

脓毒症患者血小板功能相关指标检查及临床意义*

但 刚, 胡莉娜, 江忠勇, 刘 媛, 耿 雪, 谢 静, 熊 杰[△](成都军区总医院临床实验医学研究与保障中心检验科/高湿医学全军重点实验室, 成都 610083)

【摘要】 目的 探讨脓毒症患者血小板聚集功能及 P 选择素、活化 GPⅡ b/Ⅲ a 等血小板活化指标的变化及其意义。**方法** 检测 56 例脓毒症患者血小板聚集功能及 P 选择素、活化 GPⅡ b/Ⅲ a 的变化。将脓毒症患者分为器官功能不全组和器官功能正常组进行比较分析, 并与 50 例健康对照组进行比较。**结果** 脓毒症患者血小板聚集率显著升高, 与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 血小板表面表达的 P 选择素、活化 GPⅡ b/Ⅲ a 明显升高, 与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 器官功能不全组血小板聚集率及血小板表面表达的 P 选择素、活化 GPⅡ b/Ⅲ a 与器官功能正常组比较显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脓毒症患者血小板处于高激活状态, 血小板聚集率显著升高, 易导致患者发生血栓, 血小板聚集率及活化指标可作为判断脏器功能损害的指标之一。

【关键词】 脓毒症; 血小板聚集; P 选择素; GPⅡ b/Ⅲ a

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1191-02

Detection of platelet function related indicators in patients with sepsis and their clinical significance* DAN Gang, HU Li-na, JIANG Zhong-yong, LIU Yuan, GENG Xue, XIE Jing XIONG Jie[△] (Department of Clinical Laboratory, Center of Clinical Laboratory Medicine and Assurance/the Key Laboratory of High Wet Medicine, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

【Abstract】 Objective To explore the platelet aggregation function and the change of the P selectin, activated GPⅡ b/Ⅲ a in the patients with sepsis and their significance. **Methods** The platelet aggregation function and P selectin, activated GPⅡ b/Ⅲ a levels were detected in 56 cases of sepsis. The sepsis patients were divided into the organ dysfunction group and the normal organ function group for conducting the comparative analysis, and the comparison with 50 healthy controls were performed. **Results** The platelet aggregation rate in sepsis patients was significantly increased, showing the statistically significant difference compared with healthy control group ($P < 0.05$), the levels of P selectin and activated GPⅡ b/Ⅲ is expressed on platelet surface were significantly increased, showing the statistically significant difference compared with healthy control group ($P < 0.05$); the platelet aggregation rate and the levels of P selectin and activated GPⅡ b/Ⅲ expressed on platelet surface in the organ dysfunction group were significantly increased compared with the normal organ function group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The platelets in sepsis patients are in high activated state, and the platelet aggregation rate is significantly increased, which is easily cause the patients to develop thrombosis. The platelet aggregation rate and activated indexes can be used as the indicators for judging visceral function damage.

【Key words】 sepsis; platelet aggregation; P selectin; GPⅡ b/Ⅲ a

目前研究指出, 感染脓毒症后极易诱发全身炎症反应综合征(SIRS), 其主要原因是血小板和中性粒细胞在受到感染、烧伤、外科大手术、中毒后通过瀑布放大反应, 导致各种致炎因子, 如白细胞介素、肿瘤细胞的激活, 引起脓毒性休克、多器官功能障碍综合征^[1]。而且据文献[2]报道脓毒症发生后若不积极治疗, 可以导致病情迅速进展, 有 30%~45% 的病死亡率。因此, 对脓毒症的治疗成为临床工作的重点。有学者发现临床进行抗血小板药物治疗可对脓毒症的预后有所改善。本文选择 2013 年 3 月至 2014 年 3 月本院重症医学科收治的 56 例脓毒症患者作为研究对象, 探讨脓毒症患者血小板聚集功能及 P 选择素、活化 GPⅡ b/Ⅲ a 等血小板活化指标的变化及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2014 年 3 月本院重症医学科收治的 56 例脓毒症患者, 均符合 2001 年美国危重病医学

