

重组人促红细胞生成素应用于中重度烧伤后贫血的初探

李新强¹ 朱家源^{2*} 朱斌² 唐冰² 李爽² 刘阳²

(¹ 深圳市宝安区人民医院烧伤外科, 广东深圳 518101; ² 中山大学附属第一医院烧伤外科, 广东广州 510080)

摘要 目的:初步探讨重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)在中重度烧伤后贫血的临床应用。**方法:**将本科2001年1月至2004年12月的82例中重度烧伤病人,随机分成试验组(应用rhEPO组)52例和空白对照组30例,分别检测外周血红细胞压积 Hct、血红蛋白浓度 Hb、红细胞计数 RBC、未成熟网织红细胞指数 IRF, 红细胞 C₃b 受体花环率 RBC-C₃bRR, T 淋巴细胞亚群; 并观察其不良反应。**结果:**对比使用 rhEPO 前后及空白对照组, 试验组病人的各项检测指标的改变具有统计学意义, 贫血状况和免疫功能均得到不同程度改善, 同时不良反应少。**结论:**rhEPO 对于中重度烧伤后贫血的防治及机体免疫功能的改善具有临床价值。

关键词 重组人促红细胞生成素; 烧伤; 贫血

中图分类号 R644 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-1836(2005)06-0048-04

Effects of rhEPO on Moderate to Severe Post-Burn Anemia

Li Xin-qiang¹, ZHU Jia-yuan², ZHU Bin², TANG Bing², LI Shuang², LIU Yang²

(¹ Dept. of Burns, Boan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518101, China; ² Dept. of Burns, First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of rhEPO on moderate to severe post-burn anemia. **Methods:** 82 patients were randomly divided into rhEPO group ($n = 52$) and control group ($n = 30$) from Jan 2001 to Dec 2004. The measurements of haematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), immature reticulocyte fraction (IRF), red blood cell C3b receptor rosette (RBC-C3bRR) and lymphocyte subgroups (CD₃, CD₄, CD₈) were conducted and adverse effects were observed. **Results:** Compared with the condition before use of rhEPO, the indexes (Hb, RBC, IRF, Hct, RBC-C₃bRR, CD₃, CD₄, CD₈) of experiment group were significantly improved on day 7 ($P < 0.05$), and compared with the control group, these indexes also showed significant difference ($P < 0.05$). Two patients on rhEPO developed hypertension. **Conclusions:** The use of rhEPO was beneficial for prevention and treatment of moderate to severe post-burn anemia, and it also improved immune function.

Key words recombinant human erythropoietin; burn; anemia

重组人促红细胞生成素(rhEPO)已经应用于临床,包括:肾性贫血;癌性贫血;孕产妇、早产儿贫血;外科围手术期的红细胞动员;外科术后贫血等,取得了良好的疗效。但 rhEPO 在烧伤后贫血的应用却极少提及和报道。临床观察到:烧伤后患者发生不

同程度的贫血,是中重度烧伤后常见的并发症,在烧伤体表面积 30% 以上病人中是常见的(Andes, 1976; Birdsell 1971),实际上可见于所有烧伤面积大于 40% 的病人(Andes, 1976),相当普遍,在特重度烧伤患者中,贫血状况尤其严重,且持续时间长^[1]。而既往的治疗手段仅仅限于异体输血。本研究目的就是通过观察 rhEPO 应用于中、重度烧伤后贫血的临床疗效、不良反应等,从本专科的角度作一客观的初步评价。

作者简介:李新强(1974.2-),男,主治医师,2002~2005年在中山大学附一院烧伤科进修,在职硕士研究生。

研究方向:烧伤整形。

* **通讯作者:**联系方式:Zhujiayuan@163.net.

