

• 研究报告 •

小剂量激素对感染性休克患者凝血功能的影响

邓秋明 尚东 万献尧

【关键词】 激素,小剂量; 休克,感染性; 凝血功能

严重的全身性感染和感染性休克是以全身感染导致器官功能损害为特征的复杂的临床综合征,尤其是感染性休克的病死率很多可超过 50%,其发病机制复杂,涉及炎症、免疫、凝血及组织器官损害等方面。近年来,随着对脓毒症认识的不断深入及重新评价^[1],严重脓毒症和脓毒性休克的诊治方法有了很大的进步,同时针对其中某些问题的争论也从未停止,比如激素在重症感染和感染性休克的应用已受到越来越多的关注^[2]。以往的研究大部分是针对激素抗休克及免疫影响方面开展的^[3-4],本研究中通过应用小剂量激素,观察感染性休克患者凝血功能的变化,探讨小剂量激素对感染性休克患者凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择 2008 年 6 月至 2009 年 9 月本院重症监护病房(ICU)就诊的 38 例感染性休克患者。入选标准:感染性休克诊断符合 2001 年全身性感染国际会议建立的新标准^[5]。排除标准:年龄<18 岁;有血液系统病史;有消化道出血;可疑真菌或结核感染;不可复苏的临终状态。本研究经医院伦理委员会批准,治疗均经患者或家属知情同意。

1.2 分组及治疗:按随机原则分为对照组(18 例)和研究组(20 例)。两组均给予常规综合治疗;研究组在常规治疗基础上给予小剂量激素(甲泼尼龙 40 mg/d 静脉推注,3 d 后减量至 20 mg/d,再治疗 3 d)。

1.3 观察项目及方法:于治疗前及治疗后 1 周检测血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表 1 两组感染性休克患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PLT($\times 10^9/L$)	APTT(s)	PT(s)	Fib(g/L)	D-二聚体(g/L)
对照组	治疗前	18	85.10±39.20	41.56±5.43	28.40±1.30	2.35±0.85	1 562±978
	治疗后	18	100.47±46.35 ^a	36.28±3.52 ^a	18.67±1.62 ^a	3.56±1.74 ^a	842±384 ^a
研究组	治疗前	20	84.75±52.56	42.35±4.58	31.56±1.58	2.25±0.79	1 750±893
	治疗后	20	145.10±43.89 ^{bc}	30.17±5.72 ^{ac}	14.67±2.37 ^{ac}	4.26±2.08 ^a	753±465 ^a

注:PLT:血小板计数,APTT:活化部分凝血活酶时间,PT:凝血酶原时间,Fib:纤维蛋白原;与本组治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与对照组同期比较,^c $P<0.05$

表示,采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果显示,与治疗前比较,两组治疗后 PLT、Fib 上升,APTT、PT 缩短,D-二聚体下降,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);且研究组 PLT、APTT、PT 的改善程度较对照组明显(均 $P<0.05$),而两组 Fib、D-二聚体比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

糖皮质激素作为重要的广谱内源性抗炎物质,几乎可以从各个水平抑制宿主的防御反应,从而防止过度及失调的免疫炎症反应,在重症感染的治疗中广受关注,而其副作用如胃肠道出血、再发感染、神经肌肉无力、高血糖症和高钠血症等,也使其应用饱受争议。2002 年,Annane 等^[6]主持了当时规模最大的多中心、随机、双盲、对照临床试验,结果显示,小剂量糖皮质激素替代治疗可降低感染性休克肾上腺皮质功能减退患者的 28 d 病死率和对血管活性药物的依赖性。但随后被寄予厚望的糖皮质激素治疗感染性休克研究(CORTICUS 研究)却没有取得预期效果^[7],该研究结果显示,氢化可的松并不能降低感染性休克的病死率和休克好转率;同时会增加二重感染、新发全身性感染和感染性休克的发生率。本研究中通过观察小剂量激素对凝血功能的影响,进一步探讨小剂量激素在感染性休克治疗中的作用。

