16.50, 131.50)比36.00(18.00, 130.00), $P > 0.05$]。**结论** rhTPO可升高脓毒症血小板减少症患者的PLT,从而减少血小板输注量,但不能缩短患者ICU住院时间和总住院时间,不能减少住院费用,不能降低28 d病死率。

【关键词】 脓毒症; 血小板减少症; 重组人血小板生成素

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-873);河南省省直医疗机构医疗服务能力提升工程建设项目(2017-66)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201130-00737

The role of recombinant human thrombopoietin in critically ill patients with sepsis-associated thrombocytopenia: a clinical study

Dong Fangjie, Ma Ning, Chang Siyuan, Yang Hongfu, Gao Min, Liu Qilong, Sun Xiaoge, Liang Ming, Sun Rongqing
Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China
Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis-associated thrombocytopenia. **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted. One hundred patients with sepsis-associated thrombocytopenia admitted to the department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2019 to October 2020 were enrolled. The enrolled patients were divided into rhTPO-using group (TPO group) and routine group (control group) by random number table method, with 50 cases in each group. Both groups were treated according to the guideline of Sepsis-3. In addition, TPO group received rhTPO 15 000 U, once daily for 7 days. General information and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) were recorded. The levels of platelet count (PLT), blood coagulation function [prothrombin time (PT) and prothrombin activity (PTA)], myocardial enzyme indexes [troponin (Tn) and creatine kinase (CK)], liver and kidney function [aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and creatinine (Cr)] and inflammatory biomarkers [procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)] were recorded before treatment and 1, 3, 5 and 7 days after treatment. The infusion volume of blood components, duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU, total length of hospitalization, total cost of hospitalization and 28-day outcome were recorded. According to whether the PLT was lower than $50 \times 10^9/L$, the patients in TPO group were divided into the TPO A group ($PLT \geq 50 \times 10^9/L$, 16 cases)

and TPO B group (PLT $< 50 \times 10^9/L$, 34 cases), and the absolute value of PLT increase, duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU, total length of hospitalization, total cost of hospitalization and 28-day outcome of the two groups were compared. **Results** ① In TPO and control groups, there were no statistically significant differences in gender, age, proportion of patients with primary infection site, APACHE II score, PLT, coagulation function, myocardial enzymes, liver and kidney function and inflammation indexes before treatment (all $P > 0.05$). ② The PLT levels of the TPO group were significantly higher than those of the control group on the 5th and 7th day after treatment ($\times 10^9/L$: day 5, 63.94 ± 44.01 vs. 49.85 ± 29.26 , day 7, 125.85 ± 112.31 vs. 76.81 ± 50.87 , both $P < 0.05$), and there were no statistically significant differences in PT, PTA, Tn, CK, AST, TBil, Cr, PCT or CRP before and on the 1, 3, 5, 7 days after treatment between TPO and control groups (all $P > 0.05$). ③ The amount of platelet transfusion in the TPO group was lower than that in the control group [U: 0 (0, 0) vs 0 (0, 2.00), $P = 0.001$]. ④ There were no statistically significant differences in mechanical ventilation time, length of stay in ICU, total length of hospitalization, total cost of hospitalization or 28-day outcome between TPO and control groups (all $P > 0.05$). The mechanical ventilation time, ICU stay time and total hospitalization time of TPO A group were longer than those in TPO B group, but the differences were not statistically significant [mechanical ventilation time (hours): 131.00 (0, 311.00) vs. 50.00 (0, 192.00), ICU stay time (days): 14.44 ± 8.57 vs. 11.73 ± 9.24 , total hospitalization time (days): 15.00 (6.00, 23.50) vs. 18.00 (8.00, 31.00), all $P > 0.05$]. The absolute value of PLT increase in TPO A group was higher than that of TPO B group, but the difference was not statistically significant [$\times 10^9/L$: 65.00 (16.50, 131.50) vs. 36.00 (18.00, 130.00), $P > 0.05$]. **Conclusion** RhTPO can significantly increase the PLT of patients with sepsis-related thrombocytopenia, thereby reduce the amount of platelet transfusion, but it cannot shorten the length of ICU stay time and total hospitalization time, and it cannot reduce 28-day mortality.

