

· 临床研究 ·

TNF- α 和脂多糖水平与重症闭合性损伤患者凝血功能障碍的关系

陈子广, 赵学文, 区志刚

肇庆市人民医院急诊外科, 广东 肇庆 526040

摘要: **目的** 探讨肿瘤坏死因子(TNF)- α 和脂多糖水平与重症闭合性损伤患者凝血功能障碍的相关性。**方法** 随机选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月诊治的重症闭合性损伤患者 65 例,出血量 > 2 000 ml,创伤指数 > 17,检测所有患者血清 TNF- α 和脂多糖水平及凝血功能指标[包括凝血酶原时间(PT)和部分活化凝血酶原时间(APTT)以及血小板(PLT)],采用线性相关分析上述指标的相关性;并根据患者凝血功能指标异常程度分两组[当 PT > (18.00 \pm 5.23)s 和 APTT > (45.00 \pm 9.20)s 时,定义为凝血功能明显异常];凝血功能明显异常组(46 例)和凝血功能轻度异常组(19 例)。比较两组 TNF- α 和脂多糖水平的差异。**结果** 凝血功能明显异常组患者血清 TNF- α 和脂多糖水平分别为(41.28 \pm 8.64)ng/ml 和(374.23 \pm 121.23)U/L,均明显高于凝血功能轻度异常组[(28.64 \pm 5.61)ng/ml, (302.65 \pm 107.69)U/L, P 均 < 0.01];进一步线性回归分析发现,脂多糖与 APTT、PT 呈正相关($r = 0.745, 0.871, P$ 均 < 0.01),与 PLT 呈负相关($r = -0.815, P < 0.01$);TNF- α 与 APTT、PT 呈正相关($r = 0.894, 0.928, P$ 均 < 0.01),与 PLT 呈负相关($r = -0.785, P < 0.01$)。此外,痊愈患者 APTT、PT 水平明显低于死亡患者(P 均 < 0.01),PLT 水平明显高于死亡患者($P < 0.01$)。**结论** TNF- α 和脂多糖与重症闭合性损伤患者凝血功能障碍密切相关,两者可能通过促进血小板及其他凝血因子的大量消耗,参与其凝血功能障碍的发生发展,早期检测 TNF- α 和脂多糖水平并给予相应治疗将有助于改善患者凝血功能。

关键词: 肿瘤坏死因子- α ; 脂多糖; 闭合性损伤,重症; 凝血功能障碍

中图分类号: R 641 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)02 - 0173 - 03

重症胸腹部闭合性损伤的发病率和病死率均较高,其中影响患者预后的重要因素是患者的凝血功能。研究表明,患者重度创伤后存在炎症-凝血交叉级联反应,在多种细胞因子、炎性因子的参与下,机体凝血系统将被过度活化而导致继发的凝血功能紊乱,严重者可并发弥漫性血管内凝血(DIC)^[1-2],目前关于重度损伤后患者凝血功能障碍的机制研究尚不完全清楚,本研究将从临床角度探讨肿瘤坏死因子(TNF)- α 和脂多糖水平与重症闭合性损伤患者凝血功能障碍的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 随机选取我院 2012 年 1 月至 2014 年 1 月诊治的重症闭合性损伤患者 65 例,患者创伤指数均 > 17,出血量 > 2 000 ml,收缩压(84.47 \pm 20.36)mm Hg。均为胸腹部闭合性损伤,其中交通意外伤 36 例,坠落伤 20 例,钝性打击损伤 6 例,其他 3 例。根据本次入选所有研究对象的凝血酶原时间(PT)和部分活化凝血酶原时间(APTT)的中位水平,

当 PT > (18.00 \pm 5.23)s 和 APTT > (45.00 \pm 9.20)s 时,定义为凝血功能明显异常,据此标准分为凝血功能明显异常组(46 例)和凝血功能轻度异常组(19 例)。所有患者均无凝血功能异常疾病、无免疫功能异常,受伤前未服用抗凝药物,经治疗后 6 例死亡。

