

• 临床探讨 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 031

预防性输注白细胞介素-11 在肝硬化并发肝癌患者介入术中的效果观察*

刘 羿,潘纪春[△],孙 芳,于 洋
(中国人民解放军总医院输血科,北京 100853)

摘 要:**目的** 探讨预防性输注白细胞介素-11(IL-11)在肝硬化并发肝癌患者介入术中的效果。**方法** 选择 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在该院采取肝癌介入术治疗的患者 333 例作为研究对象,患者在术前均输注血小板(PLT)。将未注射 IL-11 的患者作为常规组,注射 IL-11 作为联合组。调查并比较术前、术后血常规、凝血功能等指标差异。**结果** 术后 48 h 内常规组与联合组患者 PLT、平均血小板体积(MPV)、血小板平均压积(PCT)、凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际化标准比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)等指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 预防性输注 IL-11 对肝硬化并发肝癌的患者进行介入治疗后 48 h 内无明显作用,患者 PLT、凝血功能等方面也无明显改善。

关键词:白细胞介素-11; 肝硬化; 肝癌; 血小板; 凝血功能

中图法分类号:R457.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)16-2465-04

肝癌在失代偿期肝脏多有较全面的损害,当肝功能损害达到一定程度,促血小板生成素合成下降,合并肝硬化的患者往往脾功能亢进,这些因素均会导致血小板(PLT)产生减少^[1]。肝癌介入术能有效杀死大量癌细胞,减轻患者痛苦,延长患者的生命,是近年来中晚期肝癌非手术治疗的一种新技术。但肝癌介入术对机体也会造成一定的损伤,患者 PLT 过低,出血风险增加。临床对于 PLT 减少症的治疗,常用的方法是输注 PLT,但输注 PLT 可能增加感染血源性疾病的风险,而且反复输注 PLT 可产生 PLT 相关抗体,导致 PLT 输注无效^[2]。实验证明预防性输注白细胞介素-11(IL-11)可减少 D-氨基半乳糖引起的肝衰竭,也可有效治疗登革热引起的 PLT 减少症^[3-4]。但关于肝硬化并发肝癌患者介入术前应用 IL-11 治疗 PLT 减少的报道较少。本研究拟通过比较肝硬化并发肝癌患者介入术前单独应用 PLT 与联合应用 IL-11 和 PLT 两种治疗方法在术中及术后出血事件发生情况及严重程度、凝血功能及 PLT 的变化情况,以明确 IL-11 在肝硬化并发肝癌介入术前的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在本院因肝癌介入术输注 PLT 的患者 333 例作为研究对象。纳入标准:因乙型肝炎病毒感染导致肝硬化并发肝癌的患者;患者输注前出血程度为 0;年龄 18~65 周岁。排除标准:患有心脏、血液等其他系统疾病;其他原因引起的肝癌肝硬化;介入术前有活动性出血;介入术前用了其他升 PLT 的药物或者其他影响 PLT 计数和功能的药物;文章所需数据不全者。患者中男 265 例,女 68 例;年龄 29~65 岁。将

介入术前 48 h 内预防性输注 1 U 机采 PLT 为 A 组,共 211 例;输注 2 U 机采 PLT 为 B 组,共 122 例;在 A、B 组中根据治疗方法,分为常规组和联合组,未注射 IL-11 为常规组,注射 IL-11 为联合组。本研究过程严格遵守保密患者资料等医学道德操守,且经过伦理委员会审查同意实施。

1.2 方法 数据收集采用 Excel 表制订采集的模板及数据采集的标准,对采集数据的人员进行培训,通过本院医疗病例系统和输血系统采集相关数据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计分析软件进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 联合治疗组和常规组在输注 1 U PLT 时的血液指标比较 A 组中,常规组 183 例,联合治疗组 28 例。术前两组患者定性和定量指标比较除了平均血小板体积(MPV)差异有统计学意义($P<0.05$)外,其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 24、48 h 各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1~3。

表 1 输注 1 U PLT 患者定性指标比较[n(%)]					
组别	n	合并其他系统疾病	并发症	肝癌单发	男性患者
联合组	28	11(39.28)	27(96.43)	6(21.43)	24(85.71)
常规组	183	69(37.70)	182(99.5)	48(26.23)	147(80.33)
χ^2		0.013	0.241	0.294	0.459
P		0.906	0.623	0.587	0.498

