

亚低温治疗对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者血小板活化物 CD62P、PAC-1 水平的影响分析

周 挺 许国根 王 弋

摘 要 **目的** 探讨亚低温治疗对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者血小板活化物 CD62P (P-选择素)、PAC-1 (血小板膜糖蛋白 II b/III a) 表达水平变化及患者预后的影响。**方法** 46 例急性呼吸窘迫综合征患者随机分配为亚低温治疗组 23 例和常温治疗对照组 23 例。亚低温治疗组在常规治疗基础上行亚低温治疗, 直肠温度控制在 32.5 ~ 34.5℃, 持续 4 ~ 5 天; 对照组仅进行常规治疗。同时监测两组患者的血小板活化物 CD62P 和 PAC-1 的表达水平。最终通过发病 1 周内 MODS (多器官功能障碍综合征) 发生率评价预后。**结果** 与对照组比较, 亚低温治疗组患者的血小板活化物 CD62P 和 PAC-1 的表达水平显著下降 ($P < 0.01$), MODS 发生率也明显下降 ($P < 0.05$)。**结论** 亚低温治疗可显著抑制急性呼吸窘迫综合征患者血小板活化物 CD62P 和 PAC-1 的表达, 有效的保护了其他重要脏器的功能, 从而降低了患者 MODS 的发生率, 改善预后。

关键词 亚低温 急性呼吸窘迫综合征 CD62P PAC-1

Effect of Mild Hypothermia on the level of Platelet Activator CD62P, PAC-1 in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Zhou Ting, Xu Guogen, Wang Yi. Department of Emergency, Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 310000, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of mild hypothermia in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) on platelet activator—CD62P (P-selectin), PAC-1 (Platelet glycoprotein II b/III a)'s expression and the prognosis of the patients. **Methods** Forty-six cases of acute respiratory distress syndrome were randomly assigned to hypothermia treatment group. Totally 23 cases were as the control group. Patients in the hypothermia group were treated with mild hypothermia therapy on the basis of the conventional therapy, and the rectal temperature was controlled at 32.5 ~ 34.5℃ for 4 ~ 5 days. People in the control group received conventional therapy alone. At the same time we monitored the platelet activator CD62P and PAC-1's expression of patients' level in the 2 groups. At last we evaluated the prognosis by the incidence of MODS in a week from the onset. **Results** Compared with the control group, the platelet activator CD62P and PAC-1's expression level of the hypothermia group significantly decreased ($P < 0.01$), and the incidence of MODS significantly decreased too ($P < 0.05$). **Conclusion** Hypothermia treatment can significantly inhibit the platelet activator CD62P and PAC-1's expression level in the patients of ARDS. Thereby it effectively protects the other vital organs function, the incidence of MODS decreases and the prognosis is improved.

Key words Mild hypothermia; Adult respiratory distress syndrome; CD62P; PAC-1

近年来国内外对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的发病机制的研究取得了很大的进步, 有研究表明 ARDS 的实质是全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS) 在肺部的表现^[1]。然而目前临床上针对参与 SIRS 的炎症因子和炎症介质的治疗均宣告失败, 新的治疗手段正在探索中, 其中亚低温的研究已经取得了一定的成果, 显示了可喜的前景^[2]。本研究是对笔者医院近两年急诊监护室收治的 ARDS 患者进行亚低温治疗后血小板活化物水平进行监测和评价, 并初步探讨亚低温治疗对改善 ARDS 患者的预后的积极意义, 现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 本组 46 例均为笔者医院于 2009 年 1 月 ~ 2011 年 1 月收住的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者, 其中男性 26 例, 女性 20 例, 年龄 25 ~ 76 岁。所有患者均符合以下入选标准: ①所有患者均在明确诊断 ARDS 后 6h 内送入笔者医院急诊监护室治疗; ②均符合 ARDS 诊断标准: 急性起病; 氧合指数 ≤ 200 mmHg; 正位胸片可见双侧肺浸润; 肺动脉楔压 ≤ 18 mmHg 或无左房高压的临床迹象^[3]; ③收住急诊监护室时患者尚未出现弥散性血管内凝血和肺外重要器官 (心、脑、肝、肾) 的功能障碍。随机将上述患者分为两组, 其中亚低温治疗组 23 例, 常温对照组 23 例。

2. 方法: (1) 治疗方法: 两组患者均采取的常规治疗方案如下: ①积极治疗原发疾病, 包括必要的外科手术干预; ②根据每个患者的个体差异, 制定了适合患者的肺保护性通气策略, 对患者进行人工机械通气治疗; ③合理控制液体量和合理

