

• 论著 •

低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究

艾宇航 张丽娜 龚华 徐道妙 赵双平 陈江辉

【摘要】 目的 探讨低分子肝素对脓毒症的治疗作用。**方法** 40 例脓症患者随机分为常规治疗组和低分子肝素治疗组。观察两组患者治疗前后急性生理学及慢性健康状况Ⅱ(APACHEⅡ)评分、住重症监护治疗病房(ICU)时间和 28 d 病死率差异,以及治疗前后白细胞介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、凝血功能和血小板计数(PLT)变化。**结果** 低分子肝素治疗组随治疗时间的延长,APACHEⅡ评分和 IL-6 水平均下降,治疗后 7 d 与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.05$);而常规治疗组呈现先降后升的趋势;治疗后 7 d 低分子肝素治疗组 APACHEⅡ评分和 IL-6 水平均明显低于常规治疗组($P < 0.05$)。低分子肝素治疗组住 ICU 时间为(9.92±6.81)d,28 d 病死率为 40.9%,均低于常规治疗组(12.85±9.14)d 和 50.0%,但差异无显著性。低分子肝素治疗组治疗后 SOD 明显升高[(159.13±99.31)kU/L 比(318.38±254.29)kU/L],MDA 明显下降[(17.72±14.89)μmol/L 比(6.62±5.53)μmol/L];常规治疗组则均呈相反的变化趋势[SOD(180.99±169.40)kU/L 比(135.16±107.73)kU/L;MDA(17.25±15.74)μmol/L 比(20.77±16.87)μmol/L];治疗后两组比较差异均有显著性($P < 0.05$)。两组患者凝血酶原时间(PT)、白陶土部分凝血酶原时间(KPTT)、纤维蛋白原(FIB)、PLT 水平治疗前后差异均无显著性。**结论** 低分子肝素治疗脓毒症可抑制炎症介质和氧自由基的释放,临床应用安全,无严重并发症。

【关键词】 低分子肝素; 脓毒症; 白细胞介素-6; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

Clinical study of low molecular weight heparin therapy for sepsis AI Yu-hang, ZHANG Li-na, GONG Hua, XU Dao-miao, ZHAO Shuang-ping, CHEN Jiang-hui. Department of Intensive Care Unit, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of low molecular weight heparin (LMWH) therapy on sepsis. **Methods** Forty sepsis patients were randomly divided into two groups: routine treatment group and LMWH treatment group. Score of acute physiology and chronic health evaluationⅡ(APACHEⅡ), the days in intensive care unit (ICU) and mortality rate in 28 days were observed, and the levels of interleukin-6 (IL-6), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), coagulation function and platelet count (PLT) were determined before and after treatment in the two groups. **Results** Both APACHEⅡ and IL-6 levels in LMWH group decreased with passage of time, the differences were significant between the results on day 7 and that of pretreatment (both $P < 0.05$). In the routine treatment group, APACHEⅡ and IL-6 levels decreased first and then increased, and they were higher than those in LMWH group 7 days after treatment (both $P < 0.05$). In LMWH group, the time of stay in ICU was (9.92±6.81)days, the mortality rate in 28 days was 40.9%, and they all were lower than those in routine treatment group [(12.85±9.14)days and 50.0%], but the difference was not statistically significant (both $P > 0.05$). After treatment SOD level elevated [(159.13±99.31)kU/L vs. (318.38±254.29)kU/L] and MDA level lowered [(17.72±14.89)μmol/L vs. (6.62±5.53)μmol/L] in LMWH group. The changes in MDA and SOD in routine treatment were reverse to those of the LMWH group [SOD: (180.99±169.40)kU/L vs. (135.16±107.73)kU/L; MDA: (17.25±15.74)μmol/L vs. (20.77±16.87)μmol/L]. The difference was significant between the two groups after treatment (both $P < 0.05$). The difference in coagulation function and PLT was not significant between the two groups. **Conclusion** LMWH can ameliorate sepsis by down-regulating the levels of pro-inflammatory cytokines, and suppressing the release of oxygen-derived free radicals. It is a promising treatment measure in sepsis patient with safety and no severe side effects.

