

• 论著 •

早期干预对遏制继发性多器官功能障碍综合征的影响

饶惠清, 黄道永, 黄樱菲, 梁倩

(广东省阳江市人民医院重症监护一区, 广东 阳江 529500)

【摘要】目的 探讨早期干预对重症患者病情恶化所致多器官功能障碍综合征(MODS)的影响。**方法** 将 184 例患者按随机原则分为常规治疗组(对照组)和干预治疗组(观察组),每组 92 例。对照组患者给予积极治疗原发病和对症治疗,观察组在对照组基础上加小剂量普通肝素抗凝来改变血液流变学。观察两组患者治疗前和治疗 1 周后生命体征、血常规、血生化、凝血指标、D-二聚体、血液流变学、血气分析,并进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,判断整体病情变化。比较两组患者治疗 1 周后重症监护病房(ICU)住院时间、MODS 发生率和病死率。**结果** 两组治疗后血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、白细胞计数(WBC)、动脉血乳酸(Lac)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血肌酐(SCr)、APACHE II 评分均较治疗前明显降低,氧合指数(PaO₂/FiO₂)、平均动脉压(MAP)明显升高,且观察组上述指标的改善程度明显优于对照组〔PLT($\times 10^9/L$): 180.74 \pm 85.59 比 214.33 \pm 78.68, Fib(g/L): 3.15 \pm 0.83 比 3.22 \pm 1.89, D-二聚体(g/L): 0.35 \pm 0.17 比 0.72 \pm 0.25, 全血高切黏度(mPa·s): 5.54 \pm 2.26 比 6.73 \pm 2.48, 全血低切黏度(mPa·s): 8.56 \pm 2.12 比 11.76 \pm 3.45, 血浆黏度(mPa·s): 1.35 \pm 0.24 比 1.82 \pm 0.50, WBC($\times 10^9/L$): 10.75 \pm 5.53 比 14.34 \pm 8.66, PaO₂/FiO₂(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 288.52 \pm 85.34 比 216.34 \pm 97.72, MAP(mmHg): 99.52 \pm 20.85 比 90.73 \pm 21.86, Lac(mmol/L): 2.72 \pm 1.08 比 4.46 \pm 2.87, ALT(U/L): 89.73 \pm 22.45 比 125.23 \pm 77.48, SCr(μ mol/L): 110.19 \pm 35.26 比 140.23 \pm 68.96, APACHE II 评分(分): 13.29 \pm 3.74 比 18.45 \pm 3.52, 均 $P < 0.05$];对照组治疗后活化部分凝血活酶时间(APTT)明显降低(s: 40.76 \pm 9.89 比 42.39 \pm 12.47),观察组升高(57.50 \pm 7.12 比 41.74 \pm 13.62)。与对照组比较,观察组 ICU 住院时间明显缩短(d: 4.1 \pm 1.5 比 4.6 \pm 2.3, $P < 0.05$), MODS 发生率(22.8% 比 46.7%, $P < 0.05$)和病死率明显降低(6.5% 比 14.1%, $P < 0.05$)。两组均无严重并发症发生。**结论** 早期干预治疗可以遏制和阻止重症患者病情进一步的恶化,降低继发性 MODS 发生率和病死率,缩短 ICU 住院时间,节省费用。

【关键词】 早期干预; 继发性; 多器官功能障碍综合征; 血液流变学

Effect of early intervention on containment of secondary multiple organ dysfunction syndrome Rao Huiqing, Huang Daoyong, Huang Yingfei, Liang Qian. Department of Critical Care Medicine, Yangjiang People's Hospital, Yangjiang 529500, Guangdong, China

