

低分子肝素配合连续性血液净化对严重脓毒症患者舌下微循环的影响

深圳市人民医院 王丽*, 深圳 518020

关键词 严重脓毒症; 低分子肝素; 连续性血液净化; 舌下微循环

中图分类号 R459.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180527

脓毒症是因感染而引发的全身性炎症反应,若患者伴有组织灌注不足或脏器功能障碍,则可明确为严重脓毒症。凝血功能异常、炎症及微循环障碍在严重脓毒症发生、发展中起着重要作用。本研究将连续性血液净化与低分子肝素结合运用,分析其对严重脓毒症患者微循环的影响,现报道如下。

资料与方法

一般资料 2015 年 1 月~2016 年 2 月深圳市人民医院 EICU 行连续性血液净化治疗的严重脓毒症患者 41 例为对照组(男 23,女 18),年龄 20~73 岁,平均年龄(59.7 ± 6.0)岁;原发病:29 例为肺炎,7 例为尿路感染,2 例为腹膜炎,3 例为胰腺炎。2016 年 3 月~2017 年 5 月深圳市人民医院 EICU 行低分子肝素配合连续性血液净化治疗的严重脓毒症患者 41 例为观察组(男 24,女 17);年龄 18~72 岁,平均年龄(59.1 ± 6.2)岁;原发病:27 例为肺炎,9 例为尿路感染,3 例为腹膜炎,2 例为胰腺炎。2 组患者一般资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查并批准,患者或家属对本研究知情且同意。

纳入标准 ①年龄 ≥ 18 岁;②符合严重脓毒症诊断标准^[1];③2 周内无抗凝治疗史。

排除标准 ①治疗后 72 h 内死亡者;②凝血功能障碍患者;③妊娠期、哺乳期女性;④重要脏器严重功能不全者;⑤合并免疫系统、血液系统疾病患者;⑥病历资料不全者。

治疗 所有患者均接受常规治疗,去除病因,早期液体复苏,使用强效广谱抗生素控制感染,纠正水电解质紊乱及酸中毒,给予机械通气与呼吸机支持,早期营养支持,伴高血糖患者控制血糖 ≤ 10 mmol/L,每 1~2 h 监测 1 次血糖,血糖稳定后每 4 h 监测 1 次。对照组在上述基础上,实施连续性血

液净化治疗,使用贝朗 Diapact CRRT 血液透析机,选择连续静脉-静脉血液滤过模式,置换液流量 25~45 mL/(h·kg),血流量 150~250 mL/min,使用袋装血液滤过置换基础液,4 000 mL/袋(成都春山利康药业),连续进行血液净化 72 h 以上。观察组在对照组基础上,加用依诺肝素钠 4000 AxaIU(赛诺菲安万特),1 次/d,疗程 7 d。

观察指标 分别于治疗前、治疗后 3 d,抽取患者空腹肘静脉血 2 mL,选择枸橼酸钠抗凝,送急诊检验科行凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)测定;分别于治疗前、治疗后 3 d,抽取患者空腹肘静脉血 4 mL,肝素钠抗凝后,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,分离血清,采用日本 OLYMPUS AV-1000 全自动生化分析仪对炎性因子予以检测,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)采用酶联免疫吸附试验,C-反应蛋白(CRP)送急诊检验科检测;分别于治疗前、治疗后 3 d,以等渗盐水将口腔内分泌物清除,采用旁流暗视野成像技术对灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)及微血管流动指数(MFI)予以观察,采用荷兰 Microvision AVA 3.0 分析软件行半定量分析;记录 2 组患者 28 d 病死率。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

凝血功能 治疗前 2 组患者凝血功能无显著差异($P > 0.05$),治疗后 3 d 2 组均有改善,且观察组 PT、TT 低于对照组(均 $P < 0.05$),2 组 APTT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

炎性因子水平 治疗前 2 组患者炎性因子水平无显著差异(均 $P > 0.05$),治疗后 3 d 均较前降低,且观察组 TNF- α 、IL-6、CRP 水平均明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

* 通信作者:王丽,E-mail:shenwangll@126.com

舌下微循环 治疗前 2 组患者舌下微循环无显著差异($P>0.05$),治疗后 3 d 均有改善,且观察组 PVD、PPV 及 MFI 均高于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

病死率 观察组患者治疗 28 d 后,死亡 5 例,28 d 病死率为 12.20%,对照组患者治疗 28 d 后,死亡 7 例,28 d 病死率为 17.07%,2 组差异无统计学意义($\chi^2=0.391, P>0.05$)。

