

脓毒症早期应用低分子肝素预防弥散性血管内凝血的研究

刘琴

545006 广西柳州市人民医院血液内科

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2017.32.37

摘要 目的:探讨脓毒症早期应用低分子肝素(LMWH)预防弥散性血管内凝血(DIC)的效果。方法:收治脓毒症患者60例,分为对照组和观察组。对照组采用常规治疗,观察组采用低分子肝素治疗,比较两组治疗效果。结果:观察组DIC发生率、凝血功能及肝肾功能均显著优于对照组($P < 0.05$)。两组出血倾向、住院时间及28 d死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:脓毒症患者早期应用LMWH能减少DIC及器官功能障碍的发生,出血风险并未增加,但住院时间及28 d死亡率并无明显改善。

关键词 低分子肝素;脓毒症;弥漫性血管内凝血

Study of early application of low molecular weight heparin for prevention of disseminated intravascular coagulation in sepsis

Liu Qin

Hematology Department, the People's Hospital of Liuzhou City, Guangxi 545006

Abstract Objective: To explore the effect of early application of low molecular weight heparin (LMWH) for prevention of disseminated intravascular coagulation (DIC) in sepsis. Methods: 60 patients with sepsis were selected. They were divided into the control group and the observation group. The control group was treated with conventional treatment, and the observation group was treated with LMWH. We compared the therapeutic effects of two groups. Results: In the observation group, the incidence of DIC, coagulation function and liver and kidney function were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in bleeding tendency, length of stay and 28 days mortality between groups ($P > 0.05$). Conclusion: The early application of LMWH for patients with sepsis can reduce DIC and organ dysfunction. It did not increase the risk of bleeding, but there was no significant improvement in the length of stay and the 28 days mortality rate.

Key words Low molecular weight heparin; Sepsis; Disseminated intravascular coagulation

脓毒症是感染导致的全身炎症反应综合征(SIRS),是多器官功能障碍综合征(MODS)的主要原因之一^[1]。其起病急骤、病死率高,是临床急危重症中的治疗难题^[2]。脓毒症可导致过度炎症反应、内皮细胞损伤、免疫功能紊乱、凝血功能活化以及相互之间的作用影响^[3-4]。在脓毒症的早期,炎症因子的大量释放激活了凝血系统导致高凝状态,凝血物质被大量消耗,可引起广泛的微血管内血栓形成及微循环障碍,进展恶化将导致DIC及MODS^[5]。据Dempfle等人的研究统计,脓毒症并发DIC的发生率可>50%^[6]。肝素除具有抗凝作用外,同时也具有抗炎特性^[7],现已成为治疗脓毒症的研究新热点^[8]。本研究通过对脓毒症患者早期使用LMWH,探讨其能否有效预防DIC的发生,以及安全性和对预后的影响。

资料与方法

2014年3月-2017年1月收治脓毒症患者60例,按入院24 h内是否使用

组别	例数	性别[n(%)]		年龄(岁)	APACHE II评分(分)
		男	女		
观察组	30	18(60.00)	12(40.00)	49.38 ± 15.15	14.38 ± 2.67
对照组	30	16(53.33)	14(46.67)	51.69 ± 14.82	15.01 ± 2.29
t或 χ^2		0.271	0.271	0.561	0.661
P		0.602	0.602	0.492	0.417

LMWH分为观察组(使用LMWH)和对照组(常规治疗),每组30例。所有患者均为肺部感染导致脓毒症。两组性别、年龄以及入院<24 h急性生理学与慢性健康状况评分(APACHE II评分)等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,取得患者及家属知情同意并签署治疗同意书。

纳入标准:所有患者均符合2012年《国际脓毒症治疗指南》提出的标准^[9]。DIC的诊断参照1999年第6届全国血栓与止血会议提出的标准和2001年国际出血与血栓学会(ISTH)DIC评分系统^[10]:①血小板计数<100×10⁹/L;②血浆纤维蛋

白原<1.5 g/L或>4.0 g/L,或呈进行性下降;③PT延长或缩短>3 s,APTT延长或缩短>10 s;④3P试验阳性或血浆纤维蛋白降解产物>20 mg/L或血浆D-二聚体较正常增高>4倍;⑤抗凝血酶Ⅲ<60%。符合以上3项即可诊断DIC。所有患者入院时均未合并心、肝、肾或凝血功能障碍。

