

· 论 著 ·

那屈肝素钙联合 rhAPC 对脓毒症患者 TLR3 和 sE-选择素的影响

刘红伟¹, 安冀坤¹, 陈 丽², 刘 燕³, 刘艳静⁴

(华北石油管理局总医院:1. 儿科;2. 皮肤科;3. 营养科;4. 护理部, 河北沧州 062552)

摘 要:目的 研究那屈肝素钙联合重组人活化蛋白 C(rhAPC)对脓毒症患者 Toll 样受体 3(TLR3)、可溶性 E 选择素(sE-选择素)的影响。方法 收集 2016 年 6 月至 2019 年 12 月期间该院收治的 200 例脓毒症患者,根据随机数字表法分为对照组和观察组 A、B、C,每组各 50 例。对照组采用常规对症治疗,观察组 A、B、C 在常规治疗的基础上分别采用静脉注射 rhAPC、皮下注射那屈肝素钙及二者联用。观察 4 组患儿临床疗效、不良反应情况,测定治疗前后外周血自然杀伤细胞表达率、TLR3、sE-选择素、凝血功能指标及小儿危重病例评分(PCIS),并进行统计学分析。结果 观察组 C 治疗有效率高于观察组 A、B 组和对照组($P < 0.05$),观察组 C 病死率低于对照组($P < 0.05$)。4 组患儿治疗后动脉血氧分压、血氧饱和度、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平增加,动脉血二氧化碳分压及 $CD8^+$ 水平降低,其中观察组 C 改善效果最佳($P < 0.05$)。4 组患儿治疗后血小板计数、纤维蛋白原增加,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、D-二聚体降低,观察组 C 改善最佳($P < 0.05$)。治疗后观察组 C 的 TLR3、sE-选择素水平低于 A、B 组和对照组,PCIS 高于 A、B 组和对照组($P < 0.05$)。观察组 C 组住院时间短于观察组 A、B 组和对照组($P < 0.05$)。4 组患儿不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 那屈肝素钙联合 rhAPC 治疗儿童脓毒症效果显著,可有效改善凝血功能,调控免疫应答,从而降低 TLR3、sE-选择素水平,提高治疗效果。

关键词:那屈肝素钙; 重组人活化蛋白 C; 脓毒症; Toll 样受体 3; sE-选择素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.017

中图分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2020)23-2893-05

文献标识码:A

Effect of nadropar calcium combined with rhAPC on TLR3 and sE-selectin in children with sepsis

LIU Hongwei¹, AN Jikun¹, CHEN Li², LIU Yan³, LIU Yanjing⁴

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Dermatology; 3. Department of Nutrition;

4. Department of Nursing, General Hospital of North China Petroleum Administration

Bureau, Cangzhou, Hebei 062552, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of nadroparin calcium combined with recombinant human activated protein C (rhAPC) on Toll-like receptor 3 (TLR3) and soluble E-selectin (sE-selectin) in children with sepsis. **Methods** A total of 200 children with sepsis admitted in the hospital from June 2016 to December 2019 were collected and randomly divided into control group and observation group A, B and C, with 50 cases in each group. The control group was treated with conventional symptomatic treatment, while the observation group A, B and C were given intravenous injection of rhAPC, subcutaneous injection of nadroparin calcium, and a combination of the two on the basis of conventional treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of the 4 groups of children were observed, and the expression rate of peripheral blood NK cells, TLR3, sE-selectin, blood coagulation function indexes and the pediatric critical illness score (PCIS) before and after treatment were measured and analyzed statistically. **Results** The effective rate of treatment in observation group C was higher than that in observation group A, B and control group ($P < 0.05$), and the mortality of observation group C was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of the arterial blood oxygen partial pressure, blood oxygen saturation, $CD3^+$ and $CD4^+$ were increased, the arterial blood carbon dioxide partial pressure and $CD8^+$ levels were decreased in the 4 groups, and the improvement effect of observation group C was the best ($P < 0.05$). After treatment, platelet count, fibrinogen increased, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, D-Dimer were decreased in the 4 groups, and the improvement of observation group C was the best ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TLR3 and sE-selectin in