1.2 检测方法 所有患者受伤入院后在给予迅速建立静脉通道、补液抗休克等积极治疗的基础上,抽取静脉血 3 ml,检测血清 TNF- α 和脂多糖水平及凝血功能指标[包括 PT 和 APTT 以及血小板(PLT)],凝血功能指标采用湿化学法检测,TNF- α 和脂多糖采用放射免疫比浊法检测,操作参考说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件分析处理数据。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用线性回归分析。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者性别、年龄、就诊时间、创伤指数和出血量等比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组血清 TNF- α 和脂多糖水平的比较 凝血功能明显异常组患者血清 TNF- α 和脂多糖水平均明

显高于凝血功能轻度异常组,差异具有统计学意义(P 均 <0.01)。见表 2。

2.3 血清 TNF- α 和脂多糖水平与患者凝血功能指标的相关性分析 线性回归分析发现,脂多糖与 APTT、PT 呈正相关($r=0.745, 0.871, P$ 均 <0.01),与 PLT 呈负相关($r=-0.815, P<0.01$);TNF- α 与

APTT、PT 呈正相关($r=0.894, 0.928, P$ 均 <0.01),与 PLT 呈负相关($r=-0.785, P<0.01$)。见表 3。

2.4 凝血功能指标与患者预后的关系 痊愈组患者凝血功能指标 APTT、PT、PLT 水平明显低于死亡组(P 均 <0.01),PLT 水平明显高于死亡组($P<0.01$)。见表 4。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	就诊时间(h)	创伤指数	出血量(ml)
凝血功能明显异常组	46	28/18	40.12 \pm 8.12	1.21 \pm 0.34	20.39 \pm 4.12	2513.64 \pm 654.23
凝血功能轻度异常组	19	11/8	39.68 \pm 9.14	1.43 \pm 0.41	19.10 \pm 4.67	2356.00 \pm 614.07

表 2 两组血清 TNF- α 和脂多糖水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/ml)	脂多糖(U/L)
凝血功能明显异常组	46	41.28 \pm 8.64	374.23 \pm 121.23
凝血功能轻度异常组	19	28.64 \pm 5.61	302.65 \pm 107.69
t 值		12.36	24.36
P 值		<0.01	<0.01

表 3 血清 TNF- α 和脂多糖水平与患者凝血功能指标的相关性分析

凝血功能指标	TNF- α		脂多糖	
	r 值	P 值	r 值	P 值
APTT	0.894	<0.01	0.745	<0.01
PT	0.928	<0.01	0.871	<0.01
PLT	-0.785	<0.01	-0.815	<0.01

表 4 凝血功能指标与患者预后的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APTT(s)	PT(s)	PLT($\times 10^9/L$)
痊愈组	59	36.69 \pm 7.54	13.36 \pm 3.25	175.32 \pm 41
死亡组	6	55.32 \pm 8.97	22.39 \pm 5.64	56.73 \pm 52
t 值		9.36	13.54	23.21
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

研究认为,重症创伤合并休克本身及创伤后继发的全身炎症反应综合征、急性心肌损伤、急性肺损伤和多器官功能衰竭综合征等是导致患者死亡的重要原因^[3]。重症创伤患者常常合并凝血功能障碍^[4-5],后者是导致患者死亡的独立危险因素^[6]。重症创伤患者出现凝血功能障碍的可能机制:在创伤早期,组织损伤和全身血液灌注不足,导致活化蛋白 C 降低,补体激活;在创伤晚期,凝血因子的消耗、液体复苏所致的稀释、酸中毒、低温和炎症级联反应^[7],包括血管机械性损伤出血、全身炎症反应综合征诱导血管内皮损伤导致凝血因子的大量消耗与丢失,纤溶的激活,容量复苏对凝血物质的稀释,低体温或代谢性酸中毒导致凝血因子活性下降等^[8]。

