

早期使用肝素对急性呼吸窘迫综合征患者预后相关指标的影响

李 依*, 邓 磊(四川省医学科学院/四川省人民医院急诊ICU, 成都 610072)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0783-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.18

摘要 目的:探讨早期使用肝素对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者预后相关指标的影响。方法:回顾性分析86例ARDS患者的资料,按是否早期使用肝素分为对照组(41例)和观察组(45例)。对照组患者行有创机械通气,采用呼气末正压(PEEP)通气法,肠内营养支持,鼻饲肠内营养混悬液35~40 kcal/(kg·d);合并感染者给予注射用头孢唑肟钠2 g,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每日2次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予肝素钠注射液6 250单位,持续静脉泵入。两组疗程均为14 d。观察两组患者弥散性血管内凝(DIC)累积发生率,治疗前与治疗3、7、14 d后D-二聚体、血小板计数(PLT),治疗前后白细胞介素6(IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者DIC累积发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者D-二聚体、PLT、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者D-二聚体、IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著高于同组治疗前,但观察组显著低于对照组;两组患者PLT均显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,早期使用肝素可显著降低ARDS患者的DIC发生风险,改善凝血功能,降低炎症反应水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 急性呼吸窘迫综合征;肝素;弥散性血管内凝;凝血功能;炎症反应;预后

Effects of the Early Use of Heparin on the Prognosis Related Indicators of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

LI Yi, DENG Lei (ICU, Sichuan Academy of Medical Sciences / Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of the early use of heparin on the prognosis related indicators of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **METHODS:** Data of 86 ARDS patients were retrospectively analyzed and divided into observation group (45 cases) and control group (41 cases) by whether the early use of heparin. Control group received invasive mechanical ventilation, using end-expiratory pressure (PEEP) ventilation method, enteral nutrition support, nasogastric enteral nutrition suspension 35-40 kcal/(kg·d); patients with combined infection were given Sodium ceftizoxime for injection 2 g, adding into 0.9% Sodium chloride injection 100 mL by intravenously infused, twice a day. Observation group was additionally given Heparin sodium injection 6 250 units by continuous intravenously pumped. They were treated for 14 d. The cumulative incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC), and D-dimer, platelet count (PLT) before treatment and after 3, 7, 14 d of treatment, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α levels before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** The cumulative incidence of DIC in observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the D-dimer, PLT, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α levels, with no statistical significance ($P>0.05$). After treatment, D-dimer, IL-6, IL-8 and TNF- α levels in 2 groups were significantly higher than before, while observation group was significantly lower than control group; PLT in 2 groups was significantly lower than before, while observation group was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference in the IL-10 level in 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). And there were no obvious adverse reactions during treatment. **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, early use of heparin can significantly decrease the DIC risk for ARDS patients, which can improve coagulation disorders, reduce inflammatory response, and dose not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Acute respiratory distress syndrome; Heparin; Disseminated intravascular coagulation; Coagulation function; Inflammatory response; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)是危重症医学领域最为常见的临床综合征,患者以顽固性低氧血症为突出症状,具有较高的致

* 主治医师,硕士。研究方向:急诊急救。电话:028-87769262。
E-mail: liyi7941@163.com

死率。常规吸氧无法纠正该类患者的低氧血症症状,随着呼吸机的临床普及,ARDS患者的通气功能障碍治疗效果得到了显著提升^[1],但这并未显著降低ARDS患者的致残及致死率。ARDS的病理生理过程复杂,患者常伴有凝血功能障碍。凝血功能障碍在与系统性炎症反

应的交互作用下可发展为弥散性血管内凝(Disseminated intravascular coagulation, DIC)^[2-3],甚至是多器官功能障碍(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[4-5]。肝素是一种抗凝剂,是由两种多糖交替连接而成的多聚体,其在体内外均有明显的抗凝作用。为此,在本研究中笔者探讨了早期使用肝素对ARDS患者预后相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2013年1月—2015年1月我院收治的86例ARDS患者资料。按是否早期使用肝素将所有患者分为观察组(45例)和对照组(41例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 观察组(n=45) | 对照组(n=41) | t/χ^2 | P |
|------------------------|-----------|-----------|------------|-------|
| 男性/女性,例 | 27/18 | 26/15 | 0.106 | 0.745 |
| 年龄,岁 | 55.3±6.2 | 56.1±5.9 | 0.612 | 0.543 |
| 体质指数,kg/m ² | 22.6±1.4 | 22.5±1.5 | 0.320 | 0.750 |
| 吸烟史,例 | 22 | 23 | 0.447 | 0.504 |