作者简介:刘红伟,女,主治医师,主要从事儿科学研究。

本文引用格式:刘红伟,安冀坤,陈丽,等. 那屈肝素钙联合 rhAPC 对脓毒症患者 TLR3 和 sE-选择素的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(23): 2893-2897.

observation group C were lower than those in group A,B and control group, and PCIS was higher than that in group A,B and control group ($P<0.05$). The length of hospital stay in observation group C was shorter than that in observation group A,B and control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions among the 4 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Nadroparin Calcium combined with rhAPC is effective in treating children with sepsis, It can effectively improve coagulation function, regulate immune response, decrease TLR3 and sE-selectin level and improve therapeutic effect.

Key words: nadroparin calcium; recombinant human activated protein C; sepsis; toll-like receptor 3; sE-selectin

脓毒症的发生、发展与免疫功能紊乱、异常炎症反应及凝血功能障碍密切相关,可引起心、肺、肾等器官衰竭甚至脓毒性休克,最终危及生命^[1-2]。特别是儿童患者,由于脓毒症早期缺乏特异性病症,易延误治疗,因此在常规抗感染、液体复苏治疗基础上进行抗凝血治疗以改善患儿凝血和免疫功能至关重要^[3]。肝素钙作为常用的抗凝血药物,可有效改善脓毒症患儿凝血功能,但是对于患儿的抗炎作用疗效并不明确。重组人活化蛋白 C(rhAPC)是一种丝氨酸蛋白酶,可通过调控丝氨酸蛋白激酶活化通路、胞外调节蛋白激酶水平等抑制血栓素形成,发挥抗炎作用^[4-5]。Toll 样受体 3(TLR3)是病原体感染机体后宿主单个核细胞通过免疫结合产生的 TLR,其可识别患儿体内病原体,从而通过调控下游信号通路启动炎症反应,调控基因表达及激活氧化应激反应;而可溶性 E 选择素(sE-选择素)可介导中性粒细胞黏附于内皮细胞,导致患儿血管内皮细胞损伤从而调控炎症反应,二者水平均可作为脓毒症进展的评价指标^[6-7]。因此,本文将以凝血功能及 TLR3、sE-选择素等为评价指标,进一步探讨那屈肝素钙联合 rhAPC 治疗儿童脓毒症的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为 2016 年 6 月至 2019 年 12 月于本院收治的 200 例脓毒症儿童,根据随机数字表法分为对照组和观察组 A、B、C,每组各 50 例,年龄 3~15 岁。4 组患儿性别、年龄、小儿危重病例评分(PCIS)等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。纳入标准:(1)符合 Sepsis3.0 中的关于脓毒症的诊断标准^[8];(2)中华医学会儿科学分会制定的 PCIS 均超过 65 分。排除标准:(1)存在严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者,有血液、免疫、神经系统疾病者;(2)发病前接受免疫抑制剂治疗者;(3)对低分子肝素、rhAPC 过敏,依从性、耐受性差。患儿入组前均由家属签署知情同意书,且该研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对照组患儿采用常规抗感染治疗,并在治疗期间适时地补充营养以纠正水电解质紊乱和维持患儿体内酸碱平衡,具体给药方式如下:静脉滴注平衡液(晶体/胶体=2/1),剂量为 20~30 mL/kg,速度为 99 mL/h。维持患儿中心静脉压在