使用利尿剂,保持 PAWP 在 8 ~ 12mmHg 左右;④积极使用合适的抗生素控制感染环节,防止脓血症的发生;⑤合理的营养代谢支持治疗。亚低温组在此基础上行亚低温治疗,具体方法为人工冬眠法和冰毯治疗相结合,将直肠温度控制在 33 ~ 34℃,持续治疗 5 天开始缓慢复温。(2)标本采集:两组患者均在收住 ICU 第 3 ~ 5 天,每日在外周静脉采集血液标本,采取柠檬酸钠抗凝全血标本,通过流式细胞仪测定血小板活化物 CD62P(P-选择素)、PAC-1(血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa)表达水平。(3)预后评定:两组患者均于收住 ICU 第 7 天时,对全身重要脏器功能进行评定,采用的评定标准为修正的 Fry-MODS 诊断标准,计算并记录两组患者的 MODS 发生率^[4]。

3. 统计学方法:血小板活化物表达水平数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验。MODS 发生率用百分率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

亚低温组和对照组患者的血小板活化物表达水平、MODS 发生率比较见表 1 和表 2。

表 1 亚低温组和对照组患者 CD62P、PAC-1 表达水平的比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD62P	PAC-1
亚低温组	7.67 ± 1.64	2.34 ± 1.05
对照组	15.76 ± 2.33	7.17 ± 1.88
<i>t</i>	13.62	10.76
<i>P</i>	<0.01	<0.01

表 2 亚低温组和对照组患者 MODS 发生率的比较

组别	发生 MODS		合计	发生率(%)
	病例	未发生 MODS 病例		
亚低温组	9	14	23	39.13
对照组	16	7	23	69.57
合计	25	21	46	

$\chi^2 = 4.29, P < 0.05$

讨 论

CD62P(P-选择素)和 PAC-1(血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa)目前是临床上常用的血小板活化指标。P-选择素是一种细胞黏附分子,表达于巨核细胞、活化血小板和活化的内皮细胞,参与活化血小板与吞噬细胞黏附,并参与吞噬细胞与炎症刺激的血管内皮细胞黏附。近来研究表明,循环中可溶性 P-选择素主要来源于血管内皮细胞和血小板,在正常情况下为低水平表达或不表达,受到炎症、损伤等刺激后表达显著增加,在炎症细胞的趋集和血栓的形成过程中起到重要的介导作用^[5]。血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 随

机分布于血小板膜表面,是血小板上含量较多的膜糖蛋白,是纤维蛋白原的受体,在炎症、损伤等刺激下,其表达水平显著增加,促进血小板的聚集。

ARDS 患者最明显的临床特征是顽固性低氧血症,导致了全身组织细胞处于缺氧状态,首当其冲的就是全身血管的内皮细胞,再加上肺部的炎症反应导致细胞因子大量释放,通过“扳机样”作用触发全身炎症介质的瀑布级联反应。最终的结果是在大量的氧自由基、细胞因子(主要是 TNF- α 和 IL-1 β)的介导下,一方面以 P-选择素为代表的细胞黏附分子大量表达,将活化的中性粒细胞黏附在血管内皮表面,释放氧自由基、蛋白溶解酶、花生四烯酸代谢产物,加重对全身血管内皮细胞和组织细胞的损伤;另一方面通过炎症介质促进了血小板活化物 CD62P 和 PAC-1 的表达,加速了血小板的聚集和血栓形成,导致血管内大量微栓子的形成,最终发展为弥散性血管内凝血(DIC)^[6]。上述病理生理过程就是导致最终发生 MODS 的原因,其中 CD62P 和 PAC-1 起到了非常关键的作用。Sakamaki 等^[7]的研究也证实,CD62P 和 PAC-1 的表达水平可以反映 ARDS 的严重程度,并对其预后评估有重要参考价值。因此,寻找到一种可使 CD62P 和 PAC-1 的表达水平下降的治疗方法就可以使 ARDS 患者尽可能不发展为 MODS 而改善预后。

目前亚低温治疗在脑保护方面已经进行了广泛而深入的研究,并取得了一致的肯定。近年来,它的肺保护作用已经受到部分学者的重视。从本项研究结果表明,对于 ARDS 患者进行早期的亚低温治疗,能够有效的降低 CD62P 和 PAC-1 的表达水平,从而降低 MODS 的发生率。经过分析,考虑亚低温治疗有以下几种机制对肺及肺外脏器起到保护作用:①亚低温能阻断细胞因子瀑布效应;②亚低温可抑制黏附分子功能及其在中性粒细胞和内皮细胞上的表达,从而减少中性粒细胞的浸润;③亚低温能降低毛细血管通透性;④亚低温可特异性抑制细胞凋亡;⑤亚低温可直接抑制血小板活化,减少循环内微血栓的形成;⑥亚低温可改善氧供需平衡,减少氧债积累;⑦亚低温治疗实施的冬眠疗法,有效减少了人机对抗,减少了镇静剂和肌松剂的用量,减少了呼吸机治疗相关并发症。上述保护机制国外已开展了多项研究,并已经取得了一定的成果^[8-10]。

