

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.008

重组人血小板生成素联合免疫球蛋白治疗脓毒症相关性血小板减少症疗效评价*

彭秋琰, 洪燕, 刘光明, 宋永玲, 王强, 熊雨美, 朱翠平[△]

(广东省广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510120)

摘要:目的 探讨重组人血小板生成素(rhTPO)联合静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)治疗脓毒症相关性血小板减少症的疗效及安全性。方法 选取医院2016年5月至2019年6月收治的脓毒症合并血小板减少症患者90例,随机分为观察组(行rhTPO联合IVIG治疗)和对照组(行IVIG治疗),各45例。结果 观察组急性生理和慢性健康状况Ⅲ评分(APACHE-Ⅲ)、外周血血小板(PLT)计数、血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血管性血友病因子(vWF)和干扰素- γ (IFN- γ)水平均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组血小板、浓缩红细胞及血浆输注量均显著低于对照组($P < 0.05$),PLT水平恢复正常时间、住重症监护病房(ICU)时间均显著低于对照组($P < 0.05$);两组均未发生严重不良反应。结论 rhTPO联合IVIG治疗脓毒症相关性血小板减少症能有效纠正血小板减少,进而减少血液制品的使用,改善预后,缓解炎症,治疗效果佳,且安全性好。

关键词:重组人血小板生成素;静脉注射人免疫球蛋白;脓毒症;血小板减少症;临床疗效;安全性

中图分类号:R973

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0025-03

Efficacy of Recombinant Human Thrombopoietin Combined with Immunoglobulin in the Treatment of Sepsis-Related Thrombocytopenia

PENG Qiuyan, HONG Yan, LIU Guangming, SONG Yongling, WANG Qiang, XIONG Yumei, ZHU Cuiping

(Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin(rhTPO) combined with intravenous immunoglobulin(IVIG) in the treatment of sepsis-related thrombocytopenia. Methods Totally 90 patients with sepsis and thrombocytopenia admitted to our hospital from May 2016 to June 2019 were selected and randomly divided into the observation group(treated with rhTPO combined with IVIG) and the control group(treated with IVIG), 45 cases in each group. Results After treatment, the scores of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅲ(APACHE-Ⅲ), the count of platelet(PLT) in peripheral blood, the levels of plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α), von Willebrand factor(vWF) and interferon- γ (IFN- γ) in the observation group were significantly better than those in the control group($P < 0.05$). The infusion volume of PLT, concentrated red blood cells and plasma in the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$), the time of PLT returning to normal and intensive care unit(ICU) stay time in the observation group were significantly shorter than those in the control group($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in both groups. Conclusion rhTPO combined with IVIG in the treatment of sepsis-related thrombocytopenia can effectively correct thrombocytopenia, reduce the usage of blood products, improve prognosis, and relieve inflammation, it has good curative effect and safety.

Key words: recombinant human thrombopoietin; intravenous immunoglobulin; sepsis; thrombocytopenia; clinical efficacy; safety

脓毒症是机体对感染反应失调导致的器官功能障碍^[1-2]。血小板(PLT)减少是其独立危险因素之一,PLT减少的程度与脓毒症患者预后具有相关性^[3]。危重症死亡患者PLT多处于较低水平,且PLT水平下降越快,病死率越高^[4]。因此,改善PLT功能和纠正PLT减少已成为脓毒症的临床研究热点。静脉注射用人免疫球蛋白(IVIG)含有丰富的免疫球蛋白(IgG)抗体,具预防感染和调节免疫作用,目前已应用于特发性血小板减少的治疗^[5],疗效显著。重组人血小板生成素(rhTPO)可促进PLT的生成,多用于治疗化疗后的PLT减少^[6]。目前,临

床已将IVIG或rhTPO单独应用于治疗脓毒症相关性PLT减少症^[7-8]。本研究中探讨了rhTPO联合IVIG治疗脓毒症相关性PLT减少症的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会2014年版脓毒症诊断标准^[9];外周血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 。均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:其他原因导致PLT减少;肝肾功能障碍;行放射治疗;脾功能亢进或行脾切除术;重症脓毒症。