8~12 mm Hg,若患儿收缩压偏低(≤ 90 mm Hg),则可添加去甲肾上腺素或者多巴胺,直到收缩压不低于 90 mm Hg,若患儿清除率(Cl)低于 41.7 mL/min,则可添加巴酚丁胺。观察组 A 患儿在对照组的基础上静脉注射 rhAPC(厂家:美国 Biotic 公司;批号:jt-w0738),2 500 U 溶于生理盐水(每毫升注射液中含有 25 mg 人血清清蛋白,5 mg 甘氨酸,5.9 mg 枸橼酸钠),连续静脉注射给药 96 h,24 μ g/(kg·h)。观察组 B 患儿在对照组基础上皮下注射那屈肝素钙(厂家:Sanofi Winthrop Industrie;规格:0.4 mL,4 100 AXaIU;国药准字 J20040118),每次 0.4 mL,12 h 1 次,7 d 为 1 个疗程。观察组 C 在对照组的基础上联合使用那屈肝素钙、rhAPC,给药方式分别同观察组 A、B。3 组患儿均持续治疗 1 个疗程,在整个治疗过程中医护人员需密切关注患儿的血压、体温、心率等临床体征。

表 1 4 组患儿一般资料比较

组别	n	男/女	年龄	PCIS
		(n/n)	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,分)
观察组 A	50	27/23	8.84 $\pm$ 2.67	71.43 $\pm$ 4.63
观察组 B	50	26/24	8.48 $\pm$ 2.73	72.36 $\pm$ 5.27
观察组 C	50	25/25	8.34 $\pm$ 2.58	71.48 $\pm$ 4.35
对照组	50	26/24	8.61 $\pm$ 2.62	72.27 $\pm$ 4.72

1.3 观测指标

1.3.1 临床疗效 治疗 7 d 后评估临床疗效。(1)体温稳定在 36~38 $^{\circ}$ C;(2)心率恢复至正常水平;(3)呼吸频率小于 20 次/分;(4)白细胞计数($4\sim 12$) $\times 10^9$ /L。上述指标至少符合 3 项则被判断为有效^[9],治疗有效率=有效例数/总例数。统计分析患儿住院时间及治疗 7 d 后的 PCIS。

1.3.2 血气指标 治疗 7 d 后测量患动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧饱和度(SaO₂)水平。

1.3.3 T 细胞亚群指标、TLR3 及 sE-选择素水平 在治疗前和治疗 7 d 后早晨抽取患儿空腹外周静脉血约 3 mL $\times$ 3 份,其中 2 份用乙二胺四乙酸(EDTA)作为抗凝剂处理得抗凝全血,1 份以淋巴细胞分离液处理,获取外周血单核细胞(PBMC),应用流式细胞仪(美国 Becton-Dickinson 公司)计数外周血 T 细胞亚群指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平,并计算其占淋巴

细胞的百分数;另 1 份使用单个核细胞分离液得到单个核细胞,经固定、破膜及上样处理后应用流式细胞仪测定 TLR3 表达水平,荧光染色的 TLR3 阳性细胞所占总体细胞的百分比即为 TLR3 的表达阳性率。第 3 份于 4 000 r/min 离心 10 min(半径 10 cm),上清液置入 EP 管中并保存于-70 ℃待检。应用酶联免疫吸附试验检测 EP 管中血清 sE-选择素水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.4 凝血功能指标 分别在治疗前及治疗 7 d 后采用凝血分析仪(厂家:德国 BE 股份有限公司;型号:Thrombolyzer XRM 型)测定患儿血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)水平。

1.3.5 不良反应 观察并记录患儿治疗过程中用药反应。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料以频数表示,统计分析采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,统计分析采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 治疗后观察组 C 的有效率高于其他 3 组($P<0.05$),观察组 A、B 有效率接近,对照组最低;观察组 C 病死率最低,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血气指标比较 与治疗前相比,治疗 7 d 后 4 组患儿 PaO₂、SaO₂ 水平增加,而 PaCO₂ 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中观察组 C 治疗效果最好,血气指标优于其他 3 组($P<0.05$),观察组 A、B 疗效相近,但优于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 自然杀伤细胞(NK 细胞)百分率比较 与治疗前相比,治疗后 4 组患儿外周血 NK 细胞亚群各水平

