

低分子肝素抗凝治疗脓毒症合并弥散性血管内凝血或凝血病的疗效分析

王海军, 邢学忠*, 曲世宁, 黄初林, 王浩, 袁振南, 张昊, 杨全会 (国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院 重症加强治疗科, 北京 100021)

摘要: 目的 研究低分子肝素治疗脓毒症合并弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 或脓毒症诱发凝血病 (sepsis-induced coagulopathy, SIC) 的疗效。方法 回顾分析中国医学科学院肿瘤医院重症加强治疗科2017年11月至2019年10月收治的脓毒症患者, 应用低分子肝素进行抗凝治疗, 将应用低分子肝素 ≥ 3 d为抗凝组 (140例), 应用低分子肝素 ≤ 2 d为对照组 (138例)。两组再根据患者凝血障碍情况分为DIC合并SIC组, 单纯DIC组和单纯SIC组。结果 ①抗凝组年龄大于对照组, 差异有显著性 ($P=0.001$), 两组性别、合并症、急性生理与慢性健康评分、简化急性生理评分、序贯器官衰竭评分、脓毒症休克、转入方式、感染部位比较, 差异无显著性 ($P>0.05$)。②两组ICU病死率和住院死亡率比较, 差异无显著性 ($P>0.05$), 抗凝组机械通气时间、住ICU时间和住院时间较对照组显著延长, 差异有显著性 ($P<0.05$)。③低分子肝素不能改善抗凝组和对照组中DIC合并SIC组, 单纯DIC组, 单纯SIC组的住院死亡率。④Kaplan-Meier曲线分析发现: 抗凝组和对照组1年预后比较, 差异无显著性 ($P=0.271$); 抗凝组和对照组中DIC合并SIC组, 单纯DIC组, 单纯SIC组1年生存率比较, 差异无显著性 (P 均 >0.05)。结论 脓毒症患者无论是否合并DIC或SIC, 低分子肝素不能改善住院死亡率和1年生存率。

关键词: 脓毒症; 弥散性血管内凝血; 凝血病; 低分子肝素; 预后

中图分类号: R453.9 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 10-1197-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.10.018

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是由于机体损伤后局部出现炎症和免疫微血栓, 进入全身循环, 导致全身炎症和内皮损伤, 病变加重导致多器官功能不全^[1-2]。脓毒症合并DIC患者的住院死亡率是不合并DIC患者的1.5倍, 如果DIC不能得到有效治疗, 病死率将进一步增加^[2]。因为脓毒症存在不同程度的凝血紊乱, 理论上选择恰当的时机进行抗凝干预凝血反应可能阻断DIC的发生, 从而改善脓毒症患者的预后^[3]。研究发现抗凝治疗可以改善脓毒症合并DIC患者的预后^[4]。2016年拯救脓毒症运动 (surviving sepsis campaign, SSC) 指南认为, 抗凝血酶改善脓毒症合并DIC患者预后的证据级别低, 因而对于脓毒症患者反对应用抗凝血酶^[5]。因此, 关于脓毒症合并DIC患者的抗凝治疗仍存在争议。

脓毒症诱发凝血病 (sepsis-induced coagulopathy, SIC) 评分可以预测患者28d病死率, 且SIC患者可以受益于抗凝治疗。低分子肝素是临床常用的预防和治疗静脉血栓性病变的药物。笔者总结脓毒症合并DIC或SIC患者应用低分子肝素治疗的资料, 为此类患者的治疗提供进一步的证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾分析2017年11月至2019年10月因脓毒症转入本院重症加强治疗科 (intensive care unit, ICU) 抢救治疗278例患者的临床资料。其中男198例, 女80例, 平均年龄 (62 \pm 12) 岁; 脓毒症休克109例; 感染部位中, 单纯肺部感染92例, 单纯腹腔感108例, 其他单一部位感染42例, 同时存在两个以上部位感染36例。将应用低分子肝素 ≥ 3 d为抗凝组 (140例), 应用低分子肝素 ≤ 2 d为对照组 (138例)。两组再根据患者凝血障碍分为DIC合并SIC组、单纯DIC组和单纯SIC组。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: ①年龄 ≥ 16 岁。②脓毒症诊断参照Sepsis-3的定义, 即可疑或确诊感染, 加上序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分升高 > 2 分^[6-8]; 脓毒症休克定义为脓毒症合并循环衰竭和血乳酸水平升高 > 2 mmol/L, 循环衰竭为在补液基础上, 需要加用血管活性药物维持患者的平均动脉压 ≥ 65 mmHg^[7]。③DIC诊断参照国际血栓和凝血协会的显性DIC标准^[9]和日本急诊医学会^[10]的标准: 国际血栓和凝血