* 基金项目:卫生行业科研专项资助项目(201002005)。
[△] 通信作者,E-mail:panmin1976@163.com。

表 2 输注 1 U PLT 组术前定量指标比较(±s)

组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	WBC (×10 ⁹ /L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR
联合组	28	34.036±14.663	11.129±1.299	0.044±0.013	108.332±26.132	2.695±1.696	67.979±11.358	14.350±1.363	41.225±6.763	19.299±5.677	1.235±0.110
常规组	183	36.026±14.538	12.337±5.919	0.045±0.011	115.190±17.361	2.734±2.242	66.910±13.382	14.866±4.081	38.590±9.638	21.149±8.717	2.290±0.910
<i>t</i>		0.67	2.409	0.837	1.344	0.109	0.452	1.301	1.801	1.471	0.791
<i>P</i>		0.507	0.017	0.449	0.188	0.913	0.653	0.195	0.078	0.147	0.430

组别	<i>n</i>	FIG (g/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)	GLO (g/L)	DBIL (μmol/L)	TBIL (μmol/L)	TBA (μmol/L)	CHE (U/L)	CRE (μmol/L)
联合组	28	2.327±1.034	62.775±5.707	31.039±4.975	31.736±5.965	14.707±3.974	29.136±4.082	51.571±11.955	2 850.429±110.233	68.714±15.246
常规组	183	2.162±1.455	61.628±6.113	33.033±4.189	28.623±5.141	13.200±3.341	28.158±4.929	53.090±10.544	2 829.672±129.75	71.448±14.150
<i>t</i>		0.743	0.932	2.285	2.616	1.905	1.147	0.634	0.906	0.892
<i>P</i>		0.458	0.352	0.023	0.013	0.058	0.252	0.527	0.366	0.378

注: PCT 为血小板压积, Hb 为血红蛋白, WBC 为白细胞, PTA 为凝血酶原活动度, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, INR 为国际化标准比值, FIG 为纤维蛋白原, TP 为总蛋白, Alb 为清蛋白, GLO 为球蛋白, DBIL 为直接胆红素, TBIL 为总胆红素, TBA 为总胆汁酸, CHE 为胆碱酯酶, CRE 为肌酐

表 3 输注 1 U PLT 组术后 24、48 h 定量指标比较(±s)

术后 24 h											
组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR	FIG (g/L)
联合组	28	41.286±9.201	9.882±3.248	0.060±0.014	113.071±17.803	65.204±8.535	14.675±1.054	41.893±6.885	19.996±2.516	1.590±0.019	2.708±0.627
常规组	183	40.360±15.482	12.761±8.575	0.061±0.0010	114.349±21.080	66.490±13.189	14.711±2.780	39.535±9.185	20.817±11.286	1.657±0.193	2.503±0.593
<i>t</i>		0.445	3.263	0.046	0.345	0.682	0.125	1.606	0.851	1.714	1.691
<i>P</i>		0.658	0.001	0.642	0.732	0.498	0.900	0.115	0.395	0.088	0.092

术后 48 h											
组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR	FIG (g/L)
联合组	28	35.143±10.977	11.411±0.950	0.047±0.013	113.071±13.188	57.729±17.173	15.950±6.136	38.616±11.380	23.194±17.151	1.321±0.158	2.472±0.693
常规组	183	37.101±13.554	12.171±2.507	0.051±0.016	111.249±18.231	62.157±14.048	15.578±3.348	41.866±11.016	21.000±11.423	1.390±0.142	2.288±0.525
<i>t</i>		0.85	2.948	1.260	0.643	1.300	0.314	1.413	0.655	1.333	1.650
<i>P</i>		0.400	0.004	0.209	0.523	0.202	0.755	0.166	0.517	0.184	0.100

注: PCT 为血小板压积, Hb 为血红蛋白, PTA 为凝血酶原活动度, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, TT 为凝血酶时间, INR 为国际化标准比值, FIG 为纤维蛋白原

2.2 联合治疗组和常规组在输注 2 U PLT 时的血液指标比较 B 组中, 常规组 108 例, 联合治疗组 14 例, 术前两组患者定性和定量指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 24、48 h 各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4~6。

