

· 经验交流 ·

尿激酶对多器官功能障碍综合征的治疗作用

卞建民 井清源

【关键词】多器官功能障碍综合征；凝血功能；尿激酶

严重感染、弥散性血管内凝血(DIC)、严重创伤或大手术引发的全身炎症反应综合征(SIRS)是导致多器官功能障碍综合征(MODS)发生的重要病理环节。研究认为凝血功能紊乱参与了MODS的发生发展过程,因而提出抗凝治疗在控制MODS的发生发展中可能有一定价值^[1-2]。我们应用尿激酶治疗MODS患者,报告经验和体会如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:6例患者中男4例,女2例;年龄38~64岁,平均(50.17±11.74)岁;入院时均有休克表现。3例为重症急性胰腺炎患者,入院时合并急性肾功能不全1例,合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)1例,同时合并肾功能不全和ARDS1例;2例为急性胆道感染患者,均为手术治疗后出现ARDS;1例为急性腹腔感染患者,在入院2d时出现DIC和急性肝功能不全。6例患者均符合MODS诊断依据,其一般情况见表1。

1.2 治疗方法:6例患者入院后均给予积极抗休克、抗感染、器官支持治疗和原发病的手术治疗。在病情无明显改善的情况下,按500 kU/d剂量持续从外周静脉给予尿激酶,连用7d。治疗过程中,除监测肝功能、肾功能、血气分析等指标外,每日还监测血白细胞计数、中性粒细胞计数、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)等凝血常规项目和3P试验。

1.3 结果:4例患者在应用尿激酶后血流动力学明显改善,顽固性低氧血症得到控制,呼吸功能指标也相应好转。1例DIC患者在应用尿激酶后凝血指标显著好转,全身广泛性瘀斑逐渐消退,其各项指标变化见表2。6例患者治疗过程中

基金项目:江苏省南京市社会发展项目(2002ZD1007)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京第一医院

作者简介:卞建民(1955-),男(汉族),教授,主任医师,Email:jmbian0324@hotmail.com。

表1 6例MODS患者的一般临床资料

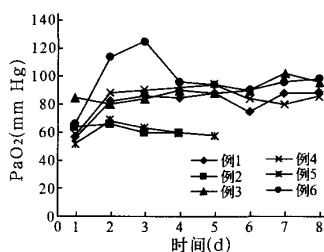
例序	性别	年龄(岁)	原发病诊断	功能障碍器官	预后
例1	女	38	重症胰腺炎	循环、肺	存活
例2	男	39	重症胰腺炎	循环、肺、肾	4 d死亡
例3	男	58	腹腔感染	循环、凝血、肝	2周死亡
例4	男	42	化脓性胆管炎	循环、肺	存活
例5	女	64	重症胰腺炎	循环、肾	自动出院
例6	男	60	化脓性胆管炎	循环、肺	存活

表2 例3患者治疗过程中各项监测指标的变化

治疗后 时间	PaO ₂ (mm Hg)	TBil (μmol/L)	SCr (μmol/L)	血BUN (mmol/L)	PLT (×10 ⁹ /L)	Fib (g/L)	PT (s)	3P 试验	D-二 聚体
0 d	62	89.0	167.0	7.81	23	2.1	22	++++	++++
2 d	114	93.2	243.2	14.00	81	3.4	17	++++	++
4 d	96	73.0	184.0	16.72	54	1.8	19	+++	++
6 d	90	54.3	134.5	18.32	88	2.0	14	++	++
8 d	98	44.6	138.1	19.84	80	1.8	18	++	++

注:PaO₂为动脉血氧分压,TBil为总胆红素,SCr为肌酐,BUN为尿素氮,PLT为血小板计数;1 mm Hg=0.133 kPa

PaO₂变化见图1。6例患者经治疗后有3例存活,在院死亡2例,1例自动放弃治疗而出院。

图1 6例MODS患者尿激酶治疗后PaO₂的变化

2 讨论

近年研究发现,MODS发生与宿主凝血系统异常密切相关。Hoshino等^[3]研究显示,多器官功能衰竭(MOF)积分、血栓调节蛋白(TM)水平与DIC积分、凝血酶-抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)复合物、组织纤维蛋白溶酶原激活剂-纤溶酶原激活物抑制剂-1(t-PA-PAI-1)复合物呈正相关,与PLT呈负相关。而TM、凝血酶-AT-Ⅲ复合物、t-PA-PAI-1复合物