* 通信作者, E-mail: xingxzh2000@aliyun.com

协会的显性 DIC 标准包括血小板水平、纤维蛋白原降解产物水平、凝血酶原时间和纤维蛋白原水平, 4 项评分的总和 ≥ 5 分可以诊断为 DIC; 日本急诊医学学会的标准包括血小板水平、纤维蛋白原降解产物水平、凝血酶原时间和全身炎症反应综合征评分, 4 项评分的总和 ≥ 4 分可以诊断为 DIC。符合 DIC 的 2 个标准中任何 1 个即诊断为 DIC。④ SIC 诊断参照 SIC 评分, 包括血小板水平、凝血酶原时间和改良 SOFA 评分, 3 项评分的总和 ≥ 4 分可以诊断^[1]。排除标准: ①年龄 < 16 岁。②预计生存期 < 24 h。

1.3 抗凝治疗 低分子肝素用量 4000 ~ 10000IU/d。对凝血功能无明显异常的患者, 常规给予皮下注射低分子肝素 5000 IU/d; 对于体重指数 $< 18.5\text{kg/m}^2$ 的患者, 予以皮下注射低分子肝素 4000 IU/d; 对体重指数 $> 25\text{kg/m}^2$ 的患者, 予以皮下注射低分子肝素 6000 IU/d。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 数据统计, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 计数资料采用例数 (%) 表示; 计量资料的比较采用 t 检验, 计数资料的比较采用 Fisher 检验; 生存率采用 Kaplan-Meier 曲线, 两组的生存比较采用 log-rank 检验; $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 抗凝组和对照组基本资料比较 抗凝组年龄大于对照组, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 两组性别、合并症、急性生理与慢性健康评分、简化急性生理评分、SOFA 评分、脓毒症休克、转入方式、感染部位比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$) (表 1)。

2.2 抗凝组和对照组近期预后的差异 两组患者的 ICU 病死率和住院死亡率比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$), 抗凝组的机械通气时间、住 ICU 时间和住院时间较对照组显著延长, 差异有显著性 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 1 抗凝组和对照组基本资料比较

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	合并症 (例)				急性生理与慢性健康评分 (分)	简化急性生理评分 (分)
				高血压病	冠心病	糖尿病	慢性阻塞性肺疾病		
抗凝组	140	64.77 \pm 10.48	100/40	47	10	17	2	11.61 \pm 5.04	49.69 \pm 13.27
对照组	138	59.92 \pm 13.56	98/40	33	17	14	0	12.38 \pm 6.31	52.05 \pm 15.68
t/χ^2		3.339	0.006	3.163	2.123	0.280	1.986	-1.123	-1.357
P		0.001	0.939	0.075	0.145	0.597	0.159	0.262	0.176

组别	SOFA 评分 (分)	脓毒症休克 (例)	转入方式 (例)		感染部位 (例)			
			计划转入	非计划转入	肺	腹腔	两个部位感染	其他单部位感染
抗凝组	4.79 \pm 2.72	50	24	116	47	52	24	17
对照组	5.57 \pm 3.88	59	22	116	45	56	12	25
t/χ^2	-1.916	1.445		0.073			5.701	
P	0.057	0.229		0.778			0.127	

表 2 抗凝组和对照组近期预后的差异

组别	例数	机械通气时间 (d)	住 ICU 时间 (d)	ICU 死亡 (例)	住院时间 (d)	住院死亡 (例)
抗凝组	140	4.50 \pm 7.79	9.42 \pm 8.28	12	26.76 \pm 17.19	12
对照组	138	2.19 \pm 3.67	5.63 \pm 5.05	8	21.67 \pm 16.12	8
t/χ^2		3.118	4.596	0.801	2.549	0.801
P		0.002	< 0.001	0.371	0.011	0.371

2.3 抗凝组和对照组合并 DIC 或 SIC 患者一般特征的差异 抗凝组中 DIC 合并 SIC 组 APACHE II 评分、SAPS3 和 SOFA 评分低于对照组中的 DIC 合并 SIC 组, 差异有显著性 ($t_1=-2.701$, $P_1=0.005$; $t_2=-2.385$, $P_2=0.018$; $t_3=-3.134$, $P_3=0.002$)。抗凝组中单纯 SIC 组 APACHE II 评分、SAPS3 和 SOFA 评分低于的对照组中的单纯 SIC 组, 差异有显著性 ($t_1=-$

-3.507 , $P_1=0.001$; $t_2=-2.455$, $P_2=0.016$; $t_3=-2.994$, $P_3=0.003$); 抗凝组中单纯 DIC 组 SAPS3 和 SOFA 评分低于对照组中单纯 DIC 组, 差异有显著性 ($t_1=-2.132$, $P_1=0.036$; $t_2=-2.794$, $P_2=0.006$) (表 3)。

