

· 论 著 ·

# 早期应用低分子肝素预防重症中暑患者循环系统功能失调的作用

涂 晶

(扬州大学附属医院急诊科, 江苏扬州 225000)

**摘要:**目的 分析早期低分子肝素预防重症中暑患者循环系统功能失调的作用。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 9 月在该院诊断为重症中暑的患者 50 例, 随机均分为观察组与对照组, 每组 25 例。所有患者从入院治疗开始给予降温治疗处理, 包括物理降温、药物治疗、抗感染、抗休克、解除痉挛、平衡电解质治疗; 观察组在此基础上给予低分子肝素治疗。比较两组住院时间、多器官功能障碍综合征(MODS)和弥散性血管内凝血(DIC)发生例数及死亡例数; 并在入院当天密切动态监测患者肝肾功能、血液指标、血小板计数和氧合指数等。结果 观察组住院时间明显短于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); MODS 和 DIC 发生例数及死亡例数均少于对照组; 观察组治疗后活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间明显低于对照组, 氧合指数明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 D-二聚体、丙氨酸氨基转移酶、肌酐水平明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血小板计数明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 对重症中暑患者早期应用低分子肝素能有效预防循环系统功能失调, 能显著改善患者凝血功能。

**关键词:** 肝素; 中暑; 血流动力学; 因子; 弥散性血管内凝血

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.019 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)19-2866-03

## Role of early low molecular weight heparin in preventing circulatory dysfunction in patients with severe heat stroke

TU Jing

(Department of Emergency, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the role of early low molecular weight heparin for preventing circulatory dysfunction in the patients with severe heat stroke. **Methods** A total of 50 patients with severe heat stroke in the hospital from June 2015 to September 2016 were selected and randomly divided into the observation group and control group ( $n=25$ ). All patients started to give the cooling treatment from admitting to hospital, including physical cooling, medication therapy, anti-infection, anti-shock, spasmolysis, balancing electrolyte and awaking treatment; on this basis the observation group was given low molecular weight heparin. The hospitalization time, cases number of multiple organ dysfunction syndrome(MODS), disseminated intravascular coagulation(DIC) and death were compared between the two groups; the hepatorenal function, blood index, platelet count and oxygenation index were closely and dynamically monitored from the day admitting to hospital. **Results** The hospitalization time in the observation group was significantly shorter than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the cases number of MODS, DIC and death in the observation group were less than those in the control group; activated partial thromboplastin time and prothrombin time after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, the oxygenation index was significantly higher than that in the control group, the differences were statistical significance ( $P < 0.05$ ). The levels of D-dimer, ALT and Cr in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences was statistical significance ( $P < 0.05$ ), while the platelet count was significantly higher than that in the control group, differences was statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Early application of low molecular weight heparin in the patients with severe heat stroke can effectively prevent circulatory dysfunction and can significantly improve the coagulation function of the patients.

**Key words:** heparin; heat stroke; hemodynamics; factor; disseminated intravascular coagulation

中暑是人在高温环境下体温中枢调节中枢出现障碍、汗腺功能发生衰竭而导致的电解质紊乱、内皮功能异常等引起的一系列综合征。根据症状轻重可分为先兆、轻症和重症中暑<sup>[1]</sup>。其中重症中暑由于发病机制不同被分为热痉挛、热衰竭和热射病 3 种, 重症中暑患者由于病症严重且多具有并发症, 因此, 有较高的病死率<sup>[2-3]</sup>。急性肝功能衰竭和弥散性血管内凝血(DIC)是其中较为严重的并发症之一<sup>[4]</sup>。由于低分子肝素在抗凝和抗血栓等方面有积极作用, 因此本研究拟评价早期应用低分子肝素预防重症中暑患者循环系统功能失调的作用, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 9 月在本院进行治疗的重症中暑患者 50 例, 按随机数字表法分为观察组与对照组, 每组 25 例。对照组中男 13 例, 女 12 例, 年龄 26~61 岁, 平均(47.58±5.72)岁; 观察组中男 11 例, 女 14 例, 年龄 27~59 岁, 平均(48.52±5.56)岁。纳入标准: (1) 所有患者均符合重症中暑诊断—标准国家职业卫生《职业性中暑诊断标准》; (2) 患者具有头痛头昏、晕厥、抽搐症状, 部分伴有出血; (3) 患者肌酸激酶(CPK)≥5 倍合并横纹肌溶解判断标准; (4) 无严重合并症, 无药物禁忌证, 参与本研究前未进行其他治疗;