排除标准:①年龄<18周岁;②血小板<30×10⁹/L伴有出血倾向;③48 h前使用过抗凝药物,有凝血功能紊乱或异常凝血史;④有严重肝、肾功能损害,需行肾脏替代治疗;⑤有应激性溃疡并消化道出血,半年内有脑出血和心肺复苏史;⑥有严重脑外伤、动静脉畸

形、脑动脉瘤等病史；⑦器官移植术后；⑧孕产妇；⑨不同意进行抗凝治疗者。

治疗方法：对照组按指南予早期广谱抗生素抗感染、保护胃黏膜、液体复苏、脏器功能保护、控制血糖、纠正内环境紊乱以及支持治疗等。观察组在常规治疗基础上，在入院24 h内开始加用LMWH 5 000 IU皮下注射，1次/d，疗程5~7 d。如出现明显血小板减少、凝血功能异常、出血倾向或濒临死亡，立即停用。

观察指标：入院后7 d，每日监测PLTPT、APTT及FIB评估凝血功能，之后间隔2~3 d复查，记录住院期间的最差值；统计出现DIC的例数；住院期间每2~3 d Cr评估肾功能，每3~5 d测定ALT并评估肝功能，记录住院期间的最高值；观察患者住院期间是否合并出血(包括瘀点、瘀斑，口鼻、消化道、呼吸道、泌尿系、颅内等部位出血，注射部位出血)；统计住院时间及28 d死亡率。

统计学方法：采用SPSS 19.0分析，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验；计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

两组患者治疗期间PLT、FIB有不同程度下降，PT、APTT、Cr、ALT均有不同程度升高，但对照组在住院期间的以上参数最差值较观察组变化更明显，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

观察组较对照组DIC发生率低，比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；对照组有2例消化道出血，3例皮肤瘀斑，1例牙龈出血；观察组有1例消化道出血，2例皮肤瘀点瘀斑，1例鼻腔出血，1例尿路出血，两组患者出血发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；与观察组比较，对照组住院时间更长，28 d死亡率更高，但差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表3。

讨论

脓毒症是感染危重患者的主要死亡原因之一。过去认为，凝血功能障碍或DIC是脓毒症晚期并发症，但近年来的研究表明，脓毒症早期就存在高凝状态^[1]，凝血功能障碍可以贯穿于整个脓毒症的病理生理过程，是脓毒症发生、发展和预后的重要影响因素，脓毒症患者的病情严重程度与凝血功能密切相关^[2]。脓毒症时机体的炎性因子瀑布样释放、炎性细胞浸润，损害血管内皮细胞，导致血管内皮下胶原纤维暴露，从而激活了内源性凝血系统，并且通过释放的组织因子启动了外源性凝血机制，大量促凝物质释放入血，同时生理性的抗凝系统和纤溶系统被抑制，出现高凝状态，造成血管内微血栓形成^[3]，并激发纤溶系统亢进。凝血功能恶化、抗凝系统受损、纤维蛋白降解能力下降、微循环血栓进一步发展，将导致凝血系统完全崩溃，引起严重出血，最终出现DIC和MODS危及生命。临床上脓毒症患者一旦出现DIC，将预示着病情凶险、病死

率增高^[4]。因此，对于脓毒症患者，预防DIC的发生比治疗更为重要。

LMWH是由普通肝素分解纯化而成，抗血栓作用快速而持久，已广泛应用于临床^[5]，其较普通肝素具有以下优点：①抗因子Xa作用较强，不需严密监测因子Xa；②生物利用度高，半衰期长；③对抗凝血酶Ⅲ依赖性少；④血小板减少概率低，较少引起自发性出血。因此较普通肝素、华法林等抗凝药更安全。使用LMWH治疗脓毒症可以抑制凝血系统的病理性激活、遏制病情恶化、减少DIC和严重出血的发生，并且艾宇航等的研究发现^[6]，LMWH可抑制炎性介质和氧自由基释放，使用在脓毒症患者身上未出现严重并发症。陈松的实验研究表明，LMWH能够降低脓毒症大鼠静脉血中炎性因子水平，从而可以减轻脓毒症炎症反应^[7]。赵聪等研究提示抗凝治疗不仅能重建脓毒症患者凝血平衡，还能抑制炎症反应^[8]。马晓春的研究证实，LMWH可以改善脓毒症患者微循环功能^[9]。上述均提示LMWH对于脓毒症有着广泛的应用前景。

本研究结果显示，对脓毒症患者早期使用LMWH治疗，DIC发生率更低，未增加出血风险，与林洪远的研究结果相一致^[20]；治疗期间LMWH可以在一定程度上改善脓毒症凝血功能紊乱^[21]，同时还具有一定的器官功能保护作用，这与国外有关报道结果一致^[22]；在住院时间及28 d死亡率方面，观察组有下降趋