均有所改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 CD3⁺、CD4⁺ 水平增加,CD8⁺ 水平降低,其中观察组 C 改善效果最佳($P<0.05$)。见表 4。

表 2 4 组患儿临床疗效对比[n(%)]

组别	<i>n</i>	有效	死亡
观察组 A	50	43(86.00) ^b	3(6.00)
观察组 B	50	42(84.00) ^b	4(8.00)
观察组 C	50	48(96.00) ^a	1(2.00) ^a
对照组	50	38(76.00)	6(12.00)

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 凝血功能指标比较 与治疗前比较,治疗 7 d 后 4 组患儿的 PT、PLT、APTT、TT、Fib、D-D 水平均有改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 PLT、Fib 水平增加,而 PT、APTT、TT、D-D 水平降低,且观察组 C 改善最佳($P<0.05$)。见表 5。

2.5 TLR3、sE-选择素水平比较 与治疗前比较,治疗 7 d 后 4 组患儿的 TLR3、sE-选择素水平均降低($P<0.05$),其中观察组 A、B、C 治疗 7 d 后各水平低于对照组,以观察组 C 降低程度最大($P<0.05$)。见表 6。

2.6 PCIS 比较 治疗 7 d 后,4 组患儿的 PCIS 均高于治疗前($P<0.05$),观察组 A、B、C 的 PCIS 高于对照组($P<0.05$),观察组 C 的 PCIS 高于观察组 A、B ($P<0.05$)。见表 7。

2.7 住院时间比较 治疗 7 d 后,观察组 A、B、C 住院时间短于对照组,观察组 C 住院时间短于观察组 A、B ($P<0.05$)。见表 8。

2.8 不良反应比较 4 组患儿治疗期间不良反应主要为颜面潮红、皮疹、血性膀胱炎,不良反应均较轻,且对症治疗均很快消失,4 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 9。

表 3 4 组患儿治疗前后血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PaO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)		SaO ₂ (%)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	76.24±7.12	92.36±6.74 ^{abc}	66.65±5.35	50.58±3.72 ^{ac}	81.59±6.68	92.23±4.64 ^{abc}
观察组 B	50	74.84±6.79	89.11±6.58 ^{abc}	65.54±5.43	49.37±3.23 ^{ac}	80.68±6.59	91.63±4.48 ^{abc}
观察组 C	50	75.85±7.98	98.21±7.81 ^{ac}	66.35±5.53	50.62±3.53 ^{ac}	82.31±7.13	96.23±5.04 ^{ac}
对照组	50	77.37±7.53	85.61±6.70 ^c	67.63±5.27	55.51±4.62 ^c	82.67±6.28	88.73±4.85 ^c

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表 4 4 组患儿外周血 NK 细胞水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	25.78±3.45	33.48±3.23 ^{abc}	11.54±4.16	15.73±4.56 ^{abc}	13.34±2.56	11.24±2.26 ^{abc}
观察组 B	50	24.68±3.42	32.73±3.19 ^{abc}	10.86±4.21	15.43±4.32 ^{abc}	13.42±2.62	11.43±2.17 ^{abc}
观察组 C	50	24.18±3.23	37.48±3.21 ^{ac}	11.24±4.23	17.14±4.15 ^{ac}	12.84±2.55	10.12±2.06 ^{ac}
对照组	50	25.56±3.12	30.65±3.23 ^c	11.36±4.16	12.56±4.36 ^c	13.68±2.44	12.84±2.37 ^c

