



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.006

· 论著 ·

老年脓毒性休克相关性血小板减少症患者的临床特点及危险因素分析

秦燕萍 江洁 朱宝华 李国春

【摘要】 目的 探讨老年脓毒性休克相关性血小板减少症患者的临床特点及危险因素。**方法** 根据血小板计数将 56 例老年脓毒性休克患者分为血小板正常组(血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$) 25 例和血小板减少组(血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$) 31 例。根据临床结局,将血小板减少组患者分为死亡组(在 ICU 住院期间死亡的患者)20 例和好转组(转出 ICU 时病情好转的患者)11 例。比较各组患者的临床资料。采用单因素分析和多因素 *logistic* 回归分析评估老年脓毒性休克患者血小板减少的危险因素。**结果** 血小板减少组患者急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分、乳酸水平、发生出血事件、输红细胞悬液处理至红细胞比容(HCT) $> 30\%$ 及 28 天死亡患者比例均高于血小板正常组($P < 0.05$)。死亡组血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 、血小板未恢复正常及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 患者比例均高于好转组($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,APACHE II 评分较高、服用利奈唑胺、输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 是脓毒性休克相关性血小板减少的危险因素($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,用利奈唑胺、APACHE II 评分较高及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 是脓毒性休克相关性血小板减少的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 脓毒性休克相关性血小板减少患者具有更高的病死率。利奈唑胺治疗、APACHE II 评分较高及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 是老年脓毒性休克相关性血小板减少症的独立危险因素。

【关键词】 脓毒性休克; 血小板减少; 临床特点; 危险因素

Clinical characteristics and risk factors of elderly patients with septic shock associated thrombocytopenia

Qin Yanping, Jiang Jie, Zhu Baohua, Li Guochun. Department of Critical Care Medicine, Nanjing Central Hospital, Nanjing 210000, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and risk factors of elderly patients with septic shock associated thrombocytopenia. **Methods** According to platelet counts, 56 elderly patients with septic shock were divided into normal platelet group (platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$, 25 cases) and thrombocytopenia group (platelet count $< 100 \times 10^9/L$, 31 cases). According to the clinical outcome, patients in thrombocytopenia group were divided into death group (died during ICU hospitalization, 20 cases) and improvement group (improved when transferred out of ICU, 11 cases). Clinical data of patients in each group were compared. Univariate analysis and multivariate *logistic* regression analysis were used to evaluate the risk factors of thrombocytopenia in elderly patients with sepsisshock. **Results** Acute physiology and chronic health conditions (APACHE II) score, lactic acid level, proportion of patients with bleeding events, receiving red blood cell suspension treatment to hematocrit (HCT) $> 30\%$ and 28 d death in the thrombocytopenia group were higher than those in normal platelet group ($P < 0.05$). Proportion of patients with platelet count $< 50 \times 10^9/L$, platelet not returned to normal and receiving transfusion of red blood cell suspension to HCT $> 30\%$ in death group were higher than those in improvement group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that increased APACHE II score, linezolid administration and receiving transfusion of red blood cell suspension to HCT $> 30\%$ were risk factors for septic shock associated thrombocytopenia ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that linezolid administration, increased APACHE II score and receiving transfusion of red blood cell suspension to HCT $> 30\%$ were independent risk factors of septic shock associated thrombocytopenia ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with septic shock associated thrombocytopenia have higher mortality. Linezolid treatment, increased APACHE II score and receiving transfusion of red blood cell suspension to HCT $> 30\%$ are independent risk factors for septic shock associated thrombocytopenia in the elderly.

【Key words】 Septic shock; Thrombocytopenia; Clinical characteristic; Risk factor

老年脓毒症患者的病死率一直居高不下,究其原因主要与老年患者本身存在较多的并发症、身体状况不佳等因素有关,而血小板减少是此类患者常见的并发症^[1]。既往研究报道,脓毒性休克相关性血小板减少的发生率达 14%~44%,其出血事件和输血量明显增加,死亡风险也明显升高^[2]。Guclu 等^[3]和 Vandijck 等^[4]研究发现,脓毒性休克是血小板减少的重要病因。目前我国为老龄化国家之一,我院收治的患者也以老年患者为主,如何提高老年患者的生存率是亟待解决的问题。我们通过回顾性研究分析老年脓毒性休克相关性血小板减少症患者的临床特点及危险因素,旨在为老年脓毒性休克相关性血小板减少症的诊疗成功率提供帮助。