讨 论

血液净化作为一种重要肾脏替代治疗方法,利用透膜原理,以弥散/对流进行物质交换,将体内有害物质及多余代谢物排出,达到血液净化作用。其具有效率高,小分子物质清除能力强等特点。相比于间断血液透析,连续性血液净化可最大程度维持血液动力学稳定,对溶质清除率更高^[2,3]。研究发现,连续性血液净化可持续对炎性递质、细胞因子、氧自由基以及补体活化成分进行清除,从而达到维持机体内平衡作用^[4]。研究发现,严重脓毒症发生时,大量释放的炎性介质及细胞因子可对凝血系统产生激活作用,从而形成血栓,而凝血功能紊乱会加重炎症反应,抗凝治疗对改善患者病情具有重要作用^[5]。肝素是常用抗凝药物,可对凝血酶产生直接抑制作用,低分子肝素是普通肝素经亚硝酸分解纯化而成,具有较弱抗因子 II α 及较强抗 X α 作用,因此在确保抗凝效果同时,可降低出血发生风险^[6,7]。

微循环作为血液流动重要通路,在能量、物质运送中起着关键作用,全身重要器官的正常运转及灌注,需要健康微循环作为支持。微循环障碍同严重脓毒症的发生、发展有密切相关性^[8],脓毒血症时,微循环灌注不足、缺氧、微血管内皮细胞损伤、组织因子释放等因素导致机体凝血和纤溶机制紊乱,促进凝血系统启动,导致微血栓形成,继发纤溶亢进,同时微血栓、循环障碍的形成,不仅在凝血过程中释放出大量的炎性因子,促进了系统性炎症反应的发生,导致病情发展和恶化^[9]。本研究中低分子肝素配合连续性血液净化对严重脓毒症患者微循环障碍具有改善作用。

国内外均有报道指出,严重脓毒症患者由于炎症反应、凝血系统激活、内皮功能紊乱及血液流变学异常等共同作用,可导致微循环障碍^[10,11]。有学者对 60 例严重脓毒症患者进行对比分析后发现,低分子肝素结合连续性血液净化治疗,可有效缓解患者炎症症状,改善病情,且对于脏器功能具有保护作用^[12]。另有报道显示,低分子肝素同连续性血液净化相结合,能产生确切抗凝效果,改善患者凝血功能。表明低分子肝素同连续性血液净化可获得良好协同效应,在严重脓毒症治疗中具有可行性^[13]。此外,炎症反应是导致多种疾病的病理基础,脓毒症患者由于免疫功能紊乱,产生大量自身抗体,表现为免疫球蛋白水平升高,而血液净化能够清除肌酐、尿素氮等废物,减轻了毒素本身机体的损害,且治疗过程

表 1 2 组患者治疗前、后凝血功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PT(INR)		TT(s)		APTT(s)	
		治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d
观察组	41	2.46 $\pm$ 0.78	1.83 $\pm$ 0.27 ^{*#}	26.82 $\pm$ 4.67	20.36 $\pm$ 3.70 ^{*#}	64.06 $\pm$ 5.91	65.69 $\pm$ 5.02 ^{*#}
对照组	41	2.51 $\pm$ 0.74	2.29 $\pm$ 0.26	26.51 $\pm$ 4.71	23.41 $\pm$ 3.72	64.75 $\pm$ 5.78	63.31 $\pm$ 4.85

注:与观察组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 2 2 组患者治疗前、后血清炎性因子水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d
观察组	41	174.23 $\pm$ 12.67	104.52 $\pm$ 9.53 ^{*#}	143.62 $\pm$ 13.35	94.51 $\pm$ 8.63 ^{*#}	75.31 $\pm$ 6.47	38.66 $\pm$ 4.91 ^{*#}
对照组	41	175.42 $\pm$ 13.15	136.37 $\pm$ 9.89	145.74 $\pm$ 13.41	121.07 $\pm$ 9.45	75.67 $\pm$ 6.59	49.15 $\pm$ 5.27

注:与观察组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前、后舌下微循环比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PVD(mm/mm ²)		PPV(%)		MFI	
		治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d	治疗前	治疗后 3d
观察组	41	7.61 $\pm$ 1.83	10.52 $\pm$ 2.06 ^{*#}	50.28 $\pm$ 5.37	63.92 $\pm$ 5.83 ^{*#}	2.25 $\pm$ 0.74	3.16 $\pm$ 0.80 ^{*#}
对照组	41	7.63 $\pm$ 1.85	9.11 $\pm$ 1.94	50.31 $\pm$ 5.34	59.43 $\pm$ 5.92	2.27 $\pm$ 0.71	2.65 $\pm$ 0.74

