

[文章编号] 1674-8115(2011)07-0975-05

· 论 著 ·

## 前列地尔对严重烧伤患者血栓前状态的影响

马 玉<sup>1</sup>, 袁克俭<sup>1</sup>, 杨惠忠<sup>1</sup>, 乔 亮<sup>1</sup>, 王学锋<sup>2</sup>

(上海交通大学 医学院附属瑞金医院 1. 灼伤整形科; 2. 临床输血科, 上海 200025)

[摘要] **目的** 观察严重烧伤早期应用前列地尔(Lipo-PGE<sub>1</sub>)对患者血栓前状态的影响。**方法** 25例烧伤总面积 $\geq 50\%$ 总体表面积(TBSA)和(或)Ⅲ度烧伤面积 $\geq 20\%$  TBSA的严重烧伤患者经随机双盲法入选 Lipo-PGE<sub>1</sub>组( $n=15$ )和对照组( $n=10$ ),两组患者入院后均给予常规治疗,Lipo-PGE<sub>1</sub>组加用 Lipo-PGE<sub>1</sub> 10  $\mu\text{g}$  静脉推注(1次/d,连用7 d)。分别于烧伤后1、2、3、7、14 d采集血样,测定抗凝血酶抗原(AT:Ag)、抗凝血酶活性(AT:A)、蛋白C活性(PC:A)、蛋白S活性(PS:A)、血小板表面P选择素(P-sel)、可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP)。运用凝血分析仪描记血栓弹力图(TEG),对Lipo-PGE<sub>1</sub>组患者用药前后的TEG各项参数进行分析,评估凝血功能。**结果** 两组患者烧伤后不同时间点的AT:Ag、AT:A、PC:A、PS:A、SFMC和PAP比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );烧伤后3、7 d,Lipo-PGE<sub>1</sub>组血小板表面P-sel表达显著低于对照组( $P<0.05$ )。TEG参数分析结果显示:Lipo-PGE<sub>1</sub>组用药前后的凝血活酶生成时间分别为( $3.77 \pm 0.90$ ) min和( $4.98 \pm 0.72$ ) min,用药后较用药前明显延迟( $P<0.05$ )。**结论** 严重烧伤早期应用Lipo-PGE<sub>1</sub>可以有效改善患者的血栓前状态。

[关键词] 前列地尔;严重烧伤;血栓前状态

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.07.023

[中图分类号] R644;R459.7

[文献标志码] A

## Effects of liposome prostaglandin E1 on prethrombotic state of patients with severe burn

MA Yu<sup>1</sup>, YUAN Ke-jian<sup>1</sup>, YANG Hui-zhong<sup>1</sup>, QIAO Liang<sup>1</sup>, WANG Xue-feng<sup>2</sup>

(1. Department of Burns, 2. Department of Clinical Blood Transfusion, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of liposome prostaglandin E1 (Lipo-PGE<sub>1</sub>) on prethrombotic state of patients with severe burn. **Methods** Twenty-five patients with severe burn whose total burn area  $\geq 50\%$  total body surface area (TBSA) and/or burn area of degree III  $\geq 20\%$  TBSA were randomly divided into Lipo-PGE<sub>1</sub> group ( $n=15$ ) and control group ( $n=10$ ). Patients in both groups were given conventional treatment after admission, and those in Lipo-PGE<sub>1</sub> group were managed with intravenous injection of Lipo-PGE<sub>1</sub> (10  $\mu\text{g}$  once a day for 7 d). Blood samples were collected 1 d, 2 d, 3 d, 7 d and 14 d after burn, and antithrombin antigen (AT:Ag), antithrombin activity (AT:A), protein C activity (PC:A), protein S activity (PS:A), P-selectin (P-sel), soluble fibrin monomer complex (SFMC) and plasmin- $\alpha$ 2-antiplasmin complex (PAP) were determined. Thromboelastogram (TEG) was recorded with coagulation analyzer, and the parameters of TEG in Lipo-PGE<sub>1</sub> group were compared before and after treatment to assess the coagulation function. **Results** There was no significant difference in AT:Ag, AT:A, PC:A, PS:A, SFMC and PAP between tow groups at different time points after burn ( $P>0.05$ ). The expression of P-sel in Lipo-PGE<sub>1</sub> group was significantly lower than that in control group 3 d and 7 d after burn ( $P<0.05$ ). Analysis of TEG parameters revealed that the thromboplastin generation time was ( $3.77 \pm 0.90$ ) min before treatment and ( $4.98 \pm 0.72$ ) min after treatment in Lipo-PGE<sub>1</sub> group, and the latter was significantly longer than the former ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Early application of Lipo-PGE<sub>1</sub> after severe burn may effectively improve the prethrombotic state.

