论著

文章编号:1000-5404(2007)07-0620-03

严重多发伤患者血浆血栓调节蛋白水平的变化及与弥散性血管内凝血的关系

朱渝军,黄显凯 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所全军战创伤中心,重庆 400042)

提 要:目的 探讨严重多发伤患者血浆血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)水平变化及与创伤后弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)之间的关系。**方法** 将66例多发伤患者分为轻伤组(ISS评分<16分)21例和重伤组(ISS评分≥16分)45例,再把重伤患者分为并发DIC组(12例)与未并发DIC组(33例)。另10例健康人为正常对照组。正常对照组采外周静脉血1次,其余组分别于伤后1、3、7 d空腹采集外周静脉血,应用ELISA方法测定血浆TM浓度。**结果** 轻伤与重伤组血浆TM水平伤后均明显高于正常对照组,且重伤组又明显高于轻伤组。非DIC组伤后TM水平迅速降低,DIC组TM水平先升高后降低,DIC组的TM水平显著高于非DIC组。**结论** 创伤后急性期TM水平的升高程度不仅与创伤严重程度有关,而且与创伤后DIC的发生显著正相关。因此,测定严重多发伤患者急性期外周血浆TM水平变化对预测创伤后DIC的发生具有一定价值。

关键词: 多发伤;弥散性血管内凝血;血栓调节蛋白

中图法分类号: R446.11; R554.802; R641.06 **文献标识码:** A

Changes of plasma thrombomodulin levels in multiple-injury patients and their relation with disseminated intravascular coagulation

ZHU Yu-jun, HUANG Xian-kai (Trauma Center, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the relation between traumatic disseminated intravascular coagulation (DIC) and the level of plasma thrombomodulin (TM) in severe multiple-injury patients. Methods Sixty-six multiple-injury patients were divided into minor-injury group (ISS<16, 21cases) and severe injury group (ISS≥16, 45 cases). Then the severe multiple-injury group was subdivided into DIC group (12 cases) and non-DIC group (33 cases). The other 10 healthy people served as the control group. Venous blood was collected once in the control group and in other groups venous blood was collected on day 1, 3 and 7 after trauma. The TM concentration was determined by ELISA. Results The TM levels of the minor-injury and severe injury groups were higher than those of the control group, and the severe injury group was remarkably higher than the minor-injury group. In the non-DIC group, the TM level continuously declined; while in the DIC group, it rose at first and then decreased remarkably, with the level being remarkably higher in DIC group than non-DIC one. Conclusion TM level is not only relevant to the severity of trauma, but also closely relevant to the occurrence of traumatic DIC after trauma. The detection of plasma TM level can predict the occurrence of DIC.

Key words: multiple-injury; disseminated intravascular coagulation; thrombomodulin

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是以血管内凝血系统激活导致血管内纤维蛋白沉着为特征的综合征,它可伴发继发性纤溶或纤溶受抑。DIC是许多严重疾病的一个中间病理环节,其死亡率较高。严重创伤是诱发DIC的重要原因之一。通过长期的实验和临床研究,人们对DIC的认识不断深化,并采取了各种的治疗措施试图降低DIC的死亡率。然而,临床上DIC发生率和死亡率居高不下的问题至今仍未解决。血管内皮系统在DIC的发生发展中起重要作用,而血浆血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是血管内皮细胞损伤的分子标志物。本研究通过动态观察严重多发伤患者急性期血浆TM水平变化,探讨它与并发DIC之间的关系及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本组66例多发伤患者,既往无血液病及凝血功能障碍病

作者简介:朱渝军(1978-),男,四川省雅安市人,硕士,主治医师,主要从事严重创伤后脏器并发症防治方面的研究。电话:(023)68757242

收稿日期:2006-06-16;修回日期:2006-07-28

史和家族史，均于伤后 24 h 内入院。男性 49 例，女性 17 例，年龄 15～74(38.4±13.5)岁。其中严重多发伤(重伤组)患者 45 例(ISS≥16 分)，轻伤组 21 例(ISS<16 分)。严重多发伤并发 DIC(以第七届全国血栓与止血会议制定的 DIC 诊断标准为依据[1])者 12 例(DIC 组)；未并发 DIC 者 33 例(非 DIC 组)；正常对照组 10 例为接受体检的健康人，其中男性 7 例，女性 3 例；年龄 22～61(36.4±9.0)岁。