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合ARDS的诊断标准^[6];(2)无血液系统病史;(3)无活动性出血。排除标准:(1)合并造血系统或凝血系统疾病者;(2)合并严重代谢性疾病者;(3)合并恶性肿瘤等终末期疾病者;(4)入院前接受过影响凝血功能的药物治疗者。

1.3 治疗方法

对照组患者行有创机械通气,采用呼气末正压(PEEP)通气法[PEEP最高35 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)],肠内营养支持,鼻饲肠内营养混悬液[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,规格:1.0 kcal/mL,批准文号:国药准字H20010284]35~40 kcal/(kg·d);合并感染者给予注射用头孢唑肟钠(哈药集团制药总厂,规格:1.0 g/支,批准文号:国药准字H20040321)2 g,加入0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,每日2次。观察组患者在对照组治疗的基础上给予肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,规格:2 mL:12 500单位,批准文号:国药准字H32020612)6 250单位,持续静脉泵入^[7]。两组疗程均为14 d。治疗期间如产生DIC等严重凝血功能障碍则终止观察,按DIC治疗处理^[8]。DIC诊断标准参考《弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012年版)》^[9]。

1.4 观察指标

观察两组患者DIC累积发生率,治疗前及治疗3、7、14 d后D-二聚体、血小板计数(PLT),治疗前后白介素6(IL-6)、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及

不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。DIC累积发生率以Kaplan-Meier曲线表示,采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者DIC累积发生率比较

观察组患者DIC累积发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见图1、表2。

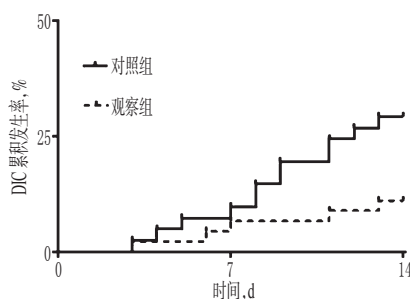


图1 两组患者DIC累积发生率曲线图

Fig 1 Curve of cumulative incidence of DIC in 2 groups

表2 两组患者DIC累积发生率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of cumulative incidence of DIC between 2 groups [case(%)]

| 组别 | n | DIC累积发生率 | χ^2 | P |
|-----|----|-----------|----------|-------|
| 观察组 | 45 | 5(11.11) | 4.359 | 0.037 |
| 对照组 | 41 | 12(29.27) | | |

2.2 两组患者治疗前与治疗3、7、14 d后D-二聚体、PLT水平比较

治疗前,两组患者D-二聚体、PLT水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗3、7、14 d后,两组患者D-二聚体水平均显著高于同组治疗前,但观察组显著低于对照组同期;两组患者PLT均显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.3 两组患者治疗前后IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平比较

治疗前,两组患者IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著高于同组治疗前,但观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

ARDS的病死率较高,其病理生理过程至今尚未明确^[10]。但ARDS患者伴有凝血功能障碍是明确的,虽然

表3 两组患者治疗前与治疗3、7、14 d后D-二聚体、PLT水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of D-dimer and PLT level before treatment and after 3, 7, 14 d treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时段 | D-二聚体, $\mu\text{g/L}$ | PLT, $\times 10^9\text{L}^{-1}$ |
|-----|----|---------|------------------------|---------------------------------|
| 观察组 | 45 | 治疗前 | 6 491.1 ± 798.2 | 89.3 ± 16.9 |
| | | 治疗3 d后 | 7 352.3 ± 761.6** | 75.1 ± 12.5** |
| | | 治疗7 d后 | 7 836.4 ± 783.6** | 72.3 ± 11.6** |
| | | 治疗14 d后 | 7 953.8 ± 764.2** | 74.1 ± 12.2** |
| 对照组 | 41 | 治疗前 | 6 528.4 ± 693.2 | 88.2 ± 15.8 |
| | | 治疗3 d后 | 9 864.3 ± 883.2* | 63.1 ± 13.2* |
| | | 治疗7 d后 | 11 267.1 ± 946.7* | 61.6 ± 12.8* |
| | | 治疗14 d后 | 11 298.5 ± 921.8* | 62.7 ± 13.5* |