*基金项目:广东省自然科学基金[2015A030313682]。

第一作者:彭秋琰,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为儿童危重症学,(电子信箱)mymxpa@163.com。

[△]通信作者:朱翠平,女,博士研究生,主任医师,研究方向为儿科急诊学,(电子信箱)407634764@qq.com。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 5 月至 2019 年 6 月收治的脓毒症相关性 PLT 减少症患者 90 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 45 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 45$)

项目	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	45.35 $\pm$ 4.45	46.18 $\pm$ 4.72	0.858	0.393
性别 [例 (%)]			0.711	0.399
男	24(53.33)	20(44.44)		
女	21(46.67)	25(55.56)		
疾病类型				
重症肺炎	15(33.33)	13(28.89)		
[例 (%)] 肠梗阻	7(15.56)	8(17.78)		
急性胰腺炎	12(26.67)	14(31.11)	0.854	0.931
肠穿孔急性腹膜炎	5(11.11)	6(13.33)		
慢性阻塞性肺疾病	6(13.33)	4(8.89)		

1.2 方法

两组患者均予机械通气、抗感染、抗凝等基础治疗。对照组加用静注人免疫球蛋白 (pH4) (广西冠峰生物制品有限公司, 国药准字 S20013065, 规格为每瓶 5% 25 mL) 0.4 g/(kg · d), 每天 1 次, 持续给药 5 d。观察组患者在对照组基础上加用重组人血小板生成素注射液 (沈阳三生制药有限责任公司, 国药准字 S20050049, 规格为每支 7 500 U/mL), 皮下注射 15 000 U, 每天 1 次, 14 d 为 1 个疗程, 外周 PLT 计数 $> 100 \times 10^9/L$ 或外周 PLT 计数增高 $\geq 50 \times 10^9/L$ 时停止给药; IVIG 给药方法同对照组。两组患者均持续治疗 28 d。

1.3 观察指标

采用全自动血细胞分析仪测定患者治疗前后的外周血 PLT 计数; 采用急性生理和慢性健康状况 III 评分 (APACHE III) [10] 评估疾病严重程度, 得分越高表示病情越严重; 观察治疗过程中 PLT、浓缩红细胞及血浆等血制品使用情况; 观察 PLT 水平恢复正常时间、住重症监护病房 (ICU) 时间及 28 d 病死率; 分别于治疗前后取患者清晨空腹外周静脉血, 抗凝处理后, 离心、分离血浆, 采用酶联免疫吸附试验测定血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平、血管性血友病因子 (vWF) 和干扰素- γ (IFN- γ) 水平, 试剂盒购自北京晶美公司; 观察患者用药安全性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。两组患者均未发生严重不良

表 2 两组患者外周血 PLT 水平及 APACHE - III 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

Tab. 2 Comparison of the PLT count in peripheral blood and Apache - III scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	PLT ($\times 10^9/L$)		APACHE - III 评分 (分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.47 $\pm$ 1.22	135.68 $\pm$ 12.19 ^a	63.45 $\pm$ 6.75	27.05 $\pm$ 2.27 ^a
对照组	7.58 $\pm$ 1.04	77.26 $\pm$ 7.13 ^a	65.48 $\pm$ 6.12	45.13 $\pm$ 4.14 ^a
t 值	0.460	27.750	1.496	25.688
P 值	0.646	< 0.001	0.139	< 0.001

注: 与本组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$, as well as Tab. 5.

表 3 两组患者血液制品输注情况比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

Tab. 3 Comparison of infusion volume of blood products between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	PLT (U)	浓缩红细胞 (U)	血浆 (mL)
观察组	1.62 $\pm$ 0.25	1.01 $\pm$ 0.14	112.15 $\pm$ 9.68
对照组	2.23 $\pm$ 0.36	3.12 $\pm$ 0.29	346.15 $\pm$ 28.12
t 值	9.336	43.954	52.782
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 两组患者预后比较 ($n = 45$)

Tab. 4 Comparison of the patients' prognosis between the two groups ($n = 45$)

