

论 著
(临床研究)

脓毒症相关凝血功能障碍对脓毒症患者预后的评估价值

谢醒文, 杨振宁, 葛 鑫, 白小翠, 韩小琴

【摘要】 目的 评价脓毒症相关凝血功能障碍(SAC)诊断标准预测脓毒症患者预后的价值。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 年 6 月入住东部战区总医院急诊重症监护病房(EICU)脓毒症患者的临床资料,根据入科时的国际标准化比值和血小板计数确定患者的 SAC 诊断,将患者分为无 SAC、轻度 SAC、中度 SAC 和重度 SAC 四组,记录各组患者入科时的年龄、性别、急性生理与慢性健康 II (APACHE II)评分、中国弥散性血管内凝血诊断积分(CDS),基础疾病及住院时的血管活性药使用和机械通气情况,比较各组患者住院病死率、住 EICU 时间和住 EICU 费用等预后指标,使用秩相关检验 SAC 诊断标准和 APACHE II 评分、CDS 的相关性。**结果** 各组患者的年龄、性别、基础疾病和住院期间使用机械通气方面差异无统计学意义($P>0.05$)。无 SAC、轻度 SAC、中度 SAC 和重度 SAC 组 APACHE II 评分分别为(14.3±2.8)、(15.6±2.5)、(19.2±2.1)和(22.3±3.5)。SAC 严重程度越高,患者的 APACHE II 评分及 CDS 越高($P<0.05$),血管活性药物的使用越多($P<0.001$),SAC 与 APACHE II 和 CDS 具有较高的相关性,相关系数分别为 0.712 和 0.685($P<0.001$),重度 SAC 患者具有更高的住院病死率(53.7%)、住 EICU 时间[(8.5±3.8)d]和 EICU 费用[(11.7±5.2)万元]。**结论** SAC 与 APACHE II、CDS 具有良好的相关性,SAC 能在一定程度上预测脓毒症患者的病情严重程度和预后。

【关键词】 脓毒症;凝血功能障碍;急性生理与慢性健康 II 评分;中国弥散性血管内凝血诊断积分系统;住院病死率;预后;秩相关

【中图分类号】 R4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0161-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.011

A clinical research on relationship between sepsis-associated coagulopathy and prognosis in patients with sepsis

XIE Xing-wen, YANG Zhen-ning, GE Xin, BAI Xiao-cui, HAN Xiao-qin

(Department of Emergency Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the value of diagnostic criteria of sepsis-associated coagulopathy (SAC) to predict the prognosis of patients with sepsis. **Methods** The clinical data of sepsis patients who were admitted to our emergency intensive care unit (EICU) from June 2014 to June 2017 were analyzed. The diagnosis of SAC was determined according to the international standardized ratio and platelet count at the time of admission. The patients were divided into four group (no SAC, mild SAC, moderate SAC and severe SAC). The age, gender, APACHE II score, Chinese DIC scoring, underlying disease, vasoactive drug use and mechanical ventilation during hospitalization were recorded. The prognostic indicators such as hospital mortality, EICU stay time, and EICU cost were compared. The correlation with SAC diagnostic criteria and APACHE II scores and CDS was determined using rank correlation.

Results There was no difference in age, gender, and underlying disease in each group($P>0.05$). APACHE II scores of no SAC, mild SAC, moderate SAC and severe SAC group were (14.3±2.8), (15.6±2.5), (19.2±2.1), (22.3±3.5), respectively. The higher

the severity of SAC, the higher the APACHE II and CDS score of the patient($P<0.05$), the more vasoactive drugs were used($P<0.001$). SAC had a high correlation with APACHE II and CDS with the correlation coefficients 0.712 and 0.685, respectively($P<0.001$). Patients with severe SAC had a higher hospital mortality rate, EICU stay time, and EICU cost [53.7%, (8.5±3.8) days and (11.7±5.2) million, respectively]. **Conclusion** SAC has a good correlation with

基金项目:南京市重点专科项目(2016010)

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)急诊医学科(谢醒文、杨振宁、葛 鑫、白小翠、韩小琴)

通信作者:韩小琴, E-mail: 13915980869@139.com

APACHE II and CDS. SAC can predict the severity and prognosis of patients with sepsis.