【Key words】 Sepsis; Thrombocytopenia; Recombinant human thrombopoietin

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2011-873); Henan Provincial Direct Medical Institution Medical Service Capacity Improvement Project (2017-66)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20201130-00737

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 2018年美国一项研究显示脓毒症总病死率高达12.5%^[2]。作为脓毒症常见的并发症, 血小板进行性减少往往提示预后不良^[3]。本团队之前的研究表明血小板减少是脓症患者死亡的独立危险因素^[4]。因此, 提高血小板数量能否改善预后引起人们重视。目前纠正血小板减少的主要措施是输注血小板^[5-6], 但其费用高、血源紧张, 甚至可能出现输血不良反应^[7]。重组人血小板生成素(rhTPO)是人工合成的升高血小板药物, 与内源性血小板生成素结构相似, 作用相同^[8-9], 目前被广泛应用于实体肿瘤化疗所致血小板减少症的治疗^[10], 但在脓毒症伴血小板减少症中的应用及研究较少。本研究旨在探讨rhTPO在脓毒症伴血小板减少症患者中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 应用前瞻性、随机对照研究方法, 选择2019年8月至2020年10月郑州大学第一附属医院重症医学科收治的100例脓毒症伴血小板减少患者为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ①年龄18~75岁; ②符合Sepsis-3标准, 且血小板计数(PLT) $\leq 100 \times 10^9/L$ 。

1.1.2 排除标准: ①近3个月接受过免疫治疗、放疗; ②再生障碍性贫血等原发性骨髓增生异常; ③严重创伤等其他原因引起的大出血; ④1个月内发生血栓类似疾病; ⑤血液高凝状态; ⑥系统性红

斑狼疮等免疫相关性疾病。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 通过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号: SS-2019-49), 获得患者本人或者家属知情同意。

1.2 研究方法: 依据随机数字表法, 将100例脓毒症伴血小板减少症患者分为应用rhTPO组(TPO组)和常规治疗组(对照组), 每组各50例。两组均按照Sepsis-3推荐方法给予综合治疗, TPO组在综合治疗的基础上加用rhTPO 15000 U(特比澳, 沈阳三生制药有限责任公司生产, 规格7500 U/支)皮下注射, 每日1次, 连用7 d, 当PLT升至 $100 \times 10^9/L$ 时或PLT升高绝对值升至 $50 \times 10^9/L$ 时停止使用。对无明显出血风险的患者, 当PLT $\leq 10 \times 10^9/L$ 时输注血小板; 对有明显出血风险的患者, 当PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 时输注血小板; 对有活动性出血或需进行有创性操作的患者, 当PLT $\leq 50 \times 10^9/L$ 时输注血小板^[5-6]。

1.3 观察指标: ①一般资料: 记录两组患者的性别、年龄、原发感染部位、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)。②疗效及安全性相关指标: 记录两组治疗前及治疗第1、3、5、7天的凝血功能、心肌酶、肝肾功能、炎症指标。③血制品输注情况和预后相关指标: 记录血液成分输注量、重症监护病房(ICU)住院时间、总住院时间、住院总费用及28 d结局。④不同PLT水平患者预后相关指标: 依据PLT是否小于 $50 \times 10^9/L$ 将TPO组患者分为TPO A组(PLT $\geq 50 \times 10^9/L$, 16例)和TPO B组(PLT $< 50 \times 10^9/L$,

34例),比较两组PLT升高绝对值、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间及28d结局。

1.4 统计学处理:应用SPSS 21.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或校正的 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验,用 *Z* 表示;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):两组性别、年龄、原发感染部位、治疗前APACHE II评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

组别	例数		性别(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	原发感染部位(例)					APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$)
	男性	女性			肺部	腹部	血流	泌尿	其他	
TPO组	50	30	20	56.48 ± 13.58	16	14	9	7	4	14.82 ± 7.74
对照组	50	26	24	57.92 ± 12.69	24	11	4	3	8	17.04 ± 7.38
χ^2/t 值	0.649			-0.548	6.816					-1.468
<i>P</i> 值	0.420			0.585	0.146					0.145

注:TPO为血小板生成素,APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分II;TPO组在综合治疗基础上加用rhTPO,对照组采用常规治疗

2.2 TPO组与对照组患者治疗各时间点PLT、凝血功能、心肌酶、肝肾功能、炎症指标比较(表2):TPO组和对照组应用rhTPO前PLT、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、肌钙蛋白(Tn)、肌酸激酶(CK)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗第3天两组PLT仍在下降,治疗第5天TPO组PLT明显高于对照组($P < 0.05$);两组PT、PTA、Tn、CK、AST、TBil、Cr、PCT、CRP在治疗第1、3、5、7天比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 TPO组与对照组患者的血液成分输注情况比较(表3):TPO组与对照组红细胞、血浆及冷沉淀的输注量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);TPO组血小板输注量与对照组比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。