组别	PLT 水平恢复正常时间 ($\bar{X} \pm s$, d)	住 ICU 时间 ($\bar{X} \pm s$, d)	28 d 病死 [例 (%)]
观察组	8.12 $\pm$ 0.76	10.64 $\pm$ 1.04	9(20.00)
对照组	13.58 $\pm$ 1.25	13.46 $\pm$ 1.32	14(31.11)
t/χ^2 值	25.037	11.257	1.460
P 值	< 0.001	< 0.001	0.227

表 5 两组患者血浆 TNF- α , vWF, IFN- γ 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

Tab. 5 Comparison of plasma TNF- α , vWF and IFN levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	TNF- α (pg/mL)		vWF (ng/mL)		IFN- γ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	66.65 $\pm$ 6.05	18.13 $\pm$ 1.25 ^a	148.02 $\pm$ 10.14	114.12 $\pm$ 8.17 ^a	124.62 $\pm$ 12.03	68.24 $\pm$ 6.48 ^a
对照组	65.13 $\pm$ 6.27	25.41 $\pm$ 2.17 ^a	151.02 $\pm$ 10.65	142.16 $\pm$ 9.27 ^a	124.86 $\pm$ 12.56	79.31 $\pm$ 7.39 ^a
t 值	1.170	19.501	1.368	15.223	0.093	7.555
P 值	0.245	< 0.001	0.175	< 0.001	0.927	< 0.001

反应。

3 讨论

脓毒症的发病机制涉及炎症反应、感染、凝血障碍和代谢紊乱等, PLT 与炎症反应和凝血障碍有关 [11], 脓毒症患者机体自身免疫反应激活 PLT, 促使 PLT 聚集, PLT 与被激活的内皮细胞相互作用导致机体反应进一步增强, 促进了内皮细胞的黏附和炎症因子的释放, 加

剧 PLT 数量减少和炎症反应^[12-13]。纠正 PLT 减少有利于改善脓毒症患者的预后^[14]。临床治疗脓毒症 PLT 减少症多采用 PLT 输注法,但缺点是储存难度大、可加剧血液疾病的传播及凝血。

IVIG 可中和多种内毒素和外来抗原,清除被激活的补体成分和脂多糖,通过促进抗炎因子的释放起到抗炎作用。此外,IVIG 还具有抑制 PLT 与免疫复合物结合的作用,可有效阻断 Fc 受体功能,使 PLT 抗体无法生成,从而抑制 PLT 的减少^[15]。rhTPO 取自基因重组后的中国仓鼠卵巢细胞,经提纯后 rhTPO 的作用与内源性 PLT 生成素类似,是一种内源性生长因子,可促进巨核细胞增殖,全程参与其分化、成熟,可在短时间内提升脓毒症患者的 PLT 计数^[16-17]。本研究中,治疗后观察组的 PLT 计数与 APACHE-Ⅲ 评分均显著优于对照组,且 PLT、浓缩红细胞及血浆的输注量及 PLT 水平恢复正常时间、住 ICU 时间均显著低于对照组,表明 rhTPO 联合 IVIG 治疗脓毒症相关性 PLT 减少症可有效纠正 PLT 减少,缓解病情,且能减少血液制品的使用,改善预后,这可能与 rhTPO 能在短时间内提升患者的 PLT 有关。

TNF- α 是炎症反应的启动因子,可与血管内皮细胞产生黏附作用,损伤血管内皮细胞,参与炎症反应,促进白细胞介素 1(IL-1)、转化生长因子- β (TGF- β)等炎症因子的释放,促进炎症反应发生^[18],故脓毒症相关性 PLT 减少症与炎症反应的发生密切相关。vWF 由多聚糖蛋白合成,主要来源于血管内皮细胞,内皮细胞受损时,大量 vWF 进入血液的活化血小板,vWF 水平可反映其受损程度,两者呈正相关^[19]。此外,vWF 水平与机体炎症反应密切相关^[20],故 vWF 水平可反映机体血管内皮细胞受损和机体炎症反应情况。IFN- γ 的作用是介导细胞免疫反应,由 Th1 细胞因子分泌,当体内 Th1 细胞增多,Th1/Th2 细胞比例失调,则细胞毒性随之增强,血小板可进一步被破坏,IFN- γ 与炎症反应的发生密切相关。本研究中,治疗后,观察组的 TNF- α 及 vWF 水平均显著低于对照组,表明 rhTPO 联合 IVIG 治疗脓毒症相关性 PLT 减少症可保护血管内皮细胞,缓解机体炎症。两药联用,协同增效。且两组均未发生严重不良反应,表明联合用药安全性好。

