

重组人血小板生成素和免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床研究

李 艳

天津市南开医院 重症医学科, 天津 300100

摘要: **目的** 比较性研究重组人血小板生成素和免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床疗效。**方法** 收集2012年1月—2014年3月天津市第一中心医院、天津市南开医院脓毒症合并血小板减少症患者67例,随机分为对照组(35例)和治疗组(32例)。治疗组在对症治疗的基础上sc重组人血小板生成素注射液300 U/kg, 1次/d。对照组在对症治疗的基础上静脉点滴人免疫球蛋白400 mg/kg, 1次/d。两组患者血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 时或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时即停用升血小板药。观察治疗前,治疗第1、2、3、5、7、9天两组患者血小板计数、Toll4受体(TLR4)、血小板第4因子(PF4)、内源性血小板生成素(TPO)的变化。随访28 d记录两组血液制品的使用情况。**结果** 自用药后第2天开始,两组患者血小板计数均进行性升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组较对照组升高的幅度更大($P < 0.05$)。从治疗第1天开始,两组TLR4、PF4均较治疗前显著降低($P < 0.05$),TPO显著升高,自治疗第5天后对照组TLR4、PF4下降趋势明显高于治疗组($P < 0.05$);自治疗第2天开始,治疗组TPO显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗组输注血小板、血浆、红细胞均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 重组人血小板生成素和免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板生成素均有临床疗效,但重组人血小板生成素能在较短时间内提升患者血小板计数从而降低了患者早期出血的风险。

关键词: 重组人血小板生成素注射液;人免疫球蛋白;脓毒症;血小板减少症

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)03-0313-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.019

Clinical study of recombinant human thrombopoietin and immunoglobulin in treatment of sepsis associated thrombocytopenia

LI Yan

Department of Intensive Care Unit, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Abstract: **Objective** To compare the effect of recombinant human thrombopoietin and immunoglobulin in treatment of sepsis associated thrombocytopenia. **Methods** The patients with sepsis associated thrombocytopenia (67 cases) of the First Central Hospital of Tianjin and Tianjin Nankai Hospital from January 2012 to March 2014 were randomly divided into control ($n = 35$) and treatment ($n = 32$) groups. The patients in treatment group were sc administered with Recombinant Human Thrombopoietin Injection on the basis of symptomatic treatment, 300 U/kg, once daily. The patients in the control group were sc administered with immunoglobulin on the basis of symptomatic treatment, 400 mg/kg, once daily. Patients in two groups stopped using increased platelet drugs until platelet count back to $100 \times 10^9/L$ above or higher absolute value of platelet count above $50 \times 10^9/L$. The changes of platelet count, TLR4, PF4, and TPO in two groups before treatment, and days 1, 2, 3, 5, 7, and 9 of treatment were observed. Two groups were followed-up for 28 d, and the usages of blood products were recorded. **Results** Platelet counts in two groups were progressive increase since the second day of treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the treatment group increased more than the control group ($P < 0.05$). TLR4 and PF4 in two groups were significantly reduced, while TPO significant increased from the first day of treatment, and downward trend of TLR4 and PF4 in control group was significantly higher than that in the treatment group ($P < 0.05$). TPO in the treatment group was significantly higher than that in the control group since the second day of treatment ($P < 0.05$). Infusion of platelet, plasma and red blood cell in

收稿日期: 2014-10-20

基金项目: 天津市卫生局科技基金资助项目(10KG104)

作者简介: 李 艳, 女, 工作于天津市南开医院重症医学科。Tel: 13132540368 E-mail: apple_apple00@163.com

treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant human thrombopoietin and immunoglobulin have clinical curative effect in treatment of sepsis associated thrombocytopenia, but recombinant human thrombopoietin can promote the platelet count in a short time so as to reduce the risk of early bleeding.

Key words: Recombinant Human Thrombopoietin Injection; immunoglobulin; sepsis; thrombocytopenia

血小板减少症是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[1-3],其不依赖于疾病的严重程度或衰竭器官的数目,同危重病评分具有同等预测死亡率的价值^[4-6],是需采取治疗措施的预警信号^[7]。因此,有效地纠正血小板减少,调节血小板功能,减少出血事件发生,是危重病学界研究的热点。免疫球蛋白过去应用于纠正脓毒症相关性血小板减少症的治疗具有一定的临床疗效。重组人血小板生成素多应用于肿瘤化疗后血小板减少,同时还能有效缓解特发性血小板减少性紫癜所致的严重血小板减少症^[8-9]。本研究旨在比较两种药治疗脓毒症相关性血小板减少的临床疗效,从而为治疗脓毒症相关性血小板减少症提供新的思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集天津市第一中心医院、天津市南开医院重症医学科(ICU)2012年1月—2014年3月脓毒症合并血小板减少症患者67例,其中男36人,女31人,年龄33~76岁,平均年龄(53.8 ± 21.7)岁,平均病程(10.83 ± 3.97)d。脓毒症诊断标准依照2001年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断新标准^[10];血小板减少症的诊断标准:患者外周血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者。所有入选病例均获得患者家属的知情同意并签署知情同意书。