【Key words】 low molecular weight heparin; sepsis; interleukin-6; malondialdehyde; superoxide dismutase

目前已公认,由感染引发的全身炎症反应综合

症(SIRS)为脓毒症。尽管得到重症监护治疗病房(ICU)医生的全力抢救,各种原因导致的脓症患者病死率仍达 30%~50%^[1,2],据估计美国每年有 75 万脓症患者,其中至少有 22.5 万人死亡^[3]。新近研究发现,脓毒症主要是由凝血活化、炎症反应及纤溶抑制相互作用形成的级联反应过程,其中凝血

基金项目:湖南省科技厅科研基金资助项目(03SSY3058)

作者单位:410008 湖南 长沙,中南大学湘雅医院 ICU

作者简介:艾宇航(1961-),女(汉族),湖南省邵阳人,博士研究生,教授,主任医师,中国病理生理学会危重病医学专业组常委,中华医学会重症医学分会委员,湖南省危重病医学会主任委员。

活化是脓毒症发病的重要环节^[4]。2002 年 10 月—2005 年 2 月,我们对用低分子肝素钙治疗的脓毒症患者进行了前瞻性的随机对照临床研究,报告如下。

1 临床资料

1.1 入选标准:入选患者均符合美国危重病医师学会制定的诊断标准^[5]。

1.2 排除标准:①妊娠、哺乳期者;②曾做过器官移植者;③48 h 前应用过抗凝药物者;④存在增加出血倾向者〔血小板(PLT) $<30 \times 10^9/L$ 〕、有凝血功能紊乱者;⑤有严重脑外伤、脑动脉瘤、动静脉畸形病史及消化道出血者。

1.3 一般资料:40 例脓症患者来自于 ICU,其中男 23 例,女 17 例;年龄 16~62 岁,平均(42±7)岁。所有入选患者急性生理学与慢性健康状况评分 I (APACHE I)评分为 8~25 分。原发疾病:重症胰腺炎 20 例,化脓性胆管炎 5 例,多发创伤 10 例,肝脓肿 1 例,呼吸道感染 3 例,泌尿系感染 1 例。

1.4 分组与研究方法:本研究采用前瞻性随机分组,按患者的入院住院号,尾数为单数者分配入常规治疗组,尾数为双数的入低分子肝素治疗组。①常规治疗组 18 例中男 10 例,女 8 例;年龄 16~60 岁,平均(40±9)岁;入 ICU 时 APACHE I 评分为(15.46±4.61)分;其中重症胰腺炎 9 例,化脓性胆管炎 2 例,多发创伤 5 例,肝脓肿 1 例,泌尿系感染 1 例。②低分子肝素治疗组 22 例中男 13 例,女 9 例;年龄 37~59 岁,平均(44±5)岁;入 ICU 时 APACHE I 评分为(14.31±3.71)分;其中重症胰腺炎 11 例,多发创伤 5 例,化脓性胆管炎 3 例,呼吸道感染 3 例。两组患者入院时临床资料、APACHE I 评分差异均无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。

1.5 治疗方案

1.5.1 常规治疗组:早期用广谱抗生素治疗,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、脏器支持治疗及原发病病因治疗。

1.5.2 低分子肝素治疗组:入院后即给予低分子肝素钙 5 000 U 皮下注射,12 h 1 次,疗程为 7 d;其他治疗同常规治疗组。

1.6 观察检测指标:观察并比较两组患者治疗后 3 d 和 7 d 的 APACHE I 评分变化,住 ICU 时间和 28 d 病死率差异。所有患者均于治疗前、治疗后 3 d、治疗后 7 d 用放射免疫法检测血清白细胞介素-6 (IL-6)水平,同时检测凝血功能如凝血酶原时间(PT)、白陶土部分凝血酶原时间(KPTT)、纤维蛋白原(FIB)及 PLT 变化。治疗前、治疗后 7 d 抽血检测血

清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平。

1.7 统计学处理:数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用成组 t 检验;组内比较用配对 t 检验;计数资料用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APACHE I 评分、血清 IL-6 水平(表 1):低分子肝素治疗组治疗后 APACHE I 评分和 IL-6 均呈下降趋势,治疗后 7 d 两个指标均明显低于常规治疗组(P 均 <0.05);而常规治疗组治疗后 3 d APACHE I 评分和 IL-6 水平先降低,但治疗后 7 d 反而上升到接近治疗前的水平。

表 1 两组 APACHE I 评分和血清 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of APACHE I score and IL-6 in serum between two group($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	APACHE I 评分(分)	IL-6(ng/L)
常规治疗组	治疗前	18	15.46±4.61	408.71±203.07
	治疗后 3 d	18	11.46±4.12	284.15±121.54*
	治疗后 7 d	18	13.00±5.43	440.87±179.72
低分子肝素治疗组	治疗前	22	14.31±3.71	525.19±346.29
	治疗后 3 d	22	11.85±5.27	474.59±152.01
	治疗后 7 d	22	8.39±5.39*#	273.73±203.73*#

