

DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2012.18.011

严重脓毒症患儿血小板减少原因及处理对策

李敏, 陈娜, 于永慧, 王玉娟, 孙正芸

(山东大学附属省立医院 小儿重症医学科, 济南 250021)

摘要: 目的 结合血常规、凝血功能及骨髓细胞学检查, 探讨严重脓毒症患儿 PLT 减少的原因及临床处理措施。方法 选取严重脓毒症患儿 72 例, 根据预后分为存活组和死亡组, 对 2 组患儿的 PLT 计数与预后关系进行分析; 分析 PLT 减少患儿入院时脏器累及情况; 结合凝血功能监测与骨髓细胞学检查分析 PLT 减少的原因及其处理对策。结果 死亡组入院当天及入院后 7 d PLT 计数与存活组相比有统计学差异。PLT $< 80 \times 10^9 L^{-1}$ 29 例患儿入院时受累器官数目 ≥ 3 个 19 例 (65.5%), 死亡 8 例 (27.6%); 而 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 13 例中受累器官数目 ≥ 3 个 10 例 (76.9%), 死亡 6 例 (46.2%)。14 例死亡患儿中因 PLT 重度减低/DIC 致重要脏器出血死亡 6 例 (42.9%)。29 例 PLT 减少患儿中, 20 例 (69.0%) 伴有凝血功能异常, 9 例 (31.0%) 伴骨髓巨核系成熟障碍。13 例 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 患儿中给予积极处理 11 例 (84.6%), 死亡 4 例 (36.4%); 未能积极处理 2 例 (15.4%), 全部死亡。结论 PLT 持续进行性下降提示预后差; 针对 PLT 减少病因积极处理可显著改善预后。

实用儿科临床杂志, 2012, 27 (18): 1408-1409, 1413

关键词: 严重脓毒症; 血小板减少; 弥散性血管内凝血

中图分类号: R720.597 文献标识码: A 文章编号: 1003-515X(2012)18-1408-03

Reasons of Thrombocytopenia and Its Management in Children with Severe Sepsis

LI Min, CHEN Na, YU Yong-hui, WANG Yu-juan, SUN Zheng-yun

(Pediatric Intensive Care Unit, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the reasons of thrombocytopenia and its management strategy in children with severe sepsis by monitoring peripheral blood routine test, myelogram and coagulation function. **Methods** Seventy-two children with severe sepsis were divided into the survival group and the death group according to their prognosis. The relationship of the dynamic changes of blood platelets count and the prognosis between the 2 groups was analyzed. The number of organs involved by severe sepsis accompanied with thrombocytopenia at the admission day was evaluated. Combined with coagulation function examination and marrow morphology analysis, the reasons of thrombocytopenia were investigated. The patients with lower blood platelets count were given active management. **Results** There was a significant difference of blood platelets count on the day of admission and the 7th day after admission between the survival group and the death group. In the 29 children with PLT $< 80 \times 10^9 L^{-1}$, the number of involved organs was 3 or more on the day of admission in 19 patients (65.5%), in which 8 cases died (27.6%). In the 13 children with PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$, the number of involved organs was 3 or more in 10 patients (76.9%), in which 6 cases died (46.2%). The cause of death was vital organ bleeding induced by severe thrombocytopenia/DIC in 6 (42.9%) cases of the all 14 death cases. In the 29 children with thrombocytopenia, 20 cases (69.0%) were accompanied with coagulation disorder and 9 cases (31.0%) with megakaryocytes dysmaturity of bone marrow. In the 13 children with PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$, 11 cases (84.6%) were given active management, 4 cases died (36.4%), while 2 cases (15.4%) without active management died both. **Conclusions** The continuous decline of peripheral blood platelets count prognosticated poor prognosis. The prognosis was significantly improved by active management aimed directly at different etiology.

J Appl Clin Pediatr, 2012, 27 (18): 1408-1409, 1413

Key words: severe sepsis; thrombocytopenia; disseminated intravascular coagulation