排除标准 恶性肿瘤;妊娠或哺乳期妇女;对生物制品有严重过敏病史;6个月内接受过免疫调节剂治疗;心肺复苏后;入院24h内转出或死亡;终末期肝功能衰竭者;血液系统疾病及放化疗后;用药前两周应用抗凝药物的患者;严重心脑血管疾病或中枢神经系统转移者。

1.2 药物

重组人血小板生成素注射液由沈阳三生制药有限责任公司,规格1 mL:15 000 U/支,产品批号20000601;人免疫球蛋白由湖南紫光古汉药业有限公司生产,规格300 mg/瓶,产品批号20060706。

1.3 分组和治疗方法

依据患者性别、年龄、病情轻重、血小板计数4个因素水平按“不平衡指数最小的分配原则”,随

机分为对照组(35例)和治疗组(32例)。治疗组男20例,女12例;平均年龄为(58.56 ± 25.43)岁;急性生理与慢性健康(APACHE II)评分(26.94 ± 5.74)分,MODS评分平均(11.88 ± 2.30)分。对照组男16例,女19例;平均年龄为(59.09 ± 23.89)岁;APACHE II评分平均(24.03 ± 6.35)分,MODS评分平均(11.46 ± 1.88)分。经统计分析,两组患者在年龄、性别、APACHE II评分、MODS评分、原发病种类及构成比、细菌培养菌株种等各指标差异不具有统计学意义,两组研究对象具有可比性。

所有患者均予以机械通气、抗生素、化痰、保护胃黏膜、保肝、抗氧自由基、补液等对症治疗。治疗组在对症治疗的基础上sc重组人血小板生成素注射液300 U/kg,1次/d。对照组在对症治疗的基础上静脉点滴人免疫球蛋白400 mg/kg,1次/d。两组患者血小板计数恢复至 $100 \times 10^9/L$ 时或血小板计数绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时即停用升血小板药。

1.4 观察指标

用药前即刻、用药后第1、2、3、5、7、9天取血3 mL于EDTA抗凝管中,1 000×g离心15 min,用移液器吸取上清液于TP塑料管中,密封口后置-80℃冰箱中冻存,避免反复冻融,用ELISA检测方法检测血清中Toll4受体(TLR4)、血小板第4因子(PF4)、内源性血小板生成素(TPO);同时记录两组血小板计数的动态改变、血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的时间。随访28 d,记录两组血液制品的使用情况。记录两组患者的用药时间。

1.5 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无发热、寒战、全身不适、肌肉关节酸痛、头痛头晕、血压升高等不良反应发生。

1.6 统计学方法

使用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学处理,计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示,行 t 检验进行比较,计数资料以 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组血小板计数比较

自用药后第2天开始,两组血小板计数均进行

性升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组较对照组升高的幅度更大 ($P < 0.05$)。两组患者血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时间, 治疗组 (2.47 ± 0.76) d, 对照组 (3.40 ± 1.44) d。血小板计数恢复至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时间, 治疗组 (5.63 ± 0.94) d, 对照组 (8.06 ± 1.47) d。治疗组患者血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 及 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清 TLR4、PF4、TPO 水平比较

从治疗第 1 天开始, 两组 TLR4、PF4 均较治

疗前显著降低 ($P < 0.05$), TPO 显著升高, 自治疗第 5 天后对照组 TLR4、PF4 下降趋势明显高于治疗组 ($P < 0.05$); 自治疗第 2 天开始, 治疗组 TPO 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2~4。

2.3 两组血制品输注情况比较

两组患者平均用药时间为治疗组 5.2 d, 对照组为 10 d。两组生存患者中有 5 名患者出现自发性出血。其中治疗组 2 名, 对照组 3 名, 予以输注血小板治疗。治疗组输注血小板、血浆、红细胞均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组血小板计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on platelet count between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血小板计数($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)						
		治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天	治疗第 9 天
对照	35	35.26 $\pm$ 4.71	37.66 $\pm$ 3.71	46.50 $\pm$ 5.02*	56.36 $\pm$ 7.85*	82.21 $\pm$ 13.33*	100.65 $\pm$ 10.08*	110.49 $\pm$ 23.29*
治疗	32	36.93 $\pm$ 5.50	39.57 $\pm$ 6.04*	51.80 $\pm$ 9.60* [▲]	62.06 $\pm$ 7.87* [▲]	104.34 $\pm$ 13.48* [▲]	124.35 $\pm$ 26.50* [▲]	170.74 $\pm$ 33.54* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same time of treatment