2.4 抗凝组和对照组合并 DIC 或 SIC 患者近期预后的差异 抗凝组中 DIC 合并 SIC 组住 ICU 时间及住院时间均高于对照组中 DIC 合并 SIC 组, 差异有显著性

表3 抗凝组 and 对照组合并 DIC 或 SIC 患者一般特征的差异

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	高血压病 (例)	冠心病 (例)	糖尿病 (例)	急性生理与慢性 健康评分(分)	简化急性生理 评分(分)	脓毒症休克 (例)
抗凝组									
DIC 合并 SIC 组	62	64.15±10.81	45/17	19	3	6	11.65±4.78	52.23±14.90	30
单纯 DIC 组	35	64.46±9.91	24/11	12	2	3	12.06±5.39	52.17±16.77	16
单纯 SIC 组	43	64.02±11.22	29/14	11	1	4	11.28±4.21	52.79±15.48	21
对照组									
DIC 合并 SIC 组	80	61.38±11.20	57/23	22	11	8	14.41±6.87*	58.30±15.16*	45
单纯 DIC 组	53	60.72±11.60	36/17	16	6	5	14.83±7.90	59.81±16.23*	29
单纯 SIC 组	66	61.92±11.73	47/19	66	11	7	15.99±7.11*	60.11±15.02*	41

组别	SOFA 评分 (分)	转入方式(例)		感染部位(例)			
		计划转入	非计划转入	肺部	腹腔	两个部位感染	其他单部位感染
抗凝组							
DIC 合并 SIC 组	5.31±3.11	8	54	12	34	8	17
单纯 DIC 组	5.46±3.45	4	31	7	19	4	5
单纯 SIC 组	5.70±2.99	6	37	7	27	5	4
对照组							
DIC 合并 SIC 组	7.22±3.96*	9	71	23	37	7	25
单纯 DIC 组	7.83±4.16*	7	46	17	23	4	9
单纯 SIC 组	7.73±4.06*	6	60	20	31	4	11

注：*与抗凝组比较， $P < 0.05$

($t_1=2.810, P_1=0.006; t_2=3.317, P_2=0.001$)，而两组机械通气时间ICU死亡率和住院死亡率比较，差异无显著性 ($P > 0.05$)；抗凝组中单纯DIC组住院时间高于对照组中单纯DIC组，差异有显著性 ($t=2.684, P=0.009$)，而两组ICU死亡率和住院死

亡率比较，差异无显著性 ($P > 0.05$)；抗凝组中单纯SIC组住ICU时间及住院时间高于对照组中单纯SIC组，差异有显著性 ($t_1=2.825, P_1=0.007; t_2=3.493, P_2=0.001$)，两组ICU死亡率和住院死亡率比较，差异无显著性 ($P > 0.05$) (表4)。

表4 抗凝组和非对照组合并 DIC 或 SIC 患者近期预后的差异

组别	例数	机械通气时间(d)	住ICU时间(d)	ICU死亡(例)	住院时间(d)	住院死亡(例)
抗凝组						
DIC 合并 SIC 组	62	3.93±9.11	9.58±10.26	8	27.85±18.89	8
单纯 DIC 组	35	4.59±11.93	9.77±12.61	4	28.86±22.65	4
单纯 SIC 组	43	4.29±10.40	10.49±11.61	3	29.93±20.89	3
对照组						
DIC 合并 SIC 组	80	2.47±4.18	5.60±4.95*	7	18.70±14.00*	7
单纯 DIC 组	53	2.27±3.43	5.74±12.93	5	17.96±15.45*	5
单纯 SIC 组	66	2.36±4.12	5.23±4.66*	7	17.41±13.33*	7

注：*与抗凝组比较， $P < 0.05$

2.5 Kaplan-Meier 曲线分析 抗凝组和对照组1年生存率分别为83.9%和87.2%，差异无显著性 (Log-rank=1.212, $P=0.271$)。抗凝组中DIC合并SIC组、单纯DIC组、单纯SIC组1年生存率分别为78.7%、71.1%和89.0%，对照组中DIC合并SIC组、单纯

DIC组、单纯SIC组1年生存率分别为78.6%、92.3%和87.7%，差异无显著性 (Log-rank=0.042, $P=0.837$ ；Log-rank=0.626, $P=0.429$ ；Log-rank=1.064, $P=0.302$)。