(5) 病历清晰完整, 患者自愿签署知情同意书。排除标准: (1) 排除其他因素引起的小血小板病变; (2) 合并心脑血管、肝肾、内分泌系统疾病; (3) 药物过敏或服用其他影响血小板功能的药物。两组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 所有患者从入院开始给予降温治疗处理, 包括物理降温 (医用乙醇擦浴、冰块降温)、药物治疗 (肌肉注射氯丙嗪)、静脉注射低温生理盐水治疗等, 另给予抗感染、抗休克、解除痉挛、平衡电解质治疗; 对于出现呼吸衰竭的患者给予气管内插管及机械通气辅助治疗。观察组在此基础上给予低分子肝素 4 100 U, 皮下注射, 1 次/天, 共 7 d。

**1.3 观察指标** 比较两组住院时间、多器官功能障碍综合征 (MODS) 和 DIC 发生例数及死亡例数。记录患者一般资料、入院体温、住院时间、发生 MODS、DIC 例数及死亡例数; 并在入院当天密切动态监测患者肝肾功能、血液指标、血小板计数和氧合指数等。当氧合指数  $< 300$  mm Hg 时, 提示肺呼吸功能出现障碍。两组患者分别于入院当天 (治疗前) 及治疗后第 7 天采集外周静脉血, 测定血浆活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血浆凝血酶原时间 (PT)、D-二聚体、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血肌酐 (Cr)、血小板计数、氧合指数。检测试剂盒购自南京建成生物科技公司, 操作严格按说明书进行。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 进行数据统计, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以  $[n(\%)]$  表示,

组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗效果比较** 观察组患者住院时间  $[(15.2 \pm 1.5) \text{d}]$  明显短于对照组住院时间  $[(21.0 \pm 1.3) \text{d}]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); MODS 和 DIC 发生例数及死亡例数均少于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较  $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	MODS	DIC	死亡
观察组	25	7(28.00)	5(20.00)	1(4.00)
对照组	25	11(44.00)	10(40.00)	4(16.00)
$\chi^2$		1.389	2.381	2.000
<i>P</i>		$>0.05$	$>0.05$	$>0.05$

**2.2 两组患者临床指标比较** 观察组患者治疗后 APTT、PT 明显低于对照组, 氧合指数明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后血液指标及肝肾功能比较** 观察组患者 D-二聚体、ALT、Cr 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 血小板计数明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	APTT(s)		PT(s)		氧合指数(mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	45.8 ± 2.3	23.7 ± 3.5*	22.4 ± 2.1	13.2 ± 1.7*	206 ± 106	378 ± 95*
对照组	25	46.1 ± 2.6	35.3 ± 3.7	23.2 ± 2.0	18.5 ± 1.8	201 ± 110	289 ± 115
<i>t</i>		0.427	11.264	1.431	10.482	0.162	2.967
<i>P</i>		$>0.05$	$<0.01$	$>0.05$	$<0.01$	$>0.05$	$<0.01$