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时段 | IL-6, ng/L | IL-8, $\mu\text{g/L}$ | IL-10, ng/L | TNF- α , ng/L |
|-----|----|-----|--------------|-----------------------|-------------|----------------------|
| 观察组 | 45 | 治疗前 | 22.3 ± 4.9 | 31.5 ± 7.9 | 15.7 ± 6.2 | 19.6 ± 6.6 |
| | | 治疗后 | 27.5 ± 6.2** | 39.4 ± 8.6** | 16.8 ± 7.2 | 23.8 ± 6.8** |
| 对照组 | 41 | 治疗前 | 21.9 ± 4.6 | 30.8 ± 7.5 | 15.2 ± 5.3 | 20.3 ± 6.8 |
| | | 治疗后 | 33.9 ± 7.2* | 46.2 ± 9.6* | 16.3 ± 8.1 | 29.8 ± 7.6* |

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, # $P < 0.05$

ARDS的凝血功能改变较为复杂,但大体表现为:早期凝血功能亢进,并在肺部或其他部位形成微血栓,这一过程需消耗大量凝血物质,随着病程的进展,患者表现为凝血功能不足及继发性纤溶功能亢进^[2,11],并在此基础上并发DIC,引起MODS等致死性综合征。因此,在ARDS的早期阶段阻滞微血栓形成,可达到减少凝血物质消耗、从而预防DIC发生的目的^[12-13]。

肝素可增强抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力,加速凝血酶的失活,抑制血小板黏附聚集,刺激血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质。因其具有抗凝作用起效快、生物利用度高等优点而被广泛用于抗凝治疗。

本研究结果显示,观察组患者DIC累积发生率显著低于对照组,差异有统计学意义。这提示,早期使用肝素可降低DIC的发生风险。D-二聚体是活化因子XⅢ与纤维蛋白单体交联后,经纤溶酶水解所产生的降解物质,是临床常用的纤溶功能标志物^[14]。PLT可反映患者凝血物质消耗与凝血能力。本研究结果显示,治疗3、7、14 d后,两组患者D-二聚体水平均显著高于同组治疗前,但观察组显著低于对照组;两组患者PLT水平均显著低于同组治疗前,但观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,早期使用肝素可显著改善ARDS患者的凝血功能障碍,降低凝血物质的消耗程度及纤溶功能亢进。ARDS患者的凝血功能障碍与系统性

炎症反应具有复杂的交互作用,这可能是DIC发生发展的主要原因。IL-8、IL-1 β 及TNF- α 均为经典的促炎因子,在慢性炎症的维持及急性炎症的级联放大过程中均发挥关键作用;且可参与血管内皮细胞的破坏,降低机体对凝血功能的自稳调控能力^[15-17]。本研究结果还显示,治疗后两组患者IL-6、IL-8、TNF- α 水平均显著高于同组治疗前,但观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者治疗前后IL-10水平比较,差异无统计学意义。这提示,早期的抗凝治疗不仅可直接改善ARDS患者凝血功能,还可降低全身性炎症反应水平。但其中的具体机制尚未确切,这可能是一种继发性改变。安全性方面,两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这提示,早期使用肝素并未增加不良反应的发生。

综上所述,在常规治疗的基础上,早期使用肝素可显著降低ARDS患者的DIC发生风险,改善凝血功能,降低炎症反应水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,且未探讨凝血功能改善后对炎症反应影响的具体机制,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Casserly B, McCool FD, Saunders J, et al. End-expiratory volume and oxygenation: targeting PEEP in ARDS patients[J]. *Lung*, 2016, 194(1): 35-41.
- [2] Chen K, Kolls JK. Innate lymphoid cells and acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(4): 350-352.
- [3] Yadav H, Kor DJ. Platelets in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(9): L915-923.
- [4] Yoshida T, Boylan JF, Kavanagh BP. What do we treat when we treat ARDS?[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 284-286.
- [5] Calfee CS. ARDS in 2015: new clinical directions, new biological insights[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(12): 912-913.
- [6] 王红阳,郭秀华,戈艳蕾,等.小剂量肝素对老年AECOPD患者疗效及FBG、Hs-CRP、TNF- α 的影响[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(20): 3312-3314.
- [7] 飞球,麦惠容.弥散性血管内凝血的治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(18): 1368-1371.
- [8] 杨毅.AARDS诊断:“柏林标准”的价值与意义[J]. *医学与哲学*, 2012, 33(18): 10-11, 73.
- [9] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识:2012年版[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 978-979.
- [10] O' Gara B, Fan E, Talmor DS. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(6): 823-834.