严重脓毒症是由于微生物侵入人体而导致的具有损伤性的激烈的全身反应的一组临床症状, 是机体对感染失控的应答, 临床可表现为炎性介质的释放^[1]、组织灌注变化^[2]、代谢改变、器官功能障碍等。其主要的病理生理学机制之一就是全身凝血系统活化^[3,4], 抗凝因子消耗, 纤溶系统受抑, 内皮受损和炎症反应, 与严重脓毒症相关的凝血功能紊乱及全身炎症反应常导致致死性多器官功能障碍综合征 (MODS)/多脏器衰竭 (MOF)。骨髓造血功能是最常受累器官之一, 其重要表现为外周血 PLT 下降。本研究结合血常规、凝血功能检测及骨髓细胞学检查, 探讨严重脓毒症患儿 PLT 减少的原因及其有效的处理措施。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 8 月 - 2011 年 9 月收住本科的严重脓毒症患儿 72 例。男 51 例, 女 21 例; 年龄 28 d ~ 10 岁。患儿均符合严重脓毒症诊断标准^[5]。PLT $< 80 \times 10^9 L^{-1}$ 为 PLT 减少症; PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 为重度 PLT 减少^[5]。凝血功能障碍早期 (Pre-DIC) 和 DIC 的判定按照国际血栓与止血协会制定的诊断标准^[6]。对 PLT 减少患儿予积极处理, 在积极早期目标指导性液体复苏、改善微循环功能及抗感染治疗的基础上, 对 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 同时伴凝血功能障碍者, 积极输注新鲜单采 PLT, 同时予小剂量肝素抗凝治疗; PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 同时伴有骨髓增生低下及巨核系成熟障碍者, 积极输注新鲜单采 PLT, 同时予 IVIG 治疗。

1.2 方法 患儿入院当天和入院 3 d、7 d 分别采血查血常规测定 PLT 计数, 采用扬州希森美康 Sysmex XT -

作者简介: 李敏, 女, 硕士生, 研究方向为重症医学, 电子信箱 limin19850825@163.com。

通讯作者: 于永慧, 女, 副主任医师, 博士学位, 硕士生导师, 研究方向为危重症, 电子信箱 alic20402@126.com。

1800i全自动血液分析仪进行。患者入院后即刻采外周血查凝血功能,包括凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、血浆D-二聚体,采用散射光比浊法加百分比终点法,应用上海Sysmex CA-510全自动血凝仪进行分析。对血常规有两系或三系降低者即中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9 L^{-1}$, Hb $<90 g \cdot L^{-1}$,和(或)PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 者,选择胸骨为穿刺点行骨髓穿刺,完善骨髓细胞学检查。所有患者根据预后分为存活组和死亡组。采用描述性资料病例对照研究方法,对所有病例进行个案前瞻性资料搜集,患儿入院日为起点,放弃/死亡或治愈/好转出院^[7]为终点。研究因素为入院当天和入院3 d、7 d PLT计数、骨髓细胞学、APTT、Fib、TT、血浆D-二聚体、PT、PLT减少患儿的各脏器功能障碍情况及不同处理措施治疗后患儿预后情况等,最后录入Excel建立数据库进行分析。

1.3 统计学处理 应用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 72例患儿中,治愈/好转58例(占80.6%),其中伴PLT减少(PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$)21例;放弃/死亡14例(占19.4%),其中PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 8例,PLT $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 6例。14例放弃/死亡患儿中,因PLT重度减低/DIC所致重要脏器出血死亡6例(占死亡人数的42.9%)。

2.2 严重脓毒症患者PLT动态变化 死亡组与存活组比较,入院时及入院后7 d,PLT计数呈现持续进行性下降,见表1。

表1 严重脓毒症患者72例PLT计数的动态变化($\bar{x} \pm s, \times 10^9 L^{-1}$)

组别	n	入院0 d	入院3 d	入院7 d
存活组	58	85.3 ± 56.1	131.9 ± 47.8	174.8 ± 62.2
死亡组	14	69.9 ± 32.4	129.9 ± 42.2	70.5 ± 27.6
t		3.306 2	0.017 1	7.275 5
P		<0.05	>0.05	<0.05

2.3 PLT减少患儿入院时受累脏器及预后情况 PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 29例患儿入院时受累脏器数目 ≥ 3 个者19例(65.5%),死亡8例(27.6%);而PLT $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 13例患儿受累脏器数目 ≥ 3 个者10例(76.9%),死亡6例(46.2%)。死亡原因主要有脓毒症性休克/循环衰竭、肺出血/颅内出血/脑疝、急性肝衰竭,14例死亡患儿中因PLT重度减低/DIC所致重要脏器出血死亡者6例(42.9%)。

2.4 凝血功能检测、骨髓细胞学检查及PLT减少原因分析 72例患儿中发生Pre-DIC者46例(63.9%)。其中APTT明显延长34例(47.2%),PT明显延长18例(25.0%),D-二聚体明显升高21例(29.2%),Fib $<1.5 g \cdot L^{-1}$ 18例(25.0%)。发生DIC 13例(19.7%)。其中致重要脏器出血死亡6例(46.2%)。72例患儿中28例行骨髓细胞学检查,其中粒细胞增生明显活跃伴中毒颗