的升高提示凝血系统活性增强,PLT降低则表明血中血小板因凝血而消耗。这种现象在严重的外科感染患者较为多见,通常预后不良。Gando等^[4]的研究显示,如外伤后患者的SIRS病程≥3d,则DIC、ARDS、MODS发生率均显著提高,并提出DIC和SIRS持续时间明显影响外伤后MODS的发生。广泛的微血管内凝血酶活化和纤维蛋白沉积在脓毒症中比较常见,并与MODS密切相关。

在如何减轻SIRS对宿主损伤程度的研究中,曾经寄希望于拮抗前炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)、IL-6等,但临床验证结果提示这些治疗并不能达到预期的目的^[4]。凝血功能异常是SIRS发展为MODS的一个极为重要环节,在前炎症因子、内毒素、细菌产物、组织崩解物等多种因子的刺激下,血管内皮细胞表面的凝血与纤溶平衡被破坏,凝血系统的活化占主导地位,纤维蛋白向组织间隙渗出,血管内出现微小血栓,这些病理改变有利于炎症的局限化。在感染或损伤严重的情况下,患者会出现典型的DIC

表现;可是大多数情况下,患者仅表现为凝血指标的异常,如外周 PLT 降低,血清 PAI-1 升高,AT-Ⅲ 降低等。因为 PLT 是常规检查项目,而且临床意义较大,故常被作为判断患者 SIRS 严重程度一个可靠的指标。

根据凝血功能异常在多器官损伤发生中的作用,有学者提出了用纠正凝血异常来控制 SIRS 的实验性治疗研究。如应用 AT-Ⅲ 抑制 SIRS 情况下的凝血活性,可提高患者的生存机会^[5]。将活化蛋白 C(APC)用于治疗脓毒症患者,结果实验组患者的病死率和死亡危险度均较安慰对照组低^[6]。用于临床试验的药物还有低分子肝素、低分子右旋糖酐、复方丹参等药物,但临床改善不明显。我们给模型动物尿激酶治疗,结果提示,及时应用尿激酶能够控制由凝血系统被广泛激活所引起的多系统功能损伤^[7-8]。

本组中的 6 例患者均系严重 SIRS 状态,出现了以休克为主要表现的多系统损害,在其他治疗方法无明显效果的情况下,应用尿激酶进行治疗,结果患者的病情有所改善。我们体会,在患者无明显出血倾向的情况下,尿激酶的应用较

安全。一般应用 5~6 d,反应较好的患者会出现 PLT 上升、Fib 恢复正常、纤维蛋白降解产物水平下降等。但尿激酶不能代替积极治疗原发病的治疗方法,如抗感染、手术切除原发病灶、抗休克等,已经出现器官衰竭则应积极进行器官支持疗法。相对于 AT-Ⅲ 或 t-PA,尿激酶价格便宜,在严格止血的情况下,手术后的患者可在 48 h 后应用,如应用过程中出现出血倾向则立即停药,因尿激酶在体内半衰期短,停药后出血倾向便会改善。

参考文献

- [1] 韩文斌,戚国庆,谢忠艳. 全身炎症反应和多脏器功能障碍的凝血系统调控治疗[J]. 中国急救医学, 2005, 25(8): 591-592.
- [2] 乔佑杰,祝君梅,由希雷,等. 抗凝血酶-Ⅲ 对内毒素血症大鼠凝血功能异常的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 165-167.
- [3] Hoshino M, Haraguchi Y, Hirasawa H, et al. Close relationship of tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex with multiple organ dysfunction syndrome investigated by means of the artificial pancreas

[J]. Crit Care, 2001, 5(2): 88-99.