研究认为,通过早期调控和干预凝血功能障碍,可以有效抑制炎症反应和凝血反应的级联放大效应,改善患者预后^[9],但目前尚无明确的研究证实与重

度损伤后患者凝血功能障碍发生关系密切的血清学指标,因此,本研究探讨 TNF- α 和脂多糖在重症闭合性损伤患者凝血功能障碍发生发展中的作用,为早期调控和干预患者凝血功能障碍提供依据。国外有研究认为,创伤患者合并失血性休克后,胃肠道细菌移位,内毒素产生,后者主要由细菌细胞壁中的脂多糖和蛋白质组成,而脂多糖的主要成分是类脂质 A,均可诱导多种炎症介质的释放,其中 TNF- α 是常见的炎症因子,脂多糖可以促进单核-巨噬细胞合成和释放 TNF- α 并诱发级联反应^[10],此外脂多糖可大量活化血小板,释放促凝因子,引起凝血功能障碍^[11]。TNF- α 可调节白细胞介素(IL)-6、IL-8 等的合成和分泌,导致微循环障碍,并激活凝血系统,促进内皮细胞释放血小板活化因子,诱导微血栓形成^[12]。

本研究结果显示,脂多糖和 TNF- α 分别与 APTT、PT 呈正相关,与 PLT 呈负相关;根据 PT $>(18.00 \pm 5.23)$ s 和 APTT $>(45.00 \pm 9.20)$ s 时,定义为凝血功能明显异常进行分组,结果发现,凝血功能明显异常组和轻度异常组患者的脂多糖与 TNF- α 水平比较差异有统计学意义。两种分析结果均提示脂多糖与 TNF- α 与重度凝血功能障碍的发生发展关系密切。李志伟等^[13]认为其可能机制是重症闭合性损伤患者由于有效循环血容量的急剧下降,全身血液重新分布,胃肠道缺氧缺氧,肠内细菌和脂多糖的大量吸收入血,诱导炎症因子 TNF- α 、IL-6 等合成和释放,诱发炎症和凝血的级联反应,后者进一步加重微循环障碍和继发的纤溶亢进, DIC 形成。李志伟等^[14]的另一项研究发现,血必净联合喜炎平治疗重症胸腹损伤急性凝血功能障碍,治疗后患者血小板升高,血清 TNF- α 和 IL-6 等下降,表明多种炎症因子和细胞因子参与了重症胸腹损伤患者急性凝血功能障碍的发生过程。李晓卉等^[15]研究也发现,重症损伤患者存在明显凝血功能障碍的同时合并有全身炎症反应综合征,其加速了机体凝血功能障碍过程的形成。

综上所述,重度闭合性损伤患者存在明显凝血功

能障碍, TNF- α 和脂多糖可能参与了凝血功能障碍的发生发展, 通过早期检测 TNF- α 和脂多糖水平, 指导临床早期调控和干预凝血功能, 阻断炎症和凝血的级联反应, 将有助于改善患者的预后。

参考文献

- [1] 沈洪. 心结千千循环网覆—急危重症时对心脏循环功能障碍的认识论[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(12): 707-708.
- [2] 徐少文, 赵子刚, 张茂. 严重创伤救治若干新进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(5): 456-458.
- [3] 刘瑜, 赵玉生. 多器官功能障碍综合征与基因多态性[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 699-702.
- [4] 喻莉, 龙鼎, 武晓灵, 等. 全身炎症反应综合征血浆中尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体的表达[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(10): 1079-1083.
- [5] 郭惠, 孔令文, 都定元, 等. 严重创伤失血性休克患者凝血功能测定与输血的临床分析[J]. 创伤外科杂志, 2005, 7(4): 284.
- [6] 黄顺伟, 戴伟钢, 管向东. 急性创伤性凝血病的诊疗进展[J]. 医学综述, 2010, 17(3): 407-410.
- [7] 李百强, 孙海晨. 创伤性休克急性凝血功能障碍研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2013, 27(7): 671-672.