从本项研究结果还可以看到,虽然亚低温治疗能非常显著的降低 CD62P 和 PAC-1 的表达水平,但患

者的 MODS 发生率下降的却不如血小板活化物下降得那么显著,这说明尚有其他因素影响者 ARDS 患者病情的发展。这些因素有:①原发疾病的严重程度和是否得到有效的治疗;②合并感染病原体的毒力和耐药性;③患者各脏器功能的储备和营养状况等。因此,在 ARDS 的治疗过程中,我们可以使用亚低温治疗作为治疗计划的一部分,但更要强调综合治疗和综合管理的重要性。

参考文献

- 1 Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, *et al.* Future research direction in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(7):1027-1035
- 2 Lim CM, Kim EK, Koh Y, *et al.* Hypothermia inhibits cytokine release of alveolar macrophage and activation of nuclear factor κ B in endotoxemic lung[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(8):1638-1644
- 3 Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordinations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149:818-824
- 4 王超,苏强,张淑文.多器官功能障碍综合征诊断标准的多中心临

- 床研究[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(1):40-43
- 5 Russwurm S, Viker SJ, Meier Hellmann A, *et al.* Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction[J]. *shock*, 2002, 17(4):263-268
- 6 Michael T, Ganter, Jérémie R, *et al.* Interleukin-1 β causes acute lung injury via α v β 5 and α v β 6 integrin-dependent mechanisms[J]. *Circulation Research*, 2008, 102(7):804-812
- 7 Sakamaki F, Ishizaka A, Handa M, *et al.* Soluble form of P-selectin plasma is elevated in score lung injury[J]. *Am J Crit Care Med*, 1995, 151:1821-1826
- 8 Lim CM, Kim MS, Ahn JJ, *et al.* Hypothermia protects against endotoxin-induced acute lung injury in rats[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(3):453-459
- 9 Westmann S, Vollmar B, Thorlacius H, *et al.* Surface cooling inhibits tumor necrosis factor- α -induced microvascular perfusion failure, leukocyte adhesion, and apoptosis in the striated muscle[J]. *Surgery*, 1999, 126(5):881-889
- 10 Kira S, Daa T, Kashima K, *et al.* Mild hypothermia reduces expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and the accumulation of neutrophils after acid-induced lung injury in the rat[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(3):351-359

(收稿:2011-08-22)

(修回:2011-09-14)

天保宁对原发性高血压患者 PAF、VWF 和血小板聚集率的影响

倪娜 康云平 徐昊 刘云霞

摘要 目的 观察天保宁片对原发性高血压患者(EH)血小板活化因子(VWF)和血小板聚集率的影响,探讨其对心脑血管并发症的预防作用。**方法** 检测 27 例健康对照者和 61 例原发性高血压患者血小板活化因子(PAF)、血管性血友病因子(VWF)和血小板聚集率(PAR)水平,并将患者随机分为单纯降压治疗组(对照组,27 例)和合并天保宁治疗组(治疗组, $n=34$ 例),分别于治疗前和治疗后 20 天测定 PAF、VWF 和 PAR 水平。**结果** 高血压组 PAF、VWF 和 PAR 分别为 7.14 ± 1.46 ng/ml、 $(145.6 \pm 26.2)\%$ 和 $(84.2 \pm 9.9)\%$,均高于正常对照组的 2.23 ± 0.67 ng/ml、 $(97.3 \pm 18.2)\%$ 和 $(48.6 \pm 8.4)\%$,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。天保宁组治疗后 PAF、VWF 和 PAR 分别为 4.33 ± 0.89 ng/ml、 $(103.5 \pm 23.5)\%$ 和 $(55. \pm 13.6)\%$,均低于治疗前的 7.21 ± 1.46 ng/ml、 $(142.5 \pm 29.5)\%$ 和 $(86.3 \pm 15.9)\%$,差异均有统计学意义($P < 0.001$),对照组治疗后 PAF、VWF 和 PAR 水平分别为 6.55 ± 1.30 ng/ml、 $(138.2 \pm 28.9)\%$ 和 $(76.5 \pm 17.1)\%$,与治疗前的 7.06 ± 1.38 ng/ml、 $(149.3 \pm 31.2)\%$ 和 $(81.7 \pm 18.9)\%$ 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 天保宁可明显降低原发性高血压患者 PAF、VWF 和 PAR 水平,对心脑血管并发症具有预防作用。

关键词 天保宁 原发性高血压 血小板活化因子 VWF 血小板聚集率

Effects of Tianbaoning Tablet on Platelet Activation Factor, von Willebrand Factor and Platelet Aggregation Rate in Patients with Essential Hypertension. Ni Na, Kang Yunping, Xu Hao, Liu Yunxia. Hangzhou Third People's Hospital, Zhejiang 310009, China

作者单位:310009 杭州市第三人民医院检验科(倪娜、康云平、徐昊);肿瘤科(刘云霞)