2.4 TPO组与对照组的预后相关指标及住院总费用比较(表4):TPO组的ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间均较对照组缩短,住院费用较对照组稍下降,但两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组28d病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

组别	时间	例数(例)	PLT($\times 10^9/L$)	PT(s)	PTA(%)	Tn($\mu g/L$)	CK($\mu g/L$)
TPO组	治疗前	50	39.08 ± 22.15	14.50(12.90, 17.90)	65.86 ± 22.62	0.08(0.03, 0.17)	140.00(51.50, 1174.02)
	治疗1d	50	33.90 ± 21.04	13.50(11.40, 14.80)	75.59 ± 20.68	0.08(0.04, 0.14)	85.00(25.00, 1533.50)
	治疗3d	50	42.08 ± 31.38	12.80(11.00, 13.00)	79.80 ± 28.60	0.07(0.03, 0.21)	94.50(21.50, 1573.75)
	治疗5d	50	63.94 ± 44.01 ^a	12.70(11.00, 12.80)	87.97 ± 17.08	0.09(0.22, 0.24)	49.00(20.25, 323.00)
	治疗7d	50	125.85 ± 112.31 ^a	12.70(11.00, 15.70)	82.70 ± 25.04	0.06(0.04, 0.18)	139.00(44.00, 170.50)
对照组	治疗前	50	38.51 ± 20.96	13.50(12.00, 15.80)	71.04 ± 23.36	0.10(0.03, 0.39)	193.00(30.00, 1441.50)
	治疗1d	50	34.04 ± 21.31	14.00(11.50, 16.05)	75.54 ± 27.86	0.08(0.04, 0.17)	317.00(89.75, 1027.75)
	治疗3d	50	34.95 ± 24.24	12.50(11.70, 16.50)	72.88 ± 25.61	0.08(0.05, 1.14)	188.00(43.00, 859.00)
	治疗5d	50	49.85 ± 29.26	12.40(11.55, 18.10)	69.48 ± 29.15	0.09(0.04, 0.75)	83.50(42.00, 367.50)
	治疗7d	50	76.81 ± 50.87	12.90(11.65, 18.10)	75.85 ± 18.48	0.14(0.05, 0.33)	63.00(22.00, 235.00)
组别	时间	例数(例)	AST(U/L)	TBil($\mu mol/L$)	Cr($\mu mol/L$)	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)
TPO组	治疗前	50	63.0(34.0, 130.0)	21.70(13.50, 38.10)	136.0(93.0, 208.0)	14.51(3.82, 72.85)	123.40(52.22, 213.53)
	治疗1d	50	50.0(33.0, 250.0)	20.22(15.70, 41.00)	134.5(81.0, 259.0)	13.21(2.20, 36.32)	120.42(62.30, 246.44)
	治疗3d	50	40.5(29.5, 103.5)	24.96(13.29, 53.65)	105.0(63.0, 234.0)	4.87(2.54, 14.06)	89.51(52.82, 153.90)
	治疗5d	50	48.0(27.0, 85.5)	25.95(13.14, 57.25)	95.0(54.0, 208.0)	3.80(1.11, 13.82)	79.49(33.00, 125.80)
	治疗7d	50	55.0(28.0, 95.0)	27.00(15.84, 78.12)	99.0(55.0, 269.0)	6.27(0.59, 10.49)	115.49(15.65, 166.81)
对照组	治疗前	50	55.0(28.0, 113.0)	20.10(10.10, 43.95)	124.0(70.0, 222.3)	6.20(23.02, 23.43)	153.67(69.27, 232.84)
	治疗1d	50	53.5(26.3, 91.0)	18.89(10.20, 41.20)	120.0(57.3, 188.5)	10.09(1.22, 38.66)	141.56(74.57, 324.41)
	治疗3d	50	47.5(8.0, 100.0)	20.80(13.18, 41.90)	99.8(61.0, 132.0)	5.32(1.93, 19.38)	111.75(67.75, 167.65)
	治疗5d	50	49.0(25.0, 126.0)	20.60(11.70, 39.84)	84.0(53.8, 197.8)	2.23(0.86, 8.64)	114.84(61.52, 184.42)
	治疗7d	50	48.5(22.0, 102.5)	21.10(15.60, 45.64)	68.0(53.7, 167.0)	5.14(1.24, 12.37)	104.50(80.34, 143.42)

