

抗凝治疗可以改善高凝脓毒症患者的脏器功能*

李俊玉^{1,2} 王雅慧^{1,2} 王娜^{1,2*}

¹首都医科大学康复医学院,北京 100068

²中国康复研究中心北京博爱医院急诊科,北京 100068

摘要 目的:研究血栓弹力图(TEG)显示高凝(R 值 <5 min)的脓症患者抗凝治疗的疗效。方法:连续收集收治的脓症患者,进行TEG检测,将TEG显示高凝者76例,随机分为观察组(38例)和对照组(38例)。对照组给予脓毒症常规治疗,观察组在常规治疗基础上同时使用低分子肝素钙皮下注射(4 100 IU 每12h 1次,肾功能损害者根据肌酐清除率调整剂量),抗凝治疗7 d,随访28 d。比较2组院内死亡率、住院时间、院内弥散性血管内凝血(DIC)、脓毒症诱发凝血病(SIC)发生率和出血发生率、治疗前与治疗7 d后序贯器官衰竭评分(SOFA)和凝血功能变化情况;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,用Log-rank法比较2组间生存曲线差异。结果:观察组院内DIC及SIC发生率低于对照组(P 均 <0.05);2组住院时间、院内死亡率和出血发生率比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。重复测量方差分析显示,治疗7 d后,观察组血小板计数(PLT)较治疗前升高,而凝血酶原时间(PT)和SOFA评分较治疗前下降(P 均 <0.05);对照组PLT较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗7 d后观察组PT、SOFA评分低于对照组,PLT高于对照组(P 均 <0.05)。Kaplan-Meier曲线分析发现,2组28 d预后比较,生存分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:TEG显示高凝的脓症患者进行抗凝治疗,可以降低DIC及SIC发生率,改善脏器功能,且不增加出血发生率,但不能改善患者的院内死亡率及28 d生存情况。

关键词 高凝; 脓毒症; 血栓弹力图; 抗凝

中图分类号 R631

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20230309

Anticoagulation therapy can improve organ function in septic patients with hypercoagulation LI Jun-yu^{1,2}, WANG Ya-hui^{1,2}, WANG Na^{1,2*}. ¹Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine; ²Department of Emergency Medicine, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China
Corresponding author: Wang Na, E-mail:wangnaxxy@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of anticoagulation therapy in septic patients with hypercoagulation ($R < 5$ min) indicated by thromboelastography (TEG). Methods: All patients with sepsis underwent TEG test and 76 patients with hypercoagulation were randomly divided into observation group ($n = 38$) and control group ($n = 38$). Patients in the control group were treated with routine treatment and those in the observation group were given low molecular weight heparin subcutaneously (4 100 IU, once every 12 h and adjusted according to the creatinine in patients with renal impairment) on the basis of routine treatment, 7 days for a course of treatment. The in-hospital mortality, length of hospital stays, incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC), sepsis-induced coagulopathy (SIC) and bleeding events, and the changes in sequential organ failure assessment (SOFA) score and coagulation index were compared between the two groups. Kaplan - Meier estimator was used to estimate the survival curve of patients in different groups, and the differences in survival curves were assessed using log - rank test. Results: The incidence of DIC and SIC was both significantly lower ($P < 0.05$) in the observation group than that in the control group. There were no significant differences in length of hospital stays, in-hospital mortality and incidence of bleeding events between the two groups ($P > 0.05$). In the observation group, the platelet count (PLT) significantly increased 7 days later, while the SOFA score and prothrombin time (PT) significantly decreased ($P < 0.05$). In the control group, the PLT also significantly increased 7 days later ($P < 0.05$). The PT and SOFA score were lower in the observation group than those in the control group after 7 days of treatment, while the PLT was significantly higher ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 28-day survival rate was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Anticoagulation therapy can reduce the incidence of DIC and SIC and improve organ function in septic patients with hypercoagulation indicated by TEG, without increasing the risk of bleeding. But anticoagulation therapy has no effect on 28-day mortality and in-hospital mortality.