α -硫辛酸对比依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的系统评价

王晓彤^{1*}, 林海雄^{2#}(1.广州中医药大学附属宝安中医院, 广东深圳 518133; 2.广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405)

中图分类号 R977.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0786-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.19

摘要 目的:系统评价 α -硫辛酸对比依帕司他治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的疗效,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed,收集 α -硫辛酸对比依帕司他治疗DPN的随机对照试验(RCT),按照纳入与排除标准进行筛选,提取资料并采用Cochrane系统评价员手册进行质量评价后,利用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计408例患者。Meta分析结果显示, α -硫辛酸组患者总有效率[RR=0.98, 95%CI(0.84, 1.15), $P=0.81$]、运动神经传导速度[正中神经:MD=1.02, 95%CI(-1.10, 3.14), $P=0.34$;腓总神经:MD=0.23, 95%CI(-1.11, 1.58), $P=0.73$]、感觉神经传导速度[正中神经:MD=1.10, 95%CI(-0.39, 2.59), $P=0.15$;腓总神经:MD=0.95, 95%CI(-1.47, 3.36), $P=0.44$]与依帕司他组比较,差异均无统计学意义。结论: α -硫辛酸与依帕司他治疗DPN的疗效相当,两者改善DPN患者正中神经、腓总神经的运动、感觉神经传导速度效果相似。

关键词 α -硫辛酸;依帕司他;糖尿病周围神经病变;系统评价;疗效

Clinical Efficacy of α -Lipoic Acid versus Epalrestat in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review

WANG Xiaotong¹, LIN Haixiong²(1.Bao'an TCM Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518133, China; 2.The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of α -lipoic acid versus epalrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from CJFD, CBM, VIP, Wanfang Database and PubMed, randomized controlled trials (RCT) about α -lipoic acid versus epalrestat in the treatment of DPN were

- [11] Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, *et al.* Mucins carrying selectin ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in ARDS[J]. *Chest*, 2011, 139(2):296-304.
- [12] Weingart C, Lubnow M, Philipp A, *et al.* Comparison of coagulation parameters, anticoagulation, and need for transfusion in patients on interventional lung assist or veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Artif Organs*, 2015, 39(9):765-773.
- [13] Prat NJ, Meyer AD, Langer T, *et al.* Low-dose heparin anticoagulation during extracorporeal life support for acute respiratory distress syndrome in conscious sheep[J]. *Shock*, 2015, 44(6):560-568.
- [14] Topçu HO, İskender, Ceran U, *et al.* Evaluation of the diagnostic accuracy of serum D-dimer levels in pregnant women with adnexal torsion[J]. *Diagnostics: Basel*, 2015, 5(1):1-9.
- [15] Yu K, Li XM, Xu XL, *et al.* Eupatilin protects against tumor necrosis factor- α -mediated inflammation in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12):22191-22197.
- [16] Tong YF, Liu Y, Hu ZX, *et al.* Protocatechuic aldehyde inhibits TNF- α -induced fibronectin expression in human umbilical vein endothelial cells via a c-Jun N-terminal kinase dependent pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1):277-282.
- [17] Bastarache JA, Ware LB, Girard TD, *et al.* Markers of inflammation and coagulation may be modulated by enteral feeding strategy[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(6):732-740.

* 医师, 硕士研究生。研究方向:循证药学。E-mail: 122752642@qq.com

通信作者:医师, 硕士。研究方向:中医药数据挖掘与循证医学。E-mail:835347168@qq.com

(收稿日期:2016-06-01 修回日期:2016-12-27)

(编辑:陈宏)