注:与本组治疗前比较;* $P < 0.05$,与常规治疗组同时间点比较;# $P < 0.05$

2.2 28 d 病死率和住 ICU 时间:低分子肝素治疗组患者住 ICU 时间(9.92±6.81)d 和 28 d 病死率(40.9%,9/22 例)均低于常规治疗组[(12.85±9.14)d 和 50.0%,9/18 例],但两组间比较差异均无显著性(P 均 >0.05)。

2.3 血清 SOD 和 MDA 水平(表 2):常规治疗组治疗后 7 d SOD 下降,MDA 升高;而低分子肝素治疗组 SOD 明显上升,MDA 明显下降,与常规治疗组比较差异均有显著性(P 均 <0.05)。

表 2 两组血清 SOD 和 MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of SOD and MDA between two group($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	SOD(kU/L)	MDA(μ mol/L)
常规治疗组	治疗前	18	180.99±169.40	17.25±15.74
	治疗后 7 d	18	135.16±107.73	20.77±16.87
低分子肝素治疗组	治疗前	22	159.13±99.31	17.72±14.89
	治疗后 7 d	22	318.38±254.29*#	6.62±5.53*#

注:与本组治疗前比较;* $P < 0.05$,与常规治疗组同时间点比较;# $P < 0.05$

2.4 凝血功能(PT、KPTT、FIB)和 PLT 水平及临床出血并发症:常规治疗组和低分子肝素治疗组在治疗前后各时间点 PT、KPTT、FIB 和 PLT 差异均无显著性(表 3)。临床上可见低分子肝素治疗组有 4 例患者在进行如气管插管、静脉置管等某些有创

表 3 两组血 PT、KPTT、FIB 和 PLT 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of PT, KPTT, FIB and PLT between two group($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	PT(s)	KPTT(s)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
常规治疗组	治疗前	18	14.93 \pm 2.63	39.44 \pm 5.31	3.63 \pm 2.10	151.85 \pm 67.27
	治疗后 3 d	18	14.75 \pm 3.95	43.31 \pm 19.37	3.56 \pm 0.76	170.08 \pm 98.98
	治疗后 7 d	18	14.59 \pm 3.28	40.28 \pm 7.95	4.18 \pm 1.26	172.08 \pm 86.87
低分子肝素治疗组	治疗前	22	14.55 \pm 3.10	39.48 \pm 5.73	3.92 \pm 2.41	163.15 \pm 65.03
	治疗后 3 d	22	13.74 \pm 2.08	37.84 \pm 4.35	4.39 \pm 1.46	166.08 \pm 123.59
	治疗后 7 d	22	13.79 \pm 2.14	39.42 \pm 4.11	4.00 \pm 1.26	201.00 \pm 111.07

性操作时出血稍增加,余未见其他严重出血并发症。

3 讨论

尽管已经明确,合理使用抗生素对脓毒症具有重要作用,但至今仍未发现对脓毒症真正特异且有效的治疗方法。脓毒症时,机体释放多种炎性介质以对抗感染,同时也会促进凝血的发生。而凝血活化是脓毒症发病中的一个重要环节,因此改善凝血功能在脓毒症的治疗中具有重要意义。Bernard 等^[6]先后完成了人类重组活化蛋白 C(rhAPC)治疗脓毒症的 I、II 期临床研究,结果显示, rhAPC 治疗组 D-二聚体、IL-6 降低,纤溶酶原升高,提示机体纤溶功能恢复;休克及呼吸功能不全的恢复时间缩短,28 d 病死率降低。2001 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准使用 rhAPC 治疗成人严重脓毒症, rhAPC IV 期临床研究正在进行中。而在血浆抗凝血酶(AT)、血浆组织因子途径抑制物(TFPI)等其他抗凝物质治疗脓毒症的动物及临床研究中,研究结果不尽相同,分析可能与实验设计、个体差异、纳入标准等因素相关,尚有待于深入研究^[7-9]。国内亦有学者将低分子肝素用于重症胰腺炎治疗,发现可降低病死率,改善预后^[10]。