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组病例为本科2001年1月至2004年12月82例中、重度烧伤病人,年龄19~46岁,男性50

例,女性32例。病人分组情况(见表1):组间情况无统计学差异。本研究所选病例的烧伤总面积TBSA介于17%~40%,其中Ⅲ度面积<10%,均诊断^[2]为中度或重度烧伤,无其它复合伤,且均于伤后24h内入院,将其统称为中重度烧伤。

表1 82例中重度烧伤病人分组的一般情况对比

Tab.1 The demography of patients

Group	Cases(n)	Age(years)	TBSA(%)	BSA Ⅲ (%)	Causes of burns(%)		
					Hot liquid	Flame	Others
Treatment	52	36.28 ± 9.41 [#]	32.33 ± 7.65 [△]	6.23 ± 2.46 [▲]	27	19	6
Control	30	38.06 ± 8.62 [#]	30.87 ± 8.94 [△]	6.55 ± 2.61 [▲]	16	11	3

Between groups: [#]P>0.05, [△]P>0.05, [▲]P>0.05。

1.2 病例选择

1.2.1 临床病例选择标准 ①成人病例≥18岁,≤50岁;②Hb^[3]:男:120~160g/L;女:110~150g/L为正常值;③红细胞^[3]:男:4.0~5.5×10¹²/L;女:3.5~5.0×10¹²/L为正常值;④按烧伤程度分度标准^[2]选择中重度烫伤或火焰烧伤病例。

1.2.2 临床病例剔除标准 ①严重肝肾功能不全,心力衰竭及高血压者;②有严重溶血或出血倾向者;③有严重缺铁或铁代谢障碍者;④应用益比奥出现不良反应者;⑤出现其他重要脏器衰竭者;⑥有严重感染者。

1.3 药品选择 采用沈阳三生制药股份有限公司生产的重组人红细胞生成素(rhEPO),商品名为益比奥(EPIAO),规格:10000u/1mL/Amp,国药准字(1998)沈三生S-02号。

1.4 方法

1.4.1 分组 将82例入选病人随机分成两组:试验组52例,空白对照组30例。

1.4.2 用药方法和剂量 试验组使用rhEPO初始剂量为150u/kg隔日1次,用药2周后观察贫血无明显改善则加大剂量至300u/kg隔日1次,试验组不使用其它与rhEPO作用相似的药物;空白对照组则不使用rhEPO或与rhEPO作用相似之药物,仅在必要时采用输血的办法(血浆除外)。用药方法均采用皮下注射。用药期间补充铁剂和VitC、VitB₆、VitB₁₂及叶酸,保证骨髓造血所需的要素,并且在用药期间不使用免疫抑制剂或影响免疫功能药物。

1.4.3 用药起始时间 两组病人均于伤后72h内经充分补液抗休克,血容量恢复满意后起开始用药。用药前,两组均未有输血(血浆除外)。

1.5 观察指标

1.5.1 观察两组病人的贫血指标 观察两组病人外周血血红蛋白浓度Hb(g/L)、红细胞计数RBC(×10¹²/L)、未成熟网织红细胞指数IRF(%)以及红细胞压积Hct(L/L)作为贫血指标。

1.5.2 两组病人红细胞免疫功能检测 记录红细胞C₃b受体花环率RBC-C₃bRR(%):采用郭氏法^[4],清晨空腹采静脉血1mL,肝素抗凝,以结有2个或2个以上酵母菌的红细胞为一个花环,计数200个红细胞酵母花环百分率。

1.5.3 检测两组病人T淋巴细胞亚群 采用APAAP法^[5]测定CD₈(%)、CD₄(%)和CD₃(%),APAAP试剂盒购自北京邦定生物医学公司,按其说明书操作,计数200个细胞,算出百分率。

1.5.4 记录试验组病人的不良反应 高血压、腹泻、高血糖、癫痫、过敏反应等。

1.6 统计学处理 所得数据均以均数±标准差表示,应用统计软件SPSS 10.0行t检验。

2 结果

2.1 两组病例用药前后的Hct, Hb, RBC, IRF变化情况比较(见表2)。

空白组有16例贫血情况较重病人因手术等原因,需短期缓解贫血状况而采用了小剂量输注红细胞或全血。试验组有12例烧伤面积较大的病人,于用药后14d检测贫血各项指标改善不明显,加大剂量至300u/kg隔日1次,于第21天时检测贫血指标有所改善。