3 讨论

关于脓毒症应用抗凝治疗后的疗效，UMEMURA

等^[12]Meta 分析发现：对于脓毒症患者，不加选择地应用抗凝治疗无益。只有在脓毒症患者合并 DIC 后，才可能受益于抗凝治疗。但该 Meta 分析中，抗凝治疗包括抗凝血酶 III、重组活化蛋白 C、组织因子旁路抑制剂、普通肝素、低分子肝素、血栓调节蛋白、加贝酯和组织因子拮抗药等 8 种药物，因此该研究的异质性大，研究结论需要谨慎对待。研究分析发现：抗凝血酶 III 可以降低脓毒症合并 DIC 患者的病死率^[13]。但因为证据级别低，SSC 指南反对应用抗凝血酶治疗脓毒症患者。重组活化蛋白 C 因为不降低脓毒症休克患者的病死率^[14]，已经不被 SSC 指南推荐。最近的研究发现：血栓调节蛋白不能降低脓毒症相关 SIC 的 28 d 病死率^[15]。2015 年研究 2637 例患者的 Meta 分析发现：普通肝素可能降低脓毒症患者、脓毒症休克合并 DIC 患者的病死率，但是因为其中 1 项研究提示应用肝素后患者的出血风险显著增加，而其他 8 项研究对于出血事件的报道不详^[16]。因此目前肝素还不能常规用于脓毒症患者或脓毒症休克合并 DIC 患者的治疗。国内正在进行的一项多中心研究，结果可能对低分子肝素治疗脓毒症 DIC 的有效性和安全性提供新的证据。

因为应用肝素治疗后出血的风险增加，因此临床大多采用低分子肝素进行预防和治疗。2016 年包括 11 项研究对 594 例患者的研究发现：低分子肝素降低脓毒症患者的 28 d 病死率^[17]。但该研究不是针对脓毒症合并 DIC 的患者。本研究针对脓毒症合并 DIC 及 SIC 患者，抗凝组的病情危重程度较对照组低，原因在于危重患者常合并显著的凝血异常，应用低分子肝素抗凝后可能增加出血的风险，因此临床医师对此类患者的抗凝慎重。本研究发现，低分子肝素没有降低此类患者的近期病死率。2018 年的另一篇 Meta 分析包括 19 项研究 1016 例患者，结果发现低分子肝素降低脓毒症患者的 28 d 病死率，降低脓毒症患者 DIC 的发生率，但同时也增加了出血风险^[18]。本研究亚组分析也得到同样的结果，低分子肝素不能改善抗凝组和对照组中 DIC 合并 SIC 组、单纯 DIC 组、单纯 SIC 组的住院死亡率。本研究是回顾性研究，下一步可能需要行前瞻性研究来明确低分子肝素治疗脓毒症合并 DIC 及 SIC 的有效性和安全性。

本研究有几个缺陷：第一，单中心研究；第二，样本量偏小，不足 300 例；第三，研究为回顾性，没有观察出血等并发症。综上所述，无论脓毒症是否合并 DIC 或 SIC，低分子肝素抗凝不能改善患者的住院死亡率和 1 年生存率。

参考文献：

- [1] GANDO S, LEVI M, TOH C H. Disseminated intravascular coagulation[J]. *Nat Rev Dis Prim*, 2016(2):1-16.
- [2] GANDO S, SHIRAIISHI A, YAMAKAWA K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis[J]. *Thromb Res*, 2019(178):182-188.
- [3] 刘一娜, 马晓春. 脓毒症与凝血功能紊乱[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(11):993-997.
- [4] YAMAKAWA K, YOSHIMURA J, ITO T, et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2):203-212.
- [5] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [6] MORENO R P, METNITZ P G, ALMEIDA E, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(10):1345-1355.
- [7] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [8] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. 1996, 22(7):707-710.
- [9] TAYLOR FB J R, TOH C H, HOOTS W K, et al. Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the international society on thrombosis and haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5):1327-1330.
- [10] GANDO S, IBA T, EGUCHI Y, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3):625-631.
- [11] IBA T, NISIO MD, LEVY J H, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e017046.
- [12] UMEMURA Y, YAMAKAWA K, OGURA H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3):518-530.
- [13] KIENAST J, JUERS M, WIEDERBANN C J, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1):90-97.
- [14] RANIERI V M, THOMPSON B T, BARIE P S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2055-2064.
- [15] VINCENT J L, FRANCOIS B, ZABOLOTSKIKH I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with Sepsis-Associated coagulopathy: the SCARLET randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20):1993-2002.
- [16] ZARYCHANSKI R, ABOU-SETTA A M, KANJI S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3):511-518.
- [17] FAN Y, JIANG M, GONG D, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2016(6):25984.
- [18] 何丹, 主有峰, 王珊, 等. 低分子肝素对脓毒症患者预后及出血风险的Meta分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(8):670-678.

收稿日期：2020-04-23；修回日期：2020-08-05

(本文编辑：刁秋云)