[Key words] sepsis; coagulopathy; APACHE II score; Chinese DIC scoring system; hospital mortality; prognosis; rank correlation

0 引言

脓毒症是临床常见的危重症,及时诊断和治疗对改善脓毒症患者预后至关重要,早期的抗生素使用和其他集束化治疗能改善患者的预后^[1-2]。脓毒症常常可导致多器官功能不全^[3],凝血功能障碍是脓毒症患者常见的并发症,且和患者的预后密切相关^[4]。脓毒症患者早期的凝血激活和后续的血栓形成是由多种原因导致的,激活的单核细胞和内皮细胞过表达组织因子,可导致凝血的激活^[5];另外,内皮细胞相关的抗凝通路(如蛋白 C 系统)被脓毒症时的促炎因子所抑制,导致纤维蛋白的产生增加和降解减少,凝血的激活和纤维蛋白降解减少导致微循环血栓形成,从而出现组织缺血和器官功能障碍,到目前为止,针对脓毒症相关的凝血功能障碍的治疗未能明显改善预后^[6-7]。早期识别脓毒症相关的凝血功能障碍,了解凝血功能障碍对患者预后的影响,对判断患者病情严重程度和及时治疗至关重要。当患者诊断为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)时,往往病情已经非常严重,对改善患者预后帮助有限。脓毒症相关凝血功能障碍(sepsis-associated coagulopathy, SAC)可用来反映重症感染患者的凝血功能障碍程度,由国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和血小板计数组成^[8],SAC 计算简单,所需参数在临床上较易获得,可重复性强。本研究以脓毒症患者为研究对象,评价 SAC 预测脓毒症患者的病情严重程度和预后的价值,为判断脓毒症患者的预后提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 年 6 月入住我院急诊重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU)脓毒症患者的临床资料。入选标准:患者入院时即诊断为脓毒症,脓毒症诊断标准为 2016 年欧洲重症医学会与美国重症医学会联合发布的脓毒症诊断标准 3.0^[9]:①患者存在感染;②序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)大于 2 分。排除标准:①入科前即存在凝血功能障碍性疾病,如血友病、血小板减少性紫癜等;②住院时间少于 24 h 的患者。2014 年 6 月至 2017 年 6 月间,我院 EICU 共收治 2769 例患者,共有 258 例患者诊断为脓毒症,脓毒症发病率约为 9.3%,其中有 4 例患者既往存在凝血功能障碍,

入科时血小板计数低于正常水平,另有 8 例患者在入院 24 h 内死亡,根据入选标准和排除标准,共有 246 例患者入选本研究。

1.2 方法 根据 INR 和血小板计数将脓毒症患者分为无 SAC 和轻度 SAC、中度 SAC、重度 SAC 四组,取住院期间 INR 和血小板计数的最差值来确定 SAC 严重程度,见表 1。统计入院时患者的性别、年龄、基础疾病、急性生理与慢性健康 II (APACHE II)评分及住院病情等,比较各组患者上述指标之间的差异,计算患者住院期间的中国弥散性血管内凝血诊断积分(Chinese DIC scoring, CDS)^[10],评价 SAC 严重程度和 APACHE II 评分、CDS 间的相关性,同时比较各组患者预后指标间的差异,预后指标包括住院病死率、住 EICU 时间和 EICU 费用。

表 1 脓毒症相关凝血功能障碍(SAC)病情严重程度的定义

| 指标 | 轻度 SAC | 中度 SAC | 重度 SAC |
|----------------------|---------|---------|--------|
| 国际标准化比值(INR) | 1.2~1.4 | 1.4~1.6 | >1.6 |
| 血小板计数(1000/ μ L) | 100~150 | 80~100 | <80 |

1.3 统计学分析 使用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用区组设计资料的方差分析,率的比较使用多样本比较的秩和检验(Kruskal-Wallis),用秩相关评价 SAC 严重程度和 APACHE II 评分、CDS 的相关性,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基本情况比较 根据 SAC 严重程度定义,127 例(51.6%)患者无 SAC,24 例(9.8%)轻度 SAC,54 例(22.0%)中度 SAC,41 例(16.7%)重度 SAC。各组患者在年龄、性别、基础疾病和住院期间使用机械通气方面差异无统计学意义($P>0.05$),SAC 越严重,入科时 APACHE II 评分及 CDS 越高($P<0.05$),血管活性药物的使用越多($P<0.001$),见表 2。

2.2 SAC 分组与 APACHE II 评分、CDS 的相关性分析 使用秩相关评价 SAC 分组和 APACHE II 评分、CDS 间的关系显示,SAC 分组与 APACHE II 评分和 CDS 呈正相关,相关系数分别为 0.712 和 0.685 ($P<0.001$)。