表 2 两组血清 TLR4 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TLR4 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TLR4/(pg·mL ⁻¹)						
		治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天	治疗第 9 天
对照	35	167.72 $\pm$ 17.31	162.85 $\pm$ 39.37*	167.66 $\pm$ 46.01*	148.67 $\pm$ 34.19*	131.19 $\pm$ 24.40*	118.91 $\pm$ 30.86*	110.21 $\pm$ 29.77*
治疗	32	168.34 $\pm$ 18.12	152.60 $\pm$ 23.68*	157.97 $\pm$ 23.52*	155.27 $\pm$ 21.37*	157.10 $\pm$ 20.72* [▲]	156.78 $\pm$ 25.80* [▲]	149.03 $\pm$ 42.4* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same time of treatment

表 3 两组血清 PF4 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on PF4 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PF4/(pg·mL ⁻¹)						
		治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天	治疗第 9 天
对照	35	138.66 $\pm$ 0.02	137.22 $\pm$ 2.07*	136.68 $\pm$ 2.01*	136.52 $\pm$ 1.60*	132.54 $\pm$ 2.86*	131.11 $\pm$ 3.10*	128.89 $\pm$ 6.85*
治疗	32	138.67 $\pm$ 0.02	136.28 $\pm$ 3.05*	136.27 $\pm$ 3.29*	135.76 $\pm$ 3.09*	134.58 $\pm$ 3.61* [▲]	134.65 $\pm$ 2.92* [▲]	134.27 $\pm$ 3.54* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same time of treatment

表 4 两组血清 TPO 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on TPO between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TPO/(pg·mL ⁻¹)						
		治疗前	治疗第 1 天	治疗第 2 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天	治疗第 9 天
对照	35	429.03 $\pm$ 243.24	586.19 $\pm$ 257.77*	676.45 $\pm$ 212.61*	665.94 $\pm$ 204.97*	726.14 $\pm$ 192.83*	742.22 $\pm$ 167.70*	500.30 $\pm$ 169.51*
治疗	32	381.58 $\pm$ 188.03	660.77 $\pm$ 190.08*	1 434.24 $\pm$ 1 316.71* [▲]	1 608.34 $\pm$ 1 173.20* [▲]	1 314.82 $\pm$ 613.76* [▲]	1 107.31 $\pm$ 373.75* [▲]	881.63 $\pm$ 110.59* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in same time of treatment

表5 两组血制品输注情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on infusion hematic products between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板/U	血浆/mL	红细胞/U
对照	30	1.70 ± 1.15	226.67 ± 163.87	2.47 ± 1.63
治疗	31	0.84 ± 1.13*	116.13 ± 124.09*	1.35 ± 1.50*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.4 药物的不良反应

治疗过程中均无发热、寒战、全身不适、肌肉关节酸痛、头痛头晕、血压升高等不良反应发生。

3 讨论

在内科ICU住院的危重患者中血小板减少症的发生率为44%，外科ICU中35%的住院患者可发生血小板减少症^[11]，而且不依赖于疾病的严重程度或器官衰竭的数目。在创伤和外科患者中，血小板减少症的发生率高达35%~41%。危重患者血小板计数与生存率负相关，尤其是入院后血小板计数持续降低超过4d或ICU住院期间大于50%的血小板计数降低的患者死亡率升高4~6倍。多项研究证明脓毒症是血小板减少症的独立危险因素^[12-13]。国内有学者研究发现^[14]脓毒症相关性血小板减少症的患者存在ICU住院时间延长，更多的出血风险和更低的生存率，血小板计数最低值的恢复与降低死亡率相关。

本研究结果表明，在用药后第2天血小板数治疗组明显高于对照组。考虑与重组人血小板生成素可诱发扣押在肺毛细血管网的血小板释放，故在短时间可使循环中的血小板量增加有关^[15]。用药后第3、5、7、9天两组患者的血小板数幅度均进行性上升，且治疗组升高幅度较对照组更明显。血小板恢复最高值均明显高于对照组。治疗组血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 及恢复到 $\geq 100 \times 10^9/L$ 所需时间及用药疗程均较对照组明显缩短。考虑与重组人血小板生成素可以广泛扩增干细胞的数量，加速干细胞进入细胞周期，刺激干细胞的存活和增殖^[16]，其还可扩大定向巨核系祖细胞池^[17]，促进巨核细胞集落形成有关^[18]。重组人血小板生成素还具有巨核细胞克隆刺激因子活性，诱导人巨核细胞增殖，分化，成熟。全程性参与巨核细胞的分化，成熟并分裂为有活性的血小板。重组人血小板生成素能在较短时间内提升脓毒症患者血小板计数从而减少了患者早期出血的风险。