综上所述,rhTPO 联合 IVIG 治疗脓毒症相关性 PLT 减少症,可有效改善 PLT 减少,缓解病情,减少血液制品的使用,缩短住 ICU 的时间及 PLT 恢复正常时间,改善机体炎症状态,且安全性好。

参考文献

- [1] 姚亚宾,张志坚. 参麦注射液对气阴两虚型脓毒症患者肠屏障功能的保护作用[J]. 中国药业,2017,26(22):34-36.
- [2] SONG XF, SONG YC, ZHANG XD, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a novel marker for abdominal

sepsis[J]. Surgical Infections, 2017, 18(5):577-581.

- [3] 刘芳,张星星. 血小板相关参数水平与脓毒症患者预后的相关性分析[J]. 贵州医药,2019,43(2):248-250.
- [4] 王卫凯,蔺茹,尤银刚,等. PICU 脓毒血症患者血小板计数、D-二聚体水平与小儿危重病例评分及预后相关性[J]. 甘肃科学学报,2017,29(5):78-81.
- [5] 何海燕,张明真,禚瑞华. 不同剂量丙种球蛋白联合激素治疗小儿特发性血小板减少性紫癜疗效的对比[J]. 血栓与止血学,2018,24(5):798-800.
- [6] 张伟,王红兵. 重组人白介素-11 与重组人血小板生成素治疗含吉西他滨化疗方案引起血小板减少的疗效分析[J]. 世界临床药物,2019,40(10):718-722.
- [7] 彭绵,方伟强,蔡举瑜,等. 静脉注射免疫球蛋白辅助治疗脓毒症相关性血小板减少症的疗效[J]. 实用医学杂志,2015,31(18):3072-3074.
- [8] 于生才,黄伟,陈炜,等. rhTPO 治疗脓毒症致血小板减少症的疗效及预后相关因素[J]. 医学临床研究,2017,34(12):2476-2478.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(6):401-426.
- [10] 谢铎文,潘景业. 急性生理学与慢性健康状况评分系统:1978-2010[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(6):378-381.
- [11] 俞聪波,叶映月,华双益,等. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒血症的关系及参考评价[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(23):5308-5311.
- [12] 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.
- [13] GRAHAM SM, LILES WC. Platelets in sepsis: beyond hemostasis[J]. Blood, 2016, 127(24):2947-2949.
- [14] 周志刚,谢云,冯铁男,等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值:一项成人的回顾性队列研究[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(3):301-306.
- [15] 王春亚,张小玲,王小闯. 丙种球蛋白治疗重症肺炎合并血小板减少症的疗效分析[J]. 临床急诊杂志,2018,19(4):254-257.
- [16] 顾梅. rhTPO 治疗脓毒症致血小板减少症的疗效及预后因素分析[J]. 医学临床研究,2018,35(4):727-729.
- [17] 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.
- [18] 尹婉宜,刘清池,贾晓辉,等. 波尼松联合静注人免疫球蛋白(pH4)治疗特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(27):3771-3774.
- [19] 陈子文,肖荷芳,刘传渊,等. 内皮细胞损伤因子 ET-1、TM、vWF 表达水平与腹腔镜二氧化碳气腹时间的相关性[J]. 广东医学,2019,40(13):1974-1976.
- [20] 宗晓龙,李真玉,魏殿军,等. 肺泡表面活性蛋白 D、血管性血友病因子及白介素 8 对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合征的预测和预后意义[J]. 临床检验杂志,2017,35(2):118-121.

(收稿日期:2020-08-17)