Corresponding author: Huang Daoyong, Email: dfz9618@sina.com

【Abstract】Objective To explore the effect of early intervention on patients with severe illness deterioration induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Methods** 184 severe patients were randomly divided into conventional treatment and intervention groups (each, 92 cases). Active treatment of primary disease and symptomatic treatment were given to the patients in the control group, and based on the treatment of the above group, low dose heparin was additionally given to the observation group for anticoagulation to change hemorheology. Before and after treatment for 1 week, life signs, blood routine test, blood biochemistry, blood coagulation index, D-dimer, hemorheology, blood gas analysis and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were observed in two groups to judge the overall changes of disease situation. The length of stay in intensive care unit (ICU), the incidence of MODS and mortality after 1 week treatment were compared between the two groups. **Results** The levels of platelet count (PLT), fibrinogen (Fib), D-dimer, whole blood high shear viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity, white blood cell count (WBC), arterial blood lactate (Lac), alanine aminotransferase (ALT), serum creatinine (SCr), APACHE II score in two groups after the treatment were decreased significantly, while oxygenation index (PaO₂/FiO₂), mean arterial pressure (MAP) were increased significantly, and the observation group improvement was better than that of the control group [PLT ($\times 10^9/L$): 180.74 \pm 85.59 vs. 214.33 \pm 78.68, Fib (g/L): 3.15 \pm 0.83 vs. 3.22 \pm 1.89, D-dimer (g/L): 0.35 \pm 0.17 vs. 0.72 \pm 0.25, whole blood high shear viscosity (mPa·s): 5.54 \pm 2.26 vs. 6.73 \pm 2.48, whole blood low shear viscosity (mPa·s): 8.56 \pm 2.12 vs. 11.76 \pm 3.45, plasma viscosity (mPa·s): 1.35 \pm 0.24 vs. 1.82 \pm 0.50, WBC ($\times 10^9/L$): 10.75 \pm 5.53 vs. 14.34 \pm 8.66, PaO₂/FiO₂ (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 288.52 \pm 85.34 vs. 216.34 \pm 97.72, MAP (mmHg): 99.52 \pm 20.85 vs. 90.73 \pm 21.86, Lac (mmol/L): 2.72 \pm 1.08 vs. 4.46 \pm 2.87, ALT (U/L): 89.73 \pm 22.45 vs. 125.23 \pm 77.48, SCr (μ mol/L): 110.19 \pm 35.26 vs. 140.23 \pm 68.96, APACHE II score: 13.29 \pm 3.74 vs. 18.45 \pm 3.52, all $P < 0.05$]; in the control group, the activated partial thromboplastin time (APTT) after treatment was decreased significantly (s: 40.76 \pm 9.89 vs. 42.39 \pm 12.47), while in the observation group, increased (57.50 \pm 7.12 vs. 41.74 \pm 13.62). Compared with the control group, the length of stay in ICU was shorter (days: 4.1 \pm 1.5 vs. 4.6 \pm 2.3, $P < 0.05$), the incidence of MODS

(22.8% vs. 46.7%, $P < 0.05$) and mortality (6.5% vs. 14.1%, $P < 0.05$) were reduced significantly in observation group. No serious complications occurred in two groups. **Conclusion** Anti-coagulant used for early intervention can control the disease progress and prevent the patients with severe disease from further deterioration, thus it may reduce the incidence of secondary MODS and mortality, shorten the duration of hospitalization in ICU and save the cost.

【Key words】 Early intervention; Secondary; Multiple organ dysfunction syndrome; Hemorheology

继发性多器官功能障碍综合征 (MODS) 主要是指机体在遭受严重感染、休克、中毒、大面积烧伤、急诊大手术等损害 24 h 后, 同时或序贯出现的两个或两个以上器官功能异常以至衰竭的临床综合征, 发病率和病死率较高, 约为 53.5% ~ 60.4%^[1]。传统的治疗方法如处理原发病、拮抗炎症反应、抗感染、改善血流动力学、改善氧代谢、营养支持等并不能降低其发病率及病死率。无论是动物实验还是临床试验都观察到凝血系统紊乱存在于 MODS 的过程中^[2], 微血管内微血栓是全身炎症反应综合征 (SIRS) 的重要特征, 炎症和凝血系统激活又是弥散性血管内凝血 (DIC) 的标志, 亦可能是 MODS 的真正原因。自 2011 年 5 月开始, 本院对入住重症医学科的患者在积极治疗原发病的同时予以抗凝、改善血液流变性治疗, 效果良好, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择 2011 年 5 月至 2012 年 5 月因严重感染、休克、中毒、大面积烧伤、急诊大手术等入住本院综合重症医学科的 184 例患者。排除存在活动性出血、血液系统疾病、严重的未控制的高血压、主动脉夹层、妊娠、亚急性细菌性心内膜炎、原发多器官功能不全或存在 1 种及以上器官功能衰竭者。将入选患者按随机原则分为常规治疗组 (对照组) 和干预治疗组 (观察组), 每组 92 例。两组患者性别、年龄、原发病等指标均衡, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1), 有可比性。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗取得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法: 对照组予以积极治疗原发病及对症治疗, 包括合理使用抗菌药物、拮抗炎症反应、稳定血流动力学、改善氧代谢、营养支持等治疗; 观察组在对照组常规治疗基础上加小剂量普通肝素, 首先静脉注射肝素 40 mg, 然后以 $3 \sim 4 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