2.2 两组病例用药前后之红细胞免疫功能检测情况比较

记录 RBC-C₃bRR (%)。见表 3。

2.3 两组病例用药前后的 T 淋巴细胞亚群检测情况比较

CD₃(%)、CD₄(%) 和 CD₈(%) 测定。见表 3。

2.4 不良反应

试验组 2 例病人发生血压轻度升高,3 例发生轻微腹泻,2 例发生高血糖,未发生过过敏反应。未发生其它严重并发症。

表 2 两组病例用药前后的 Hct、RBC、Hb、IRF 变化比较

Tab.2 Data on Hct,RBC,Hb,IRF in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

days	Hct(L/L)		RBC($\times 10^{12}/L$)		Hb(g/L)		IRF(%)	
	Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment	Control
1	0.342 \pm 0.065 [#]	0.383 \pm 0.059	3.37 \pm 0.23 [#]	3.40 \pm 0.20	92.3 \pm 10.1 [#]	94.2 \pm 11.2	10.7 \pm 3.3 [#]	11.4 \pm 3.7
1	0.376 \pm 0.056	0.361 \pm 0.067	3.31 \pm 0.28	3.27 \pm 0.33	89.6 \pm 8.4	88.7 \pm 9.3	11.6 \pm 3.5	12.0 \pm 4.1
3	0.354 \pm 0.055	0.343 \pm 0.053	3.20 \pm 0.30	3.14 \pm 0.24	84.9 \pm 9.5	82.3 \pm 10.3	10.2 \pm 2.8	10.4 \pm 3.2
7	0.369 \pm 0.072 [#]	0.357 \pm 0.063	3.70 \pm 0.34 ^{#Δ}	3.02 \pm 0.41 ^{Δ}	102.3 \pm 11.6 ^{#Δ}	84.6 \pm 9.6 ^{Δ}	13.9 \pm 4.6 ^{#Δ}	11.8 \pm 4.1 ^{Δ}
14	0.433 \pm 0.061 ^{#Δ}	0.347 \pm 0.066 ^{Δ}	4.11 \pm 0.44 ^{#Δ}	3.35 \pm 0.36 ^{Δ}	117.7 \pm 12.6 ^{#Δ}	88.2 \pm 10.4 ^{Δ}	17.7 \pm 5.2 ^{#Δ}	13.4 \pm 3.9 ^{Δ}
21	0.471 \pm 0.095 ^{#Δ}	0.362 \pm 0.071 ^{Δ}	4.82 \pm 0.61 ^{#Δ}	3.46 \pm 0.53 ^{Δ}	131.9 \pm 15.4 ^{#Δ}	92.5 \pm 11.3 ^{Δ}	24.1 \pm 5.0 ^{#Δ}	16.6 \pm 4.8 ^{Δ}
28	0.490 \pm 0.084 ^{#Δ}	0.377 \pm 0.086 ^{Δ}	4.97 \pm 0.50 ^{#Δ}	3.84 \pm 0.47 ^{Δ}	139.6 \pm 16.5 ^{#Δ}	118.3 \pm 13.2 ^{Δ}	27.5 \pm 3.9 ^{#Δ}	17.1 \pm 5.5 ^{Δ}

vs Day-1: [#] $P < 0.05$; vs control: ^{Δ} $P < 0.05$

表 3 两组病例用药前后的 RBC-C₃bRR (%)、CD₃(%)、CD₄(%) 和 CD₈(%) 变化比较

Tab.3 Data on RBC-C₃bRR(%) , CD₃(%) , CD₄(%) and CD₈(%) in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

