

血必净注射液联合重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床研究

于乃浩, 褚玉茹, 阚建英*, 孙志萍, 王 玥

天津市中医药研究院附属医院 重症医学科, 天津 300120

摘要: **目的** 研究血必净注射液联合重组人血小板生成素注射液治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床疗效。**方法** 选取2017年12月—2019年12月在天津市中医药研究院附属医院治疗的70例脓毒症相关性血小板减少症患者, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各35例。对照组静脉滴注重组人血小板生成素注射液, 300 U/kg, 1次/d, 患者在用药过程中待血小板绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或血小板 $> 100 \times 10^9/L$ 即应停用。治疗组在对照组基础上静脉滴注血必净注射液, 50 mL/次, 2次/d。两组患者均持续治疗14 d。观察两组临床疗效, 比较两组血小板水平动态变化、血清Toll4受体(TLR4)、血小板第4因子(PF4)和内源性血小板生成素(TPO)水平及血清血管性血友病因子(vWF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性CD40配体(sCD40L)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为94.29%, 对照组总有效率为82.86%, 治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗3、5、7、10 d后, 治疗组血小板水平平均高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清TLR4、PF4和TPO水平明显降低($P < 0.05$); 且治疗组血清TLR4、PF4和TPO水平降低较明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平均显著降低($P < 0.05$); 并且治疗组患者血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平降低较明显($P < 0.05$)。**结论** 血必净注射液联合重组人血小板生成素注射液治疗脓毒症相关性血小板减少症具有较好的治疗效果, 可降低血清TLR4、PF4、TPO水平和vWF、TNF- α 和sCD40L水平。

关键词: 血必净注射液; 重组人血小板生成素注射液; 脓毒症相关性血小板减少症; 血小板; 血清因子

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)08-1684-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.08.040

Clinical study on Xubijing Injection combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of sepsis associated thrombocytopenia

YU Nai-hao, CHU Yu-ru, KAN Jian-ying, SUN Zhi-ping, WANG Yue

Department of Intensive Medicine, Affiliated Hospital of Tianjin Institute of Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of Xubijing Injection combined with Recombinant Human Thrombopoietin Injection in treatment of sepsis associated thrombocytopenia. **Methods** Patients (70 cases) with sepsis associated thrombocytopenia in the Affiliated Hospital of Tianjin Institute of Chinese Medicine from December 2017 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 35 cases. Patients in the control group were iv administered with Recombinant Human Thrombopoietin Injection, 300 U/kg, once daily, and patients should stop using the drug when the absolute value of platelets increased $\geq 50 \times 10^9/L$, or platelets $> 100 \times 10^9/L$. Patients in the treatment group were iv administered with Xubijing Injection on the basis of the control group, 50 mL/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the dynamic changes of platelet levels, the serum factors levels of TLR4, PF4, TPO, vWF, TNF- α , and sCD40L in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.29%, and that of the control group was 82.86%, and the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment for 3, 5, 7, and 10 d, the platelet levels in the treatment group were higher than those in the control group at the same period ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TLR4, PF4, and TPO in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of TLR4, PF4, and TPO in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of vWF, TNF- α , and sCD40L in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum

收稿日期: 2020-05-21

作者简介: 于乃浩(1974—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为危重症急救。E-mail: themon@yeah.net

*通信作者 阚建英(1964—), 女, 主任医师, 研究方向为危重症急救。E-mail: kjy_123@yeah.net

levels of vWF, TNF- α , and sCD40L in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Xubijing Injection combined with Recombinant Human Thrombopoietin Injection has clinical curative effect in treatment of sepsis associated thrombocytopenia, can reduce the serum levels of TLR4, PF4, TPO, vWF, TNF- α , and sCD40L in serum.

Key words: Xubijing Injection; Recombinant Human Thrombopoietin Injection; sepsis associated thrombocytopenia; inflammatory factor; platelet; serum factor

严重脓毒症主要是指脓毒症伴有组织灌注不足或器官功能障碍。感染所诱发的血小板计数减少是患者死亡的一个独立危险因素,血小板减少持续时间和严重程度是预测患者生存与否重要因素^[1-2]。血小板减少症的发生与脓毒症患者的疾病严重程度、免疫反应紊乱、病死率密切相关,目前临床上常通过调节血小板功能、纠正血小板减少等手段进行治疗^[3]。重组人血小板生成素与内源性血小板生成素高度相似,具有升高血小板的作用^[4-5]。血必净注射液具有化瘀解毒的功效,具有抑制血小板聚集的作用,从而使血小板的消耗减少^[6-7]。本研究选取在天津市中医药研究院附属医院治疗的70例脓毒症相关性血小板减少症患者为研究对象,探讨血必净注射液联合重组人血小板生成素注射液治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2017年12月—2019年12月在天津市中医药研究院附属医院治疗的70例脓毒症相关性血小板减少症患者为研究对象。其中男性39例,女性31例;年龄为37~73岁,平均年龄为 (52.17 ± 6.85) 岁;发病时间1~20 d,平均 (9.56 ± 1.63) d。