(下转第64页)

表2 两组患者凝血功能、肝肾功能的比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间点	PLT($\times 10^9/L$)	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	ALT(IU/L)
观察组	治疗前	121.39 ± 19.64*	4.86 ± 1.27*	12.49 ± 2.14*	35.19 ± 3.42*	92.24 ± 12.34*	28.64 ± 6.37*
对照组	治疗前	126.42 ± 20.84	5.01 ± 1.36	13.18 ± 1.83	32.26 ± 2.84	88.49 ± 15.38	31.29 ± 4.97
t		0.261	0.149	0.157	0.197	0.327	0.254
P		0.627	0.761	0.704	0.684	0.524	0.669
观察组	住院期间最差值	104.38 ± 15.31 [#]	4.01 ± 1.14 [#]	21.49 ± 3.41 [#]	54.98 ± 6.75 [#]	139.29 ± 11.34 [#]	82.67 ± 8.94 [#]
对照组	住院期间最差值	81.47 ± 16.97	1.74 ± 0.97	49.24 ± 5.69	82.41 ± 8.49	167.34 ± 18.41	108.39 ± 10.38
t		6.201	4.142	6.837	6.824	7.019	6.864
P		0.002	0.045	0.001	0.001	0.000	0.001

注：与对照组治疗前比较，* $P > 0.05$ ；与对照组住院期间最差值比较，[#] $P < 0.05$ 。

表3 两组患者DIC发生情况、出血发生情况、住院时间及28 d死亡情况比较 $(\bar{x} \pm s, n(\%))$

组别	DIC发生情况	出血发生情况	住院时间(d)	28 d死亡情况
观察组	1(3.33)*	5(16.66) [#]	13.28 ± 3.67 [#]	1(3.33) [#]
对照组	6(20.00)	6(20.00)	15.49 ± 3.94	4(13.33)
t 或 χ^2	4.043	0.111	0.684	1.964
P	0.044	0.739	0.351	0.161

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，[#] $P > 0.05$ 。

织、静脉窦、Treits肌等,上述部分构成的复合体称之为痔^[9]。PPH是临床应用广泛的治疗痔的手术方法,其原理是于内痔上方近痔上缘位置,将直肠下端黏膜以及黏膜下层组织予以环型切除,同时将残端予以远近端吻合,目的是使脱垂的痔垫悬吊并且向上牵拉,从而使痔动静脉吻合的终末支彻底阻断,在有效减少痔黏膜血供的同时,对肛垫进行了上提,有利于痔核的回缩甚至萎缩,最终达到恢复肛管正常解剖学结构的目的。

临床诊疗中发现,患者除了存在混合痔外,常合并其他病症,具体合并症处理方法及手术要点总结如下:①合并肛乳头瘤或肛裂:先处理肛乳头瘤或肛裂,再行手术治疗,目的是避免痔上黏膜吻合口位置由合并症导致暴露困难或撕裂等。②在对痔上黏膜进行荷包缝合时,必须保证缝合线的完整性,且必须在黏膜下缝合。黏膜切除时,需达到环

形1周,荷包缝合应与齿状线距离2~4 cm,目的是减轻术后疼痛。如痔核脱垂程度较重,可适当缩短与齿状线距离,在进行吻合时,避免牵引荷包缝合线用力过大,以免加大黏膜环切宽度,甚至引发撕脱出血。还需避免用力过小导致黏膜环形切除宽度不够,造成术后痔核不能完全回缩。一般以黏膜切除宽度1.0~1.5 cm为宜。③存在痔脱垂严重,部分外痔不能回缩的患者,需予以放射状梭形切除,再进行缝合。切除过程中应避免损伤肌膜、肛周括约肌,避免切口及括约肌的暴露,以免引起患者术后疼痛,影响切口愈合。④女性患者在击发吻合器前,需先进行妇检,以免造成阴道后壁损伤,形成直肠-阴道瘘。