注:与观察组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

中置换液量大,能过滤掉大分子的炎性介质,有助于减轻炎症反应^[14,15]。本研究中观察组治疗后 3 d 炎症因子及凝血功能情况均显著优于对照组,与文献报道相一致,进一步证实低分子肝素配合连续性血液净化对改善严重脓毒症患者症状有积极意义。

参考文献

- 1 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):557-581.
- 2 张晨美,朱益飞. 连续血液净化在儿童严重脓毒症中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(6):412-415.
- 3 Yang M, Chen XM, Du XG, et al. Continuous blood purification ameliorates endothelial hyperpermeability in SAP patients with MODS by regulating tight junction proteins via ROCK[J]. Int J Artif Org, 2013,36(10):700-709.
- 4 问军锋. 连续性血液净化治疗腹腔感染和肺部感染引起脓毒症患者临床效果观察[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):307-309.
- 5 韩宇,高传玉,秦秉玉,等. 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(2):102-105.
- 6 牛丽丹,张建新,郝同琴,等. 阿托伐他汀联合低分子肝素抗凝治疗对脓毒症患者的疗效观察[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(6):22-25.
- 7 李新,郑晓晶,崔巍,等. 低分子肝素对脓毒症患者血浆 TNF- α 、

- IL-6 及凝血功能的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(6):566-569.
- 8 赵梦雅,李昂,庄海舟,等. 监测严重脓毒症患者舌下微循环对病情严重程度及预后判定的临床意义[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(3):158-161.
- 9 曾学英,廖雪莲,康焰,等. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值[J]. 四川大学学报(医学版),2016,47(4):574-579.
- 10 余追. 微循环障碍——脓毒症治疗的新靶点[J]. 微循环学杂志,2016,26(4):1-3.
- 11 Teboul JL, Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: A reality but how to go further? [J]. Crit care med,2012,40(5):1653-1654.
- 12 刘广明. 连续性血液净化联合低分子肝素对严重脓毒症患者炎症因子的清除及肾脏保护作用[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(3):44-46.
- 13 李卫刚,常莉,周平,等. 连续性血液净化联合低相对分子质量肝素治疗脓毒症时对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学,2015,21(4):249-250.
- 14 喻秋平,杨蕊文,叶兴文,等. 小剂量糖皮质激素对严重脓毒症患者血 CRP、CD64 指数和 HLA-DR 水平的影响[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(4):312-314.
- 15 罗醒政,王涛,郭敏,等. 连续性血液净化对高降钙素原水平脓毒症患者的影响[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(2):113-115.

(2017-07-17 收稿 2018-03-26 修回)

(上接第 419 页)

于对照组患者,且 FBI 水平显著高于对照组患者,表明神经节苷酯钠治疗的患者其凝血功能恢复效果更为明显。而且,经神经节苷酯钠治疗的患者其预后良好率达 48.8%,表明神经节苷酯钠具有更好的临床疗效。分析其作用机制可能为:能够有效保护膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性,帮助恢复离子平衡,防止细胞水肿;拮抗兴奋性氨基酸的毒性作用;阻碍细胞内钙聚集;抑制脂质过氧化反应,减少自由基损害,防止乳酸中毒,修复受损神经细胞膜,从而促进多种神经生长因子的表达,抑制炎症介质及细胞因子的表达,增强体液免疫应答并阻断神经细胞凋亡,以帮助患者改善预后。

参考文献

- 1 王征,骆勇,贾文钊,等. 急性颅脑疾病患者早期血流动力学监测对预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(3):184-186.
- 2 Berger RP, Beers SR, Richichi R, et al. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury[J]. J Neuro-

trauma,2007,24(12):1793-8001.

- 3 Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. [J]. Anesthesiology,2012,117(6):1300-1310.
- 4 费毅,王鹏程,陈宝智,等. 神经节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(4):294-296.
- 5 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage [J]. Lancet,1975,1(7905):480.
- 6 温大平,崔健,王钢,等. 血清白蛋白水平变化与颅脑损伤程度的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):443-445.
- 7 孙敬伟,赵振林,黄富,等. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(3):279-283.
- 8 李哲,王和强,刘兵,等. 单唾液酸四己糖神经节苷酯注射液对痉挛型脑性瘫痪的疗效[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(3):341-343.
- 9 Schatz P, Hillary FG, Moelter ST, et al. Retrospective assessment of rehabilitation outcome after traumatic brain injury: development and utility of the functional independence level. [J]. J Head Trauma Rehabil,2002,17(6):510-25.

(2017-07-05 收稿 2018-07-10 修回)