低分子肝素是一种由普通肝素通过亚硝酸分解纯化而成的低分子肝素钠或钙盐,具有快速和持续的抗血栓形成作用,并能改善血流动力学、生物利用度高、半衰期较普通肝素明显延长、出血危险性较低等优点,近年来已广泛应用于临床。本研究中将低分子肝素用于治疗脓毒症,结果发现治疗后 7 d 患者 APACHE II 评分明显低于常规治疗组,血清 IL-6 和 MDA 显著低于常规治疗组, SOD 明显高于常规治疗组。而血清 IL-6 水平代表脓毒症患者的炎症严重程度,在 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)及 APACHE II 评分中,血清 IL-6 水平是预测脓毒症预后的最有效参数^[11]。因此,推测低分子肝素可能通过抑制 IL-6 等促炎介质所触发的炎症瀑布效应,进而改善炎症对全身各脏器功能的损害,从而减少多器官功能障碍综合征(MODS)的发生。治疗后血清 MDA、SOD

水平的变化,说明低分子肝素可以保护全身组织免受氧自由基损伤,在改善全身微循环障碍方面有重要作用。这可能与低分子肝素抑制微血管内微血栓形成,同时促使已形成的微血栓溶解而不致出血,从而达到改善微循环的作用机制相关^[12,13]。

从研究结果中我们还观察到低分子肝素治疗组患者治疗前后的 PT、KPTT、FIB 和 PLT 差异均无显著性,临床上除某些有创性操作可使出血稍有增加外,未出现严重出血性并发症。因此有理由认为,只要掌握适应证,使用低分子肝素治疗脓毒症是安全的,不会引起明显出血倾向。此外,研究还发现患者住 ICU 时间和 28 d 病死率虽然与常规治疗组比较差异无统计学意义,但其绝对值较常规治疗组低。考虑这是与个体差异、样本量偏少相关,尚有待于进一步研究。

综上所述,低分子肝素用于脓毒症患者的治疗可抑制炎性介质和氧自由基的释放,临床应用安全,无严重并发症,是一种有前景的治疗手段。但其对炎症反应和凝血过程的进一步影响以及其远期的治疗效果,尚需大量研究加以明确和验证。

参考文献:

- Angus D C, Birmingham M C, Balk R A, et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram - negative sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2000, 283: 1723 - 1730.
- Anane D, Sebille V, Froche G, et al. A 3 - lever prognostic classification in sepsis shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin[J]. JAMA, 2000, 283: 1038 - 1045.
- Linde - zwirble W T, Angus D C, Carcillo J, et al. Age - specific incidence and outcome of sepsis in the US[J]. Crit Care Med, 1999, 27(suppl 1): 33A.
- 盛志勇. 努力提高脓毒症的认识水平[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 131.
- Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 102: 1644 - 1655.
- Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis[J]. New Engl J Med, 2001, 344: 699 - 709.
- Eisele B, Lamy M, Thijs L G, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized, placebo - controlled, double - blind trial plus a meta - analysis on all randomized placebo - controlled, double - blind trial with Antithrombin III in severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 1998, 24: 663 - 672.

- 8 Warren B L, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 286: 1869-1878.
- 9 Abraham E, Reinbart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of recombinant tifacogin (tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis [J]. JAMA, 2003, 290: 238-247.
- 10 焦华波, 乔治, 谭向龙, 等. 低分子肝素对急性胰腺炎患者预后的改善作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 712-714.
- 11 Patel R T, Deen K I, Youngs D, et al. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis [J]. Br J Surg, 1994, 81: 1036-1038.
- 12 Brint S U. Acute stroke therapies [J]. Surg Neurol, 1996, 46: 446-449.
- 13 Pini M. Prevention of recurrences after deep venous thrombosis: role of low-molecular weight heparin [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23: 51-54.

(收稿日期: 2005-07-28 修回日期: 2005-09-20)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

血浆置换联合 DNA 免疫吸附血液灌流治疗难治性系统性红斑狼疮

李明 胡海蓉 冯玉明 袁美茹 李舸 李明霞

【关键词】 系统性红斑狼疮; 免疫吸附; 血液灌流; 血浆置换

2003 年 2 月—2005 年 3 月, 用血浆置换联合 DNA 免疫吸附血液灌流治疗难治性系统性红斑狼疮 (SLE), 疗效满意, 报告如下。

1 病例和方法

1.1 临床资料: 22 例患者均为甲基泼尼松龙联合环磷酰胺 (CTX) 冲击治疗 1 个月以上症状不缓解者, 符合 1982 年美国风湿病学会制定的 SLE 分类标准。男 2 例, 女 20 例; 年龄 20~55 岁, 平均 (33.42±3.69) 岁; 病程 0.5~11.0 年, 平均 (2.3±1.7) 年。患者治疗前不同程度的水肿、腹水、贫血、面部红斑、蛋白尿、发热、乏力、关节酸痛等症状, 抗核抗体 (ANA) 阳性, 抗 dsDNA 抗体阳性, 18 例 24 h 尿蛋白 0.5~3.1 g, 4 例尿蛋白 (-), 血压、心功能、血浆白蛋白、外周血白细胞及血小板均在正常范围内。