注:TPO为血小板生成素,PLT为血小板计数,PT为凝血酶原时间,PTA为凝血酶原活动度,Tn为肌钙蛋白,CK为肌酸激酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,Cr为肌酐,PCT为降钙素原,CRP为C-反应蛋白;TPO组在综合治疗基础上加用rhTPO,对照组采用常规治疗;与对照组同期比较,^a $P < 0.05$

表3 是否应用重组人血小板生成素(rhTPO)两组脓毒症相关血小板减少患者血液成分输注量比较 [M(Q_L, Q_U)]

组别	例数(例)	红细胞(U)	血浆(mL)	血小板(U)	冷沉淀(U)
TPO组	50	0(0, 6.00)	525.00(0, 1 425.00)	0(0, 0)	0(0, 6.25)
对照组	50	0(0, 4.00)	200.00(0, 1 450.00)	0(0, 2.00)	0(0, 2.50)
Z值		-0.881	-0.985	-0.350	-0.609
P值		0.378	0.325	0.001	0.543

注: TPO为血小板生成素; TPO组在综合治疗基础上加用rhTPO, 对照组采用常规治疗

表4 是否应用重组人血小板生成素(rhTPO)两组脓毒症相关血小板减少患者预后相关指标及住院总费用比较

组别	例数(例)	28d病死率 [% (例)]	机械通气时间 [h, M(Q _L , Q _U)]	ICU住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	住院总费用 [万元, M(Q _L , Q _U)]
TPO组	50	68.0(34)	62.0(0.0, 240.0)	12.66 ± 8.94	18.59 ± 14.96	15.90(6.41, 2.89)
对照组	50	66.0(33)	70.5(0.0, 190.0)	12.76 ± 12.24	20.92 ± 17.65	16.23(8.95, 31.05)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.045	-0.031	-0.047	-0.707	-0.679
P值		0.832	0.975	0.963	0.481	0.497

注: TPO为血小板生成素, ICU为重症监护病房; TPO组在综合治疗基础上加用rhTPO, 对照组采用常规治疗

表5 不同PLT水平TPO组脓毒症相关血小板减少患者的预后相关指标和PLT升高绝对值比较

组别	例数(例)	28d病死率 [% (例)]	机械通气时间 [h, M(Q _L , Q _U)]	ICU住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, M(Q _L , Q _U))	血小板升高绝对值 [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]
TPO A组	16	62.5(10)	131.00(0.00, 311.00)	14.44 ± 8.57	15.00(6.00, 23.50)	65.00(16.50, 131.50)
TPO B组	34	70.6(24)	50.00(0.00, 192.00)	11.73 ± 9.24	18.00(8.00, 31.00)	36.00(18.00, 130.00)
$\chi^2/Z/t$ 值		0.327	-0.973	0.963	-0.802	-0.234
P值		0.567	0.331	0.340	0.423	0.815

注: PLT为血小板计数, TPO为血小板生成素, ICU为重症监护病房; TPO A组 PLT $\geq 50 \times 10^9/L$, TPO B组 PLT $< 50 \times 10^9/L$

2.5 不同PLT水平TPO组患者的预后相关指标及PLT升高绝对值比较(表5): TPO A组和TPO B组28d病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$); TPO A组机械通气时间、ICU住院时间均长于TPO B组, 总住院时间较TPO B组缩短($P > 0.05$); TPO A组PLT升高绝对值高于TPO B组($P > 0.05$)。

3 讨论

ICU脓毒症患者预后差, 治疗费用高, Xie等^[11]牵头的2016年中国ICU脓毒症流行病学研究显示, 每100例ICU住院患者中就有20.6例为脓毒症, 并且ICU住院期间病死率为29.6%, 28d病死率为31.9%, 中位住院费用为9.16万元; 可见发病率高、病死率高、医疗耗费大是其特征。当脓毒症合并血小板减少时预示着更高的病死率^[5, 12-13]。本研究中, 脓毒症伴血小板减少患者的病死率约为67%, 中位住院费用约为16万元, 明显高于Xie等^[11]的研究结果, 其可能原因为: ①本研究入选标准为脓毒症伴血小板减少症患者, 此研究结果恰恰验证了脓毒症出现血小板减少时病死率更高的观点; ②本院