持续静脉泵入^[3], 每 4 ~ 6 h 测定活化部分凝血活酶时间 (APTT) 1 次, 根据 APTT 调整肝素泵入速度, 使 APTT 维持在 50 ~ 80 s, 连续治疗 7 d。手术患者第 1 个 24 h 暂不用肝素, 24 h 后观察无活动性出血再加用肝素, 治疗期间发现因肝素导致活动性出血者停用肝素, 必要时用鱼精蛋白对抗。

1.3 观察指标: 分别监测两组患者每日生命体征、血常规、血生化、凝血指标、D-二聚体、血液流变学、血气分析, 并进行急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分, 判断整体病情变化。比较两组患者治疗 7 d 后 ICU 住院时间、MODS 发生率、病死率, 并观察并发症的发生情况。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 14.0 软件进行统计分析, 计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用配对 t 检验, 计数资料以率 (例) 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后凝血指标的比较 (表 2): 两组治疗后血小板计数 (PLT)、纤维蛋白原 (Fib)、D-二聚体水平均较治疗前明显降低, 对照组治疗后 APTT 降低, 观察组升高, 且观察组改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血液流变学指标变化比较 (表 3): 两组治疗后全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度均较治疗前明显降低, 且观察组较对照组降低更显著 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	原发病 (例)						
		男性	女性		严重感染	手术	休克	心肺复苏	SAP	中毒	烧伤
对照组	92	50	42	48.8 \pm 17.2	27	24	18	11	5	4	3
观察组	92	48	44	49.6 \pm 18.2	28	23	19	11	4	4	3

表 2 两组患者治疗前后凝血指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$)	APTT (s)	Fib (g/L)	D-二聚体 (g/L)
对照组	治疗前	92	283.85 \pm 119.27	42.39 \pm 12.47	4.13 \pm 2.06	2.86 \pm 1.54
	治疗后	92	214.33 \pm 78.68 ^a	40.76 \pm 9.89 ^a	3.22 \pm 1.89 ^a	0.72 \pm 0.25 ^a
观察组	治疗前	92	280.11 \pm 115.96	41.74 \pm 13.62	4.28 \pm 2.05	2.92 \pm 1.58
	治疗后	92	180.74 \pm 85.59 ^{ab}	57.50 \pm 7.12 ^{ab}	3.15 \pm 0.83 ^{ab}	0.35 \pm 0.17 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	全血高切黏度 (mPa·s)	全血低切黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)
对照组	治疗前	92	7.47 ± 3.58	12.39 ± 4.23	2.23 ± 0.76
	治疗后	92	6.73 ± 2.48 ^a	11.76 ± 3.45 ^a	1.82 ± 0.50 ^a
观察组	治疗前	92	7.59 ± 3.66	12.54 ± 4.18	2.18 ± 0.80
	治疗后	92	5.54 ± 2.26 ^{ab}	8.56 ± 2.12 ^{ab}	1.35 ± 0.24 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后器官功能指标比较(表 4): 两组治疗后白细胞计数(WBC)、血乳酸(Lac)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清肌酐(SCr)、APACHE II 评分均较治疗前明显降低,氧合指数(PaO₂/FiO₂)、平均动脉压(MAP)均较治疗前明显升高,且观察组上述指标的改善程度明显优于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组疗效和预后比较(表 5):观察组 ICU 住院时间、MODS 发生率及病死率均较对照组明显降低(均 $P < 0.05$)。

表 5 两组患者疗效和预后比较

组别	例数 (例)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	MODS 发生率 [% (例)]	病死率 [% (例)]
对照组	92	4.6 ± 2.3	46.7 (43)	14.1 (13)
观察组	92	4.1 ± 1.5 ^a	22.8 (21) ^a	6.5 (6) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.5 并发症:观察组在肝素治疗过程中有 1 例出现血尿,1 例手术切口渗血,经停用肝素后症状消失,并未引起不良后果,对照组有 1 例发生下肢深静脉血栓,经及时溶栓、抗凝后血管再通。

3 讨论

机体在遭受严重感染、休克、中毒、大面积烧伤、急诊大手术等损害后,激活各种炎症介质,导致机体炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-6)和抗炎因子 IL-10 的失衡,损伤毛细血管内皮、收缩微血管、激化血小板等^[4],同时激活纤溶抑制物,使纤维蛋白大量形成并沉积^[5],血液高凝,微血栓广泛形成,微循环障碍,而凝血系统紊乱

又促进炎症反应表达^[6-7],炎症反应损伤血管内膜,使胶原组织暴露而激活内源性凝血系统^[8]。微循环功能障碍对器官功能状态起重要作用^[9],是脓毒症的主要病理生理过程。微循环功能障碍可以分成高凝状态导致的血栓形成和血管内皮细胞(EC)功能障碍^[10]。绝大部分严重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^[11]。脓毒症时不仅会发生炎症反应,同时 EC 和凝血系统也会发生变化,并相互作用影响机体稳态^[12]。