会、美国胸科医师学会和欧洲危重病医学会联席会上所定义的脓毒症诊断标准^[1]: 符合下列感染参数中的 2 项以上和炎症参数中的 1 项以上。感染参数: (1) 发热(中心体温超过 38.3℃或低于 36.0℃); (2) 心率(>90 次/分); (3) 气促(呼吸超过 30 次/分); (4) 意识改变; (5) 水肿或液体正平衡大于 20 mL/kg; (6) 血糖大于 7.7 mmol/L。炎症参数: (1) 白细胞增多症(白细胞大于 $12.0 \times 10^9/L$ 或白细胞小于 $4.0 \times 10^9/L$) 或血液中不成熟白细胞大于 10%; (2) C 反应蛋白(CRP) > 正常 2 个标准差; (3) 降钙素原大于正常 2 个标准差。所诊断的脓毒症患者中, 发生一个以上脏器功能不全者 31 例, 为器官功能不全组; 脏器功能正常者 25 例, 为器官功能正常组; 抽取同期来院健康体检者 50 例, 设为健康对照组。3 组研究对象年龄、性别构成比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 抽取患者卧位静脉血, 血小板聚集功能检查采用

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2011AA02A111); 四川省卫计委科研课题(140007)。

作者简介: 但刚, 男, 本科, 主管技师, 主要从事临床血液学诊断。 [△] 通讯作者, E-mail: byx410@sina.com。

0.9%枸橼酸钠抗凝;血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 检测采用乙二胺四乙酸二钾抗凝,各抽取 3 mL 待查。

1.3 检测指标

1.3.1 血小板聚集功能检测 采用美国 Helena Laboratories 公司生产的小血小板聚集仪 (AggRAM) 进行检测,诱导剂为 Helena Laboratories Beaumont, TX 生产的二磷酸腺苷 (ADP), ADP 最终诱导浓度为 5 μmol/L,配套磁珠及反应试管。

1.3.2 流式细胞仪检测血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 选用美国 Beckman Coulter 公司生产的 Epics XL 流式细胞仪。试剂为单克隆抗体:血小板活化后期标志物 (CD62P PE) 为藻红蛋白标记的抗 P-选择素的单克隆抗体,活化的 GPⅡb/Ⅲa 复合物 (PAC-1FIT C) 为异硫氰酸荧光素标记的抗 GPⅡb/Ⅲa 单克隆抗体 (均购自美国 BD 公司)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示呈正态分布的计量资料,配对数据检验方法采用 *t* 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

脓毒症患者与健康对照组各项指标比较见表 1。与健康对照组比较,脓毒症患者血小板聚集率、P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。器官功能不全组与器官功能正常组相比,患者血小板聚集率、P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 均明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 脓毒症患者与健康对照组各项指标比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	血小板聚集率	P 选择素	活化 GPⅡb/Ⅲa
健康对照组	50	61.2±14.3	34.23±7.10	28.15±5.90
脓毒症患者				
器官功能正常组	25	74.6±8.6*	61.68±11.60*	62.38±10.20*
器官功能不全组	31	87.7±10.7△*	77.15±7.90△*	80.16±8.30△*

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与器官功能正常组比较,△ $P < 0.05$ 。

3 讨 论

脓毒症是由感染引起的 SIRS,而且随着病情的发展,脓毒症可以逐步发展为休克和多器官功能障碍综合征,最后导致死亡^[3]。目前研究发现,临床上危重症患者中死亡的首要原因为脓毒症,占 30%~45%。因此采取合理的指标发现脓毒症患者病情的发展,对于早期治疗和早期干预有积极作用。

血小板由骨髓造血组织中的巨核细胞产生,定向分化成原始的巨核细胞,逐步成为成熟的巨核细胞^[4]。血小板的变化对指导炎症有重要作用。有学者取出脓毒症合并多器官功能障碍综合征患者血浆中的血小板,然后放入健康的白兔中,结果显示,3 h 后白兔体内出现高凝状态,大量血小板黏附于血管内皮细胞中,而且随着时间延长,白兔体内出现弥散性血管内凝血,大量组织器官微循环出现栓塞^[5]。研究还发现,脓毒症不仅增加血小板通过使白细胞介素-6 转录因子活化,激活 JAK 激酶等酪氨酸激酶,增加对内皮细胞的黏附性,还增强脓毒症中受损内皮细胞的凝血活性。此外血小板还具有调整血管机能的作用,释放营养素,减少氧自由基毒性,维持血管的完整性^[6-8]。

脓毒症发生后,中性粒细胞通过激活免疫细胞膜Ⅱ类分子的表达,使 P 选择素糖蛋白配体水平增高,加强与血小板表面结合,形成血小板-中性粒细胞聚集,当血小板磷酸化后,血小板黏附在表达有 P 选择素糖蛋白的组织中,发生聚集和促进