[Key words] liposome prostaglandin E1; severe burn; prethrombotic state

[基金项目] 上海市教委基金(06BZ037)(Shanghai Education Committee Foundation, 06BZ037)。

[作者简介] 马 玉(1983—),女,硕士生;电子信箱:mayu2011@163.com。

[通信作者] 袁克俭,电子信箱:yuankejian@126.com。

血栓前状态是由多种因素引起的凝血、抗凝和纤溶系统功能失调的病理过程。研究<sup>[1]</sup>表明:烧伤创面淤滞区在48 h内可能因为早期局部的微血管收缩、血流淤滞、血液浓缩、白细胞黏附和血小板聚集而处于血栓前状态,而进一步的血栓形成可引发组织细胞渐进性缺血、缺氧致不可逆性损伤,发生坏死使创面加深;异常的血液循环状态,如内皮炎症反应、血管通透性增加和血液高凝等血栓前状态和微血栓形成,最终可导致多脏器微循环障碍,此种微循环障碍是烧伤后多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生的重要病理生理基础。前列地尔(liposome prostaglandin E<sub>1</sub>, Lipo-PGE<sub>1</sub>)为前列腺素E<sub>1</sub>(prostaglandin E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>)脂微球载体制剂,其通过扩张血管改善红细胞的变形性<sup>[2]</sup>、抑制血小板聚集<sup>[3]</sup>、抑制白细胞激活和溶解血栓,提高血液的流动性而改善微循环<sup>[4]</sup>。目前,Lipo-PGE<sub>1</sub>已广泛应用于内科缺血性疾病的治疗<sup>[5,6]</sup>,同时在指(趾)离断伤、中小面积浅度烧伤等外科领域的应用也逐渐增多<sup>[7,8]</sup>;但该药在严重烧伤患者中的治疗应用尚未见报道。

本研究以烧伤总面积 $\geq 50\%$ 总体表面积(total body surface area, TBSA)和(或)Ⅲ度烧伤面积 $\geq 20\%$  TBSA的严重烧伤患者作为研究对象,采用随机双盲法观察和分析早期应用Lipo-PGE<sub>1</sub>对患者血栓前状态的治疗作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例和分组

**1.1.1 病例选择** 研究病例均为2009年8月—2010年9月上海交通大学医学院附属瑞金医院灼伤整形科收治的严重烧伤患者。入选标准:烧伤后24 h内入院;年龄20~56岁;性别不限;烧伤总面积 $\geq 50\%$  TBSA和(或)Ⅲ度烧伤面积 $\geq 20\%$  TBSA;所有病例烧伤前无严重全身系统性疾病史,无药物过敏史。共入选病例25例,致伤原因为火焰、热液、热力和化学烧伤等。

**1.1.2 治疗和分组** 采用随机双盲法设立实验组和对照组。①实验组( $n=15$ ):患者入院后采用“瑞金”补液公式给予液体复苏和抗感染治疗,以1%磺胺嘧啶银霜剂给予创面清创、换药等处理,于烧伤后第4或第5天(休克期渡过)实施首次切削痂手术,然后根据具体情况分次行邮票状植皮术。本组患者

入院时即予Lipo-PGE<sub>1</sub>(北京泰德制药有限公司)10  $\mu\text{g}$ (2 mL)加入10 mL生理盐水中缓慢静脉推注,1次/d,连用7 d。②对照组( $n=10$ ):除未给予Lipo-PGE<sub>1</sub>外,其他治疗与实验组相同。