2.3 术中及术后出血情况 患者术中及术后 48 h 内均未出血, 出血等级为 0。

表 4 输注 2 U PLT 患者定性指标比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	合并其他系统疾病	并发症	肝癌单发	男性患者
联合组	14	5(35.71)	13(92.86)	3(21.43)	11(78.57)
常规组	108	39(36.11)	107(99.07)	27(25.00)	85(78.70)
		0.001	0.366	0.085	0.112
<i>P</i>		0.977	0.545	0.770	0.737

表 5 输注 2 U PLT 术前定量指标比较

组别	<i>n</i>	PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	WBC (×10 ⁹ /L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR
联合组	14	36.143±18.802	10.607±1.385	3.171±2.190	0.048±0.014	104.879±32.339	67.364±14.457	14.414±1.425	43.571±5.651	18.628±5.772	1.248±0.109
常规组	108	36.380±16.690	12.794±7.617	2.631±1.503	0.042±0.016	112.311±17.289	66.440±14.001	14.786±3.801	39.460±9.612	21.215±5.082	1.375±0.985
<i>t</i>		0.045	2.664	0.895	1.877	0.084	0.226	0.704	2.321	1.597	1.284
<i>P</i>		0.964	0.008	0.385	0.062	0.412	0.824	0.485	0.029	0.129	0.201

续表 5 输注 2 U PLT 术前定量指标比较

组别	<i>n</i>	FIG (g/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)	GLO (g/L)	DBIL (μmol/L)	TBIL (μmol/L)	TBA (μmol/L)	CHE (U/L)	CRE (μmol/L)
联合组	14	2.942±0.681	62.264±6.221	31.436±4.744	30.757±5.469	13.679±6.438	26.900±9.619	52.000±62.112	3 027.214±144.793	68.714±19.369
常规组	108	2.736±0.762	61.843±6.166	33.241±4.275	28.685±4.864	13.190±6.129	27.136±10.570	59.593±59.756	3 079.268±135.169	72.667±14.067
<i>t</i>		1.350	0.241	1.468	1.475	0.269	0.085	0.432	1.880	0.739
<i>P</i>		0.179	0.813	0.144	0.142	0.791	0.932	0.617	0.065	0.471

注:PCT 为血小板压积;Hb 为血红蛋白,WBC 为白细胞,PTA 为凝血酶原活动度,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,TT 为凝血酶时间,INR 为国际化标准比值,FIG 为纤维蛋白原;TP 为总蛋白,Alb 为清蛋白,GLO 为球蛋白,DBIL 为直接胆红素,TBIL 为总胆红素,TBA 为总胆汁酸,CHE 为胆碱酯酶,CRE 为肌酐

表 6 输注 2 U PLT 术后定量指标比较

组别	<i>n</i>	术后 24 h									
		PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR	FIG (g/L)
联合组	14	42.500±9.693	9.464±3.674	0.050±0.012	115.214±18.795	64.750±10.267	14.736±1.113	41.071±6.397	19.786±2.834	1.232±0.074	2.818±1.006
常规组	108	39.676±16.031	13.100±10.730	0.043±0.015	114.615±18.388	66.131±13.480	14.578±2.427	39.794±9.231	21.683±14.307	1.218±0.094	2.198±1.721
<i>t</i>		0.937	2.552	1.676	0.113	0.455	0.418	0.663	1.203	0.535	1.964
<i>P</i>		0.358	0.013	0.096	0.911	0.654	0.678	0.514	0.231	0.593	0.061

组别	<i>n</i>	术后 48 h									
		PLT (×10 ⁹ /L)	MPV (fL)	PCT (%)	Hb (g/L)	PTA (%)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	INR	FIG (g/L)
联合组	14	39.000±13.033	11.229±1.178	0.047±0.015	111.857±14.930	57.950±14.579	17.171±8.363	38.793±9.825	19.253±5.701	1.282±0.097	2.121±0.729
常规组	108	36.481±12.752	12.053±1.198	0.054±0.014	110.111±15.899	62.378±13.277	15.641±2.848	42.317±9.997	19.938±3.943	1.308±0.083	1.911±0.679
<i>t</i>		0.682	2.427	1.746	0.389	1.080	0.680	1.260	0.436	1.082	1.020
<i>P</i>		0.505	0.016	0.083	0.697	0.296	0.508	0.224	0.669	0.281	0.322