考虑不排除由于脓毒症血小板下降的早期，合

成内源性血小板生成素的器官大量合成血小板生成素最终内源性血小板生成素合成能力的耗竭有关。但数据表明人免疫球蛋白能降低TLR4、PF4，从而提升血小板数量。脓毒症大量炎性介质刺激血小板，使其被活化释放炎性介质TLR4、PF4、TLR4，其表达量的多少与前炎症因子释放量直接相关，调节炎性免疫反应，介导了全身炎症反应，最终导致脓毒症及多脏器功能障碍综合征，抑制骨髓等重要造血器官导致血小板生成减少，以及消耗的增加，最终使循环血小板总量下降。各种炎性介质激活血小板后，血小板释放PF4，激活的PF4又可进一步激活血小板，导致大量微血栓的形成，从而导致血小板消耗量增加。用药后对照组TLR4、PF4血清浓度下降幅度较治疗组快，并呈进行性下降趋势。考虑与人免疫球蛋白能中和体内炎性因子，增加免疫力有关。通过降低血清炎性介质，将患者的免疫失衡状态调节到免疫平衡状态，从而降低了炎性介质对骨髓等其他重要器官的抑制，促进肾脏功能恢复，从而使循环中大量PF4可以短时间内从体内排除。虽然人免疫球蛋白能中和炎性介质，但是内源性血小板生成素在短时间内浓度不能达到有效量，对刺激血小板的生成无效的。

综上所述，重组人血小板生成素和免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板生成素均有临床疗效，但重组人血小板生成素能在较短时间内提升患者血小板计数从而减少了患者早期出血的风险。

参考文献

- [1] Vandijck D M, Blot S I, De Waele J J, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection [J]. *Heart Lung*, 2010, 39(1): 21-26.
- [2] Yaguchi A, Lobo F L, Vincent J L, et al. Platelet function in sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 2(12): 2096-2102.
- [3] 王勇强, 窦琳, 张会云, 等. 免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板减少症的疗效 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(10): 905-908.

- [4] Levi M, Lowenberg E C. Thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2008, 34(5): 417-424.
- [5] Vanderschueren S, Weerdt A, Malbrain M, *et al*. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(6): 1871-1876.
- [6] Strauss R, Wehler M, Mehler K, *et al*. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1765-1771.
- [7] 王勇强, 王 兵, 梁 勇, 等. 血小板 TLR4 表达在脓毒症血小板减少症发病中的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(1): 56-59.
- [8] 薛 军, 程 晶, 吴红革, 等. 重组人血小板生成素治疗化疗所致血小板减少的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(12): 912-916.
- [9] Vadhan-Raj S, Verschraegen C F, Bueso-Ramos C, *et al*. Recombinant human thrombopoietin attenuates high-dose carboplatin(C)-induced thrombocytopenia and the need for platelet transfusion in patients with gynecologic cancer [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(5): 364-368.
- [10] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645.
- [11] Ste'phan F, Thiolie're B, Verdy E, *et al*. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 25(5):1159-1164.
- [12] Vanderschueren S, De Weerdt A, Malbrain M, *et al*. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (6): 1871-1876.
- [13] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors:critical proteinslinking innate and acquired immunity [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 675-680.
- [14] 王 兵, 韩鹦赢, 李红洁, 等. 危重患者血小板减少症发病危险因素及预后分析 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(12): 1072-1075.
- [15] 莫 姝, 杨 默, 于 洁, 等. 血小板生成素及其受体的新作用 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2006, 11(2): 89-92.
- [16] Xie C G, Wang J F, Xiang Y, *et al*. Marrow mesenchymal stem cells transduced with TPO/FL genes as support for ex vivo expansion of hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(21): 2495-2507.
- [17] Borge O J, Ramsfjell V, Veiby O P, *et al*. Thrombopoietin but not erythropoietin promotes viability and inhibits apoptosis of multipotent murinehematopoietic progenitor cells *in vitro* [J]. *Blood*, 1996, 88(8): 2859-2570.
- [18] Kaushansky K, Lok S, Holly R D, *et al*. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-MPL ligand thrombopoietin [J]. *Nature*, 1994, 369(6481): 568-571.