### 1.2 相关指标检测

**1.2.1 血凝和血小板活化指标检测** 两组患者均于烧伤后24、48、72 h和7、14 d抽取静脉血,0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝剂1:9抗凝。采用ACLTOP全自动血凝分析仪(Beckman Coulter,美国)检测抗凝血酶活性(antithrombin activity, AT:A)、蛋白C活性(protein C activity, PC:A)、蛋白S活性(protein S activity, PS:A)和抗凝血酶抗原(antithrombin antigen, AT:Ag);采用SYSMEX CA-7000全自动血凝分析仪(Sysmex,日本)检测可溶性纤维蛋白单体复合物(soluble fibrin monomer complex, SFMC);利用酶联免疫/ELISA试剂盒(Diagnostica,美国)检测纤溶酶-抗纤溶酶复合物(plasmin- $\alpha 2$ -antiplasmin complex, PAP)。采用EPICS XL流式细胞分析仪(Beckman Coulter,美国)检测血小板表面P选择素(P-selectin, P-sel)。

**1.2.2 全血血栓弹力图参数分析** 采用TEG<sup>®</sup>5000凝血分析仪(Haemoscope,美国)连续监测并描记全血血栓弹力图(thromboelastogram, TEG),分析和比较实验组Lipo-PGE<sub>1</sub>治疗前后TEG各项参数的变化情况,包括CI(凝血综合指数)、R时间(反应时间即凝血活酶生成时间,反映凝血因子活性)、K时间(凝血酶形成时间,反应纤维蛋白原的功能)、 $\alpha$ 角(纤维蛋白凝块形成及加固的速率)和MA(最大幅度,主要反映血小板功能)。

### 1.3 统计学方法

采用SAS 9.13统计软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间各项指标比较采用 $t$ 检验,组内治疗前后相关指标比较采用单因素方差分析; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

实验组15例患者中,男性12例,女性3例;平均年龄( $36.5 \pm 10.7$ )岁;烧伤总面积平均( $61.6 \pm 15.1$ )% TBSA;Ⅲ度烧伤面积平均( $40.7 \pm 20.1$ )% TBSA;3例患者合并吸入性损伤。对照组10例患者中,男性8例,女性2例;平均年龄( $37.6 \pm 12.4$ )%岁;烧伤总面积平均( $63.9 \pm 13.8$ )% TBSA;Ⅲ度烧伤面积

平均( $41.8 \pm 10.1$ )% TBSA;1 例患者合并吸入性损伤。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.2 Lipo-PGE<sub>1</sub>对血栓前状态的影响

烧伤后早期两组患者均呈现 AT:Ag、AT:A、PC:A、PS:A 降低,而 SFCM 和血小板表面 P-sel 表达升高的血栓前状态。烧伤后不同时间,两组间 AT:Ag、

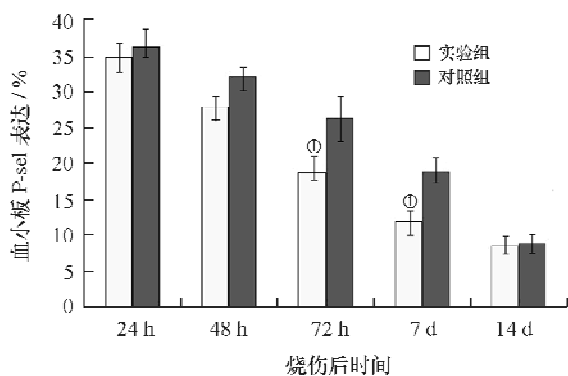
AT:A、PC:A、PS:A、SFCM 和 PAP 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。烧伤后 72 h 和 7 d,实验组血小板表面 P-sel 表达显著低于对照组( $P < 0.05$ )(图 1)。TEG 分析结果显示:烧伤后 24 h,TEG 显示为 R 时间缩短、MA 升高和 CI > 3 的血栓前状态,Lipo-PGE<sub>1</sub>治疗后(烧伤后 7 d)凝血因子活性指标 R 时间较治疗前明显延长( $P < 0.05$ )(表 2、图 2)。