1.2　TM 测定方法

正常对照组采外周静脉血 1 次，其余组分别于伤后 1、3、7 d 空腹采集外周静脉血，立即以 1 500×g 离心 15 min 后贮存于 −80 ℃冰箱中。应用 Sandwich ELISA 方法(TM ELISA Kit, Diaclone Resarch, France)测定血浆 TM 浓度。

1.3　统计学分析

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 12.0 统计软件进行双因素方差分析和相关性分析。

2　结果

66 例多发伤患者中，12 例于伤后第 4 天起陆续达到 DIC 诊断标准，其中 6 例最终因中枢性呼吸循环衰竭、多器官衰竭而死亡(DIC 死亡率为 50%)，6 例治愈出院；另外 54 例非 DIC 患者均治愈出院(表 1)。

表 1　严重多发伤并发 DIC 患者一般临床资料

主要受伤部位	例数	致伤因素	DIC 发生例数
脊柱及四肢	22	坠落伤、车祸伤	4
头部	15	车祸伤、坠落伤	2
腹部	9	车祸伤、刀刺伤	2
胸部	4	车祸伤、刀刺伤	1
多部位伤	16	车祸伤、坠落伤	3

2.1　正常组及轻重伤组伤后血浆 TM 浓度变化

正常对照组与严重多发伤及普通创伤组伤后 1、3、7 d 的血浆 TM 浓度比较见表 2。

表 2　各组 TM 浓度变化(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
正常组	10	4.13±1.12	4.13±1.12	4.13±1.12
轻伤组	21	5.01±1.24[a]	4.59±1.34	4.25±1.10[d]
重伤组	45	7.15±2.48[bc]	7.28±2.94[bc]	5.93±2.08[bce]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与正常对照组比较；c：$P<0.01$，与轻伤组比较；d：$P<0.05$，e：$P<0.01$，与第 3 天比较

从表 2 可以看出，轻伤组在伤后第 1 天血浆 TM 水平明显高于正常对照组($P<0.05$)，然后血浆 TM 水平逐渐降低，1～3 d 缓慢下降，3～7 d 下降明显($P<0.05$)，于第 3 天后血浆 TM 水平与正常组无显著差异($P>0.05$)；而重伤组在各个时相点均明显高于正常对照组($P<0.01$)，重伤组血浆 TM 水平 1～3 d 缓慢升高，3～7 d 下降明显($P<0.01$)，重伤组血浆 TM 水平在各个时相点均明显高于轻伤组($P<0.01$)。

2.2　非 DIC 与 DIC 组 TM 浓度变化

严重多发伤患者中，在伤后第 1、3、7 d，非 DIC 组 TM 水平明显降低($P<0.01$)，而 DIC 组 TM 水平在伤后 1～3 d 明显升高($P<0.01$)，于第 3 天后迅速降低($P<0.01$)。创伤后 DIC 组 TM 水平在各个时相点均明显高于非 DIC 组($P<0.01$)，见表 3。

表 3　严重多发伤非 DIC 与 DIC 组 TM 浓度变化(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 3 天	第 7 天
非 DIC 组	33	5.96±1.77	5.24±1.27[b]	4.83±1.23[c]
DIC 组	12	8.92±2.32[a]	10.34±1.89[ab]	7.58±2.01[ac]

a：$P<0.01$，与非 DIC 组比较；b：$P<0.01$，与第 1 天比较；c：$P<0.01$，与第 3 天比较

2.3　TM 水平与 DIC 的关系

TM 水平与 DIC 发生与否在伤后第 1、3、7 d 均呈明显的正相关($r=0.738$，$r=0.906$，$r=0.776$，$P<0.01$)。

3　讨论

TM 是存在于血管内皮细胞膜表面的一种糖蛋白，广泛分布于动脉、静脉、毛细血管及淋巴管的内皮，尤其是在肺、肾及胎盘组织中[2]。它不仅通过加速凝血酶激活蛋白 C (PC)而发挥抗凝和促纤溶作用，还可通过抑制凝血酶活性而发挥直接抗凝作用。由于 TM 特异分布于血管内皮细胞，故已被作为血管内皮损伤的一个分子标记物，已广泛用于微血管病变、脑血管、心血管、糖尿病肾病、烧伤、肿瘤等临床研究。