为省级三级甲等医院, 部分患者为发病一段时间后由下级医院转入, 病情程度相对较重; ③Xie等^[11]研究纳入标准为Sepsis-1, 本研究纳入标准为Sepsis-3。

本研究显示, 脓毒症常见原发感染部位依次是肺部、腹部、血液、泌尿系及其他部位, 这与Xie等^[11]和本团队之前的研究^[14]一致。另外我们发现与其他感染来源相比, 泌尿系来源感染的脓症患者预后较好, 但与其他感染来源患者比较差异无统计学意义, 因此可单独纳入泌尿系来源的脓毒症伴血小板减少症患者进一步研究。

本研究中, 我们发现在应用rhTPO前3d PLT仍呈下降趋势, 应用第5天PLT明显上升, 且第7天PLT达峰值, 呈现出“起效慢、后劲足”的特点, 这与Akca等^[15]所得出的

ICU患者在入ICU后4d内PLT仍进行性减少的结果基本一致; 但与Liu等^[16]在应用rhTPO后PLT持续性上升的研究结果不一致, 可能原因是两个试验在入组时PLT基数不同。因此我们推测如果在PLT有下降趋势但未降至 $100 \times 10^9/L$ 时便开始应用rhTPO, 可能会取得更好的治疗效果。本研究中, 应用rhTPO后两组肝肾功能、凝血功能指标差异均无统计学意义, 可见rhTPO对于人体不良反应小、安全性好, 这与Zhou等^[17]的研究结果一致。此外, 我们发现应用rhTPO后两组炎症指标、28d病死率差异均无统计学意义, 说明rhTPO并不能减轻炎症反应和降低28d病死率。

rhTPO是经提纯而制成的药物活性与内源性TPO完全一致的全长糖基化药物, 通过与靶细胞表面受体(c-MPL)结合实现其生物活性^[8-9]。目前rhTPO广泛应用于实体肿瘤化疗后所致血小板减少^[10], 在免疫性血小板减少中也有应用^[18-19]。另有研究显示, rhTPO亦可应用于妊娠期血小板减少患者^[20-21]。

谢云等^[22]研究发现, rhTPO能改善脓毒症患者

肌钙蛋白 I (TnI) 和脑利钠肽 (BNP), 本研究观察两组治疗前后 Tn 和 CK 的变化, 并未发现差异有统计学意义, 可单独纳入脓毒症心肌抑制患者进一步研究。

本研究创新之处是在 TPO 组基础上进一步分层, 将 TPO 组分为 TPO A 组和 TPO B 组, 而两组 28 d 病死率比较差异无统计学意义, 与第一部分 TPO 组和对照组在 28 d 病死率上差异无统计意义相互对照, 说明当脓毒症伴血小板减少 (PLT $\leq 100 \times 10^9/L$) 时应用 rhTPO 并不能降低 28 d 病死率。但我们也发现 rhTPO 对 TPO A 组升血小板效果更佳, 可能原因是 TPO B 组骨髓抑制更严重, 从而使 PLT 上升更难, 但两者差异并无统计学意义; 据此我们再次推测更早地应用 rhTPO 可能取得更佳的治疗效果。