重症感染时同时启动了炎症与凝血级联反应,炎症因子导致弥漫性内皮损伤,一方面使凝血酶受体上调、炎症因子

和内皮细胞黏附分子表达;另一方面内皮下胶原暴露,释放血小板活化因子(PAF)激活血小板,同时使凝血因子Ⅻ活化,启动凝血途径,而凝血系统的活化促进了炎症进一步发展,这种现象被称为两个系统间的“交叉对话”^[8]。在调控重症感染患者炎症反应的同时,对凝血系统功能障碍的早期调控与干预,能更有效地阻断重症感染对机体造成的损伤^[9];改善凝血系统紊乱,可阻止炎症、凝血相互放大反应,可能对抑制失控性炎症反应有益,改善预后^[10]。本研究中感染性休克患者凝血四项中 APTT、PT 均延长,PLT、Fib 下降,D-二聚体上升,提示凝血激活,微血栓形成,凝血物质消耗,继发纤溶系统亢进,凝血功能紊乱。

两组患者治疗后 APTT、PT 缩短,PLT、Fib 升高,D-二聚体下降,提示凝血功能改善;与对照组比较,研究组治疗后 APTT、PT、PLT 改善更明显,提示小剂量激素可抑制感染性休克凝血功能紊乱。其原因:①抑制促凝血活化的细胞因子生成:脓毒症时大量细胞因子生成,其中白细胞介素-6(IL-6)对启动凝血至关重要。临床研究发现,小剂量激素可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性,降低脓毒症时 IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子水平^[11]。因此,小剂量激素可抑制细胞因子生成,减轻其介导的凝血激活及内皮损伤。②改善毛细血管通透性:因小剂量激素可增加肥大细胞颗粒的稳定性,减少组胺释放,减轻血管扩张;增加血管对儿茶酚胺的敏感性,收缩血管,降低血管通透性^[12]。另外,本研究中感染性休克患者 PLT 下

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2011.03.017

作者单位:116011 辽宁,大连医科大学附属一院重症医学科

通信作者:万献尧,Email:wanyxyao@gmail.com

降主要是因凝血激活消耗所致。治疗后,两组 PLT 均较显著增加,以研究组增加明显,考虑一方面小剂量激素抑制凝血激活,使血小板消耗减少所致;另一方面可能与小剂量激素本身可刺激骨髓造血,促进血小板生成有关。

综上所述,小剂量激素可能通过改善感染性休克患者凝血功能来改善预后。另外,治疗后 Fib 及 D-二聚体虽有显著改善,但与对照组无明显差异,可能与例数偏少等有关。

参考文献

- [1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 321-324.
- [2] 崔娜,刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 241-243.
- [3] 胡波,李建国,梁辉,等. 小剂量氢化可的松对顽固性感染性休克患者去甲肾上腺素使用率及乳酸清除率的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 529-531.
- [4] 陶晓根,承韶辉,王锦权,等. 糖皮质激素抵抗与脓毒症. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 307-309.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Crit Care Med, 2003, 31: 1250-1256.
- [6] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288: 862-871.
- [7] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med, 2008, 358: 111-124.
- [8] Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation, 2004, 109: 2698-2704.
- [9] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 516-517.
- [10] 郑贵军,孙茜,李银平. 炎症、内皮、凝血与脓毒症. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 573-576.
- [11] Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover study. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 512-520.
- [12] Sapolsky RM, Romero LM, Muncie AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev, 2000, 21: 55-89.

(收稿日期: 2010-09-16)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

遭遇车祸事故人群的生活质量较健康人群明显下降

目前,人们已普遍认识到灾害遭遇者的健康状况与健康人群的区别,然而特别是在车祸事故前后的健康状况变化尚无研究。西班牙学者对随机抽取的 3 361 名志愿者进行了 4 年跟踪调查,研究中被调查者的健康状况以 Short 评分表进行评测,并根据车祸事故的发生与否,初期与末期的健康状况变化情况也用 Short 评分表衡量。调查统计结果显示在 3 361 名志愿者中,与没有发生过事故的被调查者相比,64 名遭遇车祸事故的被调查者(只发生过一次事故)健康状况明显下降,主要表现在生理功能、身体疼痛、情绪 3 个方面。研究人员认为,与未经历车祸事故者相比,那些遭遇事故者的健康水平因发生事故而明显下降,本次调查为进行灾难创伤评估研究发现了某些特殊的相关性因素。

