

· 论 著 ·

乌司他丁对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响

田勇, 卜瑞红, 解彦格, 袁会玲, 王雪敏, 陈娟, 靳杰, 刘杰, 杨洪霞

石家庄市第三医院急诊科, 河北 石家庄 050011

摘要: **目的** 探讨乌司他丁对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响。**方法** 选取 2015 年 4 月至 2016 年 4 月收治的创伤性凝血病患者 80 例为研究对象, 根据随机数字表法将其分为观察组和对照组, 各 40 例。对照组给予常规止血、输血、纠正酸中毒、液体复苏等治疗, 观察组在此基础上加用乌司他丁治疗。比较两组凝血功能、炎症因子、血制品输注量与多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生率。**结果** 治疗前, 观察组各项凝血功能指标与炎症因子水平相比, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05); 治疗后, 观察组凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、D-二聚体 (D-D) 分别为 (11.35 ± 3.16) s、 (28.62 ± 3.94) s、 (1.58 ± 0.62) mg/L, 较对照组的 (16.47 ± 4.24) s、 (35.16 ± 3.41) s、 (4.12 ± 1.19) mg/L 均明显缩短或减少, 差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。治疗后, 观察组患者纤维蛋白原 (FIB) 高于对照组 [(4.13 ± 0.38) g/L vs (3.05 ± 0.52) g/L, $P < 0.05$]。观察组白细胞介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平分别为 (12.75 ± 2.58) pg/ml、 (8.44 ± 1.36) pg/ml、 (34.48 ± 2.46) pg/ml, 均明显低于对照组 [(32.15 ± 4.69) pg/ml、 (12.74 ± 2.67) pg/ml、 (70.17 ± 12.63) pg/ml], 差异有统计学意义 (P 均 <0.05); 观察组血制品输注量红细胞 [(20.17 ± 4.75) U]、血小板 [(33.15 ± 4.16) U] 以及冷沉淀水平 [(20.95 ± 2.18) U] 明显少于对照组 [(25.74 ± 6.83) U、 (36.64 ± 5.05) U、 (24.59 ± 2.37) U], MODS 发生率 35.00% 明显低于对照组的 62.50%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁可明显改善创伤性凝血病患者凝血功能, 降低炎症因子水平, 从而有效阻止病情恶化, 减少器官功能损伤。

关键词: 乌司他丁; 创伤性凝血病; 凝血功能; 炎症因子; 多器官功能障碍综合征

中图分类号: R 605.975 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)03-0369-04

Effect of ulinastatin on coagulation function and inflammatory cytokines in patients with traumatic coagulation disease

TIAN Yong, BU Rui-hong, XIE Yan-ge, YUAN Hui-ling, WANG Xue-min, CHEN Juan, JIN Jie, LIU Jie, YANG Hong-xia

Department of Emergency, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: Objective To explore the effects of Ulinastatin on coagulation function and inflammatory cytokines in patients with traumatic coagulopathy. **Methods** Eighty patients with traumatic coagulopathy treated between April 2015 and April 2016 were selected as research objects and were divided into observation group and control group according to the random number table method ($n = 40$, each). The treatment of routine hemostasis, blood transfusion, correction of acidosis, fluid resuscitation, and so on was given in control group and was given plus Ulinastatin in observation group. Coagulation function, inflammatory cytokines, transfusion volume of blood products and the incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were compared between two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in the indexes of coagulation function and the level of inflammatory cytokines between two groups (all $P > 0.05$); after treatment, prothrombin time (PT) [(11.35 ± 3.16) s vs (16.47 ± 4.24) s], activated partial thromboplastin time (APTT) [(28.62 ± 3.94) s vs (35.16 ± 3.41) s] and D-dimer (D-D) [(1.58 ± 0.62) mg/L vs (4.12 ± 1.19) mg/L] were significantly shorter or lower in observation group than those in control group respectively; fibrinogen (FIB) in observation group was significantly higher than that in control group [(4.13 ± 0.38) g/L vs (3.05 ± 0.52) g/L, $P < 0.05$]; the levels of interleukin (IL)-6 [(12.75 ± 2.58) pg/ml vs (32.15 ± 4.69) pg/ml], IL-8 [(8.44 ± 1.36) pg/ml vs (12.74 ± 2.67) pg/ml] and tumor necrosis factor - α (TNF- α) [(34.48 ± 2.46) pg/ml vs (70.17 ± 12.63) pg/ml] in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). The transfusion volume of red blood cells [$(20.17 \pm$