注: 与治疗前对比, \*  $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后血液指标及肝肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	D-二聚体( $\mu\text{g/mL}$ )		血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ )		ALT(U/L)		Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	6.1 ± 0.8	2.4 ± 0.7*	52 ± 16	96 ± 15*	212 ± 67	49 ± 23*	157 ± 65	68 ± 17*
对照组	25	6.2 ± 0.9	5.2 ± 0.8	52 ± 16	83 ± 13	216 ± 67	63 ± 23	163 ± 69	79 ± 15
<i>t</i>		0.241	12.334	0.009	3.214	0.208	2.167	0.306	2.540
<i>P</i>		$>0.05$	$<0.01$	$>0.05$	$<0.01$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注: 与治疗前对比, \*  $P < 0.05$

## 3 讨论

低分子肝素是普通肝素发生解聚而形成的, 具有抗凝和抗血栓等作用, 其抗凝血因子 Xa 的活性较高, 且对抗凝血酶 III 的依赖性较小, 既维持肝素的抗血栓作用又降低了血小板减少和出血的发生概率<sup>[5]</sup>。低分子肝素半衰期较长且生物利用度较高, 可通过抑制抗凝血因子活性阻碍凝血酶的生成, 凝血酶可在催化纤维蛋白单体生成的同时活化凝血因子而干预形成不溶性纤维蛋白, 从而促使凝血<sup>[6]</sup>。早期应用低分子肝素对该

机制产生减弱作用, 在减少凝血因子消耗的同时抑制凝血系统的激活, 从而避免了 DIC 初期高凝状态和广泛微血栓的形成<sup>[7]</sup>。低分子肝素已被证实具有抗炎作用, 能够使纤维蛋白原对红细胞、血小板的聚集桥联作用增强, 减轻微血栓的形成, 同时还能抑制炎症因子的生成, 减缓炎症反应对组织脏器造成的损伤, 降低 MODS 的发生率<sup>[8]</sup>。

重症中暑患者的临床表现复杂, 而 DIC 初期高凝状态较为隐蔽, 不易诊断, 此时会消耗大量凝血因子, 造成出血倾向,

因此早期的预防工作十分有必要。有研究提出微血栓的形成及内皮细胞的损伤是患者发生重症中暑的重要因素<sup>[9]</sup>。机体在高温状态下迅速失水,致使血液黏滞度增加,也是导致血栓形成的原因之一<sup>[10]</sup>。而且高温会导致人体细胞出现缺氧、高代谢等系列改变,进而损伤血管内皮细胞,增加促凝因子的产生。高温状态还会影响温度调节中枢,扩张皮肤血管,在内脏血管处于收缩的状态下,造成肠道缺血状态而增加肠道通透性,使内毒素水平增加而加重患者的凝血障碍。

有研究发现,热应激可激活血小板而引发凝血异常,中暑发生后同时带来的机体高温、缺氧应激状态还会促使炎症介质和氧自由基的大量产生释放,诱导炎症级联反应的发生<sup>[11]</sup>。炎症反应又会加重凝血系统的功能异常,而凝血反应的发生同时也会加重炎症反应。有试验对高温导致的热应激动物进行检查发现,在其心、肝、肾、肺、脑、肠等多脏器出现广泛的微血栓。因此有学者认为,重症中暑凝血异常往往是患者脏器功能发生衰竭的先兆<sup>[12]</sup>。

重症中暑患者若出现凝血异常,随之而来的则是消化道甚至脑出血等危急状况。抗凝治疗对于减缓脏器功能损伤、修复凝血抗凝平衡和阻碍 DIC 病理进程具有重要意义。因此,对于重症中暑患者的早期治疗措施除了迅速降温之外,还可以进展使用低分子肝素进行抗凝干预<sup>[13]</sup>。本研究中重症中暑患者治疗前 D-二聚体和相关凝血指标处于异常高水平,提示患者可能存在低纤溶活性和高抗凝活性状态。本研究提示对重症中暑患者早期应用低分子肝素,安全有效,能明显改善患者凝血功能。本研究样本例数较少,需后期加大样本量,进行深入研究。

## 参考文献

- [1] 童华生,段鹏凯,张兴钦,等.重症中暑大鼠肠系膜淋巴微循环变化[J].解放军医学杂志,2014,39(4):329-332.
- [2] 曹才文,何旋,李莉,等.重症中暑早期肠黏膜屏障功能损害与全身炎症反应的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2016,28(4):303-307.