- [8] 蒋东坡, 周继红. 创伤后凝血功能障碍机制及临床对策[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(11): 907-910.
- [9] 王晖, 杨志健, 黄峻, 等. C 反应蛋白与白细胞介素-6 对冠脉介入并发症的预测[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(12): 1289.
- [10] 陈晓彤, 王寿平, 邹子俊, 等. Toll 样受体 4 单克隆抗体预处理对脂多糖诱发小鼠急性肺损伤的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(10): 1052-1055.
- [11] 王兵, 王勇强, 邵蕾, 等. 血小板对 TLR4 表达及活化在脂多糖诱发小鼠血小板减少中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(12): 1290-1294.
- [12] 苏群, 杜崇军. 肿瘤坏死因子- α 和白介素-8 水平在急性呼吸衰竭患者中的变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(6): 420-421.
- [13] 李志伟, 王著军, 徐旭, 等. 脂多糖、白细胞介素-6 和血小板活化因子与重症胸腹创伤后凝血功能紊乱的相关性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(9): 1052-1054.
- [14] 李志伟, 王著军, 徐旭, 等. 血必净联合喜炎平治疗重症胸腹损伤急性凝血功能障碍的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(13): 1386-1388.
- [15] 李晓卉, 唐冰, 朱斌, 等. 血必净注射液治疗全身炎症反应综合征临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国急救医学, 2013, 33(1): 57.

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-10-24 编辑: 石嘉莹

(上接第 172 页)

参考文献

- [1] 张霞, 何菁. 涎腺超声对干燥综合征诊断的贡献: 是否作为新的诊断标准[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(10): 713.
- [2] 陈慧勇, 戴晓敏, 马莉莉, 等. 原发性干燥综合征患者临床指标诊断效率的评价[J]. 中国临床医学, 2013, 20(3): 407-410.
- [3] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 554-558.
- [4] 耿芹, 王林萍. 干燥综合征 65 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2010, 23(11): 981-982.
- [5] 李玉慧, 孙晓麟, 朱雷, 等. 利用蛋白质组学技术筛选干燥综合征血清特异性标志物[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014, 34(3): 220-223.
- [6] 向阳, 宋丽萍. 唾液腺动态显像定量分析对干燥综合征诊断价值的探讨[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(8): 573-576.
- [7] Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: towards new diagnostic criteria? [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(1): 216.
- [8] 吴媛媛, 陈松华, 谢迎东, 等. 干燥综合征涎腺病变 19 例超声表现分析[J]. 中国误诊医学杂志, 2011, 11(3): 707.
- [9] 赵芳, 贾志云. 唾液腺放射性核素显像在干燥综合征诊断中的应用研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(3): 151

- 153.

- [10] 张爽英, 万宇, 张斌, 等. 干燥综合征患者伴周围神经病变的临床电生理及病理特点[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(11): 855.
- [11] Peck AB, Nguyen CQ. Transcriptome analysis of the interferon-signature defining the autoimmune process of Sjögren's syndrome[J]. Scand J Immunol, 2012, 76(3): 237-245.
- [12] 施中伟, 张皓, 刘伟, 等. 纳米晶眼药水对干眼症治疗作用的初步研究[J]. 中国临床研究, 2013, 26(8): 771-773.
- [13] Kajiya M, Ichimonji I, Min C, et al. Muscarinic type 3 receptor induces cytoprotective signaling in salivary gland cells through epidermal growth factor receptor transactivation[J]. Mol Pharmacol, 2012, 82(1): 115-124.
- [14] 张顺华, 卞爱玲, 赵岩, 等. 角膜结膜染色评分新方法在原发性干燥综合征的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7(2): 134-138, F3.
- [15] Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, et al. Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjögren's syndrome by monocyte chemoattractant protein-1[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(8): 1472-1478.
- [16] Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1103-1109.

收稿日期: 2014-11-19 修回日期: 2014-11-26 编辑: 石嘉莹