白色血栓形成^[9]。本研究发现,脓毒症患者血小板聚集率及血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 均明显升高,显著高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);在脓毒症患者中,器官功能不全组患者血小板聚集率及血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 均明显升高,显著高于器官功能正常组患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步说明血小板聚集率的升高及活化指标的升高与脓毒症病情密切相关,由此提示在脓毒症发病过程中出现明显的血小板活化和聚集,活化的血小板形成循环血栓并黏附于血管内皮上。内源性凝血途径与外源性凝血途径活化血小板,使血小板可通过纤维蛋白互相聚集^[10];活化后的血小板自身以“自分泌”形式形成级联放大效应,诱导更多血小板过度聚集,形成循环血栓^[11]。

此外脓毒症患者血小板激活程度与脏器功能损害程度有关,器官功能不全组患者均有一个或多个脏器受损,其血小板聚集率及血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 均明显高于器官功能正常组患者,显示脏器功能损害越严重,血小板活性越高。由此提示血小板激活指标可作为判断脓毒症患者脏器功能损害的指标之一^[12-13]。

综上所述,脓毒症患者血小板膜糖蛋白显著增高,激活的血小板与中性粒细胞、内皮细胞等细胞的黏附作用增强,这可能诱发微循环障碍,容易发生多器官功能障碍。在临床应用中,对脓毒症患者血小板聚集功能及血小板活化指标 P 选择素、活化 GPⅡb/Ⅲa 进行检测,可用于指导评估患者的病情及预后判断。

参考文献

[1] 吴晓飞. 脓毒症的诊断和治疗[J]. 中华全科医学, 2014, 12(10): 1538-1539.

[2] 王华, 潘曙明, 董利军. 血小板功能与脓毒症[J]. 中国急救医学, 2003, 23(6): 409-410.

[3] 彭晓东, 陈骥. 脓毒症患者血小板膜糖蛋白的变化及其意义[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(25): 20-21.

[4] Jonas DE, Wines R. Pharmacogenomic testing and the prospect of individualized treatment[J]. N C Med J, 2013, 74(6): 485-493.

[5] 程鹏雁, 马渝, 陶杨, 等. 脓毒症患者入 ICU 时血浆血小板活化因子水平与病情严重程度的相关性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(7): 1027-1031.

[6] 马依彤, 谢翔. 血小板功能和基因检测指导下的抗血小板治疗进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(1): 44-47.

[7] 邵伟雄, 王江. 血小板参数在脓毒症疗效观察中的应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(30): 511.

[8] Yost CC, Weyrich AS, Zimmerman GA. The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses[J]. Biochimie, 2010, 92(6): 692-697.

[9] Damman P, Varenhorst C, Koul S, et al. Treatment patterns and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention treated with prasugrel or clopidogrel (from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry [SCAAR])[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1): 64-69.

[10] Angiolillo DJ, Ferreiro JL, Price MJ, et al. Platelet function and genetic testing[J]. J Am Coll (下转第 1195 页)

100.0%、92.5% 和 90.0%，化学法检测阳性率分别为 100.0%、77.5% 和 73.3%，结果显示，粪便血红蛋白和转铁蛋白检测大肠息肉与癌前病变阳性率都明显高于化学法，差异有统计学意义($P<0.05$)。文献[17]报道，检测粪便中转铁蛋白特别是与血红蛋白同时检测对胃肠道出血者检出阳性率有显著提高，同时由于转铁蛋白在粪便中比血红蛋白稳定性高，因此联合检测粪便转铁蛋白可以降低由于单独检测血红蛋白产生的假阴性结果。本文粪便血红蛋白和转铁蛋白诊断大肠癌和癌前病变敏感度为 100.0%，特异度为 95.2%；化学法诊断敏感度为 90.2%，特异度为 79.7%。表明粪便血红蛋白和转铁蛋白诊断大肠癌和癌前病变敏感度与特异度都明显高于化学法，差异有统计学意义($P<0.05$)，并且标本保存方便，结果容易读出。对饮食及药物无限制，可降低肠道细菌引起假阴性结果出现的概率。

