

血小板生成素对创伤性凝血指标及血栓形成的影响

杨婧一¹, 陈 彧^{2△}

1. 陕西健康医疗集团有限公司金堆城医院检验科, 陕西渭南 714102;

2. 陕西省延安市人民医院检验科, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨血小板生成素对创伤性患者凝血指标及血栓形成的影响及安全性。方法 选择 2016 年 3 月至 2019 年 3 月陕西健康医疗集团有限公司金堆城医院收治的创伤性患者 90 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 45 例。两组患者均给予常规治疗, 并及时补充营养, 观察组在对照组的基础上皮下注射血小板生成素, 每次 15 000 U, 1 次/天, 每个疗程 14 d, 当血小板计数大于 $50 \times 10^9/L$ 时, 停止给予患者血小板生成素。比较两组患者的凝血指标、输血量、多巴胺用量、住院时间及住院费用, 比较两组患者多器官功能不全、血栓和感染的发生率。结果 用药前两组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 用药后两组患者 PT、APTT 均有不同程度降低, FIB 水平均有不同程度升高, 且观察组变化更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组红细胞悬浮液和血浆的输入量及多巴胺用量均明显少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组中多器官功能不全发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血栓和感染的发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 观察组住院时间和住院费用均明显少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血小板生成素能够有效改善患者的凝血功能, 降低患者的出血量, 帮助患者度过严重出血的危险期, 且安全性较好, 对创伤性患者的治疗康复具有积极的意义。

关键词:血小板生成素; 凝血; 血栓形成; 安全性; 创伤治疗

中图分类号: R552

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)17-2439-04

The effect of thrombopoietin on the index of traumatic coagulation and thrombosis

YANG Jingyi¹, CHEN Yu^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Jinduicheng Hospital of Shaanxi Healthcare Group Co. Ltd., Weinan, Shaanxi 714102, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To investigate the effect and safety of thrombopoietin on coagulation index and thrombosis in patients with trauma. **Methods** A total of 90 traumatic patients admitted to Jinduicheng Hospital of Shaanxi Healthcare Group Co. Ltd. from March 2016 to March 2019 were selected, and randomly divided into the observation group and the control group, 45 cases in each group. Patients in both groups were given routine treatment and timely supplementation of nutrition. The observation group was injected with thrombopoietin under the basal epithelium of the control group at once 15 000 U, once a day for each course of treatment at 14 d. When the blood platelet count increase was greater than $50 \times 10^9/L$, the patients were stopped to receive thrombopoietin. The clotting index, volume of blood transfusion, amount of dopamine, length of stay and cost of stay were compared between the two groups, and the incidence of multi-organ dysfunction, thrombosis and infection were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference on prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (FIB) levels between the two groups before the treatment ($P > 0.05$). After the treatment, the levels of PT and APTT in both groups decreased to different degrees, and FIB increased to different degrees, and the changes in the observation group were more obvious, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The amount of erythrocyte suspension, plasma input and dopamine in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of multi-organ dysfunction in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference on the incidence of

thrombus and infection between the two groups ($P > 0.05$), and the length of stay and cost of stay in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Thrombopoietin could effectively improve the coagulation function of patients, reduce the amount of bleeding, help patients go through the critical period of bleeding, and has a good safety, which has a positive significance for the treatment and rehabilitation of trauma patients.

Key words: thrombopoietin; coagulation; thrombosis; safety; trauma treatment

创伤性损伤在临床越来越多见, 车祸、高空坠落、暴力、跌倒伤等都会引起创伤性损伤。临床上患者大量出血不仅使抢救工作更加困难、患者的病情加剧, 还可能导致患者大量失血而发生创伤性失血性休克, 给患者造成生命威胁, 严重影响患者的预后^[1]。因此, 有效止血对创伤性患者的抢救和预后起着至关重要的作用。血小板生成素在创伤性修复中起着不可或缺的作用, 不仅能够作为血小板生长调节因子促进血小板造血, 还能够动员骨髓干细胞促进造血干细胞的生长^[2]。因此, 本研究观察患者急性创伤时血清中血小板生成素对创伤性凝血指标及血栓形成的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2019 年 3 月陕西健康医疗集团有限公司金城堆医院收治的创伤性患者 90 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 45 例。观察组中男 24 例, 女 21 例; 年龄 24~53 岁, 平均(37.01±12.89)岁; 手腕部创伤 6 例, 足部创伤 11 例, 前臂及上臂损伤 14 例, 大腿及小腿创伤 14 例。对照组中男 25 例, 女 20 例; 年龄 23~52 岁, 平均(36.31±12.42)岁; 手腕部创伤 5 例, 足部创伤 12 例, 前臂及上臂损伤 15 例, 大腿及小腿创伤 13 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。

