

丹参多酚酸盐治疗感染性休克凝血功能异常的临床研究

唐召力 唐夏楠 曾广志 唐海莲 曾慧志

545007 广西柳州, 柳州市柳铁中心医院重症医学科(唐召力、曾广志、唐海莲、曾慧志); 430030 湖北武汉, 华中科技大学同济医院(唐夏楠)

通讯作者: 唐夏楠, Email: txn517@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.005

【摘要】目的 探讨丹参多酚酸盐对感染性休克患者凝血功能异常的临床疗效。**方法** 选择柳州市柳铁中心医院重症医学科重症加强治疗病房(ICU)2007 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 152 例休克患者,按计算机产生的随机数字分对照组(67 例)和丹参多酚酸盐组(85 例)。对照组给予西医常规治疗,丹参多酚酸盐组在常规治疗基础上静脉滴注(静滴)丹参多酚酸盐 200 mg,每日 1 次,连续 10 d。于入院 1、3、7、10 d 测定 D-二聚体、血小板计数(PLT)水平;观察两组入院 10 d 弥散性血管内凝血(DIC)发生率和病死率。**结果** 丹参多酚酸盐组入院 3、7、10 d D-二聚体水平明显低于对照组(mg/L: 入院 3 d 为 9.14 ± 2.25 比 18.42 ± 3.15 ,入院 7 d 为 6.71 ± 1.49 比 14.57 ± 1.81 ,入院 10 d 为 1.01 ± 0.20 比 4.79 ± 0.81 ,均 $P < 0.01$)。两组入院 1 d PLT 水平即开始降低,入院 3 d、7 d 明显降低,入院 10 d 升高,入院 3、7、10 d 丹参多酚酸盐组 PLT 水平明显高于对照组($\times 10^9/L$: 入院 3 d 为 67.24 ± 6.35 比 40.97 ± 6.51 ,入院 7 d 为 67.24 ± 6.35 比 32.06 ± 5.13 ,入院 10 d 为 90.18 ± 11.42 比 59.04 ± 6.57 ,均 $P < 0.01$)。丹参多酚酸盐组 DIC 发生率和病死率均明显低于对照组(DIC 发生率 12.94%(11/85)和 38.8%(26/67),病死率:5.88%(5/85)和 29.85%(20/67),均 $P < 0.01$)。**结论** 休克患者多存在凝血功能异常,PLT 降低主要是由于微小血栓形成消耗大量 PLT 所致。早期使用丹参多酚酸盐能抑制血栓形成,阻断 PLT 消耗,对纠正凝血功能异常有一定效果。

【关键词】 丹参多酚酸盐; 休克,感染性; 凝血功能异常; 弥散性血管内凝血

基金项目: 广西柳州市科研技术开发计划项目(2008031405)

A clinical research of Salvianolate for treatment of coagulant function abnormality in patients with septic shock Tang Zhaoli, Tang Xianan, Zeng Guangzhi, Tang Hailian, Zeng Huizhi

Department of Critical Care Medicine, Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital, Liuzhou 545007, Guangxi, China (Tang ZL, Zeng GZ, Tang HL, Zeng HZ); Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China (Tang XN)