肝素可以阻止凝血酶原转化为凝血酶,抗血小板黏附和聚集,拮抗炎症反应,调节血脂,降低血黏度,保护 EC,降低毛细血管透性并且调控血管新生。肝素还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^[13]。研究发现,肝素及硫酸肝素等类似物可与 P-选择素和 L-选择素结合,通过调节或抑制 P-选择素、L-选择素及黏附分子表达,减少白细胞滚动、黏附及迁移,从而减轻炎症反应^[14]。Wang 等^[15]的研究还进一步证实了肝素主要通过其 6-氧-硫酸化的葡胺聚糖位点竞争性抑制 P-选择素和 L-选择素与其配体的结合达到抗炎作用。毛怡然等^[16]研究证实肝素能逆转脂多糖诱导的内皮细胞通透性增加。肝素除了增强抗凝血酶原-III(AT-III)的作用外,肝素还能够通过许多非依赖 AT-III 途径增强其抗凝和抗炎作用,如诱导组织因子途径抑制物(TFPI)释放、拮抗组织因子(TF)、调理黏附分子、抑制血细胞附壁和聚集、促进纤溶等^[17]。

事实上,脓毒症、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)时的凝血功能紊乱与弥散性血管内凝血(DIC)是一致的,应用低分子肝素能减少中性粒细胞及血小板黏附,从而减轻肺损伤程度^[18],因此有学者尝试用肝素来治疗脓毒症和肺损伤。有研究证实肝素可以改善脓毒症动物的凝血系统激活^[19-20],且预防性吸入肝素还可以减轻内毒素损失大鼠肺泡局部凝血及炎症反应^[21],从而提高其存活率;另一些研究并未证实肝素对脓毒症有益^[22-23]。

表 4 两组患者治疗前后器官功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	MAP (mmHg)	Lac (mmol/L)	ALT (U/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	APACHE II 评分(分)
对照组	治疗前	92	23.82 ± 11.23	174.56 ± 96.92	86.35 ± 27.26	7.62 ± 4.85	159.12 ± 83.57	184.33 ± 87.61	26.38 ± 5.79
	治疗后	92	14.34 ± 8.66 ^a	216.34 ± 97.72 ^a	90.73 ± 21.86 ^a	4.46 ± 2.87 ^a	125.23 ± 77.48 ^a	140.23 ± 68.96 ^a	18.45 ± 3.52 ^a
观察组	治疗前	92	24.19 ± 10.93	169.14 ± 98.46	85.78 ± 26.64	7.85 ± 5.03	161.65 ± 77.35	188.35 ± 90.59	25.84 ± 5.82
	治疗后	92	10.75 ± 5.53 ^{ab}	288.52 ± 85.34 ^{ab}	99.52 ± 20.85 ^{ab}	2.72 ± 1.08 ^{ab}	89.73 ± 22.45 ^{ab}	110.19 ± 35.26 ^{ab}	13.29 ± 3.74 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

肝素在临床上被广泛用于 DIC 和血栓性疾病的防治^[24-25]。白毅平和唐显玲^[26]报道,全麻腹部手术后老年患者应用微量肝素,其高切/低切变率全血黏度显著降低,提示肝素可以改善血液流变性。夏洪芬和李丽娟^[27]报道,术后早期应用微量普通肝素可改善剖宫产患者血液流变性,降低产后静脉血栓栓塞症的发生率。王波和刘庆^[28]报道,老年骨科患者围手术期由于失液、手术创伤、痛疼的应激反应等均可诱发微循环障碍,使用肝素可改善患者血液流变性、改善预后。小剂量肝素能有效阻止血小板的聚集和黏附,抑制凝血系统和预防血栓形成,改善血液流变性和脓毒症患者的组织灌注,应用肝素确实对改善患者生存率有益,使其病死率下降 13%^[29-32]。疾病早期根据不同的原发病应用不同剂量肝素来改善血液流变性,保护器官功能,降低 MODS 发生率。应用普通肝素治疗后患者的 DIC、急性肾功能衰竭 (ARF) 和 MODS 的发生率明显低于常规治疗组,而且机械通气次数、住 ICU 时间、住院时间及 28 d 病死率较常规治疗组明显减少^[33]。