表 1 两组患者烧伤后不同时间的凝血指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of parameters of blood coagulation at different time points after burn between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	24 h	48 h	72 h	7 d	14 d
AT:Ag/(mg/dL)					
实验组	18.85 ± 4.57	19.58 ± 2.88	20.22 ± 3.71	25.30 ± 3.24	28.58 ± 7.40
对照组	20.59 ± 4.98	17.71 ± 4.01	20.08 ± 4.14	25.17 ± 3.22	27.66 ± 2.08
AT:A/%					
实验组	63.69 ± 12.62	65.15 ± 10.28	68.54 ± 9.33	80.46 ± 10.37	85.85 ± 8.94
对照组	68.90 ± 12.81	72.20 ± 8.64	76.10 ± 9.09	89.90 ± 14.31	94.70 ± 12.45
PC:A/%					
实验组	69.08 ± 18.24	65.77 ± 10.19	68.31 ± 8.70	78.54 ± 12.51	83.62 ± 15.12
对照组	70.40 ± 10.59	68.60 ± 6.40	68.40 ± 7.11	78.40 ± 9.26	83.40 ± 7.89
PS:A/%					
实验组	66.68 ± 21.89	61.93 ± 10.30	63.23 ± 12.48	79.00 ± 12.99	82.54 ± 16.07
对照组	65.00 ± 11.59	62.80 ± 7.93	68.28 ± 10.50	72.30 ± 10.04	82.10 ± 6.10
SFCM/(μg/mL)					
实验组	75.69 ± 47.80	53.92 ± 24.51	50.76 ± 38.76	18.25 ± 7.67	10.80 ± 2.75
对照组	59.97 ± 32.62	75.26 ± 41.94	62.41 ± 30.24	20.29 ± 8.75	11.30 ± 5.83
PAP/(ng/mL)					
实验组	211.30 ± 132.60	171.60 ± 128.40	135.70 ± 97.20	85.71 ± 39.00	66.92 ± 18.76
对照组	197.20 ± 116.60	158.70 ± 73.70	123.30 ± 41.40	88.76 ± 28.73	69.94 ± 15.46

注:表中各项指标的正常参考值范围为 AT:Ag 25.0 ~ 36.0 mg/dL, AT:A 84.6% ~ 120.2%, PC:A 70.0% ~ 140.0%, PS:A 60.0% ~ 130.0%, SFCM < 7 μg/mL, PAP 0 ~ 200 ng/mL。



①  $P < 0.05$  与对照组比较。

图 1 两组烧伤后不同时间血小板表面 P-sel 表达比较

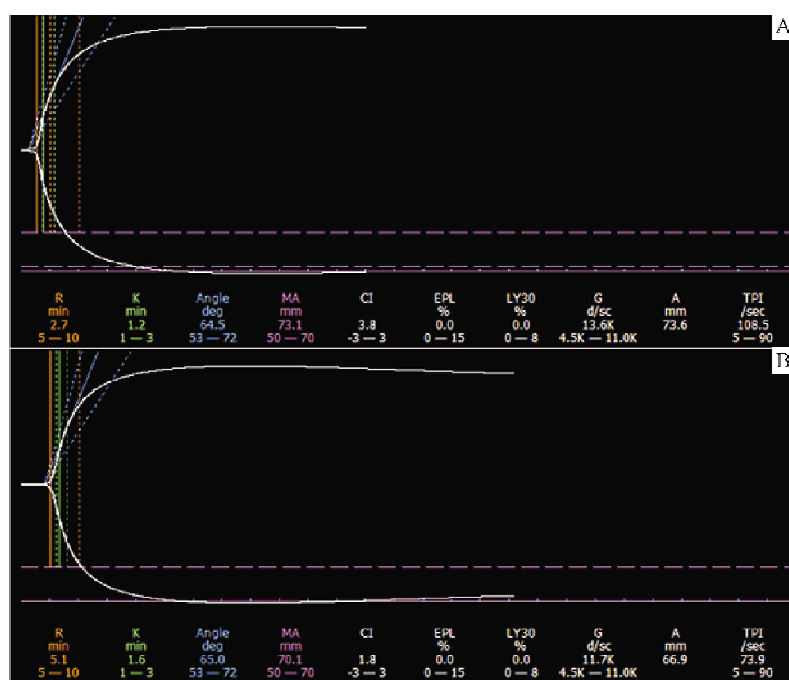
Fig 1 Comparison of expression of P-sel at different time points after burn between two groups

表 2 实验组 Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗前后 TEG 参数比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

Tab 2 Parameters of TEG in experiment group before and after treatment with Lipo-PGE<sub>1</sub> ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 15$ )