Corresponding author: Tang Xianan, Email: txn517@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinical effect of Salvianolate for treatment of coagulant function abnormality in patients with septic shock. **Methods** One hundred and fifty-two septic shock patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) of Department of Critical Care Medicine, Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital from January 2007 to June 2016 were enrolled, and they were divided into a control group (67 cases) and a Salvianolate group (85 cases) by random number table. In the control group, conventional western medicine treatment was given, while in Salvianolate group, besides conventional treatment, additionally, Salvianolate 200 mg intravenous drip was applied daily for consecutive 10 days. The levels of D-dimer and platelet count (PLT) were examined on the 1st, 3rd, 7th, 10th day after admission; disseminated intravascular coagulation (DIC) incidence and mortality were observed in 10 days after admission in the two groups. **Results** The levels of D-dimer were significantly lower in the Salvianolate group than those of the control group on 3, 7, 10 days after admission (mg/L: 3 days was 9.14 ± 2.25 vs. 18.42 ± 3.15 , 7 days was 6.71 ± 1.49 vs. 14.57 ± 1.81 , 10 days was 1.01 ± 0.20 vs. 4.79 ± 0.81 , all $P < 0.01$). In both groups, on the first day after admission the level of PLT began to decrease, on the 3th, 7th day the levels were lowered significantly, and on the 10th day, the level of PLT was elevated; in the Salvianolate group, the levels of PLT were obviously higher on the 3rd, 7th, 10th day after admission than those of the control group [PLT ($\times 10^9/L$) 3 days after admission: 67.05 ± 7.76 vs. 40.97 ± 6.51 , 7 days: 67.24 ± 6.35 vs. 32.06 ± 5.13 , 10 days: 90.18 ± 11.42 vs. 59.04 ± 6.57 , all $P < 0.01$]. The DIC incidence and mortality were significantly lower in the Salvianolate group than those of the control group [DIC incidence: 12.94% (11/85) vs. 38.8% (26/67), mortality: 5.88% (5/85) vs. 29.85% (20/67), both $P < 0.01$]. **Conclusions** Coagulant function abnormality was found in most patients with septic shock. The cause of PLT decreasing is mainly due to micro-vascular thrombosis that consumes a lot of PLT. Early intervention with Salvianolate in such patients can inhibit thrombosis, block the exhaustion of PLT and correct the coagulant function abnormality with certain efficacy in the patients.

【Key words】 Salvianolate; Septic shock; Coagulant function abnormality; Disseminated intravascular coagulation

休克是重症医学科最常见的急危重症,各种类型的休克在微循环衰竭后多合并血小板计数(PLT)进行性降低。血小板在初级止血中具有重要作用,通过各种黏附、聚集、释放反应等产生止血功能^[1]。PLT 被消耗的同时继发纤溶亢进,血液处于低凝状态,进入弥散性血管内凝血(DIC)低凝期^[2],造成多部位出血,患者常死于 DIC 导致的多器官功能衰竭(MOF)。休克一旦发展为 DIC,各种有创操作都将受限,包括气管切开和血液净化治疗,临床处理颇为棘手,是患者死亡的主要原因。因此,纠正凝血功能异常,阻断 PLT 进行性下降是治疗的关键。休克的类型很多,为了排除出血性疾病的干扰,本研究选择 2007 年 1 月至 2016 年 6 月在本院重症医学科住院确诊为感染性休克患者 152 例,在休克早期给予丹参多酚酸盐,并与常规治疗组进行对照,观察其临床疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选条件

1.1.1 感染性休克诊断标准:① 有明确感染灶或血细菌培养阳性,确诊为菌血症/脓毒症;② 以低血压为特征的急性循环衰竭:收缩压<90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压减少<60 mmHg,平均动脉压(MAP)<60 mmHg;毛细血管再充盈时间>2 s,四肢厥冷或皮肤花斑;③ 符合全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准;④ 尿量减少<30 mL/h 超过 1 h。

1.1.2 排除标准:发生休克前患者有出血情况,既往有血液系统疾病、脾肿大、脾功能亢进、PLT 减少病史;有严重出血倾向,被迫输注 PLT 制剂者。

1.1.3 DIC 的诊断:参照张文武等^[3]的《急诊内科学》诊断标准:① 严重或多发性皮肤、黏膜、器官出血;② 肺、肾、脑等器官功能受损;③ PLT 进行性下降;④ 血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 试验)阳性;⑤ 凝血酶原时间(PT)延长或缩短 3 s 以上,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长或缩短 10 s 以上。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,检测和治疗方法取得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:实际入选病例 152 例,男性 89 例,女性 63 例;年龄 27~79 岁,平均(48.3±32.5)岁。将入选患者按计算机产生的随机数字分为对照组(67 例)和丹参多酚酸盐组(85 例)。两组性别、年龄、原发病分布等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1~2),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 两组性别、年龄比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)
		男性	女性	
对照组	67	40	27	46.7±31.6
丹参多酚酸盐组	85	49	36	49.9±33.2