粒者11例(39.3%),粒系增生减低或明显减低者6例(21.4%);巨核系成熟障碍、产板型巨核细胞(产板巨)明显减少者9例(32.1%);红系增生减低或明显减低者15例(53.6%),红系增生停滞1例(3.6%),小细胞低色素性贫血2例(7.1%);巨核系及红系均受累2例(7.1%)。PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 29例中,伴有Pre-DIC/DIC 20例(69.0%),APTT、TT、PT明显延长19例(65.5%),血浆D-二聚体明显升高10例(34.9%),和(或)Fib $<1.5 g \cdot L^{-1}$ 者9例(31.0%);骨髓细胞学检查显示骨髓巨核系成熟障碍、产板巨明显减少者9例(31.0%)。

2.5 不同处理措施预后分析 PLT $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 13例患儿中,予积极处理11例(84.6%)。其中PLT纠正7例(63.6%),死亡4例(36.4%)。因各种原因未能积极处理2例(15.4%)患儿,全部死亡。

3 讨论

由细菌、病毒等病原体侵入机体促发的严重脓毒症并MODS/MOF是ICU主要死亡因素,其中40%~60%的脓毒症患者可出现PLT减少^[8,9]。研究证实,PLT是介导严重脓毒症患者凝血和炎症反应的关键因素,是联系内源性和获得性免疫应答的桥梁,脓毒症发病过程中的多种因素促发PLT与内皮细胞的相互作用^[2,10],最终导致造血功能等多脏器功能受累。

本研究72例患儿中,29例PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$,13例PLT $<50 \times 10^9 L^{-1}$;死亡组与存活组相比,入院当天及入院后7 d PLT计数有统计学差异;且29例PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 的患儿中,入院时受累脏器数目 ≥ 3 个的患儿19例(65.5%),死亡8例,病死率27.6%;而PLT $<50 \times 10^9 L^{-1}$ 13例患儿中入院时受累脏器数目 ≥ 3 个者10例(76.9%),死亡6例,病死率达46.2%。提示严重脓毒症患者发生持续性严重PLT减少者病情重、病死率高、预后差。同时本研究发现,13例PLT重度减低患儿中6例(46.2%)发生重要脏器出血而死亡;全部放弃/死亡14例患儿中,因PLT重度减低/DIC所致重要脏器出血而死亡者6例,占死亡人数的42.9%。提示PLT重度减低/DIC是直接导致严重脓毒症患者死亡的重要原因。因此,临床工作中对严重脓毒症患者应高度重视动态监测PLT变化、动态检测凝血功能,及时予恰当的对症处理,以减少死亡的发生。

本研究结合血常规、凝血功能检测及骨髓细胞学检查分析PLT降低的原因,发现29例PLT $<80 \times 10^9 L^{-1}$ 患儿中9例(31.0%)出现骨髓增生低下,骨髓巨核系成熟障碍并伴有产板巨明显减低;20例(69.0%)伴有凝血功能障碍,发生Pre-DIC/DIC。因此考虑严重脓毒症患者PLT减少的原因主要有以下因素:一是全身感染导致骨髓造血功能受抑,巨核系成熟障碍、产板巨减少而导致PLT生成减少;二是严重感染致机体血管内皮受损^[10],发生凝血功能障碍,PLT过度聚集, (下转第1413页)

一步研究。在危重症组中存在高的喘息基础性疾病、血清高 IgE、恢复期高嗜酸性粒细胞比例,提示基础免疫状态、呼吸道高反应性可能是甲型 H1N1 流感病毒导致肺部严重病理损伤的重要基础。

综上,有反复喘息病史的学龄前儿童为本地区 2009 年甲型 H1N1 流感防控重点人群,呼吸道高反应性可能是甲型 H1N1 流感病毒导致肺部严重病理损伤的重要基础。气急是危重症病例早期识别的重要临床特征。危重症病例积极抗病毒治疗(即使在病程 48 h 后)、早期机械通气、早期短程小剂量糖皮质激素对于降低病毒载量,避免缺氧二次打击,减轻疾病早期强烈炎症反应是有益的,有助于改善危重症预后。

参考文献:

- [1] Perez - Padilla R, de la Rosa - Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine - origin influenza A (H1N1) in Mexico[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(7): 680 - 689.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案[Z/OL]. 3 版. [2009 - 10 - 13]. <http://www.Moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/200910/43111.htm>.
- [3] 朱汝南, 钱 渊, 孙 宇, 等. 2009 甲型 H1N1 流感大流行期间北京儿童的流感监测[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2010, 30(5): 420 - 424.
- [4] 卢志威, 邓继岩, 郑跃杰, 等. 儿童重症和危重症 2009 甲型 H1N1 流感临床特征[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(8): 571 - 574.