4.75)U vs 25.74 ± 6.83)U], platelets [(33.15 ± 4.16) vs 36.64 ± 5.05)U] and cold precipitation [(20.95 ± 2.18)U vs 24.59 ± 2.37)U] in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The incidence of MODS was significantly lower in observation group than that in control group (35.00% vs 62.50%, $P < 0.05$). **Conclusion**

Ulinastatin can significantly improve the blood coagulation function and decrease the level of inflammatory factors in patients with traumatic coagulopathy, thus effectively prevent disease progression and reduce organ injury.

Key words: Ulinastatin; Traumatic coagulopathy; Coagulation function; Inflammatory cytokines; Multiple organ dysfunction syndrome

创伤性凝血病是由严重创伤造成组织损伤,导致机体凝血功能障碍的病症^[1]。创伤往往导致机体出现严重的全身性炎症反应,而过度的炎症反应可导致患者凝血功能障碍,失血量增多,进而造成死亡^[2]。因此如何对创伤性凝血病患者实现救治,成为临床亟需解决的问题之一^[3]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,可抑制胰蛋白酶、纤溶酶、透明质酸酶等多种酶,常用于治疗急性胰腺炎^[4]。另有研究表明,乌司他丁还可有效抑制炎症反应,改善免疫系统,起到抗休克作用^[5]。本研究通过观察其对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响,探讨临床乌司他丁治疗创伤性凝血病的临床机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 (1)纳入标准:具有确切的创伤病史,损伤程度评分按创伤严重度评分(ISS)分 ≥ 16 分。存在凝血功能障碍;经血管介入或手术处理后,血管穿刺、手术创口及创面仍存在渗血情况;活化部分凝血活酶时间(APTT)或凝血酶原时间(PT)超出正常值 1.5 倍;临床资料齐全,患者家属均同意参与本研究,已签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准。(2)排除标准:既往有凝血系统疾病、慢性肝病或慢性心肺疾病史;使用抗血小板聚集、抗凝等对凝血功能有影响的相关药物;出血严重且未得到有效控制;发病至治疗时间 > 6 h。

1.2 一般资料 选择 2015 年 4 月至 2016 年 4 月本院收治的创伤性凝血病患者 80 例为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 40 例。观察组中男 27 例,女 13 例;年龄 26 ~ 65 (32.85 ± 3.62)岁;创伤原因:坠落伤 12 例,交通伤 15 例,砸伤 9 例,其他 4 例。对照组中男 28 例,女 12 例;年龄 25 ~ 64 (31.72 ± 3.48)岁;创伤原因:坠落伤 11 例,交通伤 16 例,砸伤 8 例,其他 5 例。两组患者性别、年龄、创伤原因等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可对比性。

1.3 方法 对照组入院后均给予常规治疗,如血管介入与手术治疗控制大出血、血制品替代、液体复苏、保暖、补钙、纠正酸中毒、呼吸循环支持、防治感染、维持水电解质平衡。观察组在对照组治疗的基础上加用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H19990133)治疗,入院当日静脉滴注乌司他丁注射液,于 100 ml 生理盐水内加入 40 万 U 乌司他丁,2 次/d,连续应用 7 d。