对象与方法

1. 对象:纳入 2015 年 1 月~2020 年 1 月于我院重症医学科住院的老年(年龄 ≥ 65 岁)脓毒性休克患者 56 例。脓毒性休克的诊断标准^[5]:在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg 和血乳酸浓度 > 2 mmol/L。排除标准:(1)入院 24h 内死亡或自动出院;(2)非脓毒性休克导致的血小板减少,如肿瘤活动期、肝硬化、肝素相关的血小板减少、接受免疫抑制剂治疗。根据血小板计数^[6]将患者分为血小板正常组($\geq 100 \times 10^9/L$)25 例和血小板减少组($< 100 \times 10^9/L$)31 例,其中血小板正常组男 16 例(64.0%),女 9 例(36.0%),年龄 69~97 岁,平均年龄(85.92 ± 6.65)岁;血小板减少组男 21 例(67.7%),女 10 例(32.3%),年龄 76~97 岁,平均年龄(85.90 ± 6.77)岁。血小板正常组患者入院疾病和病原菌分布情况:肺部感染 9 例,腹腔感染 1 例,导管相关性败血症 6 例,泌尿系统感染 2 例,皮肤软组织感染 1 例,多部位感染 6 例;革兰阴性菌感染 10 例,革兰阳性菌感染 3 例,真菌感染 7 例,混合菌感染 5 例。血小板减少组患者入院疾病和病原菌分布情况:肺部感染 9 例,腹腔感染 7 例,

导管相关性败血症 4 例,泌尿系统感染 3 例,多部位感染 8 例;革兰阴性菌感染 12 例,革兰阳性菌感染 8 例,真菌感染 5 例,混合菌感染 6 例。根据临床结局将血小板减少组患者再分为死亡组(在 ICU 住院期间死亡的患者)20 例和好转组(转出 ICU 时病情好转的患者)11 例。

2. 方法:回顾性分析血小板减少组和血小板正常组患者的临床资料并进行比较,包括年龄、性别,是否合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、是否行维持透析、心功能情况、实验室检查指标[包括血小板计数、白细胞计数、降钙素原(PCT)、乳酸、血肌酐及总胆红素]、入院 24 h 的急性生理与慢性健康状况 II(APACHE II)评分、临床结局(包括是否行机械通气、肾脏替代治疗、是否出现出血事件、是否输红细胞悬液处理至 HCT $> 30\%$ 及 28 天死亡情况)。同时比较死亡组和好转组血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 、血小板未恢复正常、多器官功能衰竭、输红细胞悬液处理至 HCT $> 30\%$ 、入院 24 h 的 APACHE II 评分 ≥ 25 分患者比例及感染至血小板下降时间。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。对血小板减少因素进行单因素分析,采用单因素分析和多因素 logistic 回归分析评估老年脓毒性休克患者血小板减少的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血小板减少组和血小板正常组患者临床资料比较:血小板减少组和血小板正常组患者性别、年龄及合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、维持透析、心功能 IV 级患者比例、白细胞计数、PCT、血肌酐及总胆红素水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而血小板减少组患者 APACHE II 评分和乳酸水平均高于血小板正常组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血小板减少组和血小板正常组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	APACHE II 评分(分)	合并症[例, (%)]		维持透析 [例, (%)]
					COPD	糖尿病	
血小板正常组	25	16/9	85.92 ± 6.65	22.40 ± 6.53	4(16.00)	6(24.00)	3(12.00)
血小板减少组	31	21/10	85.90 ± 6.77	26.00 ± 6.08	2(6.45)	10(32.26)	1(3.23)
P 值		0.769	0.993	0.038	0.475	0.496	0.456
组别	例数	心功能 IV 级 [例, (%)]	实验室检查指标				
			白细胞计数($\times 10^9/L$)	PCT(ng/ml)	乳酸(mmol/L)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
血小板正常组	25	3(12.00)	11.48 ± 5.19	2.95 ± 5.07	1.57 ± 0.88	120.02 ± 97.91	10.97 ± 10.49
血小板减少组	31	7(22.58)	10.76 ± 6.66	2.62 ± 3.82	2.63 ± 2.39	107.94 ± 85.06	17.84 ± 25.57
P 值		0.499	0.651	0.790	0.029	0.629	0.209