内皮细胞表面的 TM 能与凝血酶以 1∶1 结合形成复合物，在钙离子参与下，加速凝血酶的激活，同时抑制了凝血酶的促凝作用，包括阻止纤维蛋白形成，因子及的活化及阻止促血小板聚集、释放功能。使纤溶酶原激活物抑制剂降解，增加纤溶作用。有报道 TM 也能与 Xa 因子结合形成 1∶1 的复合物，也能加速 PC 的激活[3]。但其激活 PC 的加速作用比 TM-凝血酶激活 PC 的加速作用弱得多。总之，TM 不仅抑制凝血酶促凝活性，它还可能通过与 Xa 因子结合，抑制凝血酶原转变为凝血酶，TM 还可以通过受体介导内吞作用来清除灭活凝血酶。故 TM 可以抑制凝血酶的生成和活性及消除来影响凝血酶的作用。

正常状态下，内皮细胞具有主动调节微循环血流、凝血过程和炎症反应的作用。内皮功能的损害在全身性炎症反应综合征(SIRS)→多脏器功能不全综合征(MODS)→多脏器功能衰竭(MOF)的发病过程中起重要作用。创伤特别是严重的多发伤通过包括组织低灌注、自由基损伤、钙离子超载、凝血异常及各种细胞因子作用等不同途径引起不同程度的内皮功能损害。

本研究结果表明，轻伤组在伤后第 1 天血浆 TM 水平明显高于正常对照组($P<0.05$)，然后血浆 TM

水平逐渐降低，于第3天后血浆TM水平与正常组无显著差异；而重伤组在各个时相点均明显高于正常对照组和轻伤组（$P<0.01$）。所有创伤患者都有不同程度的血浆TM水平升高，证明创伤患者中普遍存在内皮细胞损伤，而重伤组血浆TM水平在各个时相点均明显高于正常对照组和轻伤组表明创伤严重程度与内皮损伤程度相关。

TM作为一种抗凝因子，与凝血/纤溶功能的改变关系密切，特别在DIC时可显著升高，当然这是DIC致广泛血管内皮受损的结果，此时往往容易发展为MOF[4-7]。DIC患者的血浆TM水平显著高于非DIC患者，而且在伤后1～3 d明显升高，而非DIC患者的TM水平下降趋势明显，这说明DIC患者的血管内皮损伤程度比非DIC患者严重。究其原因可能是因为与内皮细胞相关的凝血是维持内环境稳定的重要因子，广泛、持续的内皮细胞损伤必然有严重的凝血异常，而严重的凝血异常最终发展为DIC。

DIC组的血浆TM水平高于未发生者，说明血管内皮损伤导致的凝血、纤溶异常在DIC的发病机制中起一定作用，并且本实验中TM水平与DIC发生与否在伤后第1、3、7 d均呈明显的正相关（$r=0.738$，0.906，0.776，$P<0.01$），特别是第3天其相关性非常显著。同时，这些患者在临床确诊DIC前即发生血浆TM水平升高，早于PT、APTT、血小板等消耗性异常，可反映各系统的当前状态[8]。由此可知，TM作为血管内皮损伤的敏感指标，其水平在DIC发生与否时具有不同的变化趋势在DIC的早期预测中具有一定应用价值。

该研究结果初步表明，严重创伤早期血浆TM水平与创伤后DIC发生存在一定的相关性。对于严重多发伤患者，测定急性期TM浓度可能对预测创伤后DIC发生具有一定的临床参考价值（就伤后前3 d TM平均浓度而言，临界值为7.6 ng/ml时，对创伤后DIC预测的敏感度为83.3%，特异度为75.7%）。

参考文献：

[1] 第七届全国血栓与止血学术委员会. 第七届全国血栓与止血学术会议制定的几项诊断参考标准[J]. 中华血液学杂志，2000，21(3)：165－168.