纳入标准:符合脓毒症的诊断标准^[8],外周血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 。

排除标准:对本研究所用药物过敏者;哺乳期或妊娠期妇女;患者在入院24 h内死亡或转出;患者伴有终末期肝功能衰竭。

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生产,规格15 000 U/mL,产品批号20170621、20190928;血必净注射液由天津红日药业股份有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号170815、191221。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各35例。其中对照组男性18例,女性17例;年龄为37~72岁,平均年龄为 (52.11 ± 6.81) 岁;发病时间1~20 d,平均 (9.62 ± 1.66) d。治疗组男性21

例,女性14例;年龄为37~73岁,平均 (52.23 ± 6.89) 岁;发病时间1~20 d,平均 (9.50 ± 1.60) d。两组患者性别、年龄等一般资料比较无显著差异,具有临床可比性。

对照组静脉滴注重组人血小板生成素注射液,300 U/kg,1次/d,患者在用药过程中待血小板绝对值升高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或血小板 $> 100 \times 10^9/L$ 即应停用。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注血必净注射液,50 mL/次,2次/d。两组患者均持续治疗14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

治愈:达到以下5条,持续6个月以上,(1)血小板计数正常;(2)血红蛋白和网织红细胞计数正常;(3)尿常规和肾功能正常;(4)临床症状和体征消失;(5)其他异常表现消失;无效:未达到以上标准。

总有效率=治愈/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血小板水平 使用日本SYSMEX XT-1800i型全自动血液分析仪测定两组患者治疗3、5、7、10 d血小板水平变化情况。

1.5.2 血清炎症因子水平 使用赛默飞Varioskan LUX型全自动酶标仪,采用酶联免疫吸附法测定血清Toll4受体(TLR4)、血小板第4因子(PF4)、内源性血小板生成素(TPO)、血清血管性血友病因子(vWF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和可溶性CD40配体(sCD40L)水平,以上试剂盒均购于卡迈舒(上海)生物科技有限公司,具体操作步骤按照试剂盒说明操作。

1.6 不良反应观察

对比两组患者的不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为94.29%,对照组总有效率为82.86%,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	29	6	82.86
治疗	35	33	2	94.29*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组血小板水平动态变化比较

治疗3、5、7、10 d后, 治疗组血小板水平平均高于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组血清TLR4、PF4、TPO水平比较

治疗后, 两组患者血清TLR4、PF4和TPO水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血清TLR4、PF4和TPO水平降低较明显 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平比较

治疗后, 两组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水

平均显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平降低较明显 ($P < 0.05$), 见表4。

表2 两组血小板水平动态变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)Table 2 Comparison on dynamic changes of platelet levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)

组别	观察时间	血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	治疗3 d	55.54 $\pm$ 6.23
	治疗5 d	84.62 $\pm$ 9.21
	治疗7 d	102.56 $\pm$ 12.25
	治疗10 d	112.64 $\pm$ 13.72
治疗	治疗3 d	62.46 $\pm$ 7.17*
	治疗5 d	95.46 $\pm$ 10.15*
	治疗7 d	121.42 $\pm$ 14.47*
	治疗10 d	153.53 $\pm$ 17.58*

与对照组治疗同期比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group in the same period表3 两组血清TLR4、PF4和TPO水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)Table 3 Comparison on the serum levels of TLR4, PF4, and TPO between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)

组别	TLR4/(pg·mL ⁻¹)		PF4/(pg·mL ⁻¹)		TPO/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	163.54 $\pm$ 15.21	119.64 $\pm$ 12.72*	142.39 $\pm$ 14.17	129.56 $\pm$ 12.75*	359.39 $\pm$ 43.17	182.56 $\pm$ 23.15*
治疗	163.47 $\pm$ 15.28	98.52 $\pm$ 11.14*▲	142.45 $\pm$ 14.23	113.67 $\pm$ 11.26*▲	359.45 $\pm$ 43.23	94.67 $\pm$ 12.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)Table 4 Comparison on the serum levels of vWF, TNF- α and sCD40L between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 35$)

组别	vWF/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		sCD40L/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	65.56 $\pm$ 7.69	54.51 $\pm$ 6.23*	85.65 $\pm$ 11.67	64.19 $\pm$ 7.54*	8.36 $\pm$ 1.65	6.25 $\pm$ 0.87*
治疗	65.63 $\pm$ 7.65	46.53 $\pm$ 5.81*▲	85.71 $\pm$ 11.71	53.23 $\pm$ 6.45*▲	8.41 $\pm$ 1.63	4.89 $\pm$ 0.63*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

在治疗期间, 对照组1例发热, 1例皮疹, 不良反应发生率为5.71%; 治疗组肌肉酸痛、头晕、皮疹各1例, 不良反应发生率为8.57%。两组患者不良反应发生率无显著差异。

3 讨论

据统计40%~60%的脓毒症患者可发生血小板减小症, 脓毒症是发生血小板减少症的一个独立危险因素。血小板减少症的发生与脓毒症患者的疾病

严重程度、免疫反应紊乱等密切相关, 目前在临床上及时有效地调节血小板功能、纠正血小板减少、控制炎症介质反应、避免机体抗凝和促凝系统失衡、改善脓毒症患者预后是治疗该病的常用手段^[10]。