表 2 两组原发病分布比较

组别	例数 (例)	原发病分布(例)			
		重症肺炎	脓毒症	化脓性胆管炎	化脓性腹膜炎
对照组	67	24	19	16	8
丹参多酚酸盐组	85	31	22	21	11

1.3 给药方法:对照组仅给予常规治疗(包括扩容、血管活性药、根据药敏结果或经验选择抗菌药物、纠酸、维护器官功能、营养支持等)。丹参多酚酸盐组从入院 1 d 即在常规治疗基础上给予丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司提供)200 mg,用 5% 葡萄糖注射液 250 mL 溶解,静脉滴注,每日 1 次,连续给药 10 d。

1.4 观察指标:于入院后 1、3、7、10 d 取静脉血测定两组患者 D-二聚体、PLT 水平;并观察两组入院 10 d DIC 发生率和病死率。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 10.0 软件处理数据,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用成组设计的 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与丹参多酚酸盐组 D-二聚体水平变化比较(表 3):两组入院 1 d D-二聚体水平即明显高于正常参考值,3 d 达高峰,然后呈下降趋势。入院后 1 d 两组 D-二聚体水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),入院 3、7、10 d 丹参多酚酸盐组 D-二聚体水平明显低于对照组(均 $P<0.01$)。

表 3 对照组与丹参多酚酸盐组 D-二聚体水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	D-二聚体(mg/L)			
		入院 1 d	入院 3 d	入院 7 d	入院 10 d
对照组	67	6.98±1.07	18.42±3.15	14.57±1.81	4.79±0.81
丹参多酚酸盐组	85	7.16±1.06	9.14±2.25	6.71±1.49	1.01±0.20
t 值		0.98	21.14	29.42	41.03
P 值		> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 对照组与丹参多酚酸盐组 PLT 水平变化比较(表 4):两组入院 1 d 开始 PLT 水平即明显低于正常参考值,丹参多酚酸盐组于入院 3 d、对照组于入院 7 d 达谷值,随后呈升高趋势。入院 1 d 两组 PLT

水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；入院 3、7、10 d 丹参多酚酸盐组 PLT 水平均明显高于对照组 (均 $P<0.01$)。

表 4 对照组与丹参多酚酸盐组 PLT 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$)			
		入院 1 d	入院 3 d	入院 7 d	入院 10 d
对照组	67	94.38 \pm 17.22	40.97 \pm 6.51	32.06 \pm 5.13	59.04 \pm 6.57
丹参多酚酸盐组	85	91.71 \pm 15.32	67.05 \pm 7.76	67.24 \pm 6.35	90.18 \pm 11.42
<i>t</i> 值		1.01	21.38	37.03	19.83
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 对照组与丹参多酚酸盐组入院 10 d DIC 发生率及病死率比较 (表 5)：丹参多酚酸盐组 DIC 发生率和病死率均明显低于对照组 (均 $P<0.01$)。

表 5 对照组与丹参多酚酸盐组入院 10 d DIC 发生率及病死率比较

组别	例数 (例)	DIC 发生率 [%(例)]	病死率 [%(例)]
对照组	67	38.80 (26)	29.85 (20)
丹参多酚酸盐组	85	12.94 (11)	5.88 (5)
χ^2 值		13.61	15.66
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