1.2 方法 两组患者均给予常规治疗, 并及时补充

营养。观察组在对照组的基础上皮下注射血小板生成素注射液(沈阳三生制药股份有限公司, 国药准字 S20050049, 每支 15 000 U/mL), 每次 15 000 U, 1 次/天, 每个疗程 14 d, 当血小板计数升高至大于 $50 \times 10^9/L$ 时, 则停止用药。

1.3 观察指标 分别于用药前和用药 1、4、8、12、24 h 后抽取两组患者的空腹静脉血 5 mL, 采用全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平。记录并比较两组患者的细胞悬浮液、血浆的输入量及多巴胺用量; 记录并比较两组患者的血栓形成率、感染发生率、住院时间及住院费用。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间各指标两两比较采用独立样本 t 检验, 组间各指标用药前与用药后水平间比较采用重复测量数据方差分析; 计数资料采用百分率表示, 两组间比较采用独立样本 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PT、APTT、FIB 水平比较 用药前两组患者 PT、APTT、FIB 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 用药后两组患者 PT、APTT 均有不同程度缩短, FIB 水平有不同程度升高, 且观察组变化更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者各个时间点凝血指标 PT、ATPP、FIB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	项目	用药前	用药 1 h 后	用药 4 h 后	用药 8 h 后	用药 12 h 后	用药 24 h 后	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	45	PT(s)	28.2±3.5	26.1±4.2 ^{ab}	21.3±3.9 ^{ab}	19.9±2.1 ^{ab}	18.3±2.5 ^{ab}	16.4±2.7 ^{ab}	71.576	<0.001
		APTT(s)	56.3±6.4	44.9±5.5 ^{ab}	32.2±4.2 ^{ab}	35.9±3.4 ^{ab}	39.2±4.1 ^{ab}	44.2±4.8 ^{ab}	169.652	<0.001
		FIB(g/L)	0.61±0.09	1.12±0.05 ^{ab}	1.59±0.05 ^{ab}	1.82±0.04 ^{ab}	2.02±0.05 ^{ab}	2.41±0.06 ^{ab}	4 232.747	<0.001
对照组	45	PT(s)	28.0±3.4	27.9±3.9 ^b	27.5±2.9 ^b	25.8±3.7 ^b	22.8±3.6 ^b	20.8±3.5 ^b	17.595	<0.001
		APTT(s)	55.6±5.8	62.2±5.9 ^b	58.2±8.2 ^b	44.1±7.3 ^b	42.7±7.0 ^b	58.2±5.9 ^b	71.565	<0.001
		FIB(g/L)	0.64±0.09	0.88±0.03 ^b	1.10±0.05 ^b	1.21±0.05 ^b	1.41±0.05 ^b	1.99±0.05 ^b	1 209.136	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与同组用药前比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者输血量、多巴胺用量及多器官功能不全发生率比较 观察组患者红细胞悬浮液、血浆的输入量及多巴胺用量均明显少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者中多器官功能不全发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 2。

2.3 两组患者血栓形成及感染发生率比较 观察组血栓发生率为 8.8%, 感染发生率为 11.1%; 对照组血栓发生率为 4.4%, 感染发生率为 24.4%; 两组血栓和感染的发生率比较, 差异均无统计学意义($P >$

0.05)。

2.4 两组患者住院时间及住院费用的比较 观察组住院时间为(15.5±5.3)d,住院费用为(12 521.1±1 110.3)元;对照组住院时间为(28.5±6.9)d,住院费用为(22 942.9±1 363.9)元;观察组住院时间和费用明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者输血量、多巴胺用量及多器官功能不全发生率比较

组别	n	输血量($\bar{x}\pm s$, mL)		多巴胺用量 ($\bar{x}\pm s$, mg)	多器官功能 不全[n(%)]
		红细胞悬浮液	血浆		
观察组	45	899.5±12.4 ^a	653.2±19.3 ^a	81.1±9.8 ^a	7(15.6) ^a
对照组	45	1 321.9±20.4	921.0±31.2	110.2±10.6	20(44.4)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