- [4] Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis [J]. Ann Surg, 1999, 229(1): 121-127.
- [5] 潘景业,张艳杰,金可可. 炎症、凝血纤溶交互反应对休克发生发展的作用[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(11): 1312-1314.
- [6] Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2001, 344(10): 699-709.
- [7] 姚咏明,盛志勇. MODS 抗炎治疗研究的反思[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(8): 456-458.
- [8] 刘磊,井清源,卞建民,等. 尿激酶对多器官功能障碍综合征干预作用的实验研究[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(4): 303-306.

(收稿日期: 2007-08-04)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

$\alpha 1$ -酸性糖蛋白能抑制脓毒症时中性粒细胞向组织移行

严重脓毒症患者预后不良与中性粒细胞从血循环向感染组织的移行减少有关。用高压液相色谱(HPLG)和丙烯酰胺凝胶电泳能从严重脓毒症患者血清中分离出 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白(AGP),并可用质谱测定法对其进行鉴定。通过动物实验发现,无论是从血清分离得到 AGP 还是外源性 AGP 制剂,都可抑制静脉注射角叉胶(每只 4.0 ng)诱导的大鼠腹膜腔内中性粒细胞移行。活检结果表明,AGP 抑制了肠系膜微循环中性粒细胞的移行和吸附。AGP 抑制中性粒细胞移行的作用与一氧化氮(NO)有关,给实验鼠皮下注射氨基胍 50 mg/kg 可以阻滞 AGP 的抑制活性,但在已敲除了诱生型一氧化氮合酶(iNOS)的鼠,则表现为氨基胍阻滞作用消失。将 AGP 与健康受试者的中性粒细胞一起孵育,可诱导 NO 产生,并抑制 iNOS、NO、循环鸟苷 3,5-1 磷酸途径诱导的中性粒细胞趋化。此外,AGP 还可诱导中性粒细胞引起的 L-选择蛋白脱落;抑制盲肠结扎穿孔脓毒症模型动物中性粒细胞移行,并使动物 7 d 存活率从 80%降至 20%。以上结果表明,AGP 作为一种 C-反应蛋白参与了脓毒症的发生发展,其抑制中性粒细胞移行的作用与 NO 有关。

包呈梅,编译自《Proc Natl Acad Sci USA》,2007-11-28(电子版);胡森,审校

脓毒症捆绑治疗对老年脓毒性休克患者预后的影响

为了评价实施脓毒症捆绑治疗策略("bundle")对老年脓毒性休克患者 28 d 病死率的影响,美国学者对重症加强治疗病房(ICU)2004 年 5 月—2007 年 2 月实施脓毒症捆绑治疗的 87 例脓毒性休克患者进行了研究,并与 2001 年 3 月—2004 年 4 月未实施捆绑治疗的患者(对照组)进行配对比较。研究资料显示,入院后前 6 h 给予患者大量液体复苏[治疗组(3 960±1 990)ml,对照组(2 490±1 020)ml, $P<0.01$]以及小剂量血管升压药(治疗组去甲肾上腺素 0.12~1.70 ng·kg⁻¹·min⁻¹,平均 0.51 ng·kg⁻¹·min⁻¹;对照组 0.15~3.10 ng·kg⁻¹·min⁻¹,平均 0.98 ng·kg⁻¹·min⁻¹, $P=0.09$)。经脓毒症捆绑治疗后,患者 28 d 病死率明显下降 16% [95% 可信区间(CI)为 -31%~ -2%],但患者肾上腺功能减退的患病率显著增加(可达 86%);治疗组与对照组患者机械通气持续时间或其住 ICU 时间差异无统计学意义。回归分析显示,脓毒症捆绑治疗与改善患者 28 d 病死率独立相关。以上结果表明,脓毒症捆绑治疗可改善老年脓毒性休克患者 28 d 存活率。

包呈梅,编译自《J Am Geriatr Soc》,2007-11-27(电子版);胡森,审校