- [3] Afshari D, Moradian N, Nasiri FA, et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis[J]. Neurosciences, 2015, 20(4): 357-361.
- [4] 陈怿,童华生,张兴钦,等.乌司他丁减轻重症中暑大鼠肺的炎症和氧化损伤[J].中华急诊医学杂志,2014,23(8):866-870.
- [5] 王国祥,王玺,王平,等.低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者 APACHE II 评分及动脉血气分析参数的影响[J].中国感染控制杂志,2014,13(1):16-19.
- [6] 郭夏飞,沈军,李妍.三种剂量低分子肝素联合甲强龙对难治性肾病综合征患者高凝状态及肾功能的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(9):125-128.
- [7] 张立新,陶红,李景荣.重症中暑并发肝损害的临床分析[J].安徽医科大学学报,2014,49(12):1822-1824.
- [8] 朱亚丽,徐琴,孙岚,等.集束化护理在重症中暑患者急救中的应用[J].中华现代护理杂志,2015,21(6):700-702.
- [9] 俞建峰,刘文明,蒋建红,等.乳酸代谢及乳酸清除率对重症中暑患者预后的评估价值[J].实用临床医药杂志,2015,19(23):44-47.
- [10] 周尧英,王志娟,林艳红,等.集束化护理对重症中暑患者干预的效果评价[J].中华全科医学,2014,12(12):2026.
- [11] 于琳琳.集束化护理用于重症中暑患者急救中的护理效果评价[J].实用临床医药杂志,2016,20(8):34-36.
- [12] Afshari D, Moradian N, Nasiri FA, et al. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis[J]. Neurosciences, 2015, 20(4): 357-361.
- [13] 邓凯军,刘淮柱.职业性重症中暑死亡 1 例分析[J].环境与职业医学,2014,31(1):63-64.

(收稿日期:2017-02-07 修回日期:2017-04-07)

(上接第 2865 页)

- 性指导房颤患者华法令初始抗凝的研究[D].福州:福建医科大学,2014.
- [3] 陈琿,蔡泓敏,冯端浩,等.CYP2C9 和 CYP2C19 基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):240-244.
  - [4] 孙雪,况赞,阳喜定,等.论华法令相关基因突变检测技术[J].分子诊断与治疗杂志,2015,7(3):199-204.
  - [5] Yip VL, Pirmohamed M. Expanding role of pharmacogenomics in the management of cardiovascular disorders[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2013, 13(3): 151-162.
  - [6] 牛国平,魏园园. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性与华法令剂量关系的研究[J]. 检验医学, 2014, 29(6): 635-639.
  - [7] Julie A, Johnson, Pharm D, et al. Warfarin pharmacogenetics[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(1): 33-41.
  - [8] 张海燕,罗万慰,方焕荣,等. VKORC1, CYP2C9, CYP4F2,

EPHX1 基因多态性对华法令剂量的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(34): 3201-3205.

- [9] 黄爱霞,乔斌.湖北地区房颤患者 VKORC1, CYP2C 基因多态性及其对华法令用量的影响[J].微循环学杂志,2014,24(4):44-48.
- [10] 刘美玲,张东梅,罗娥.华南地区汉族人群心脑血管相关基因多态性分析[J].检验医学与临床,2016,13(9):1169-1171.
- [11] 陈晖,马蕾. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性与华法令个体化用药的临床研究[J].中国实用医药,2015,10(12):3-5.
- [12] 朱均,黄国庆,王璐,等.广东人群药物代谢酶 CYP2C9 基因 374G>A 位点多态性调查[J].广东药学院学报,2013,29(5):536-538.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-03-18)