随着我国科技的不断发展,人们生活节奏不断加快,交通工具日益普及,创伤及严重创伤的发生率也日益增加。有研究认为,到 2022 年,每年因交通事故失去生命的人数将超过 1 000 万^[3]。这类患者最常见的致死因素是创伤后大量出血。患者大量出血不仅给治疗带来严重的影响,同时也给患者带来沉重的心理负担。但事实上,患者往往还受到创伤以外的影响,很多创伤后的患者可能还处于应激状态,其本身的凝血功能也会发生严重的障碍,而这一障碍也加重了创伤性患者的出血^[4],从而导致患者创伤后多器官衰竭,病死率较高。目前,研究者认为可能导致创伤后凝血功能障碍的因素包括创伤严重程度、体温过低、血液稀释、低收缩压等^[5-7]。有研究表明,创伤后存在凝血功能障碍的患者,其输血量、感染率、多器官功能衰竭发病率等均高于不伴有凝血功能障碍的患者^[8]。因此,创伤后出血患者需要引起广大医护人员的重视。

血小板生成素又称为巨核细胞生长衍生因子,能够促进巨核细胞的分化成熟,诱导造血祖细胞动员进入外周循环,在调节血小板生成方面发挥巨大的作用^[9-10]。有学者利用 5 年时间对 50 例重型再生障碍性贫血患者进行研究,给予治疗组血小板生成素,结果显示,治疗组血小板植入时间明显较对照组提前,表明血小板生成素能够促进造血干细胞的恢复,且患者均无明显不良反应,耐受性较好^[11]。因此,笔者的研究团队考虑利用血小板生成素来促进创伤性患者造血功能的恢复。本研究结果显示,治疗前,两组患者 PT、APTT、FIB 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组用药后各时间点的 PT、APTT 均短于对照组,FIB 水平均高于对照组。表明使用血小板生成素确实有助于患者凝血功能的恢复,缩短 PT、APTT,提高患者血液中 FIB 水平,帮助患者恢复凝血功能,降低出血量。在用药后,观察组的红细胞悬浮液、血浆的输入量均少于对照组,差异有统计学意

义($P<0.05$)。同时,患者失血量的下降也使多巴胺的用量下降,观察组多巴胺用量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,观察组多器官功能不全的发生率低于对照组。说明通过帮助患者构建良好的凝血机制,有助于保护患者的脏器功能,降低发生多器官功能障碍的风险,降低病死率。本研究还发现,观察组住院时间和住院费用均少于对照组,说明血小板生成素能够通过有效改善患者的凝血功能,降低患者的出血量,帮助患者度过严重出血危险期,进而帮助患者缩短住院时间,降低住院费用。

目前,血小板生成素主要应用于再生障碍性贫血、放化疗诱导的血小板减少症等,在创伤性患者中的应用较少,因此,血小板生成素应用的安全性也是笔者在研究过程中重点观察的部分^[12-13]。在目前的研究中,通过静脉注射人重组血小板生成素能够有效减轻化疗造成的血小板减少,且不会诱导体内产生相应的抗体,因此认为人重组血小板生成素在临床中的应用是安全有效的^[14-15]。在本研究中,两组患者血栓及感染的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明血小板生成素的安全性较好。

综上所述,血小板生成素能够有效改善患者的凝血功能,降低患者的出血量,帮助患者度过严重出血的危险期,且安全性较好,对创伤性患者的治疗康复具有积极的意义。

参考文献

- [1] 许硕贵. 创伤失血性休克中的损伤控制[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(10): 1076-1080.
- [2] 王玉娟, 胡春梅, 曲荣峰, 等. 再生障碍性贫血患者血清 T 血小板生成素水平变化的临床意义[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(1): 98-99.
- [3] 王维娟. 系统性红斑狼疮患者抗 TPO 及抗 c-mpl 抗体与血小板减少的相关性分析[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(11): 1785-1790.
- [4] 陶红, 何正梅, 史文婷, 等. 重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症的效果分析及对炎症因子的调控作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(8): 780-783.
- [5] 曹波. 升血小板胶囊联合重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1540-1543.
- [6] 蔡华聪, 王书杰, 富玲. 重组人血小板生成素用于原发免疫性血小板减少症维持治疗的有效性和安全性: 多中心临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 379-383.
- [7] 张益敏, 胡晓霞. 血小板生成素及受体 MPL 信号通路在髓系肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2019, 26(2): 127-131.
- [8] 姜文理, 金佩佩, 任懿倩, 等. 凝血因子 X III 和细胞因子水平与脑卒中的相关性分析[J]. 检验医学, 2017, 32(6): 467-470.

