

肝素在烧伤治疗中的作用及应用

霍然 李岩 孔祥红

肝素治疗烧伤已有数十年的历史,尤其在印度、美国、印度等烧伤医院得以广泛应用。我国主要是进行一些动物实验研究,临床应用较少,且少有大剂量注射应用的文献报道。现将国内外有关肝素在烧伤治疗中的应用综述如下。

1 肝素在烧伤治疗中的作用及机制

氨基聚糖(GAG)是一组酸性、带负电荷、由 1 个羟基和 1 个或多个硫酸根的二糖重复组成的长链化合物,结构和功能类似多聚糖。内源性 GAG 包括肝素、硫酸乙酰肝素、硫酸角质素、硫酸皮肤素、硫酸软骨素 4 和 6、透明质酸等。研究表明,GAG 具有抗凝、抗炎、止痛、促进血管生长等多种功能,其中肝素是最为硫酸化的 GAG,在烧伤治疗中应用最广^[1]。肝素在 1916 年首次从肝脏中提取,最初作为抗凝剂应用。自 1960 年以来,肝素的一些其他作用(如抑制炎症反应、缓解疼痛、保护细胞、促进血管生成和上皮生长及改善创面愈合质量等)逐渐被人们认识,并开始烧伤动物模型及患者身上进行实验研究和临床应用,不断取得进展。

1.1 改善局部微循环、减轻水肿

该作用机制主要是抗凝,肝素通过与抗凝血酶和肝素辅助因子 II 作用而产生抗凝活性,同时还可促进纤溶酶原激活物和缩短优球蛋白的溶解时间而发挥促纤维蛋白溶解作用^[2]。因此早期局部创面应用肝素可促进纤维蛋白溶解及抑制血小板聚集、释放和黏附,从而改善局部血液循环,促进水肿回吸收及创面早期愈合。吕大伦等^[3]采用印度墨汁灌注法观察到,低分子肝素能有效改善豚鼠深 II 度烫伤后早期创面的微循环。

1.2 抗炎、镇痛

肝素直接或间接作用于一些炎症因子后可起到抗炎作用。肝素是组胺、缓激肽和前列腺素 E 的拮抗剂,可与血小板结合,抑制补体 CL 酯酶活性、抗氧自由基、抑制自体免疫、促进同种异体移植成活、促进脂肪分解、减轻再灌注损伤、防治内皮细胞功能障碍等。岑瑛等^[4]通过大鼠实验观察到,肝素

可增强细胞免疫及吞噬功能,但对体液免疫无影响。

1.3 减少肠道菌群移位(BT)、保护胃肠功能

早期动物实验表明,肝素可减轻烧伤后胃肠结构和功能的损伤,使 BT 显著下降^[5]。Yagmurdur 等^[6]观察到,肝素在对烧伤大鼠的 BT 与肠上皮细胞凋亡的作用中,可抑制补体的级联反应并呈剂量依赖性。

1.4 促进创面愈合及胶原重建

该作用机制可能是通过提高创伤后分泌水平,增加内源性生长因子的生物学活性,并保护其免被各种理化因素降解。在对生长因子的研究中观察到,成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、转化生长因子 β 等都以与肝素结合的形式存在,并以此形式与受体结合而产生生物学效应,肝素可提高其生物学活性。董玉兰等^[7]的研究表明,与肝素结合的成纤维细胞生长因子可促进烧伤大鼠肉芽组织增生及胶原蛋白和基质的生成,加速愈合过程。

2 肝素在烧伤治疗中的应用及效果

2.1 全身应用

可分为小剂量及大剂量应用。小剂量:其主要作用是抗凝,仅限于皮下注射。杨红明等^[8]认为,小剂量应用肝素可纠正高凝状态及预防微血栓形成。大剂量:如患者无肝素应用禁忌证,早期可全身大剂量应用,但一般只限于伤后早期酸中毒阶段;皮下注射的剂量为:烧伤程度较严重者每 15% TBSA 注射 2~3 万 U,5 岁以下小儿用量减半。注射后观察数分钟,如注射部位无出血,再以适当剂量静脉输注,每 4~12 小时重复给药 1 次,第 2 天间隔 12 h 给药,第 3 天使用 1 次。每天在注射前检测患者凝血时间。当其延长至危险范围时即停止全身应用。但创面可继续应用并逐步减量直至愈合。Reyes 等^[9]在治疗 9 例严重烧伤患者时大剂量应用肝素,使患者疼痛缓解、症状改善、病程缩短、费用降低且愈合后皮肤光滑。

2.2 局部应用

局部应用肝素不会延长全身凝血时间。轻度烧伤患者可单独使用;严重者早期可联合注射应用,酸

中毒阶段后逐渐减量,直到创面愈合。其用法为:将浓度为 5000 U/ml 肝素装入 5(或 10)ml 带细针头的注射器,喷洒于创面上或注入水泡内,伤后 20~30 min 每 5 分钟 1 次。伤后第 1 天,总量为每 15% TBSA 给予 10 万 U,先多后少。使用肝素后,患者创面及水泡部位疼痛缓解,红斑也很快消退。