重组人血小板生成素能够广泛地扩增干细胞数量, 刺激干细胞的增殖、存活, 使干细胞进入细胞周期加速, 具有升高血小板作用, 在较短时间内能够提升血小板水平^[11-13]。血必净注射液具有化瘀解毒的功效, 能够阻断脓毒症发生、发展的多个环节,

能够通过抑制内毒素诱导单核巨噬细胞大量释放内源性炎症介质,从而抑制血小板聚集,使血小板的消耗减少,从而升高血小板水平^[14]。本研究中,治疗后,治疗组的临床疗效明显较高,治疗3、5、7、10 d 治疗组的小板水平均高于对照组($P<0.05$)。

脓毒症患者发病时会释放大量炎性介质,刺激血小板,使其被活化,释放TLR4、PF4和TPO等炎性介质,其水平与机体中前炎症因子的释放直接相关,能够调节机体炎症反应,介导机体炎症反应,从而导致多脏器功能障碍综合征等^[15-17]。本研究中,治疗后两组血清TLR4、PF4和TPO水平明显降低($P<0.05$);且治疗组降低较明显($P<0.05$)。

vWF、TNF- α 和sCD40L水平变化与脓毒症相关性血小板减少症患者的病情发生、发展密切相关,通过监测vWF、TNF- α 和sCD40L水平有助于判断病情进展、预后情况^[18-19]。本研究中,治疗后两组血清vWF、TNF- α 和sCD40L水平明显降低($P<0.05$);且治疗组降低较明显($P<0.05$)。

综上所述,血必净注射液联合重组人血小板生成素注射液治疗脓毒症相关性血小板减少症具有较好的治疗效果,可降低血清TLR4、PF4、TPO水平和vWF、TNF- α 和sCD40L水平。

参考文献

- [1] 王 兵,韩鸷赢,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.
- [2] 孙 建,吴伟东.脓毒症相关性血小板减少症的危险因素及预后分析[J].中华危重症医学杂志:电子版,2014,7(3):177-181.
- [3] 李婉丽,李建国.脓毒症相关性血小板减少症的研究及治疗进展[J].大连医科大学学报,2018,40(6):549-552.
- [4] 李 艳.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[J].现代药物与临床,2015,30(3):85-89.
- [5] 高红梅,王 兵,李 寅,等.重组人血小板生成素治疗脓毒症血小板减少症[J].中华急诊医学杂志,2011,20(3):239-243.
- [6] 虞美霞,王 兵,王勇强,等.血必净对严重脓毒症血小板减少症患者的疗效观察[J].中国急救医学,2017,37(12):1087-1090.
- [7] 赵普宇,蔡明志,张胜利,等.血必净注射液对发热伴血小板减少综合征的疗效分析[J].中国急救医学,2014,24(10):924-926.
- [8] 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.
- [9] 朱文玲.内科疾病诊断与疗效标准[M].上海:上海中医药大学出版社,2006:196.
- [10] 许 华,王 兵,王勇强.脓毒症相关性血小板减少发病机制的研究现状[J].天津医药,2018,46(6):606-609.
- [11] 虞意华,严 静.重组人血小板生成素在脓毒性血小板减少症中的应用[J].中国现代应用药学,2015,32(8):1028-1032.
- [12] 陈 朴,叶克俭,郑 宇.重组人血小板生成素与白介素-11对脓毒症相关性血小板减少症的疗效比较[J].中华医院感染学杂志,2013,23(12):2840-2842.
- [13] 漆 红,孟春庆,尚 游,等.重组人血小板生成素用于治疗脓毒症相关性血小板减少症的疗效和安全性[J].临床急诊杂志,2016,17(9):663-667.
- [14] 范雪娟,潘琳琳,袁 兰,等.静注人免疫球蛋白联合血必净注射液治疗发热伴血小板减少综合征中的治疗价值分析[J].国际医药卫生导报,2016,22(10):1363-1365.
- [15] 齐明禄,杨敬平,银 雪,等.外周血中TLR4、TIRAP表达与脓毒症相关性研究[J].临床肺科杂志,2015,20(1):19-22.
- [16] 黄 慧,傅应云,齐 晖.IL-6、IL-18和TPO等指标对预测脓毒症预后的意义[J].中国医药指南,2013,11(23):544-545.
- [17] 杨 卿,徐 巍,唐坎凯,等.脓毒血症患者病情严重程度与血小板活化因子水平相关性分析[J].检验医学,2015,30(12):1222-1225.
- [18] 马兴龙,姜 阳,李佳芯,等.脓毒症患者外周血TNF- α 、HMGB-1、TF和vWF动态变化及临床意义[J].实用医学杂志,2018,34(4):630-633.
- [19] 王 淼,曹书华,王 兵,等.探讨血浆sCD40 L与脓毒症严重程度及预后的相关性[J].中国急救医学,2017,37(10):894-899.