Key words Hypercoagulation; Sepsis; Thromboelastography; Anticoagulation

*基金项目:中国康复研究中心科研项目(No:2018zx-Q10)

*通信作者:王娜,E-mail:wangnaxxy@163.com,北京市丰台区角门北路10号

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。50%~70%的脓症患者会出现凝血功能紊乱^[2],可加重急性脏器功能衰竭,引起慢性危重症及持续器官功能障碍,增加患者死亡率^[3-6]。但是,脓症患者是否需要抗凝治疗仍存在争议。考虑到脓毒症凝血功能障碍的始动病理机制是各种因素造成的高凝状态^[7],而肝素同时具有抗凝及抗炎作用^[8],低分子肝素与普通肝素相比,具有较强的抗Xa因子作用,抗凝作用较强,且由于其分子量较小,不易与血小板结合诱导血小板减少,出血风险较低^[9,10],本文推测,对高凝脓症患者进行低分子肝素抗凝是有效且安全的。血栓弹力图(thromboelastography, TEG)能够在体外完整地模拟体内凝血全过程,展现凝血状态全貌,更好的显示患者凝血情况^[11]。本研究拟使用TEG区分脓毒症患者的凝血状态,对TEG显示高凝的患者采用抗凝治疗的有效性及其安全性进行研究。

资料与方法

一般资料 收集2018年11月-2020年12月中国康复研究中心急诊内科收治的脓症患者,对其进行TEG检测,将TEG显示高凝者[凝血反应时间(R)值<5 min]76例,采用随机数字表法分为观察组和对照组。观察组38例(男24,女14),年龄51~97岁,平均83.50(74.00,91.25)岁;合并高血压20例,糖尿病18例,冠心病13例,脑血管病16例,慢性肾脏病3例,合并其它基础疾病18例,脓毒性休克11例,急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分(24.34±6.18)分,平均R值4.75(4.58, 4.80)min;对照组38例(男23,女15),年龄54~98岁,平均85.00(71.00,88.00)岁,合并高血压21例,糖尿病17例,冠心病17例,脑血管病14例,慢性肾脏病2例,合并其它基础疾病19例,脓毒性休克9例,APACHE II评分(25.24±6.49)分,平均R值4.70(4.70,4.83)min。2组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:①年龄≥18岁;②符合2016年脓毒症与脓毒性休克第3版国际共识的脓毒症诊断标准^[1],即可疑或确诊感染,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)升高≥2分;③TEG显示高凝者(定义为R值<5 min)。排除标准:①年龄<18岁;②妊娠或哺乳期患者;③48 h内应用过抗凝药物,有凝血功能紊

乱或其他影响凝血功能的血液系统疾病者;④严重肝硬化;⑤存在严重消化道出血、颅内动脉瘤、动静脉畸形、严重脑外伤病史者;⑥28d内有脑卒中史或颅内手术史;⑦患免疫系统疾病;⑧严重肾功能不全需要透析者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

检测方法 患者于入院24 h内抽取肘静脉血,由美国Haemoscope公司的TEG5000型血栓弹力图仪检测TEG相关指标。R<5 min为凝血因子活性高,5 min≤R≤10 min为凝血因子活性正常,R>10 min为凝血因子活性低^[12]。

治疗方法 对照组给予常规治疗,包括广谱抗生素抗感染、液体复苏、使用血管活性药物、糖皮质激素等。观察组患者在常规治疗基础上同时使用低分子肝素钙皮下注射(4 100 IU 每12h 1次,肾功能损害者根据肌酐清除率调整剂量),治疗7 d,治疗过程中有出血并发症则停用。

观察指标 随访28 d,记录患者基本情况、住院时间、院内弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)发生情况、脓毒症诱发凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)发生情况、出血情况、28 d生存情况、以及治疗前、7 d后的SOFA评分和凝血功能变化,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和血小板计数(PLT)。根据2017年《脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识》^[13],DIC诊断参照国际血栓与止血协会显性DIC标准^[14]:包括PLT、PT、FIB和纤维蛋白降解产物(FDP)或D-二聚体(DD),评分≥5分诊断为DIC;SIC诊断参照SIC评分:包括国际标准化比值(INR)、PLT和改良SOFA评分,SIC评分≥4分可以诊断^[15]。