days	RBC-C ₃ bRR (%)		CD ₃ (%)		CD ₄ (%)		CD ₈ (%)	
	Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment	Control	Treatment	Control
1	7.04 \pm 2.76 [#]	7.33 \pm 2.64	37.78 \pm 5.38 [#]	36.18 \pm 5.80	34.11 \pm 2.21 [#]	35.92 \pm 2.11	40.16 \pm 1.15 [#]	41.77 \pm 1.33
1	6.58 \pm 2.25	6.31 \pm 2.72	36.12 \pm 6.24	35.03 \pm 6.16	35.42 \pm 2.01	36.53 \pm 1.47	42.61 \pm 1.87	43.65 \pm 1.46
3	7.11 \pm 2.01	6.10 \pm 2.21	37.46 \pm 4.03	39.72 \pm 3.83	36.25 \pm 3.02	35.19 \pm 2.76	50.24 \pm 3.71	51.27 \pm 3.50
7	14.21 \pm 1.59 ^{#Δ}	8.74 \pm 2.04 ^{Δ}	40.19 \pm 3.83 ^{#Δ}	33.55 \pm 2.87 ^{Δ}	37.44 \pm 1.88 ^{#Δ}	33.16 \pm 3.32 ^{Δ}	44.18 \pm 2.79 ^{#Δ}	54.32 \pm 3.47 ^{Δ}
14	18.84 \pm 2.08 ^{#Δ}	10.39 \pm 1.35 ^{Δ}	43.61 \pm 4.68 ^{#Δ}	31.37 \pm 4.03 ^{Δ}	39.26 \pm 4.39 ^{#Δ}	31.44 \pm 3.27 ^{Δ}	32.05 \pm 3.34 ^{#Δ}	51.80 \pm 3.85 ^{Δ}
21	20.32 \pm 1.71 ^{#Δ}	14.81 \pm 1.98 ^{Δ}	54.35 \pm 7.22 ^{#Δ}	38.84 \pm 2.79 ^{Δ}	40.87 \pm 3.37 ^{#Δ}	32.05 \pm 3.04 ^{Δ}	27.25 \pm 3.91 ^{#Δ}	47.64 \pm 4.11 ^{Δ}
28	22.21 \pm 2.12 ^{#Δ}	15.28 \pm 1.84 ^{Δ}	61.74 \pm 7.43 ^{#Δ}	40.62 \pm 3.67 ^{Δ}	44.59 \pm 5.51 ^{#Δ}	34.91 \pm 3.62 ^{Δ}	25.60 \pm 4.21 ^{#Δ}	34.26 \pm 2.92 ^{Δ}

vs Day-1: [#] $P < 0.05$; vs control: ^{Δ} $P < 0.05$

3 讨论

烧伤后贫血系指由热力、电能、化学物质、放射线等所致体表组织损害而引起单位容积循环血液红细胞数、血红蛋白量及血细胞比容低于参考值下限^[1]。以往的临床对策主要采用同种异体输血,其可引起多种不良反应:感染性疾病的传播,免疫抑制,输血反应和排异反应(溶血)等。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是 1948 年由 Bonsdoff 及 Jalavist 提出的体内存在的造血因子,其通过刺激红系前体细胞的增生、分化及成熟而促进红细胞增生^[5]。目前,基因工程生产的 rhEPO 已广泛应用于临床,但应用于烧伤临床的具体作用则鲜有报道。

RBC、Hb 及 IRF 三项指标的综合分析能较为准确地反映病人的贫血程度及骨髓造血状况^[6]。在本研究中观察到(见表 1):伤后 72 h 经充分补充血

容量后两组病人均出现了贫血状态,使用 rhEPO 前 1 天组间无统计学差异。试验组在使用 rhEPO 第 7 天时,RBC、Hb、IRF 已经显示出不同程度的回升,持续至第 4 周,使用 rhEPO 前后各指标改变具有统计学意义,试验组的 Hct 指标水平维持也较理想。试验组有 12 例病人第 14 天时贫血指标改善不明显,考虑到此 12 例病人烧伤面积较大,病情相对较重,遂予加大剂量至 300 u/kg qod,于第 21 天观察到指标有较明显改善。对照组部分贫血较重的病人尽管已采用了输注少量红细胞或全血以缓解贫血状况,其 RBC、Hb、IRF 指标在第 1、2、3 周并无明显的改善,仅在第 4 周有所回升,回升速度明显缓慢。两组病例第 7、14、21、28 天的 RBC、Hb、IRF 指标对比具有统计学意义,试验组指标改善优于对照组,这一结果初步表明:对照组病人的贫血状况持续存在的时间较长且较难纠正,仅在病程的后期大部分创面愈