[2] Sadler J E. Thrombomodulin structure and function[J]. Thromb Haemost，1997，78(1)：392－395.

[3] Haley P E，Doyle M F，Mann K G. The activation of bovine protein C by factor Xa[J]. J Biol Chem，1989，264(27)：16303－16310.

[4] Gando S，Nakanishi Y，Kameue T，*et al*. Soluble thrombomodulin increases in patients with disseminated intravascular coagulation and in those with multiple organ dysfunction syndrome after trauma：role of neutrophil elastase[J]. J Trauma，1995，39(4)：660－664.

[5] Boldt J，Papsdorf M，Rothe A，*et al*. Changes of the hemostatic network in critically ill patients -- is there a difference between sepsis，trauma，and neurosurgery patients? [J]. Crit Care Med，2000，28(2)：445－450.

[6] Hori Y，Wada H，Mori Y，*et al*. Plasma sFas and sFas ligand levels in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and in those with disseminated intravascular coagulation[J]. Am J Hematol，1999，61(1)：21－25.

[7] Gando S，Kameue T，Nanzaki S，*et al*. Cytokines，soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Thromb Res，1995，80(6)：519－526.

[8] Wada H，Sakuragawa N，Mori Y，*et al*. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation[J]. Am J Hematol，1999，60(4)：273－278.

（编辑 陈聪连）

（上接619页）

国内外研究证实，线粒体DNA（mtDNA）异常是线粒体肌病的主要病因，mtDNA异常包括突变、缺失、重复及丢失[1]。李晓东等[1]运用含溴化乙锭的培养液培养食管癌细胞，在体外建立性质稳定、长期存活的无线粒体DNA的细胞系，其线粒体功能明显减低，认为线粒体功能缺陷可能主要由mtDNA缺失引起。mtDNA也是一种遗传物质，含有细胞色素、ATP合成酶和所需核蛋白体核糖核酸及转移核糖核酸编码基因，而这些基因产物正是线粒体完成正常生理功能所必需的，因此，mtDNA异常，会影响细胞内三羧酸循环、氧化磷酸化及脂肪酸氧化，即影响糖、脂类及蛋白质的生化代谢，导致糖、脂肪代谢障碍，因此可见大量的脂滴或糖原颗粒堆积，最重要的是影响氧化磷酸化而影响ATP合成。陈琳等[4]应用组织学和组织化学方法，对65例线粒体肌病和脂质累积性肌的肌肉活检标本进行观察，发现线粒体异常会导致不同程度的脂肪代谢障碍，认为脂肪代谢障碍是导致肌肉无力的一个重要原因。

线粒体疾病临床表现复杂、临床病例较少，临床医师往往对该病缺乏认识，极度易疲劳的肌无力患者需高度警惕此病，及时进行肌肉活检，以明确诊断。

关键词：线粒体肌病

中图法分类号：R746.9　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 高 枫，李晓东，陈清棠，等. 线粒体肌病和脑肌病患者线粒体基因缺失的研究[J]. 北京医学，2000，22(1)：27－29.

[2] 臧 豫，李晓东，陈清棠，等. 线粒体肌病和脑肌病患者的肌细胞线粒体DNA突变分析[J]. 中华医学遗传杂志，1995，12(2)：89－91.

[3] 李晓东，高 枫，陈清棠. 线粒体肌病患者的线粒体功能缺陷起源的研究[J]. 临床神经病学杂志，2002，15(5)：263－265.

[4] 陈 琳，郭玉璞，任海涛，等. 线粒体肌病伴脂质沉积[J]. 脑与神经疾病杂志，2002，10(3)：142－145.

（编辑 郭建秀）