1.2 方法: 将 22 例患者随机分为单纯血浆置换组 (对照组, 11 例) 和血浆置换联合 DNA 免疫吸附血液灌流组 (治疗组, 11 例)。血浆置换: MICROPLAS 血浆分离器, 每次置换血浆 2 000 ml; 珠海丽珠医用生物材料有限公司生产的 DNA 免疫吸附血液灌流器, 血流速度 100~150 ml/min, 治疗时间 2 h。均隔日 1 次, 连续 3 次为 1 个疗程。治疗期间维

持原有药物治疗 (泼尼松、甲基泼尼松龙、环磷酰胺、雷公藤、莫比可、万络、羟氯喹等) 3~4 个月, 随病情好转逐渐减量。观察患者症状改善情况及 ANA 滴度、抗 dsDNA 抗体、血 γ 球蛋白、血 IgG、C3、24 h 尿蛋白定量、血尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (SCr)。

1.3 疗效判定标准: 显效: 临床症状全部消失, 血压、免疫球蛋白、补体、肾功能正常, 抗 dsDNA 抗体阴性, ANA 滴度下降, 24 h 尿蛋白定量 < 0.5 g; 有效: 临床症状明显减轻, ANA 滴度下降, 补体回升, 24 h 尿蛋白减少; 无效: 治疗后临床症状及实验室检查指标均无改善。

1.4 统计学处理: 计量资料用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, *t* 检验。计数资料用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较见表 1。

表 1 两组疗效比较 例 (%)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	6(54.55)	3(27.27)	2(18.18)	9(81.82)
治疗组	9(81.82)	2(18.18)	0(0)	11(100.00)

2.2 两组治疗前后各项实验室检查指标比较见表 2。

2.3 不良反应: 两组均有患者出现荨麻疹和瘙痒, 给予地塞米松 10 mg 静脉推

注, 未中止治疗。

3 讨论

血浆置换治疗难治性 SLE 的主要机制是去除循环免疫复合物并促使网状内皮系统清除这些复合物, 从而改变游离与结合状态免疫复合物间的平衡; 去除游离抗体、免疫球蛋白及补体成分, 并可恢复抑制细胞的功能; 选择性去除 IgG 型抗 dsDNA 抗体, 促进抗独特型抗体的产生, 提高单核细胞的杀菌作用; 使具有 E 花环及 Fc 受体的淋巴细胞数量增加, 降低抗淋巴细胞抗体的水平。

DNA 免疫吸附剂具有特异性结合抗 dsDNA 抗体及其复合物的功能。在血液灌流中, SLE 患者血液流经 DNA 免疫吸附剂时, 其致病物质被吸附而清除。联合应用可能通过血浆置换去除患者体内自身抗体、同种抗体、免疫复合物、各种淋巴因子及炎症因子、内源性和外源性毒物等, 迅速降低体内致病因子的致病“阈值”, 阻断抗原抗体反应和各种炎性反应, 从而解除或减轻对患者的致病作用; 并利用免疫吸附剂清除有害物质。治疗过程中要及时使用免疫抑制剂, 防止病情反跳。由于观察病例尚少, 时间较短, 其远期疗效有待长期随访。

表 2 两组治疗前后各项实验室检查指标的比较 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	ANA		抗 dsDNA 抗体		IgG (g/L)	C3 (g/L)	γ 球蛋白 (%)	尿蛋白定量 (g/24 h)	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)
	转阴率 (%)	下降率 (%)	转阴率 (%)	下降率 (%)						
治疗组	81.82*	91.82*	90.91*	92.54*	11.47±1.65*	1.24±0.38*	19.14±2.62*	2.45±0.36*	39.24±4.13*	372.64±53.72*
对照组	36.36	55.63	54.55	61.23	5.13±0.74	0.59±0.13	9.25±1.53	1.17±0.24	18.97±2.53	39.24±4.13

注: 与对照组比较; **P* < 0.01

作者单位: 528000 广东省佛山市顺德区桂洲医院内二科

作者简介: 李明 (1966-), 男 (汉族), 广东省佛山市人, 医学硕士, 副主任医师。

(收稿日期: 2005-11-20)

(本文编辑: 郭方)