统计学分析 采用SPSS 23.0统计学软件,定量资料行正态性检验,符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布定量资料用[M(Q_L, Q_U)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。连续数值型变量的重复测量分析采用一般线性模型中的重复测量方差分析。计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存率采用Kaplan-Meier曲线,2组生存率比较采用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

预后 观察组院内DIC发生率及SIC发生率低于对照组(P 均<0.05),2组住院时间、院内死亡率比较,

差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表1。

2组治疗前、后凝血功能 2组治疗前、7d后PT、PLT的时点整体差异及组间与时点的交互效应均有统计学意义(P 均 <0.05),组间整体差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步进行简单效应分析,治疗7d后,2组PLT较治疗前升高,且观察组高于对照组(P 均 <0.05);观察组治疗7d后PT较治疗前缩短,且观察组低于对照组(P 均 <0.05)。其余各项指标比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表2。

2组治疗前、后SOFA评分 重复测量方差分析示,时点因素和组间因素之间存在着显著交互效应($F=5.435, P=0.023$)。进一步进行简单效应分析显示,2组治疗前SOFA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但治疗后观察组SOFA评分较治疗前降低,且低于对照组($P<0.05$),见表3。

Kaplan-Meier曲线分析 观察组和对照组28d生存率分别为68.4%和60.5%,Log-rank检验结果显示,2组生存分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.557, P=0.456$),见图1。

出血情况 观察组有5例(13.2%)出现出血,其中1例合并消化道和泌尿系出血,2例单纯消化道出血,2例皮肤或牙龈出血;对照组有3例(7.9%)出现出血,1例消化道合并泌尿系出血,2例皮肤或牙龈出血。与对照组比较,观察组出血发生率有增加的趋势,但差异无统计学意义($\chi^2=0.140, P=0.709$)。

讨论

脓毒症抗凝治疗的重点在于发现合适的目标人群,有研究发现抗凝治疗能降低脓毒症合并DIC者的死亡率^[16]。另一项Meta分析得出相反的结论,脓毒症合并DIC者的死亡率并没有因抗凝治疗而降低^[17]。研究发现,脓症患者无论是否合并DIC或SIC,低分子肝素均不能改善院内死亡率和1年生存率^[18]。因此,DIC可能不是确定患者是否适合抗凝的理想标准。TEG是一种新型凝血检测模式,能反映血凝块发生发展的整个过程,全面评估脓毒症患者的凝血状态^[19~21],为脓毒症精准抗凝治疗提供了一种新的思路。

表1 2组预后情况比较

组别	例	住院时间[d, M(Q _L , Q _U)]	DIC[例(%)]	SIC[例(%)]	院内死亡率[例(%)]
观察组	38	13.50(9.50, 23.00)	3(7.9)	10(26.3)	15(39.5)
对照组	38	12.00(6.00, 23.25)	10(26.3)	19(50.0)	20(52.6)
Z/t/ χ^2 值		-0.764	4.547	4.517	1.324
P值		0.445	0.033	0.034	0.250

表2 2组治疗前、后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)		APTT(s)	
	治疗前	治疗后7d	治疗前	治疗后7d
观察组	13.60 ± 2.68	12.19 ± 1.96 ^{*#}	35.18 ± 9.99	34.77 ± 8.84
对照组	13.89 ± 2.32	13.41 ± 2.20	35.85 ± 7.50	34.89 ± 5.80
组间	$F=2.167 P=0.146$		$F=0.043 P=0.837$	
时点	$F=19.401 P<0.001$		$F=1.825 P=0.181$	
组间*时点	$F=4.685 P=0.034$		$F=0.296 P=0.588$	