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表 5 4 组患儿凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLT($\times 10^9/L$)		PT(s)		APTT(s)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	82.15 $\pm$ 19.21	145.48 $\pm$ 20.53 ^{abc}	17.31 $\pm$ 2.56	13.18 $\pm$ 1.23 ^{abc}	43.26 $\pm$ 4.69	31.26 $\pm$ 3.22 ^{abc}
观察组 B	50	81.62 $\pm$ 18.72	144.24 $\pm$ 18.89 ^{abc}	17.44 $\pm$ 2.61	13.37 $\pm$ 1.41 ^{abc}	43.81 $\pm$ 4.54	32.14 $\pm$ 4.03 ^{abc}
观察组 C	50	80.37 $\pm$ 17.62	155.65 $\pm$ 21.13 ^{ac}	17.63 $\pm$ 2.43	12.10 $\pm$ 1.47 ^{ac}	43.39 $\pm$ 4.33	29.12 $\pm$ 3.61 ^{ac}
对照组	50	82.79 $\pm$ 18.22	134.24 $\pm$ 20.85 ^c	17.71 $\pm$ 2.51	14.67 $\pm$ 1.50 ^c	43.73 $\pm$ 4.46	34.54 $\pm$ 4.16 ^c

组别	n	Fib(g/L)		TT(s)		D-D(mg/L)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	1.54 $\pm$ 0.46	2.42 $\pm$ 0.38 ^{abc}	28.56 $\pm$ 4.76	17.37 $\pm$ 2.501 ^{abc}	1.85 $\pm$ 0.41	0.76 $\pm$ 0.22 ^{abc}
观察组 B	50	1.49 $\pm$ 0.51	2.35 $\pm$ 0.43 ^{abc}	27.48 $\pm$ 4.41	18.76 $\pm$ 3.02 ^{abc}	1.81 $\pm$ 0.37	0.98 $\pm$ 0.28 ^{abc}
观察组 C	50	1.42 $\pm$ 0.47	2.72 $\pm$ 0.45 ^{ac}	27.83 $\pm$ 4.61	14.30 $\pm$ 2.75 ^{ac}	1.78 $\pm$ 0.34	1.02 $\pm$ 0.26 ^{ac}
对照组	50	1.46 $\pm$ 0.43	2.05 $\pm$ 0.50 ^c	26.79 $\pm$ 4.35	20.24 $\pm$ 3.12 ^c	1.89 $\pm$ 0.31	1.16 $\pm$ 0.24 ^c

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表 6 4 组患儿 TLR3、sE-选择素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TLR3(%)		sE-选择素(mg/L)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	32.74 $\pm$ 6.32	11.95 $\pm$ 2.19 ^{abc}	23.54 $\pm$ 3.34	7.05 $\pm$ 1.48 ^{abc}
观察组 B	50	32.80 $\pm$ 6.80	12.38 $\pm$ 2.22 ^{abc}	23.34 $\pm$ 3.45	8.42 $\pm$ 1.53 ^{abc}
观察组 C	50	31.58 $\pm$ 6.59	8.10 $\pm$ 2.04 ^{ac}	22.80 $\pm$ 3.27	5.23 $\pm$ 1.29 ^{ac}
对照组	50	33.19 $\pm$ 6.22	15.10 $\pm$ 2.49 ^c	24.10 $\pm$ 3.19	10.14 $\pm$ 1.63 ^c

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表 7 4 组患儿 PCIS 比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 7 d 后
观察组 A	50	71.43 $\pm$ 4.63	84.57 $\pm$ 5.56 ^{abc}
观察组 B	50	72.36 $\pm$ 5.27	85.36 $\pm$ 4.56 ^{abc}
观察组 C	50	71.48 $\pm$ 4.35	90.75 $\pm$ 3.65 ^{ac}
对照组	50	72.27 $\pm$ 4.72	79.52 $\pm$ 4.90 ^c

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$;与治疗前相比,^c $P<0.05$ 。

表 8 4 组患儿住院时间比较($\bar{x}\pm s$,d)

指标	n	住院时间
观察组 A	50	23.95 $\pm$ 4.23 ^{ab}
观察组 B	50	23.76 $\pm$ 4.19 ^{ab}
观察组 C	50	19.54 $\pm$ 3.85 ^a
对照组	50	26.96 $\pm$ 4.84