1.4 观察指标 (1)凝血功能:动态监测并详细记录患者治疗前后凝血功能变化情况,如 PT、APTT、D-二聚体(D-D)、血浆纤维蛋白原(FIB);(2)炎症因子:检测患者治疗 72 h 后白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);(3)血制品用量:红细胞(RBC)、血小板(PLT)、冷沉淀;(4)多器官功能障碍综合征(MODS):统计发生 2、3、4、5 个以上器官功能障碍发生例数。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能 治疗前,两组凝血功能指标比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,观察组 PT、APTT 明显短于对照组,D-D 水平低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。观察组 FIB 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 炎症因子 治疗前,两组炎症因子水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,观察组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 血制品用量 观察组血制品用量明显少于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 MODS 发生率 观察组 MODS 发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组凝血功能比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)	APTT(s)	D-D(mg/L)	FIB(g/L)
治疗前				
对照组	19.58 ± 5.49	39.46 ± 4.84	5.03 ± 1.38	0.72 ± 0.24
观察组	18.97 ± 5.53	40.03 ± 4.95	4.97 ± 1.29	0.69 ± 0.26
<i>t</i> 值	0.495	0.521	0.201	0.536
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	16.47 ± 4.24	35.16 ± 3.41	4.12 ± 1.19	3.05 ± 0.52
观察组	11.35 ± 3.16	28.62 ± 3.94	1.58 ± 0.62	4.13 ± 0.38
<i>t</i> 值	6.124	7.938	11.972	10.60
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 两组炎症因子比较 ($n=40, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-8	TNF- α
治疗前			
对照组	18.64 ± 3.52	10.73 ± 2.62	42.68 ± 8.47
观察组	18.68 ± 3.49	11.45 ± 2.73	43.15 ± 8.54
<i>t</i> 值	0.051	1.204	0.247
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	32.15 ± 4.69	12.74 ± 2.67	70.17 ± 12.63
观察组	12.75 ± 2.58	8.44 ± 1.36	34.48 ± 2.46
<i>t</i> 值	22.922	9.076	17.542
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两组血制品用量比较 ($n=40, U, \bar{x} \pm s$)

组别	RBC	PLT	冷沉淀
对照组	25.74 ± 6.83	36.64 ± 5.05	24.59 ± 2.37
观察组	20.17 ± 4.75	33.15 ± 4.16	20.95 ± 2.18
<i>t</i> 值	4.234	3.374	7.149
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组 MODS 发生率比较 [$n=40, \text{例}(\%)$]

组别	器官功能障碍个数				合计
	2 个	3 个	4 个	≥5 个	
对照组	7(17.50)	8(20.00)	6(15.00)	4(10.50)	25(62.50)
观察组	4(10.00)	6(15.00)	3(7.50)	1(2.50)	14(35.00)
χ^2 值					6.054
<i>P</i> 值					<0.05

3 讨论

凝血功能是评估创伤性凝血病患者预后的重要指标,亦是临床治疗的一大难点。临床资料显示,多发伤患者入院时常合并严重的机体代谢功能及生理功能紊乱,体内纤溶亢进,凝血因子减少,导致大量出血,进而引发创伤性凝血病^[6-7]。机体因组织创伤与出血,同时在低体温、代谢性酸中毒、血液稀释及炎症反应多种因素的作用下而造成凝血功能障碍^[8]。另外,由于多发伤患者多伴有两个及以上脏器或解剖部位损伤,而机体遭受损伤后,可出现防御性反应,缺血、缺氧及应激反应引起的实质组织与血管内皮损伤可进一步提高多种免疫细胞活性,刺激其产生 TNF- α 等多种炎症细胞因子,并诱发其他细胞因子如 IL-6、

IL-8 的瀑布样释放,引起全身炎症反应综合征(SIRS),进而引发 MODS,甚至导致患者死亡^[9-10]。因此,创伤性凝血病患者体内凝血功能与炎症反应水平存在着密切的关联。