2.3 各组患者的预后情况比较 SAC 的严重程度和患者的预后密切相关,SAC 越严重,患者的住院病死率越高,住 EICU 时间越长,住 EICU 费用越高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 不同脓毒症相关凝血功能障碍(SAC)严重程度患者基本情况比较

| 项目 | 无 SAC 组(n=127) | 轻度 SAC 组(n=24) | 中度 SAC 组(n=54) | 重度 SAC 组(n=41) | P 值 |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 年龄(岁) | 61±8.32 | 68±6.36 | 72±7.62 | 64±9.73 | 0.132 |
| 男性[n(%)] | 56(44.1) | 12(50.0) | 30(55.6) | 26(63.4) | 0.457 |
| APACHE II 评分 | 14.3±2.8 | 15.6±2.5 | 19.2±2.1 | 22.3±3.5 | 0.026 |
| CDS | 1.2±0.3 | 3.6±0.7 | 6.9±1.6 | 10.2±2.9 | <0.001 |
| 基础疾病[n(%)] | | | | | |
| 高血压病 | 26(20.5) | 6(25.0) | 9(16.7) | 11(26.8) | 0.452 |
| 糖尿病 | 42(33.1) | 7(29.2) | 15(27.8) | 15(36.7) | 0.326 |
| 心力衰竭 | 10(7.9) | 3(12.5) | 6(11.1) | 4(9.8) | 0.653 |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 15(11.8) | 5(20.8) | 10(18.5) | 8(19.5) | 0.832 |
| 慢性肾功能不全 | 17(13.4) | 3(12.5) | 8(14.8) | 3(7.3) | 0.236 |
| 肝硬化 | 3(2.4) | 2(8.3) | 6(11.1) | 7(17.1) | 0.431 |
| 使用血管活性药[n(%)] | 70(55.1) | 15(62.5) | 39(72.2) | 33(80.5) | <0.001 |
| 机械通气[n(%)] | 65(51.2) | 17(70.8) | 36(66.7) | 37(90.0) | 0.147 |

APACHE II: 急性生理与慢性健康 II 评分; CDS: 中国弥散性血管内凝血诊断积分

表 3 不同脓毒症相关凝血功能障碍(SAC)严重程度患者的预后情况比较

| 指标 | 无 SAC 组(n=127) | 轻度 SAC 组(n=24) | 中度 SAC 组(n=54) | 重度 SAC 组(n=41) | P 值 |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 住院病死率(%) | 30(23.6) | 6(25.0) | 22(40.7) | 22(53.7) | 0.031 |
| 住 EICU 时间(d) | 5.2±1.3 | 6.1±1.7 | 7.3±3.6 | 8.5±3.8 | 0.011 |
| 住 EICU 费用(万元) | 6.3±1.4 | 7.2±2.4 | 9.1±3.7 | 11.7±5.2 | 0.005 |

3 讨 论

脓毒症是重症监护病房的常见疾病,具有发病率高、预后差的特点。脓毒症时的大量炎性介质及细胞因子的激活和释放、内皮系统的破坏均可导致患者凝血功能紊乱,大量微血栓形成,微循环障碍,进而导致多脏器功能不全^[11]。脓毒症相关的凝血功能紊乱严重影响患者预后,及时正确地评估脓毒症患者合并的凝血功能紊乱,对改善患者预后有帮助。

本研究回顾性分析我院 EICU 脓毒症患者的临床资料,将患者分为无 SAC、轻度 SAC、中度 SAC 和重度 SAC 四组,评价 SAC 严重程度和脓毒症患者预后的关系。结果表明 SAC 与 APACHE II 的具有良好的相关性,SAC 能在一定程度上预测脓毒症患者的病情严重程度和预后,SAC 越严重,脓毒症患者的病死率越高。

DIC 是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[12]。DIC 表现为全身凝血及纤溶的严重紊乱,最终导致患者出现广泛的出血和多脏器功能不全^[13]。既往研究表明,脓毒症患者 DIC 的发生率为 30%~59%,DIC 是脓毒症的晚期并发症,脓毒症患者合并 DIC 时死亡率极高,可达 28%~43%^[14]。用 DIC 来预测脓毒症患者的预后具有滞后性的缺点,SAC 由 INR 和血小板计数组成,当患者被诊断为脓毒症时即可进行 SAC 严重程度分级,本研究表明,SAC 分级越高的患者病死率越高,同时住 ICU 时间和花费也越大,所以,与 DIC 的诊断相比,SAC 更具有预测

患者预后的价值。

APACHE II 评分是常用的预测危重病患者预后的评分方法,APACHE II 评分预测患者的病死率准确率可达 86%^[15],计算 APACHE II 评分所需参数较多,当患者既往病史不详时,不能准确计算 APACHE II 评分,SAC 只需 INR 和血小板计数,所需参数较少,参数容易获得。研究表明,SAC 和 APACHE II 评分具有良好的相关性,相关系数为 0.712,SAC 在一定程度上代替 APACHE II 评分来预测患者的预后。2017 年中华医学会血液学分会血栓与止血学组发布了中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(Chinese DIC scoring system,CDSS)^[10],本研究计算患者的 CDS,研究 SAC 严重程度和 CDS 间的相关,结果表明两者具有良好的相关性,相关系数为 0.685。