2.3 气雾剂吸入应用

主要应用于吸入性损伤。吸入性损伤是导致烧伤患者死亡的主要原因之一。有研究表明,肝素具有保护肺结构、改善肺功能、减少支气管管型形成、改善氧合、减轻压力性创伤和肺水肿等作用,从而可有效降低吸入性损伤患者的病死率^[10]。Desai 等^[11]对吸入性损伤患儿应用 5000 U 肝素和黏液溶解剂(N-乙酰半胱氨酸)喷雾剂 3 ml 交替吸入治疗,与对照组相比,其肺不张发生率减少,病死率降低。

2.4 与生物膜或生长因子联合应用

透明质酸、硫酸软骨素 4 和 6 等被置于人工膜或胶原基质中,与培养的人角质形成细胞或成纤维细胞一起置于脱细胞真皮基质内。这些生物膜用于自体或异体薄皮片或超薄皮片复合移植,而膜成分中的 GAG 可促进创面愈合。Cribbs 等^[12]的研究结果表明,肝素联合成纤维细胞生长因子和转化生长因子 α 可明显促进大鼠深 II 度烧伤创面愈合。郑军等^[13]也证实外用重组人表皮生长因子能明显促进深 II 度烧伤创面愈合,加用肝素后效果更加显著。

3 肝素治疗烧伤的注意事项

在肝素的应用中应注意其禁忌证或潜在危险,其中严重出血是最主要的问题。当有下列情况时须谨慎应用:(1)对创伤伴出血者;(2)有出血或出血倾向个人史或家族史者;(3)活动性消化道溃疡者;(4)已知对肝素过敏或有血小板减少者。

在肝素应用的过程中应注意的是,肝素在烧伤治疗中的诸多效应与其应用的时间、剂量、部位、pH 值、使用周期等因素密切相关。肝素不可经烧伤部位注射或注射至创面下组织。大剂量输注肝素只能应用于伤后 1~3 d。全身应用肝素须监测凝血时

间,如其达到或超过正常值的 4~5 倍,应停止静脉和皮下注射,改为创面应用。

肝素具有抗凝、改善微循环、减轻水肿、抗炎、镇痛、增强细胞免疫、减少 BT、保护胃肠道、改善肺部功能、促进创面愈合等功能。既可单独应用,也可联合应用;可全身及局部应用,也可气雾吸入,同时还可与生物敷料或生长因子合并使用。可见,肝素在烧伤治疗中具有一定的应用前景。

参考文献

- [1] Saliba MJ. Heparin in the treatment of burns, a review. *Burns*, 2001, 27(4):349-358.
- [2] Barrowcliffe TW. Low molecular weight heparin. *Brit J Haematol*, 1995, 90(1):1.
- [3] 吕大伦,王云龙,林军,等. LMWH 对烧伤创面微循环影响的实验研究. *皖南医学院学报*, 2001, 20(3):172-173.
- [4] 岑瑛,罗攀,严小蓉,等. 肝素对深 II 度烧伤大鼠的影响. *中华烧伤杂志*, 2001, 17(3):174-175.
- [5] 张文安,岑瑛,李文,等. 肝素对 II 度烫伤大鼠肠道细菌移位影响的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(1):52.
- [6] Yagmurdu MC, Turk E, Moray G, et al. Effects of heparin on bacterial translocation and gut epithelial apoptosis after burn injury in the rat: dose-dependent inhibition of the complement cascade. *Burns*, 2005, 31(5):603-609.
- [7] 董玉兰,李永军,王跃中,等. 肝素结合的成纤维细胞生长因子促进鼠皮肤烧伤愈合的研究. *中国医科大学学报*, 2002, 31(1):3-4, 8.
- [8] 杨红明,柴家科,梁黎明,等. 烧伤治疗措施改进及疗效分析. *军医进修学院学报*, 2004, 25(4):244-246.
- [9] Reyes A, Astiazaran JA, Chavez CC, et al. Burns treated with and without heparin: controlled use in a thermal disaster. *Annals Burns Fire Dis*, 2001, 14(4):183-191.
- [10] 黎鳌. 黎鳌烧伤学. 上海:上海科学技术出版社, 2001:21.
- [11] Desai MH, Micak RRT, Richardson RCP, et al. Reduction in mortality in pediatric patients with inhalation injury with aerosolized heparin/N-acetylcysteine therapy. *J Burn Care Rehabil*, 1998, 19(3):210-213.
- [12] Cribbs RK, Harding PA, Luquette MH, et al. Endogenous production of heparin-binding EGF-like growth factor during murine partial-thickness burn wound healing. *J Burn Care Rehabil*, 2002, 23(2):116-125.
- [13] 郑军,黄晓元,韦星. 表皮生长因子对大鼠深 II 度烧伤创面愈合的影响. *中华烧伤杂志*, 2003, 19(5):289-292.

(收稿日期:2006-04-13)

(本文编辑:张红)

· 广告目次 ·

- (一)广州启源生物科技有限公司(插页一)
- (二)珠海亿胜生物制药有限公司(插页二)
- (三)长沙达瑞奇实业有限公司(插页三)
- (四)南阳国防科技工业电器研究所(插页四)

- (五)开封康复医用设备厂(插页五)
- (六)上海贵群经贸有限公司(插页六)
- (七)兴运实业(成都)有限公司(封三)
- (八)常熟汇涵医用材料厂(封底)