综上所述,PPH手术治疗混合痔及痔合并症效果显著,具有出血少、恢复快、疼痛轻、肛门外形恢复后美观等特点,且近期疗效较为满意,但临床还需

增加研究对象,并延长随访时间,以进一步观察其远期效果。

参考文献

[1] 陈林俊,蒋振宇.PPH术与外剥内扎术治疗环状混合痔疗效分析[J].浙江临床医学,2017,19(4):693-694.
 [2] 宋默,刘继攀,王向丽,等.改良式痔上黏膜环切术与外剥内扎术治疗混合痔临床效果比较[J].中国临床医生杂志,2017,45(4):79-82.
 [3] 杨芳,周世勇,高波,等.TST治疗混合痔的疗效观察[J].世界临床医学,2017,11(7):81-82.
 [4] 马铭,高振春.改良PPH术预防混合痔术后肛门狭窄的临床观察[J].新疆中医药,2017,35(1):7-9.
 [5] Wang Qinghong, Chen Bin . PPH combined with external hemorrhoid dissection in the treatment of grade III or IV effect of[J]. Chinese circumferential mixed hemorrhoids of rural medicine,2016,23(15):8-9.

(上接第62页)

势,但较对照组差异无统计学意义,这可能与本研究的病例数较少有关。

综上所述,早期使用LMWH治疗脓毒症可以有效预防DIC的发生,安全性好,具有一定的临床价值。但影响脓毒症预后的因素很多,凝血系统的改变只是其中一个重要环节,LMWH在脓毒症中的确切作用机制与临床地位还需多中心、大样本的前瞻性研究加以明确。

参考文献

[1] Fry DE . Sepsis , systemic inflammatory response,and multiple organ dysfunction:the mystery continues[J].Am Surg,2012,78(1):1-8.
 [2] Icent JL,Abraham E,Annane D,et al.Reducing mortality in sepsis:New directions[J].Crit care,2002,6(3):1-18.
 [3] 田永超,张照健,何英,等.脓毒症大鼠炎症与凝血相关性及其药物干预的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(6):338-341.
 [4] 梁英健,张娟娟,李鑫,等.脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子-α改变的临床意义[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(2):104-106.
 [5] Schreyer AG,Finkenzeller T,Gessmann H,et al.Microcirculation and perfusion with contrast enhanced ultrasound(CEUS) in Crohn's

disease:First results with linear contrast harmonic imaging(CHI) [J].Clin Hemorheol Microcirc,2008,40(2):143-155.
 [6] Dempne CE,Wurst M,Smolinski M,et al.Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score [J].Thromb Haemost,2004,91(4):812-818.
 [7] Young E.The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds[J].Thromb Res,2008,122(6):745-752.
 [8] 马晓春,李旭.肝素在脓毒症治疗中的应用前景[J].中国危重病急救医学,2010,22(9):566-569.
 [9] Dellinger RP,Levy MM,Carlet JM,et al.Surviving Sepsis Campaign:international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2012[J].Crit Care Med,2013,41(2):580-637.
 [10] Taylor FB Jr,Toh CH,Hoots WK,et al.Towards definition,clinical and laboratory criteria,and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J].Thromb Haemost,2001,86(5):1327-1330.
 [11] Segal SS.Regulation of blood flow in the microcirculation[J].Microcirculation,2005,12(1):33.
 [12] 张伟,林兆奋,瞿金龙.急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J].中华急诊医学杂志,2012,21(2):123-127.
 [13] De Laforcade A.Diseases associated with

thrombosis[J].Top Companion Anim Med,2012,27(2):59-64.
 [14] 曹秋梅,刘复强.微量肝素治疗DIC的临床观察[J].中国现代医学杂志,2008,18(2):244-245.
 [15] Bellomo R,Wan L,Langenberg C,et al.Sepsis acute kidney injury:new concepts[J].Nephron Exp Nephrol,2008,109(4):95-100.
 [16] 艾宇航,张丽娜,龚华,等.低分子量肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究[J].中国危重病急救医学,2005,12(17):736-739.
 [17] 陈松.低分子肝素对脓毒症大鼠静脉血白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α和血管紧张素Ⅱ表达的影响[J].中国危重病急救医学,2010,22(9):555-556.
 [18] 赵聪,马晓春.脓毒症的抗凝治疗[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):113-116.
 [19] 马晓春.应加深对脓毒症微循环功能障碍的认识[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):66.
 [20] 林洪远.从KyberSept和OPTIMIST研究失败看肝素治疗脓毒症的潜力[J].中国危重病急救医学,2007,19(3):134-137.
 [21] Ding R,Zhao D,Guo R,et al.Treatment with unfractionated heparin attenuates coagulation and inflammation in endotoxemic mice [J].Thromb Res,2011,128(6):160-165.
 [22] Iba T,Okamoto K,Ohike T,et al.Enoxaparin and fondaparinux attenuates endothelial damage in endotoxemic rats[J].J Trauma Acute Care Surg,2012,72(1):177-182.