3 讨论

血流动力学障碍是感染性休克的中心环节,其机制涉及许多因素,心功能及血管内皮功能障碍是关键;当血管内皮细胞受损,其分泌和释放的活性物质发生改变,从而使其抗凝或抗血栓功能减弱甚至消失,导致病理血栓的形成^[4-5]。休克往往并发 DIC,其原因主要是革兰阴性菌、内毒素可以直接激活 VII 凝血因子,损伤血管内皮,促使粒细胞释放凝血物质,形成弥漫性微小血栓,阻碍器官供血、供氧,代谢产物因此在体内堆积,同时 PLT 作为微小血栓的主要成分被大量消耗,因此呈进行性降低,机体的止血机制被摧毁,导致全身各部位出血,最终导致 MOF 而死亡^[6-7]。一旦 PLT 低于 $50 \times 10^9/L$,治疗颇为棘手,临床医生常陷于抗凝还是止血的纠结之中,各种有创操作受到限制,气管切开和血液净化治疗等重要抢救措施无法进行,是抢救失败的重要原因之一。因此,阻止 PLT 聚积和微小血栓形成是救治感染性休克的重要措施。

丹参的主要药理成分为丹参乙酸镁,研究表明,丹参能抑制血小板聚集和血栓形成,还有抗氧化、清

除氧自由基、调节血脂与内皮细胞功能的作用^[8]。丹参多酚酸盐经过现代中药制备工艺的改进,进一步浓缩和纯化了丹参的有效成分,提高了主要药理成分丹参乙酸镁的含量,并采用冻干粉保存,使之性质更加稳定,其疗效优于普通丹参注射液。本课题组前期的研究表明,感染性休克患者多存在高凝状态^[9]。本研究证实,早期使用丹参多酚酸盐能有效抗凝,阻止血栓形成,降低休克患者 DIC 的发生率和病死率,提高抢救成功率。

D-二聚体是反映高凝状态和血栓形成的重要指标,是纤维蛋白血凝块发生崩解过程中释放入血的一种蛋白,在健康人体内 D-二聚体水平很低,通常测不到,D-二聚体升高特异性表示体内有继发性纤溶出现,可作为体内高凝状态和纤溶功能亢进的分子标志物之一^[10]。在诊断 DIC 时,D-二聚体阳性预测值可高达 100%,是早期诊断 DIC 的可靠分子标志物^[11]。因此可以认为,对于休克患者一旦发现 D-二聚体增高,即使 PLT 正常,无论 DIC 发生与否,在无禁忌证情况下即可尝试早期抗凝、抗栓干预,而不是等待确诊 DIC、全身发生出血倾向后才进行。

参考文献

- [1] 乔俊妮.老年肝硬化患者凝血指标及血小板参数与肝硬化 Child-Pugh 分级的相关性研究[J].实用检验医师杂志,2013,5(4):202-204.
- [2] 陆晓华,李伟,王国光,等.硫化氢对组织因子诱导的家兔弥散性血管内凝血的影响[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):92-96.
- [3] 张文武.急诊内科学[M].北京:人民卫生出版社,2000:160-166,324-329.
- [4] 黄莺,张晓青,李龙,等.水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放凝血因子的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(2):75-77.
- [5] 何健卓,谭展鹏,张敏州,等.血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):127-132.
- [6] Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003:497-519.
- [7] Franchini M, Lippi G, Manzano F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb J, 2006,4:4.
- [8] 颜平,罗心平,施海明,等.丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2005,14(16):2092-2094.
- [9] 唐召力,唐夏楠,周涛,等.疏血通对感染性休克患者血浆血管性血友病因子及预后的影响[J].中国综合临床,2015,31(11):1006-1008.
- [10] 王秋菊,解晨婧,徐勇全.冠心病患者抗凝血酶、D-二聚体及血小板相关参数检测的临床意义[J].实用检验医师杂志,2010,2(1):39-41.
- [11] 张寿斌,肖艺,龙瑜,等.全身炎症反应综合征患儿 C-反应蛋白、D-二聚体和血小板计数的临床价值[J].中国现代医生,2013,51(31):70-71,78.

(收稿日期:2016-12-02)