注:PCT 为血小板压积;Hb 为血红蛋白,PTA 为凝血酶原活动度,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血酶原时间,TT 为凝血酶时间,INR 为国际化标准比值,FIG 为纤维蛋白原

3 讨 论

乙型肝炎在我国广泛流行,据调查显示,每年约有 28 万人死于与乙肝病毒感染相关的肝硬化或肝癌,在肝癌在失代偿期,肝脏损害较为严重^[5]。当肝功能损害达到一定程度时,会出现严重的并发症,表现为血细胞减少,其中 PLT 减少最为明显。肝癌合并肝硬化患者 PLT 减少的原因有肝炎病毒本身有骨髓抑制作用^[6],以及 PLT 生成素减少、PLT 在脾内滞留、PLT 自身抗体介导的 PLT 在脾脏被巨噬细胞吞噬破坏等^[7]。

单独输注 PLT 后,受者体内很快完成 PLT 代谢过程,多次输注还会产生抗体,影响以后血液的输注,并且还会由于各种免疫和非免疫因素导致输注无效,应用剂量不容易把握^[8-9]。IL-11 对降低肿瘤患者化疗后出现重度 PLT 减少具有积极作用,同时也有助于缩短 PLT 极度降低时间,并促进 PLT 尽快恢复正常水平,发挥作用时间虽然比直接输注 PLT 的速度慢,但其作用持久^[10]。左新年等^[11]研究证实,应用 IL-11 治疗肝硬化 PLT 减少,治疗后第 5 天 PLT 开始上升,于第 20 天达到最高峰,第 25 天开始下降,疗效确切,耐受性良好。

本研究表明,48 h 内单独输注 PLT 和 PLT 联合输注 IL-11 在提高 PLT 水平和改善凝血功能方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。可能与追踪时间短有关,也可能与 IL-11 治疗过程中仍然存在巨核细胞

严重受损、PLT 生成受阻、消耗过多等因素有关。

对于临床上肝硬化重度 PLT 减少者,在实行介入性治疗前可预期 5 d 以上接受 IL-11 治疗,以最大限度升高患者术前 PLT 值。

本研究为单中心的回顾性调查,结果和呈现的信息存在一定的局限性。一方面大部分患者病情没有进行连续性监测;另一方面联合治疗组总样本量较小,可影响 IL-11 治疗效果的判断。

综上所述,术前联合输注 PLT 和 IL-11 与单独输注 PLT 的肝硬化合并肝癌患者,在接受介入治疗后 48 h 内治疗效果没有明显差异。为了进一步明确 IL-11 是否能提高肝硬化合并肝癌患者的 PLT 水平,建议进行前瞻性研究。

参考文献

[1] 叶迎宾,刁淑梅,章健.血氨、层黏连蛋白与血小板参数变化在肝硬化合并肝癌诊断中的关系[J].安徽医药,2014,18(7):1254-1257.

[2] 张晓黎,程晓赦,叶炯,等.白细胞介素-11 治疗恶性血液病化学治疗后血小板减少的疗效观察[J].中华肿瘤杂志,2010,3(2):713-715.

[3] YU J, FENG Z, TAN L, et al. Interleukin-11 protects mouse liver from warm ischemia/reperfusion (WI/Rp) injury[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(5): 562-570.