(上接第 1409 页) 致大量微血栓形成,或者全身性感染通过免疫介导的 PLT 破坏,外周 PLT 消耗增加^[11],导致 PLT 减少。大量研究已证实,PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 时,其凝血功能即呈指数性下降,导致全身凝血过度激活,且贯穿脓毒症的整个过程,从而导致出血倾向明显增加^[12],欧洲指南建议对该类患者 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 时即应积极输注新鲜单采 PLT,使外周血 PLT 水平维持在 $100 \times 10^9 L^{-1}$ 以上^[13]。本研究对 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$,伴骨髓增生低下、巨核系成熟障碍的患儿,在积极输注新鲜单采 PLT 基础上,应予 IVIG 抑制骨髓免疫性损伤;对 PLT 减少伴凝血功能障碍患儿,在积极输注新鲜单采 PLT 的基础上,给予小剂量肝素抗凝治疗^[14],必要时配合输注新鲜冷冻血浆快速补充凝血因子^[5]、防治致命性出血事件的发生。

13 例 PLT $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 的患儿中,死亡 6 例,提示严重脓毒症并重度 PLT 减少的患儿,应结合外周血凝血功能检测和骨髓造血功能检查,分析其 PLT 减少发生的原因,针对其不同病因施以及时有效的对症处理,既可减轻局部再灌注损伤^[15]、防止因各脏器微血栓形成而致 MODS/MOF,也可防止因重要脏器出血/DIC 而导致死亡,根本改善患儿预后。

参考文献:

- [1] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline - based performance improvement program targeting severe sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2): 222 - 231.
- [2] 于永慧, 李 敏, 王春亭. 脓毒症微循环功能障碍的评估及其临床

- [5] 沙 莉, 曹 玲, 陈慧中, 等. 2009 甲型 H1N1 流感住院患儿 159 例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(8): 575 - 579.
- [6] Fukuzawa K, Omagari K, Nakajima K, et al. Sialic acid recognition of the pandemic influenza 2009 H1N1 virus: Binding mechanism between human receptor and influenza hemagglutinin[J]. *Protein Pept Lett*, 2011, 18(5): 530 - 539.
- [7] 程 晔, 陆国平, 李旻明, 等. 甲型 H1N1 流感疫苗疑似预防接种异常反应 160 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(10): 752 - 754.
- [8] 王程毅, 郑启安, 王子敬. 重症甲型 H1N1 流感患儿 20 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(18): 1391 - 1393.
- [9] Capelozzi VL, Parra ER, Ximenes M, et al. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine - origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2010, 65(12): 1229 - 1237.
- [10] Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, et al. Transmission and pathogenesis of swine - origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice[J]. *Science*, 2009, 325(5939): 484 - 487.
- [11] Novel Swine - Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine - origin influenza A (H1N1) virus in humans[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25): 2605 - 2615.
- [12] Chan KH, Zhang AJ, To KK, et al. Wild type and mutant 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses cause more severe disease and higher mortality in pregnant BALB/c mice[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13757.
- [13] Lee N, Chan PK, Wong CK, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus pneumonia[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 237 - 247.

(收稿日期: 2012 - 06 - 28)

(本文编辑: 邓丽娜)

- 意义探讨[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(3): 197 - 200.
- [3] 林 霞, 于永慧. 蛋白 C 通路在严重脓毒症炎症-凝血交叉对话中的作用及临床对策[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(11): 1228 - 1230.
- [4] 杜 娟, 白云升, 高伟良, 等. 血清甲状腺激素水平对脓毒症休克患者的预后评估[J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(1): 55 - 56.
- [5] 王 莹, 史柳红. 再论儿童脓毒症——如何早期识别和治疗严重脓毒症和脓毒性休克[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(1): 1 - 5.
- [6] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1): 24 - 33.
- [7] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2 - 8.
- [8] 张 娜, 谢淑霞, 林广裕. 儿科常见严重病毒性脓毒症的发病机制及其治疗进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(18): 1438 - 1440.
- [9] Woth G, Varga A, Ghosh S, et al. Platelet aggregation in severe sepsis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(1): 6 - 12.
- [10] 李 敏, 于永慧. 严重脓毒症致血管内皮细胞损伤与临床对策研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(8): 603 - 606.
- [11] Blit PH, Mcclung WG, Brash JL, et al. Platelet inhibition and endothelial cell adhesion on elastin - like polypeptide surface modified materials[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(25): 5790 - 5800.
- [12] Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation[J]. *Hemostaseologie*, 2010, 30(1): 14 - 16.
- [13] Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, et al. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: Identifying blood product ratios associated with improved survival[J]. *J Trauma*, 2008, 65(3): 527 - 534.
- [14] 金润铭, 王艳荣. 弥散性血管内凝血的诊断与治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(3): 230 - 232.
- [15] Ho - Tin - Noé B, Demers M, Wagner DD. How platelets safeguard vascular integrity[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(suppl 1): 56 - 65.

(收稿日期: 2012 - 07 - 15)

(本文编辑: 申玉美)