组别	FIB(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后7d	治疗前	治疗后7d
观察组	4.53 ± 1.63	4.50 ± 1.62	166.44 ± 76.54	235.03 ± 89.03 ^{*#}
对照组	4.04 ± 1.47	3.96 ± 1.37	156.44 ± 55.98	183.26 ± 102.37 [*]
组间	$F=1.965 P=0.166$		$F=2.923 P=0.092$	
时点	$F=2.142 P=0.148$		$F=29.674 P<0.001$	
组间*时点	$F=0.619 P=0.434$		$F=5.686 P=0.020$	

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与同一时间对照组比较, # $P<0.05$;组间*时点:组间与时点因素的交互效应

表3 2组治疗前、7d后SOFA评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后7d
观察组	7.29 ± 2.32	5.53 ± 2.59 ^{*#}
对照组	7.35 ± 1.72	6.71 ± 2.18
组间	$F = 1.636$	$P = 0.205$
时点	$F = 25.307$	$P < 0.001$
组间 * 时点	$F = 5.435$	$P = 0.023$

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与同一时间对照组比较,

[#] $P < 0.05$;组间 * 时点:组间与时点因素的交互效应

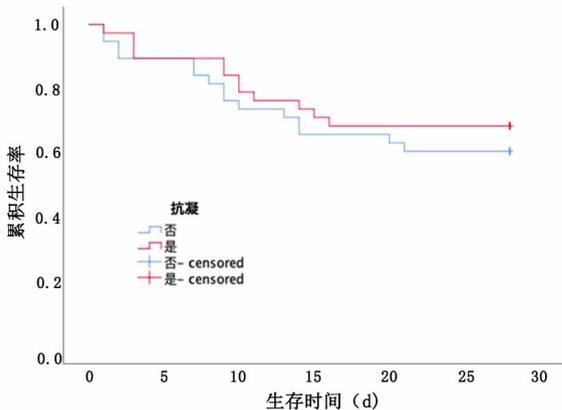


图1 2组28d全因死亡Kaplan-Meier生存曲线

本研究显示,TEG显示高凝(R值 < 5 min)的脓毒症患者,观察组低分子肝素治疗7d后院内DIC发生率及SIC发生率低于对照组,SOFA评分和PT较治疗前下降,且低于对照组,而观察组PLT高于对照组,说明低分子肝素抗凝治疗使患者的凝血功能和脏器功能得到改善。脓毒症早期,致病微生物及其诱导产生的炎性介质会激活凝血系统,并导致生理性抗凝通路下调、纤溶系统受到抑制^[2],微循环中出现纤维蛋白沉积,如果凝血系统进一步激活而沉积的纤维蛋白得不到溶解,弥漫的微血栓形成与血流动力学障碍和代谢紊乱一起,将导致多器官功能障碍,同时凝血物质被过度损耗,纤溶系统功能失调,引起血液低凝^[7]。对高凝患者进行抗凝治疗会在早期阻断凝血系统的激活,从而改善患者的凝血功能和脏器功能,降低DIC及SIC的发生率。另外,肝素还能通过降低中性粒细胞胞外诱捕网水平、调节核转录因子- β 信号通路降低趋化因子水平等发挥抗炎作用,使脓毒症患者获益^[22,23]。PLT减少、大幅度下降均预示着脓毒症患者的临床结局不良^[24],PT延长是新型冠状病毒肺炎危重症患者死亡的独立危险因素^[25]。本研究观察组治疗后PLT升高且高于对照组,PT缩短且短于对照组,提示加用抗凝治疗可能会改善患者的临床结局。本研究发

现,观察组院内死亡率、28d预后及生存分布与对照组比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),可能与血栓形成在早期对机体的保护作用有关,脓毒症患者感染早期凝血系统被激活,并与炎性系统相互促进,通过局部微血管内血栓形成来阻止病原体向远处扩散^[26]。在安全性方面,观察组出血发生率有增加的趋势,但是差异无统计学意义($P > 0.05$),这与早期研究结论一致^[9]。