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与观察组 C 相比,^b $P<0.05$ 。

表 9 4 组患儿不良反应比较

组别	n	颜面潮红 (n)	皮疹 (n)	血性膀胱炎 (n)	发生率 (%)
观察组 A	50	1	2	1	8.00
观察组 B	50	3	2	1	12.00
观察组 C	50	2	2	1	10.00
对照组	50	2	2	1	10.00

3 讨 论

脓毒症是一种由细菌、病毒等病原体感染而致的

全身性炎症反应综合征,病原菌入侵后刺激机体产生大量促炎症介质,进而刺激机体产生大量炎症因子,导致免疫异常,凝血系统紊乱,最终引起多系统、器官病理学改变,是引起重症监护病房患儿死亡的重要原因^[10]。目前脓毒症的常规治疗在于改善临床病症(发热、营养失调、电解质紊乱等),并配合抗感染、抗血栓治疗等。由于脓毒症是多种促凝血因子、炎症介质引起的全身性的炎性反应,常规治疗方案疗效有限,因此在常规治疗基础上采用强效炎性因子抑制剂可有效改善炎性反应对机体的侵袭,从而调控凝血功能,降低炎性反应对重要脏器的损伤,进而有利于预后。rhAPC 作为一种人工合成的蛋白 C 类似物,其可通过活化内皮细胞蛋白 C 受体、血栓调节蛋白从而激活磷酸鞘氨醇、PAR-1,发挥抗炎、抗凝血等功效^[11]。本研究表明,在常规治疗基础上配合肝素的抗凝治疗,以及 rhAPC 的抗炎治疗,能迅速改善患儿临床症状,有效改善患儿血气指标及 PCIS,提高治疗有效率,降低病死率,缩短住院时间。整个治疗过程中尽管 4 组患儿均存在一定程度的不良反应(颜面潮红、皮疹、血性膀胱炎等),但对症治疗或者停药后均很快消失,且 4 组患儿的不良反应发生率无显著性差异,表明联合治疗安全性可靠,值得临床应用。

有研究显示,脓毒症患儿往往存在免疫系统、凝血系统紊乱,其中免疫系统中 CD4⁺、CD8⁺ 等 NK 细

胞表达紊乱,导致机体异常炎症反应,使得血管内皮细胞受损,诱导促凝血因子的高表达,使各凝血指标异常,如,D-D 是交联 Fib 特异性的降解产物,其水平与病情严重程度呈正相关;PLT 参与止血和堵塞伤口,其水平升高则会导致生物化学性的黏附聚合,各个物质相互配合,最终诱导血凝状态的发生^[2,12-13]。因此在抗凝治疗基础上联合使用 rhAPC 进行抗炎治疗,可通过改善炎症反应和凝血功能,从而减少内皮损伤,共同改善患儿临床症状。本研究结果显示,治疗后 4 组患儿外周血 NK 细胞亚群水平及凝血功能指标较治疗前均有所改善,但均以观察组 C 改善效果为优,表明在常规治疗基础上配合使用肝素和 rhAPC 可有效改善患儿凝血功能和免疫功能,这与沈萍^[11]报道一致。