综上所述, 本研究表明 rhTPO 能促进脓毒症伴血小板减少症患者 PLT 的恢复, 增加血小板, 但其并不能减轻炎症反应和降低 28 d 病死率。但此研究只针对于 PLT $\leq 100 \times 10^9/L$ 患者, 对于能否更早开始应用 rhTPO 升血小板亟待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, et al. Epidemiology and costs of sepsis in the United States: an analysis based on timing of diagnosis and severity level [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (12): 1889–1897. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003342.
- [3] Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes [J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60 (7): 641–651. DOI: 10.1007/s12630-013-9933-7.
- [4] 孙荣青, 杨宏富. 重症监护病房脓症患者危险因素的 logistic 回归分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 536–539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008. Sun RQ, Yang HF. Logistic regression analysis of the risk factors of patients with sepsis in intensive care unit [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (9): 536–539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008.
- [5] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45 (5): 457–474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01. Critical Care Medicine Committee of Chinese PLA, Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Association. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical illness in China [J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45 (5): 457–474. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.01.
- [6] 王建祥, 张奉春, 刘晓清, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (7): 498–510. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419. Wang JX, Zhang FC, Liu XQ, et al. Expert consensus for diagnosis and treatment of thrombocytopenia in China [J]. *Chin J Intern Med*, 2020, 59 (7): 498–510. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419.
- [7] 杨军, 陆华, 李杰, 等. 某院 2013—2018 年输血不良反应特点及影响因素分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17 (20): 3005–3008. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.027. Yang J, Lu H, Li J, et al. Analysis on characteristics and influencing factors of transfusion adverse reactions in a hospital from 2013 to 2018 [J]. *Lab Med Clin*, 2020, 17 (20): 3005–3008. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.027.
- [8] 靖士侠, 彭佐良, 孙爱清, 等. 特比澳的药理作用与临床应用 [C]. 黄山: 全国生化与生物技术药物学术年会, 2006. Jing SX, Peng ZL, Sun AQ, et al. Pharmacological action and clinical application of Terbium [C]. Huangshan: Annual Meeting of National Biochemical and Biotechnological Medicine, 2006.
- [9] 王晓蕙, 金伟华, 陈华. 特比澳 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15 (13): 1122–1123. DOI: 1003-3734(2006)13-1122-02. Wang XH, Jin WH, Chen H. TPO [J]. *Chin J New Drugs*, 2006, 15 (13): 1122–1123. DOI: 1003-3734(2006)13-1122-02.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2019 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46 (18): 923–929. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914. The Society of Chemotherapy, China Anti-Cancer Association; Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association. Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced thrombocytopenia in China (2019 version) [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2019, 46 (18): 923–929. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914.
- [11] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209–e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [12] Zhou Z, Feng T, Xie Y, et al. Prognosis and rescue therapy for sepsis-related severe thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Cytokine*, 2020, 136: 155227. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155227.
- [13] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 301–306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069. Zhou ZG, Xie Y, Feng TN, et al. Clinical predictive value of short-term dynamic changes in platelet counts for prognosis of sepsis patients in intensive care unit: a retrospective cohort study in adults [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (3): 301–306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069.
- [14] 孙荣青, 梁明, 杨宏富, 等. 血必净对脓毒性休克患者炎症反应及预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (4): 458–462. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200401-00333. Sun RQ, Liang M, Yang HF, et al. Effect of Xuebijing on inflammatory response and prognosis in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (4): 458–462. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200401-00333.
- [15] Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (4): 753–756. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00005.
- [16] Liu D, Chen W, Wang Q, et al. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45 (5): 1066–1075. DOI: 10.1111/jcpt.13163.
- [17] Zhou Z, Feng T, Xie Y, et al. The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial) [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 780. DOI: 10.1186/s12879-019-4388-2.
- [18] 韩晶, 门鹏, 刘维, 等. 重组人血小板生成素治疗原发性免疫性和肿瘤化疗后血小板减少症的快速卫生技术评估 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (5): 589–594. DOI: 1003-3734(2020)05-0589-06. Han J, Men P, Liu W, et al. A rapid health technology assessment of recombinant human thrombopoietin in the treatment of primary immune thrombocytopenia and chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29 (5): 589–594. DOI: 1003-3734(2020)05-0589-06.
- [19] 王菱菱, 陆米则, 陈亨, 等. 重组人血小板生成素联合糖皮质激素治疗免疫性血小板减少症效果观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (22): 92–93. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.22.036. Wang LL, Lu MZ, Chen H, et al. Recombinant human thrombopoietin combined with glucocorticoid observation of therapeutic effect on immune thrombocytopenia [J]. *Shandong Med J*, 2016, 56 (22): 92–93. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.22.036.
- [20] 巩海凤, 王志洪. 重组人血小板生成素治疗妊娠期血小板减少症的效果及对白介素、干扰素影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27 (12): 1652–1655. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.12.020. Gong HF, Wang ZH. Effect of recombinant human thrombopoietin for treating pregnant women with thrombocytopenia and its influence on IL-10, IL-17 and IFN- γ [J]. *Chin J Fam Plan*, 2019, 27 (12): 1652–1655. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.12.020.
- [21] Kong Z, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Blood*, 2017, 130 (9): 1097–1103. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761262.
- [22] 谢云, 周志刚, 田锐, 等. 重组人血小板生成素改善脓毒症患者心肌损伤的临床研究 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13 (2): 213–217. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.02.017. Xie Y, Zhou ZG, Tian R, et al. Effects of recombinant human thrombopoietin in improving myocardial injury in patients with sepsis [J/CD]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2020, 13 (2): 213–217. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.02.017.

(收稿日期: 2020-11-30)