合后才缓慢改善; 试验组病人早期使用 rhEPO, 可以促进骨髓造血机能, 较快地改善病人的贫血状况。

红细胞免疫作为机体免疫系统的重要组成部分, 具有识别、粘附、清除异己抗原的能力, 与淋巴细胞免疫互为调控, 对淋巴细胞免疫效应具有增强和扩大作用^[7]; 烧伤后红细胞免疫受到不同程度的抑制, Fearon 认为: 免疫复合物的大多数结合于红细胞上, 红细胞对于清除烧伤后机体产生的循环免疫复合物起了重要作用^[8], 烧伤后因红细胞破坏增多及其免疫功能下降, 必然导致网状内皮系统吞噬清除循环免疫复合物的作用得不到充分发挥。RBC - C₃bRR (%) 是评价红细胞免疫功能的重要指标^[2]。本研究中, 两组病例 RBC - C₃bRR (%) 指标第 7 天与用药前 1 天对比有统计学意义, 组间第 7、14、21、28 天同时相点对比差异亦具有统计学意义, 提示: 烧伤病人早期应用 rhEPO, 可以改善机体的红细胞免疫功能以及通过其调控进而增强和扩大的淋巴细胞免疫功能。

rhEPO 对免疫系统中的 T 淋巴细胞, 多形核白细胞, B 淋巴细胞, NK 细胞以及多种细胞因子都具有良性作用^[5]。烧伤后 T 淋巴细胞亚群测定表明 CD₃ 和 CD₄ 均明显降低, CD₈ 则明显升高, CD₄/CD₈ 出现倒置^[9]。有作者发现: rhEPO 在治疗长期血液透析病人过程中 CD₃ 和 CD₄ 均有不同程度的升高, 可以扭转 CD₄/CD₈ 的倒置^[10]。本研究测定 CD₃、CD₄ 和 CD₈ 的结果: 伤后使用 rhEPO 的前 1 天及使用 rhEPO 后的第 1、3 天两组病人 CD₃、CD₄ 指标均明显降低, 而 CD₈ 升高, 两组第 7、14、21、28 天同时相点对比有统计学意义, 试验组 CD₃ 和 CD₄ 指标回升明显, CD₈ 降低, 扭转了 CD₄/CD₈ 倒置; 对照组 CD₃、CD₄ 持续降低至第 4 周才有所回升, CD₈ 则持续升高至第 4 周才有所下降, 检测结果提示: rhEPO 有助于改善病人的 T 淋巴细胞免疫功能, 无疑有利于烧伤病患的救治。

从目前试验组病例的临床观察来看, rhEPO 的

使用较安全, 主要副作用是血压升高, 常发生于 Hct 上升较快时。治疗期间由于大量红细胞生成, 对铁需要量增加, 易出现功能性铁缺乏, 应动态观察铁代谢各项指标, 及时补充铁剂和 VitC、VitB₆、VitB₁₂ 及叶酸等造血所需要素。经过实践, 作者推荐初始使用剂量为 150 u/kg qod, 效果不明显者可加大剂量到 300 u/kg qod。由于本研究所选取病例 TBSA 不超过 45%, 因而对于 TBSA 大于 40% 的病人, 其用药策略则仍待进一步探讨。

参考文献

- [1] 黎 鳌, 杨宗城. 烧伤学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 11, 527.
- [2] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 266.
- [3] 郭 峰, 虞紫茜, 赵中平. 红细胞免疫功能初步研究[J]. 中华医学杂志, 1982, 12: 715 - 716.
- [4] 陈晓玲, 董 魏, 蒋 黎, 等. APAAP 和 SP 法测定 TL - 亚群的观察分析[J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 1999, 18(3): 31.
- [5] 侯 佩, 蔡广研. 人类重组促红细胞生成素临床应用进展[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2002, 20(2): 93 - 94.
- [6] 王瑜敏, 黄海霞, 李小龙, 等. 慢性肾炎患者网织红细胞参数动态变化及意义[J]. 江西医学检验, 2004, 22(4): 293.
- [7] Nelson DS. Immune adherence [J]. Adv Immunol, 1964, 3: 131.
- [8] Fearon DT. Identification of the membrane glycoprotein that is the Cab receptor of the human erythrocyte, polymorphonuclear leukocyte, B lymphocyte, and monocyte [J]. J Exp Med, 1980, 152(1): 20.
- [9] 易先锋, 宋春红, 李国辉, 等. 大面积烧伤患者红细胞免疫功能与 T 淋巴细胞亚群变化的相关性研究[J]. 中国急救医学, 1999, 19(4): 226.
- [10] 朱正纓, 徐琴君. 重组人红细胞生成素对血液透析病人免疫功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(3): 182 - 3.

(收稿日期 2005 - 11 - 02)