参数	治疗前	治疗后
CI	1.97 ± 1.15	2.25 ± 0.86
R 时间/min	3.77 ± 0.90	4.98 ± 0.72 <sup>①</sup>
K 时间/min	1.71 ± 0.87	1.40 ± 0.33
α 角/(°)	66.39 ± 5.87	70.19 ± 4.68
MA/mm	63.92 ± 6.28	69.28 ± 3.92

注:表中各项参数的正常参考值范围为 CI -3 ~ 3, R 5 ~ 10 min, K 1 ~ 3 min, α 角 53° ~ 72°, MA 50 ~ 70 mm。①  $P < 0.05$  与治疗前比较。

A. Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗前; B. Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗后。图2 实验组 Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗前后 TEG 比对Fig 2 TEG of experiment group before and after treatment with Lipo-PGE<sub>1</sub>

### 2.3 不良反应

实验组患者无恶心、呕吐等不适, Lipo-PGE<sub>1</sub> 注射部位无明显疼痛, 无血管炎发生病例。

### 3 讨论

正常情况下, 外周血中止血与血栓形成处于一种相互制约的动态平衡。在严重烧伤时, 由于组织受到热力作用血管壁受损, 内皮下胶原暴露, 血小板黏附于受损血管壁, 激活后的血小板释放二磷酸腺苷和 5-羟色胺, 形成花生四烯酸代谢中的重要产物血栓烷 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TX-A<sub>2</sub>), 促进血小板凝集和血管收缩; 同时, 烧伤局部组织的破坏使血液凝固系统激活, 导致微血栓的形成。本研究结果显示: 烧伤后血液呈现血栓前状态, 表现为 AT: Ag、AT: A、PC: A、PS: A 降低, 血小板表面 P-sel 表达升高, 凝血因子活性明显增高, 提示烧伤后内源和外源性凝血途径活化, 并出现继发性纤溶亢进。一方面, 烧伤早期存在的血栓前状态随烧伤程度的加重而加剧, 极易诱发弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)<sup>[9]</sup>; 另一方面, 血栓前状态与炎症二者相互作用, 形成恶性循环, 共同导致烧伤后脓毒症, 使患者死亡。因此, 作为脓毒症治疗重要环节的抗凝治疗, 已受到众多研究者和临床医师的重视<sup>[10]</sup>。

P-sel 是公认的判定血小板活化状态的“金标准”<sup>[11]</sup>。本研究表明: 烧伤后早期血小板表面 P-sel 的表达明显升高, 与文献<sup>[12]</sup>报道一致; 烧伤后 72 h 和 7 d, 实验组应用 Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗后血小板表面 P-sel 的表达量较对照组明显降低。分析可能原因为: Lipo-PGE<sub>1</sub> 能靶向性地到达受损血管并以高浓度释放<sup>[13,14]</sup>, 激活血小板膜内腺苷酸环化酶, 使血小板 cAMP 升高, 抑制 TX-A<sub>2</sub> 释放和血小板聚集, 降低血小板黏附性<sup>[15]</sup>, 从而有效改善血液高凝状态。由于 Lipo-PGE<sub>1</sub> 为脂微球载体制剂, 因而经肺灭活少, 半衰期较长 (可持续 12 ~ 24 h)<sup>[16]</sup>。两组间血小板表面 P-sel 的表达在烧伤后 72 h 和 7 d 时比较差异有统计学意义, 可能与药物在体内的积累剂量有关。

TEG 为一种全血连续检测血小板、凝血因子和纤溶因子在血块形成时相互作用的自动血凝分析仪。Park 等<sup>[17]</sup>报道, 创伤后描记 TEG 检测血液高凝状态较常规指标 (如凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间等) 更为敏感。TEG 在严重烧伤患者中的应用研究尚未见报道, 其具有用量少、操作简单和测定时间短等优点。本研究对 TEG 中 5 项典型参数的观察和监测结果显示: 烧伤后 24 h, 患者已表现出高凝血因子和高血小板活性的血栓前状态; 实验组经 Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗后, 各项指标基本恢复正常;

其中 R 时间明显延长,血液高凝状态改善。本研究仅 R 时间在 Lipo-PGE<sub>1</sub> 治疗前后比较差异有统计学意义,分析可能的原因为:首先,血栓前状态是综合了凝血、抗凝血、纤溶、血小板等系统的功能复杂的病理变化,在不同阶段对各参数影响不一;其次,大面积烧伤患者早期大量补液,对各参数也有所影响;此外,本研究样本量较小,可能使结果产生偏倚。因此,TEG 参数在严重烧伤后早期可作为评价凝血功能的参考依据,判断烧伤后血栓前状态不应只考虑其中某一项指标,而应进行综合全面的评估。