[4] WU X, WANG L, SUN L, et al. Analysis of clinical effects

- and mechanism of recombinant human interleukin-11 with glucocorticoids for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2):519-522.
- [5] LEI Z, XIA Y, SI A, et al. Antiviral therapy improves survival in patients with HBV infection and intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing liver resection[J]. *J Hepatol*, 2017, 68(4):655-662.
- [6] NIE X H, HAN T, HA F U, et al. Comparison of the effects of the pretreatment and treatment with RhIL-11 on acute liver failure induced by D-galactosamine[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(8):1142-1150.
- [7] 任松, 王佩俊, 李宗芳. 肝硬化脾亢血小板减少的机制[J]. *西部医学*, 2013, 25(11):1745-1747.
- [8] 陈麟凤, 潘继春, 冯倩, 等. 26 045 例血小板输注效果的影响因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(4):1081-1086.
- [9] 徐煜, 吴林伯, 吴芳, 等. 血液病反复输血者血小板抗体对血小板输注效果的影响[J]. *河北医学*, 2016, 22(6):931-933.
- [10] 唐域, 石琳. 重组人 IL-11 衍生物及重组人 IL-11 对恶性肿瘤化学治疗后血小板减少的临床研究[J]. *新医学*, 2014, 45(5):297-299.
- [11] 左新年, 刘平. 白介素-11 治疗肝硬化所致血小板减少症[J]. *实用临床医学*, 2005, 6(8):26-27.
- (收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-03-12)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.032

某院社区获得性下呼吸道感染儿童金黄色葡萄球菌耐药情况分析*

黄海林, 王海平, 祁洪娟, 李小娟, 苏 敏, 庄 宇, 杜廷义[△]
(昆明医科大学附属儿童医院检验科, 昆明 650228)

摘要:目的 调查昆明某院社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA-MRSA)的耐药现状。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院收治的临床拟诊断为社区获得性下呼吸道感染患儿的痰液标本共 7 054 例。对标本进行金黄色葡萄球菌(SA)的分离、鉴定和药物敏感性检测。结果 7 054 例标本中, 分离得到 409 株 SA, 其中 CA-MRSA 共 58 株, 占 14.2%。甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌共 351 株, 占 85.85%。多重耐药菌株的总检出率为 43.8%(179/409)。所有分离株对抗菌药物的耐药率从高到低依次为:苄青霉素(92.2%)、红霉素(64.5%)和克林霉素(63.8%)。未发现对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、利福平或替加环素的耐药现象。结论 该院分离的 CA-MRSA 主要表现为对不耐酶青霉素类、大环内酯类和林可酰胺类抗菌药物的耐药;CA-MRSA 的发生率维持在较低水平。耐酶青霉素或第 1 代头孢菌素仍可作为治疗 CA-MRSA 感染的一线药物使用。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 抗菌药物; 耐药性; 下呼吸道感染

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2468-03

金黄色葡萄球菌(SA)是一种感染力强, 感染途径多样的“超级细菌”, 是社区获得性感染的常见致病菌。SA 感染常发生于人的皮肤和软组织, 也多继发于儿童下呼吸道感染病毒, 感染一旦播散则可能导致严重后果^[1-2]。因此, SA 感染的流行趋势及其耐药性变迁, 一直受到临床流行病学的重视。近年来, 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA-MRSA)出现流行和扩散趋势, 但有关 CA-MRSA 的报道较少。由于 CA-MRSA 的起源、进化和流行具有区域特点, 针对分离株进行深入的研究非常必要。本研究将收集的社区获得性下呼吸道 SA 感染患儿为研究对象, 对病原学特点进行了针对性的分析, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料来源 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的临床拟断为社区获得性下呼吸道感染患儿的痰液标本共 7 054 例。标本均为就诊当天或入院当

天即行采集, 均为本次就诊的首次采集。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 将无菌吸痰管从患儿单个鼻孔插入(7~8 cm)达鼻咽部, 负压吸引鼻咽深部分泌物, 1 h 内送检。

1.2.2 细菌分离培养 将送检标本接种于血琼脂平板和嗜血型巧克力色血琼脂平板, 5% 浓度的 CO₂ 环境下 35 ℃ 培养 16~18 h。根据菌落形态、染色结果、触酶试验和凝固酶试验结果, 初步筛选出 SA 分离菌株。

1.2.3 SA 的鉴定和药物敏感性检测 使用英国 OXOID 公司生产的 DrySpot Staphytest Plus 试剂盒, 法国生物梅里埃公司提供的 VITEK-2 Compact 全自动细菌鉴定、药物敏感性分析系统及其配套试剂进行菌种鉴定、药物敏感性检测分析和 CA-MRSA 筛查判断。

* 基金项目:云南省科技计划项目(2016FB136);云南省昆明市科学技术局项目(2015-1-S-00564);云南省昆明市卫生和计划生育委员会资助项目(2016-sw(省)-20)。△ 通信作者, E-mail: timkally@163.com。