2. 血小板减少组和血小板正常组患者临床结局比较:血小板减少组和血小板正常组行机械通气、肾脏替代治疗患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而血小板减少组发生出血事件、输红细胞悬液处理至红细胞比容(HCT) $> 30\%$ 及 28 d 死亡患者比例均高于血小板正常组($P < 0.05$)。见表 2。出血事件中血小板正常组泌尿系统出血 2 例,消化道出血 2 例,腹腔出血 1 例,弥散性血管内凝血(DIC) 1 例;血小板减少组泌尿系统出血 2 例,消化道出血 5 例,腹腔出血 2 例, DIC 3 例,气道出血 3 例,皮下出血 2 例。

表 2 血小板减少组和血小板正常组患者临床结局比较 [例, (%)]

组别	例数	机械通气	肾脏替代治疗	出血事件	输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$	28 d 死亡
血小板正常组	25	18 (72.00)	10 (40.00)	6 (24.00)	9 (36.00)	9 (36.00)
血小板减少组	31	26 (83.87)	15 (48.39)	17 (54.84)	25 (80.65)	20 (64.52)
<i>P</i> 值		0.282	0.530	0.020	0.001	0.034

3. 血小板减少组中死亡组和好转组患者临床资料比较:死亡组和好转组多器官功能衰竭、APACHE II 评分 ≥ 25 分患者比例及感染至血小板下降时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而死亡组血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 、血小板未恢复正常及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 患者比例均高于好转组($P < 0.05$)。见表 3。

4. 脓毒性休克相关性血小板减少的危险因素分析:单因素分析结果显示,APACHE II 评分较高、服用利奈唑胺、输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 是脓毒性休克相关性血小板减少的危险因素($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,服用利奈唑胺、APACHE II 评分较高及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 是脓毒性休克相关性血小板减少的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4、表 5。

讨 论

脓毒症大多由于宿主自身对外界感染形成一种失控免疫反应,导致各器官出现功能障碍,是前急危重症患者死亡的主要诱因^[7]。超过一半以上的脓毒症患者会产生不同程度的血小板减少并发症,其发生率在脓

表 4 脓毒性休克相关性血小板减少危险因素的单因素分析

因素	β 值	OR 值	<i>P</i> 值
APACHE II 评分	0.096	1.101	0.045
乳酸	0.459	1.583	0.070
PCT	-0.018	0.982	0.774
白细胞计数	-0.020	0.980	0.654
入院前 3 天容量平衡	< 0.001	1.000	0.539
肾脏替代治疗	-0.341	0.711	0.531
机械通气	-0.704	0.495	0.287
服用利奈唑胺	-1.984	0.138	0.002
输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$	-2.002	0.135	0.001
多脏器功能衰竭	-0.662	0.516	0.233

表 5 脓毒性休克相关性血小板减少的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	OR 值	<i>P</i> 值
APACHE II 评分	0.158	1.172	0.008
服用利奈唑胺	-2.112	0.121	0.014
输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$	-1.492	0.225	0.044

毒性休克患者群体中更高^[8],临床上普遍认为脓毒性休克死亡率的增加与患者是否发生血小板减少症密切相关^[9]。因此,ICU 疾病评分系统纳入血小板计数,如多器官功能障碍评分(MODS)和顺序器官衰竭评估(SOFA)评分^[10]。本研究结果显示,血小板减少组患者 APACHE II 评分高于血小板正常组,提示血小板减少患者疾病严重程度较血小板正常患者更重,机体损伤程度较严重。

既往研究结果显示,伴血小板减少的老年脓毒性休克患者出血事件的发生率和输血量明显增加,甚至死亡风险也明显升高^[11]。本研究结果显示,血小板减少组发生出血事件患者比例高于血小板正常组,出血部位最多的是消化道,其次依次为气道、尿路、DIC、腹腔及皮下。本研究中血小板减少组输红细胞悬液处理至 HCT $> 30\%$ 患者比例也高于血小板正常组,且血小板减少组患者 28 d 死亡率达 64.52%;血小板减少组中,死亡组血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 、血小板未恢复正常及输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$ 患者比例均高于好转组,表明在治疗期间血小板减少的死亡患者血小板计数难以恢复至正常,输血量也明显高于好转的患者。Greinacher 等^[12]的研究结果显示,与非血小板减少者比较,脓毒性休克相关性血小板减少患者具有更高的病

表 3 血小板减少组中死亡组和好转组患者临床资料比较 [例, (%)]