综上所述,Lipo-PGE<sub>1</sub> 可改善烧伤后的高凝状态,且无严重不良反应,在烧伤后抗凝治疗中的应用安全、有效,对于严重烧伤患者 Lipo-PGE<sub>1</sub> 的使用剂量及其对病死率的影响,需进一步扩大样本深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 方培耀,丁韧,孔令雯,等.大鼠深Ⅱ度烫伤后创面愈合过程中纤溶变化的意义[J].中华整形烧伤外科杂志,1997,13(4): 259-263.
- [2] Johnston CG, Dowers SL, Urbanski RJ. Examination of the filterability of oxygenated erythrocytes (containing normal, trait or sickle cell disease type hemoglobins) in the presence of L-epinephrine, D, L-isoproterenol or prostaglandins (PG) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1</sub>alpha or F<sub>2</sub>alpha[J]. Prostaglandins, 1977, 13(2): 281-309.
- [3] Zhang Y, Guan DL, Xia CQ, et al. Clinical study of Lipo PGE<sub>1</sub>-inhibiting platelet activation in acute rejection after kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2005, 37(10): 4208-4210.
- [4] Tobari S, Ikeda Y, Takami H. Beneficial effects of intravenous administration of lipo-prostaglandin E<sub>1</sub> on the ischemic gastric tube in pigs[J]. J Surg Res, 2005, 129(1): 79-84.
- [5] Kobayashi H, Katakura O, Morimoto N, et al. Effects of cholesterol-bearing pullulan (CHP)-nanogels in combination with prostaglandin E<sub>1</sub> on wound healing[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 91(1): 55-60.
- [6] 戴凌燕,诸葛璐,郭蕾.前列地尔对脓毒症休克患者急性肾损伤的肾脏保护作用[J].海峡药学,2008,20(9): 91-93.
- [7] 赵基栋,钱寒光,彭玮,等.前列腺素 E<sub>1</sub> 注射液治疗指(趾)不全离断伤血循环障碍 100 例[J].中华创伤杂志,2005,21(12): 945.
- [8] 向东,马春旭.凯时与葡萄糖注射液对照治疗中小面积浅度烧伤 60 例[J].中国新药杂志,2002,11(8): 648-649.
- [9] Angstwurm M, Hoffmann J, Ostermann H, et al. Severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Supplementation with antithrombin[J]. Anaesthesist, 2009, 58(2): 171-179.
- [10] 姚咏明,林洪远.脓毒症认识的变迁与治疗进展[J].武警医学,2005,16(10): 723-726.
- [11] Alexandre LG, Garrett P, Norma S, et al. Inhibition of platelet GPIIb-IIIa and P-selectin expression by aspirin is impaired by stress hyperglycemia[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(1): 65-70.
- [12] 刘凤彬,李冬梅,田宝祥,等.危重烧伤患者 CP II b/III a、CD62p 变化与病情及预后的相关性研究[J].中华损伤与修复杂志:电子版,2009,4(6): 656-660.
- [13] Mizushima Y, Hoshi K, Hamano T. Lipo-prostaglandin E<sub>1</sub>-development and targeted delivery of PGE<sub>1</sub>[J]. J Jpn Coil Angiol, 1994, 34(7): 403-407.
- [14] Shimiyo T, Morita C, Nakaya F, et al. Effect of Lipo-PGE<sub>1</sub> and PGE<sub>1</sub>-CD in diabetics with ASO complication[J]. J Jpn Coil Angiol, 1996, 36(1): 35-38.
- [15] Martin TJ, Smith IL, Nolan RD, et al. Prostanoids in platelet-vascular interactions[J]. Am J Cardiol, 1983, 52(2): 22A-27A.
- [16] 夏恩荣,马丽荣,王淑珍,等.前列腺素 E<sub>1</sub> 治疗肢体慢性动脉闭塞性疾病临床观察[J].实用外科杂志,1992,12(1): 26-27.
- [17] Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time[J]. J Trauma, 2009, 67(2): 266-276.

[收稿日期] 2011-03-14

[本文编辑] 王淑平