(下转第 2454 页)

西医院的共 557 份肝硬化组织标本,经过长时间的随访获得了肝癌发生相关的临床数据,首次发现 p-AMPK 具有预测肝硬化患者肝癌发生的作用,可作为预测肝癌发生的潜在分子标志物。

本研究尚有以下不足之处:(1)HBV 导致的肝硬化分别占重医队列的 85.7%、华西队列的 100.0%,且均为需要通过手术预防或治疗上消化道出血的患者,即所有患者均为失代偿期肝硬化,研究的结果是否可应用于其他病因所导致的肝硬化或者代偿期肝硬化患者仍需进一步探讨;(2)因临床上很难判断出肝癌发生的准确时间节点,笔者也无法获得肝癌发生的准确时间节点,但本研究严格纳入每 3~6 个月规律随访的患者进行分析,将肝癌发生的时间锁定在 3~6 个月内,获得了一个相对准确的肝癌发生数据。

本研究结果显示,p-AMPK 的表达与糖尿病、上消化道出血和 Child-Pugh B 或 C 级有关,Fine and Gray 模型分析提示,p-AMPK 的表达水平与肝硬化-肝癌恶性转化呈负相关,多因素回归分析显示,p-AMPK 低表达是肝硬化-肝癌恶性转化的独立危险因素。提示 AMPK 可能在肝硬化-肝癌恶性转化中扮演关键角色,可作为预测肝硬化-肝癌恶性转化的潜在分子标志物。

参考文献

[1] GBD 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 385(9963):117-171.

[2] POFF A, KOUTNIK A P, EGAN K M, et al. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: ketogenic diets for management of glioma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 56(2):135-148.

[3] ZHOU Z, LI M, ZHANG L, et al. Oncogenic kinase-induced PKM2 tyrosine 105 phosphorylation converts non-oncogenic PKM2 to a tumor promoter and induces cancer stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9):2248-2261.

[4] XIANG S, GU H, JIN L, et al. LncRNA IDH1-AS1 links the functions of c-Myc and HIF1alpha via IDH1 to regulate the Warburg effect[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7):E1465-E1474.

[5] ZHENG L, YANG W, WU F, et al. Prognostic significance of AMPK activation and therapeutic effects of metformin in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19):5372-5380.

[6] DEPERALTA D K, WEI L, GHOSHAL S, et al. Metformin prevents hepatocellular carcinoma development by suppressing hepatic progenitor cell activation in a rat model of cirrhosis[J]. *Cancer*, 2016, 122(8):1216-1227.

[7] FAUBERT B, BOILY G, IZREIG S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):113-124.

[8] INOKUCHI-SHIMIZU S, PARK E J, ROH Y S, et al. TAK1-mediated autophagy and fatty acid oxidation prevent hepatosteatosis and tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3566-3578.

[9] DONADON V, BALBI M, MAS M D, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2010, 30(5):750-758.

[10] LEE H S, SHIN H S, CHOI J, et al. AMP-activated protein kinase activator, HL156A reduces thioacetamide-induced liver fibrosis in mice and inhibits the activation of cultured hepatic stellate cells and macrophages[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4):1407-1414.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-04-16)

(上接第 2441 页)

[9] 张静,严媚.重型血友病 A 患儿重组人凝血因子Ⅷ短期预防治疗的研究[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(7):1220-1221.

[10] LIU W, FU R F, ZHOU Y W, et al. A phase III multi-center clinical trial on safety and efficacy of a domestic plasma derived factor Ⅷ for the treatment of patients with hemophilia B[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 39(5):404-407.

[11] GARABET L, GHANIMA W, JONASSEN C M, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2017, 12(2):1-7.

[12] 焦雪丽,关红梅,丁现超,等.连续应用重组人血小板生成素联合泼尼松治疗初治免疫性血小板减少症的临床研究

[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4):545-549.

[13] 苏雁,郑杰,马洁,等.免疫抑制疗法联合重组人血小板生成素治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(15):1165-1169.

[14] TANAKA H, HORIOKA K, YAMAMOTO M, et al. Abstract 4803: Over-production of thrombopoietin in the liver of transgenic mice with liver-specific human BrafV600E expression[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(Supplement_13):4803-4803.

[15] 闫永正,曲扬,董荣鹏,等.创伤性因素对脊柱外科病人围手术期相关凝血指标及 DVT 发生率的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(1):103-105.

(收稿日期:2020-01-16 修回日期:2020-04-19)