本研究发现,与对照组比较,观察组治疗后 Fib、D-二聚体、血黏度下降幅度较大,各器官功能指标的改善程度优于对照组。最终 MODS 发生率、病死率显著低于对照组。治疗过程中普通肝素采用微量持续静脉泵入更安全且有效^[34],在严密监测下,未发生应用肝素引起的严重并发症。应用肝素改善血液流变性廉价易行,作用可靠,疗效良好。

参考文献

- [1] 张淑文,王超,阴赫宏,等.多器官功能障碍综合征诊断标准与病情严重度评分系统的多中心临床研究[J].中国危重病急救医学,2004,16(6):328-332.
- [2] 程尉新,林洪远,盛志勇.凝血系统紊乱在多器官功能不全综合征发病中的作用[J].中国危重病急救医学,2000,12(10):632-635.
- [3] 张晓娟,马晓春.重症感染患者早期应用小剂量肝素治疗的临床研究[J].中华外科杂志,2006,44(17):1209-1211.
- [4] Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (5 Suppl): S294-301.
- [5] Taylor FB Jr, Chang A, Ruf W, et al. Lethal E. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody [J]. Circ Shock, 1991, 33 (3): 127-134.
- [6] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (2): 138-150.
- [7] Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis [J]. Crit Care Med, 2000, 28 (2): 451-457.
- [8] Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation [J]. Circulation, 2004, 109 (22): 2698-2704.
- [9] 马晓春.应加深对脓毒症微循环功能障碍的认识[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):66-67.
- [10] Wenzel RP. Treating sepsis [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (13): 966-967.
- [11] Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (8): 586-592.
- [12] 马晓春,李旭.肝素在脓毒症治疗中的应用前景[J].中国危重病急救医学,2010,22(9):566-569.
- [13] Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR, et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation [J]. Adv Pharmacol, 1999, 46: 151-208.
- [14] 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 [J]. Br J Pharmacol, 2000, 129 (3): 533-540.
- [15] Wang 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]. J Clin Invest, 2002, 110 (1): 127-136.
- [16] 毛怡然,肇冬梅,马晓春.肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):278-282.
- [17] Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the new millennium [J]. Semin Thromb Hemost, 2000, 26 Suppl 1: 5-21.
- [18] 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[J].中国危重病急救医学,2006,18(8):456-458.
- [19] Griffin MP, Gore DC, Zwischenberger JB, et al. Does heparin improve survival in experimental porcine gram-negative septic shock? [J]. Circ Shock, 1990, 31 (3): 343-349.
- [20] Yang S, Hauptman JG. The efficacy of heparin and antithrombin III in fluid-resuscitated cecal ligation and puncture [J]. Shock, 1994, 2 (6): 433-437.
- [21] 汪宗昱,杨拔贤,朱曦,等.普通肝素雾化吸入对内毒素性肺损伤大鼠肺泡局部凝血及炎症反应的影响[J].中国危重病急救医学,2011,23(4):239-242.
- [22] Gaskins RA Jr, Dalldorf FG. Experimental meningococcal septicemia. Effect of heparin therapy [J]. Arch Pathol Lab Med, 1976, 100 (6): 318-324.
- [23] Corrigan JJ Jr, Kiernat JF. Effect of heparin in experimental gram-negative septicemia [J]. J Infect Dis, 1975, 131 (2): 138-143.
- [24] Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (8): 586-592.
- [25] Permerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, et al. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation [J]. Circulation, 1999, 100 (25): 2485-2490.
- [26] 白毅平,唐显玲.微量肝素对老年患者术后血液流变学的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(8):738-740.
- [27] 夏洪芬,李丽娟.术后早期应用微量普通肝素对剖宫产患者血液流变学的影响[J].泸州医学院学报,2012,35(1):104-106.
- [28] 王波,刘庆.老年骨科患者围术期血液流变学的变化及肝素对其影响的研究进展[J].西南军医,2011,13(6):1080-1082.
- [29] Davidson BL, Geerts WH, Lensing AW. Low-dose heparin for severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (13): 1036-1037.
- [30] Polderman KH, Girbes AR. Drug intervention trials in sepsis: divergent results [J]. Lancet, 2004, 363 (9422): 1721-1723.
- [31] Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (11): 2973-2979.
- [32] 杨春华,管向东,陈娟,等.肝素钠影响脓症患者组织灌注的机制研究[J].中国危重病急救医学,2008,20(9):550-552.
- [33] 赵聪,章志丹,张晓娟,等.小剂量肝素治疗脓毒症的临床分析[J].中华内科杂志,2009,48(7):566-569.
- [34] 王志勇,王利春,陈超,等.普通肝素微量持续抗凝治疗进展性脑梗死的对照研究[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):290-293.