姚甲瑞,编译自《J Trauma》,2010-12-02(电子版);胡森,审校

C-肽可改善失血性休克大鼠的肾损伤

失血性休克时诱发的全身炎症反应可引起缺血/再灌注损伤,并最终导致多器官功能衰竭。以往研究认为 C-肽可抑制脓毒症引起的心肌缺血/再灌注损伤并可改善糖尿病动物模型的肾脏损害。美国研究人员假定 C-肽有可能改善失血性休克时肾脏损伤,并对此进行了实验研究。研究中用股动脉放血致 3~4 月龄大鼠平均动脉压为 50 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),3 h 后自体血液回输后进行随机分组,其中实验组大鼠以 C-肽 280 nmol/kg 静脉注射,对照组大鼠给予安慰剂注射,并检测两组动物血液中肌酐、中性粒细胞及髓过氧化物酶水平。结果表明,实验组应用 C-肽后肌酐、中性粒细胞、髓过氧化物酶水平均较对照组显著降低;另外在分子水平,C-肽通过抑制各种促炎激酶进而抑制炎症介质 DNA 合成。因此,学者们认为,C-肽可通过抑制炎症介质 DNA 合成改善失血性休克引起的肾损伤。

韩晓春,编译自《Shock》,2011-01-14(电子版);胡森,审校

髓骨骨折患者术后失血与是否使用血小板聚集抑制剂及原血小板功能无关

为了研究血小板聚集抑制剂对髓骨骨折患者术后血小板功能损伤的影响,以及该损伤是否与使用血小板聚集抑制剂、手术期间失血或者患者原血小板功能有关,澳大利亚学者近期对 462 例髓骨骨折术后患者开展临床调查试验。手术于停用血小板聚集抑制剂后 1~3 d 内进行,以胶原蛋白-肾上腺素闭合时间检测血小板功能,并监测患者的输血量及失血量。研究发现:98 例(21%)接受阿司匹林治疗患者中,有 64 例(65%)患者出现了血小板功能损伤;22 例(5%)接受氯吡格雷治疗的患者中,有 15 例(68%)患者没有出现了血小板聚集现象;在没有接受血小板聚集抑制剂的患者中,29%的患者出现了血小板功能损伤;学者认为患者病死率、红细胞需求量及失血量与血小板聚集抑制剂的摄入及原血小板功能之间不存在必然联系。研究人员在调查中还发现,在接受阿司匹林治疗的患者中,必须于规定时间内尽快进行手术,否则会有出血的危险;而接受氯吡格雷治疗的患者在停药后 3 d 内不会出现出血危险。研究人员认为:髓骨骨折患者手术期间失血与是否使用血小板聚集抑制剂及原血小板功能无关。

姚甲瑞,编译自《J Trauma》,2010, 69: 1217-1220;胡森,审校

小剂量激素对感染性休克患者凝血功能的影响

作者: 邓秋明, 尚东, 万献尧
作者单位: 大连医科大学附属一院重症医学科, 辽宁, 116011
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2011, 23 (3)

参考文献(12条)

1. 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识. 中国危重病急救医学, 2004, 16:321-324.
2. 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用. 中国危重病急救医学, 2005, 17:241-243.
3. 胡波, 李建国, 梁辉, 等. 小剂量氢化可的松对顽固性感染性休克患者去甲肾上腺素使用率及乳酸清除率的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21:529-531.
4. 陶晓根, 承韶辉, 王锦权, 等. 糖皮质激素抵抗与脓毒症. 中国危重病急救医学, 2001, 13:307-309.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Crit Care Med, 2003, 31: 1250-1256.
6. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288:862-871.
7. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med, 2008, 358:111-124.
8. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation, 2004, 109:2698-2704.
9. 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗. 中国危重病急救医学, 2010, 22:516-517.
10. 郑贵军, 孙茜, 李银平. 炎症、内皮、凝血与脓毒症. 中国危重病急救医学, 2009, 21:573-576.
11. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled cross over study. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167:512-520.
12. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev, 2000, 21:55-89.

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx201103017.aspx