同时,在本研究中,SAC 越严重,患者在住院过程中血管活性药物的概率就越大,重症 SAC 患者血管活性药物使用率为 80.5%,对于脓毒症患者来说,血管活性药物使用剂量越大,预后越差^[16],从这方面来讲,SAC 也能在一定程度上反映脓毒症患者的预后。

本研究中,SAC 由患者入科时的 INR 和血小板计数组成。脓毒症患者经常合并血小板计数的减少,合并血小板计数减少时,患者出血风险明显增加,脓毒症患者血小板减少的原因是多方面的,脓毒症时,血小板的生存减少和消耗增多是血小板减少的重要原因,内皮细胞对血小板的隔离作用也在血小板减少中发挥一定的作用^[17]。同时,血小板可以

直接与病原微生物结合,也可通过血清蛋白与病原微生物间接结合,从而发挥重要的固有免疫作用^[18]。既往研究表明,当脓毒症患者的血小板低于基础值的 50%或血小板减少超过 4 d,患者的病死率增加 4 至 6 倍^[19],血小板减少是脓症患者死亡的独立危险因素^[20]。INR 也与脓毒症患者的预后存在相关性,脓毒症诊断标准 3.0 也将 INR 作为脓毒症的诊断标准之一。本研究将 INR 和血小板计数结合起来,组成 SAC 分级,用于预测脓毒症患者的预后,结果表明,SAC 分级越严重,脓毒症患者的死亡率越高。

本研究结果对于其他脓毒症相关凝血功能障碍的研究也有一定的帮助,对于致力于改善脓毒症合并凝血功能障碍患者预后的研究来说,选择可能发生凝血功能障碍的研究对象至关重要,在本研究中,SAC 在临床上简单易行,能很好地预测患者的死亡率,特别是中重度 SAC 患者具有较高的死亡率,在以脓毒症导致的严重凝血功能障碍的前瞻性研究中,本研究中提供的 SAC 可为这类研究提供入组标准。

总之,本研究回顾性分析我院 EICU 脓毒症患者的临床资料,根据入科时的 INR 和血小板计数来确定患者的 SAC 诊断,结果表明:SAC 与 APACHE II 评分具有良好的相关性,SAC 能在一定程度上预测脓毒症患者的病情严重程度和预后,SAC 可为判断脓毒症患者的预后提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Graber ML, Patel M, Claypool S. Sepsis as a model for improving diagnosis[J]. *Diagnosis*, 2018, 5(1): 3-10.
- [2] 许丹.研究集束化治疗对综合 ICU 严重脓症患者预后的影响[J]. *当代医学*, 2018, 24(33): 21-23. [3] Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19(2): 184-190.
- [4] Moore HB, Winfield RD, Aibiki M, et al. Is Coagulopathy an Appropriate Therapeutic Target During Critical Illness Such as Trauma or Sepsis? [J] *Shock*, 2017, 48(2): 159-167.
- [5] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 38-44.
- [6] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2055-2064.
- [7] Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(4): 508-519.
- [8] Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(2): 227-236.
- [9] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [10] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 361-363.
- [11] 林青伟,宋景春,曾庆波,等.大剂量对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 464-470.
- [12] Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 287.
- [13] 中华医学会急诊医学分会,中华危重病急救医学杂志编辑委员会.脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组.脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识[J]. *实用检验医师杂志*, 2017, 29(7): 129-132.
- [14] Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(3): 253-261.
- [15] LeGall JR, Loirat P, Alperovitch A. APACHE II --a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1986, 14(8): 754-755.
- [16] 宋景春. 脓毒症合并弥散性血管内凝血的机制与监测[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(7): 703-708.
- [17] Levi M. The Coagulant Response in Sepsis[J]. *Clin Chest Med*, 2008, 29(4): 627-642.
- [18] Koyama K, Katayama S, Muroi T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0192064. doi: 10.1371/journal.pone.0192064.
- [19] Tunjugutri RN, Mobegi FM, Cremers AJ, et al. Phage-Derived Protein Induces Increased Platelet Activation and Is Associated with Mortality in Patients with Invasive Pneumococcal Disease [J]. *mBio*, 2017, 8(1). doi: 10.1128/mBio.01984-16.
- [20] 孙建,吴伟东. 脓毒症相关性血小板减少症的危险因素及预后分析[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2014, 7(3): 177-181.

(收稿日期:2019-08-10; 修回日期:2019-10-06)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)