目前,临床对于创伤性凝血病的救治措施主要为各类血制品的大量输入,以达到纠正贫血、及时补充凝血因子与血小板的目的,多数凝血功能障碍的患者可在 72 h 内得到有效纠正,创口渗血显著减少^[11-12]。因此,如何探寻改善患者凝血功能,抑制机体炎症反应,以减少血制品输入的治疗方式成为临床研究中的重要难题。乌司他丁是由健康成年男性尿液中提取,经分离纯化后获得的一种糖蛋白,包括 143 个氨基酸,分子量 67 000,可通过分解为分子量较低的成分,有效抑制水解酶,对多种糖、蛋白酶等均具有显著的抑制作用。目前已有研究证实,乌司他丁可应用于肺损伤、脓毒症、胰腺炎等治疗中,发挥减轻组织损伤、改善微循环、抗感染之疗效^[13]。同时,在腹部手术患者治疗中,可起到改善患者纤溶与凝血功能的作用。基于此情况,本研究于常规手段治疗创伤性凝血病的基础上,加用乌司他丁治疗,以寻求更为安全有效的治疗方式。本研究结果显示,治疗后,观察组 PT 与 APTT 时间明显少于对照组,D-D 水平低于对照组,且观察组 FIB 水平高于对照组,差异均有统计学意义。提示乌司他丁能够提高血浆纤维蛋白水平,降低 D-D 水平。临床研究发现,机体内纤溶亢进和血浆纤维蛋白原消耗也是创伤性凝血病发生的重要机制之一^[14]。当患者体内凝血功能失去正常的负性调节功能,继而伴发循环内广泛凝血;从而引发机体循环中大量纤溶酶原被激活,形成纤溶酶,导致机体内血浆纤维蛋白原溶解从而继发纤溶系统功能亢进。Swanson 等^[15]研究发现,当创伤患者血清中纤溶系统激活后的产物 D-D 水平大于 500 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 时,患者的创伤性凝血病的发生率及病死率显著增加。表明乌司他丁在创伤性凝血病治疗过程中能够显著改善患者凝血功能,促进微循环,增加组织器官灌注,从而减轻机体组织损伤。研究还发现,多发伤患者通过外源性凝血途径激活凝血系统,组织创伤、促炎细胞因子及细菌细胞壁成分刺激单核细胞、内皮细胞分泌组织因子,导致凝血酶激活,进而能够加快纤维蛋白形成^[15]。与此同时,由纤溶酶原活性因子-1 介导的纤溶系统在全身性抗凝机制遭受损害后而关闭,亦可扰乱患者凝血功能。而乌司他丁在对多种蛋白酶进行抑制的同时,还能够对 Xa、XII a 等凝血因子进行保护,阻止细胞因子的释放,缓解肝损伤,降低凝血因子的消耗,最终达到保护患者凝血功能的效果,促使

PT、APTT、D-D 等凝血功能指标趋于正常^[16]。

本研究显示,乌司他丁在抑制炎症反应方面亦有显著疗效。TNF- α 产生于巨噬细胞,可引发炎症介质级联反应,IL-6 主要产生于单核细胞,亦可经激活的成纤维细胞、内皮细胞及巨噬细胞等细胞产生,是急性反应蛋白在多发伤炎症反应刺激下而合成的因子,可起到催化、增大炎症反应的作用。IL-8 于急性炎症反应时水平明显升高,故常用于评估炎症反应程度^[17-18]。患者遭受严重创伤后,血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均明显增加,在严重创伤的病理过程中起到非常重要的作用。本研究中两组患者入院后炎症反应指标均明显升高,证实了上述观点,表明 TNF- α 与 IL-6、IL-8 可协同促进机体组织损伤的发生发展,导致病情加剧。而本研究观察组联合乌司他丁治疗后,TNF- α 与 IL-6、IL-8 水平均明显低于对照组,提示乌司他丁可显著减低血清中炎症因子水平,抑制机体炎症反应,有助于减轻机体组织与器官损伤,改善预后。这是由于乌司他丁能够阻止炎症递质释放,稳定细胞膜,缓解微循环衰竭状态,抑制磷脂酶 A2、蛋白酶、纤溶酶等多种酶活性,保护缺血-再灌注损伤^[19]。此外,本研究中观察组血制品输注量明显少于对照组,MODS 发生率明显低于对照组,提示常规疗法联合乌司他丁有助于减少血制品的输注,降低 MODS 发生率,进而缓解临床用血紧张情况,保护患者机体组织器官功能。而这均与乌司他丁能够有效调节患者凝血功能,抑制机体炎症反应,促进机体功能恢复有关。但本研究仍存在一定不足,在于随访时间较短,所选病例有限或受主观因素影响,不利于保持研究结果的客观性,对于乌司他丁的临床应用价值仍需展开深入研究。