本研究为单中心研究,且样本量较小,还需进行前瞻性、多中心、大样本的研究进一步评估TEG显示高凝的脓毒症患者抗凝治疗的有效性及其安全性。同时,未对治疗前后TEG的变化进行分析,也是本研究的局限性之一。

参考文献

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis [J]. Thromb Res, 2017, 149: 38-44.
- 储腊萍, 俞娅芬, 郭黎晨, 等. 补体及凝血指标对脓毒症并发急性肾损伤的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11): 854-859.
- Winer LK, Salyer C, Beckmann N, et al. Enigmatic role of coagulopathy among sepsis survivors: a review of coagulation abnormalities and their possible link to chronic critical illness [J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2020, 16; 5(1): e000462.
- Gando S, Shiraiishi A, Yamakawa K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis [J]. Thromb Res, 2019, 178: 182-188.
- Zheng R, Pan H, Wang JF, et al. The association of coagulation indicators with in-hospital mortality and 1-year mortality of patients with sepsis at ICU admissions: A retrospective cohort study [J]. Clin Chim Acta, 2020, 504: 109-118.
- Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24 (9_suppl): 8S-28S.
- Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, et al. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of Heparin [J]. Thromb Haemost, 2020, 120(10): 1371-1383.
- Li X, Liu Z, Luo M, et al. Therapeutic effect of low-molecular-weight heparin on adult sepsis: a meta-analysis [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 3115-3127.
- Batta A, Kalra BS, Khirasaria R. Critical issues and recent advances in anticoagulant therapy: a review [J]. Neurol India, 2019, 67(5): 1200-1212.
- Wang Z, Li J, Cao Q, et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests in surgical patients with localized prostate cancer [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(5): 755-763.
- 邵勉, 薛明明, 王思佳. 急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识

- [J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(6):780-787.
- 13 王力军,柴艳芬. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(7):577-580.
 - 14 Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation [J]. Nat Rev Dis Primers,2016,2:16037.
 - 15 Iba T,Di Nisio M,Levy JH,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.
 - 16 Yamakawa K,Umemura Y,Hayakawa M,et al. Benefit profile of anti-coagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan [J]. Crit Care,2016,20(1):229-240.
 - 17 Yatabe T,Inoue S,Sakamoto S,et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis [J]. Thromb Res,2018,171:136-142.
 - 18 王海军,邢学忠,曲世宁,等. 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[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(10):1197-1200.
 - 19 Kiliç Y,Topçu İ ,Bambal H,et al. Thromboelastography in the evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis [J]. Turk J Med Sci,2014,44: 267-272.
 - 20 Zhou W,Zhou W,Bai J,et al. TEG in the monitoring of coagulation changes in patients with sepsis and the clinical significance [J]. Exp Ther Med,2019,17(5): 3373-3382.
 - 21 Casado-Méndez M,Fernandez-Pacheco J,Arellano-Orden V,et al. Relationship of thromboelastography and conventional clotting test values with severe bleeding in critically ill patients with coagulopathy: A prospective study [J]. Int J Lab Hematol,2019,41(5): 671-678.
 - 22 蒋静,穆盛田,张芳晓,等. 肝素预处理对脓毒症小鼠血清及肺组织中中性粒细胞胞外诱捕网水平的影响[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(4):337-341.
 - 23 李旭,马延全,陈恬璐,等. 肝素通过核转录因子- κ B 信号通路减少脂多糖刺激人内皮细胞趋化因子的表达[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(2):117-121.
 - 24 廖秋霞,席修明. 脓症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):310-314.
 - 25 王忠芹,刘超,李宗哲,等. 新型冠状病毒肺炎患者凝血及纤溶功能障碍的影响因素及其对预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):464-468.
 - 26 Delabranche X,Helms J,Meziani F. Immuno-haemostasis: a new view on haemostasis during sepsis [J]. Ann Intensive Care,2017,7(1): 117-130.

(2021-04-27 收稿 2023-03-16 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大16开,内芯96页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月25日出版;每册定价30元,全年360元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层E栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。