脓毒症患儿在发生异常炎症反应时,机体会释放大量的炎症介质,同时改变机体免疫应答,如激活免疫细胞死亡程序,其中 TLR 作为机体病原相关分子识别受体,在患儿受到病原菌侵袭时可触发免疫应答反应,调节患儿免疫功能,TLR3 是 TLR 中可唯一识别病毒双链 RNA 的受体,其水平变化可有效反映病原体感染机体后的免疫应答情况^[14]。TLR3 作为免疫应答反应的上游阶段,sE-选择素则是作为免疫调控结果的中下游阶段,其可介导中性粒细胞黏附于内皮细胞,引起内皮细胞损伤,从而使得炎症反应加重,高表达于脓毒症患儿血清中,因此可作为脓毒症患儿治疗效果的评价指标^[15]。本研究结果显示,治疗后 4 组患儿的 TLR3、sE-选择素水平均降低,观察组 A、B、C 低于对照组,而观察组 C 降低程度最大($P < 0.05$),表明在常规治疗基础上配合使用肝素和 rhAPC 可有效降低 TLR3 和血清 sE-选择素水平,从而调控机体免疫功能和改善机体炎症异常情况,最终有利于患儿预后。分析认为,常规治疗可一定程度杀死病原菌,从而降低 TLR3 受体的表达,进而阻断下游免疫级联放大效应,调控 NK 细胞的表达水平,即 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平增加, $CD8^+$ 水平降低。联合使用那曲肝素钙时,抑制 VIIa、IXa 等凝血因子活性,组织型纤维蛋白溶酶原激活剂、组织因子途径抑制物增多,导致血小板聚集,降低黏附聚集、改善血流动力学状态、减少内皮细胞损伤等,故而治疗后患儿 PLT、Fib 水平增加,而 PT、APTT、TT、D-D 水平降低,凝血功能得到改善^[5],而 rhAPC 则可通过凝血酶-血栓调节蛋白激活蛋白酶激活受体(PAR)-1 通路,以及上调 1-磷酸鞘氨醇,进一步降低机体炎症反应^[11],使 sE-选择素表达水平降低,减轻内皮细胞损伤,故而形成循环调控体系,调控凝血功能,改善免疫功能和炎症反应,提高治疗效果。

4 结 论

那屈肝素钙联合 rhAPC 治疗儿童脓毒症效果显

著,可有效改善凝血功能,调控免疫应答,从而降低血清 TLR3、sE-选择素水平,提高治疗效果。

参考文献

- [1] VAZQUEZ-GRANDE G, KUMAR A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: focus on antibiotic combination therapy[J]. *Semi Respir Crit Care Med*, 2015, 36(1): 154-166.
- [2] 孙雪东, 严一核, 褚韦韦, 等. 血必净对脓毒症大鼠肾脏细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(2): 210-214.
- [3] 赵滋苗, 陆军, 王飞, 等. 大黄素对脓毒症大鼠血糖和胰岛素抵抗的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(9): 1115-1118.
- [4] 王倩, 赵阳, 朱杰. 人类重组活化蛋白 C 治疗严重脓毒症的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(11): 1333-1339.
- [5] 吴志雄, 冯坤好, 谭家余, 等. 小剂量肝素钠与那屈肝素钙对脓毒症治疗作用的对比研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(4): 359-361.
- [6] 郭子涛, 麦隽, 蔡巧雯, 等. 外周血 Toll 样受体 3 在脓毒症患儿免疫治疗过程中的表达变化[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(22): 4772-4774.
- [7] 王志华, 齐欣, 王改, 等. 小儿脓毒症血清 sE-选择素、D-二聚体检测的临床意义[J]. *医学综述*, 2016, 22(6): 1207-1208.
- [8] 简化小儿危重评分试用协作组. 简化小儿危重病例评分法的临床应用[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(8): 9-13.
- [9] SEYMOUR C W, LIU V X, IWASHYNA T J, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [10] ADEMBRI C, SELMI V, VITALI L, et al. Expression and characterization of anionic components in the tubulointerstitial compartment of rat kidney during polymicrobial sepsis[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(1): 94-105.
- [11] 沈萍. 重组人活化蛋白 C 治疗儿童脓毒症休克的临床观察[J]. *世界临床药物*, 2014, 35(9): 547-549.
- [12] 包利峰, 方强, 楼炳恒, 等. 炎症因子对感染致脓毒症患者的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(4): 547-550.
- [13] 孙良, 李丕宝, 孙先义. 丹红注射液与黄芪注射液对重症脓症患者肾功能及微循环的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(29): 92-94.
- [14] 齐明禄, 杨敬平. TOLL 样受体基因多态性与脓毒症的相关性研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(1): 146-147.
- [15] 凌萍, 杨勤. ESM-1、sE-选择素、sTM、Ang-2 对儿科脓毒症的治疗效果研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(10): 4567-4573.