粪便血红蛋白和转铁蛋白诊断适合高危人群大肠癌和癌前病变的筛查，其中似然比能够全面反映筛查试验的诊断价值，且非常稳定，不受患病率的影响^[18]。本文粪便血红蛋白和转铁蛋白诊断大肠癌和癌前病变阳性似然比和优势比都明显高于化学法，差异有统计学意义($P<0.05$)。

总之，联合检测粪便血红蛋白和转铁蛋白在社区肠癌疾病防治中的应用具有很高的检出率、敏感度、特异度和阳性似然比，适合于肠癌的筛查，值得推广应用。

参考文献

- [1] 沈永洲,黄彦钦,朱云峰,等.定量与定性粪隐血试剂在结直肠癌筛查中的效果评价[J].中华消化杂志,2014,34(2):114-117.
- [2] Pathak AK,Dutta N,Banerjee PS,et al. Influence of dietary supplementation of condensed tannins through leaf meal mixture on intake, nutrient utilization and performance of haemonchus contortus infected sheep[J]. Asian-Australas J Anim Sci,2013,26(10):1446-1458.
- [3] 吴鹏,李艳,陈进,等.联合免疫法和化学法检测粪便隐血的临床应用评价[J].检验医学,2010,25(3):176-178.
- [4] Levin B,Lieberman DA,McFarland B,et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyp S,2008;a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology[J]. CA Cancer J Clin,2008,58(3):130-160.
- [5] 黄胜,梁华英,何艳,等.三种粪便隐血试验的临床应用评价[J].实验与检验医学,2011,29(1):69-70.
- [6] Kapidzic A,Grobbee EJ,Hol L,et al. Attendance and yield over three rounds of Population-Based fecal immunochemical test screening[J]. Am J Gastroenterol,2014,

109(8):1257-1264.

- [7] Levin B,Lieberman DA,McFarland B,et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps,2008:A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology[J]. Gastroenterol,2008,134(5):1570-1595.
- [8] Yen AM,Lai H,Fann JC,et al. Relationship between Community Periodontal Index and Fecal Hemoglobin Concentration,an Indicator for Colorectal Neoplasm[J]. J Dent Res,2014,93(8):760-766.
- [9] 李文彬,李景南.粪便检查在结直肠癌筛查中的作用[J].临床内科杂志,2014,31(11):734-736.
- [10] Heitman SJ,Hilsden RJ,Au F,et al. Colorectal cancer screening for Average-Risk North americans:an economic evaluation[J]. PLoS Med,2010,7(11):370-378.
- [11] 李明勇,腾飞鹏,钟亚玲,等.转铁蛋白/血红蛋白双联胶体金法检测粪便隐血临床应用评价[J].检验医学与临床,2010,7(14):1459-1460.
- [12] 王勇,邹秉杰,周国华.粪便中人基因组 DNA 提取技术及其应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(1):72-75.
- [13] Auge JM,Pellise M,Escudero JM,et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program[J]. Gastroenterol,2014,147(3):628-636.
- [14] 高晓娟,吴冬生,石冬敏.匹拉米洞法与抗人血红蛋白抗体法检测粪便隐血试验结果比较分析[J].中国血液流变学杂志,2012,22(2):329-330.
- [15] Smith RA,Cokkinides V,Brooks D,et al. Cancer screening in the United States,2011 a review of current American cancer society guidelines and issues in cancer screening[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(1):8-30.
- [16] Lam C,Kuan CF,Miser J,et al. Emergency department utilization can indicate early diagnosis of digestive tract cancers:A population-based study in Taiwan[J]. Comput Methods Programs Biomed,2014,115(3):103-109.
- [17] van Rossum LG,van Rijn AF,Laheij RJ,et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population [J]. Gastroenterol,2008,135(1):82-90.
- [18] 吕蓉.联合免疫法和化学法检测粪便隐血的临床应用评价[J].医学理论与实践,2014,3(3):387-388.

(收稿日期:2014-11-21 修回日期:2015-01-15)

(上接第 1192 页)

- Cardiol,2013,62(17 Suppl):21-31.
- [11] Breslow MJ,Badawi O. Severity scoring in the critically ill:part 1-interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems[J]. Chest,2012,141(1):245-252.
- [12] Xie X,Ma YT,Yang YN,et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention:A randomized control trial[J]. Int J Cardiol,2013,168(4):3736-3740.

- [13] Levine GN,Bates ER,Blankenship JC,et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. J Am Coll Cardiol, 2011,58(24):44-50.

(收稿日期:2014-10-24 修回日期:2015-01-26)