综上所述,乌司他丁治疗创伤性凝血病患者,可显著改善其凝血功能,减少炎症因子的释放,减轻炎症反应,从而有效阻止病情恶化,挽救患者生命。

参考文献

- [1] 桂成佳,胡丹. 创伤性颅脑损伤患者凝血功能与进行性出血性损伤的临床联系[J]. 中国医师杂志,2015,17(1):139-141.
- [2] 唐海峰,黄杨,尹文. 急性创伤性凝血病救治新进展[J]. 中国医

师杂志,2016,18(2):68-71.

- [3] 沈岩. 创伤性凝血病的诊治[J]. 创伤外科杂志,2015,17(5):478-481.
- [4] 赵品,高金鉴,张亚军,等. 乌司他丁对创伤性休克患者肝脏和凝血功能影响的回顾性研究[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2016,37(4):297-302,318.
- [5] 张峰海,武卫,郑旭东. 血必净联合乌司他丁对多发伤患者全身炎症反应的影响[J]. 中华全科医学,2014,12(12):1888-1890.
- [6] 李刚,张希洲. 重症创伤性凝血病患者院前救治效果[J]. 热带医学杂志,2016,16(6):785-788.
- [7] 马凯嘉,张丕红. 乌司他丁对重症烧伤患者血小板水平及凝血功能的影响[J]. 医学临床研究,2016,33(2):290-292.
- [8] 马明远,江皓波,张云海,等. 血必净注射液对创伤性凝血病患者血制品输注及炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(20):3415-3418.
- [9] 秦娜,李无阴,魏立伟. 血必净注射液对严重创伤患者 T 淋巴细胞亚群及炎症细胞因子的影响[J]. 中成药,2013,35(9):1879-1881.
- [10] 周跃,顾怀金. 早期止血管理治疗创伤性凝血病的疗效研究[J]. 临床输血与检验,2016,18(5):455-458.
- [11] 唐虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究[J]. 中国医科大学学报,2015,44(12):1132-1136.
- [12] 郝雪景,蔡国龙,陈进,等. 乌司他丁对脓毒症内皮细胞保护机制的研究进展[J]. 心脑血管病防治,2015,15(6):486-488.
- [13] 刘艳,石晓卉,肖东. 乌司他丁治疗多发伤合并重症颅脑损伤效果的系统评价[J]. 中国医药导报,2014,11(6):35-40.
- [14] 马天威,马明远,邓梦华,等. 右美托咪定对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响[J]. 血栓与止血学,2017,23(4):651-653.
- [15] Swanson CA, Burns JC, Peterson BM. Low plasma D-dimer concentration predicts the absence of traumatic brain injury in children[J]. J Trauma,2010,68(5):1072-1077.
- [16] 刘月高. 急性创伤性凝血病的最新研究进展[J]. 中国急救医学,2016,36(2):186-190.
- [17] 李波,赵智刚,唐忠志. 严重创伤合并创伤性凝血病的临床治疗分析[J]. 临床外科杂志,2016,24(4):302-304.
- [18] 王辉,韩芳. 乌司他丁对多发伤患者炎症反应的抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(7):498-500.
- [19] 宋冬梅,王吉,范明. 大剂量乌司他丁对多发伤患者早期治疗的临床观察[J]. 宁夏医科大学学报,2013,35(10):1141-1143.

收稿日期:2017-09-09 修回日期:2017-10-12 编辑:周永彬