组别	例数	血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$	血小板未恢复正常	多器官功能衰竭	输红细胞悬液至 HCT $> 30\%$	APACHE II 评分 ≥ 25 分	感染至血小板下降时间 ($\bar{x} \pm s$)
死亡组	20	20 (100.00)	20 (100.00)	15 (75.00)	19 (95.00)	13 (65.00)	14.55 \pm 8.22
好转组	11	7 (63.64)	4 (36.36)	6 (54.55)	6 (54.55)	5 (45.45)	20.36 \pm 14.19
<i>P</i> 值		0.020	< 0.001	0.445	0.024	0.500	0.230

死亡率,且持续血小板减少时间超过 2 周患者的病死率接近 70%。

脓毒症是血小板降低的主要危险因素,既往大多数研究均发现脓毒性休克与血小板减少之间关系密切,是急性感染的预警指标^[13]。出血和输红细胞悬液至 HCT > 30% 被认为是导致机体血小板降低的主要危险因素,大量失血及后期大量晶体或胶体补液治疗均会导致血小板减少^[14]。因此,输红细胞悬液至 HCT > 30% 治疗后的血小板减少需引起注意。国内外相关研究亦提示血小板减少与红细胞输注量直接相关,其可能原因是输入的这种红细胞悬液中血小板活性较低,且易将机体本身的血小板浓度稀释,最终导致血小板减少^[15]。本研究中,老年脓毒性休克患者 APACHE II 评分较高、服用利奈唑胺及输红细胞悬液至 HCT > 30% 是血小板减少的独立危险因素。分析原因包括以下 3 点:(1) APACHE II 评分可以反映患者生理变化是否发生异常,其疾病严重程度评估是以生理学参数为基础,不受治疗的影响,因此评分越高代表患者病情越重。本研究中,APACHE II 评分较高是血小板减少的独立危险因素,即疾病的严重程度是血小板减少的独立危险因素。此外,凝血活化程度亦与病情严重程度相关。在脓毒性休克患者中,无论是否出现典型的 DIC 特征,均会出现一定程度的血小板活化。脓毒性休克的血小板减少由多种机制参与。Kraemer 等^[14]通过分析脓毒症患者发现,此类患者血小板减少的原因主要为血小板生存期缩短,其机制为致病细菌诱导包括蛋白酶介导的 Bcl-xl 降解等导致的细胞凋亡。Bedet 等^[16]的研究结果表明,脓毒性休克的血小板减少与内皮细胞的损伤或功能失调、血栓形成、凝血因子的消耗等有关。(2) 老年脓毒性休克相关性血小板减少病因较多。有研究报道药物导致血小板减少占 9.5%^[17]。本研究发现服用利奈唑胺是血小板减少的独立危险因素。既往研究也发现在使用利奈唑胺进行初始治疗的 10~14 天后出现血小板减少,有 6.4% 的患者血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$,12.8% 的患者血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$,5.2% 的患者血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ^[18]。(3) 脓毒性休克患者在入院时往往接受了积极的液体复苏,在合并血小板减少的患者中出血事件也明显增多,输血量明显增加,均会导致血液稀释,引起血小板计数下降;另外机体出现大出血或广泛血栓形成时,血小板消耗过多,也会导致血小板减少^[19]。因此,在脓毒性休克尤其是老年患者的治疗中要严格掌握液体复苏及输血的指征。

综上所述,脓毒性休克相关性血小板减少与疾病

严重程度密切相关,且血小板减少亦会导致老年脓毒性休克患者的死亡率增加。因此,在临床中面对脓毒性休克患者要早诊断、早治疗,出现血小板明显减少的情况时,应积极进行详细的病史询问和体格检查,结合实验室和影像学检查结果尽快作出诊断,把握治疗时机,以提高老年脓毒性休克患者的生存率。

参 考 文 献

- [1] Williamson DR, Lesur O, Tetrault JP, et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes [J]. Can J Anaesth, 2013, 60(7): 641-651.
- [2] Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombo-cytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes [J]. Chest, 2013, 144(4): 1207-1215.
- [3] Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices [J]. Afr Health Sci, 2013, (13): 333-338.
- [4] Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection [J]. Heart Lung, 2010, 39(1): 21-26.
- [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] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 95-112.
- [7] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically ill patients? [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 32.
- [8] 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.
- [9] Linder A, Guh D, Boyd JH, et al. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic illness and of the general population [J]. Crit Care Med, 2014, 42(10): 2211-2218.
- [10] Burunsuzoğlu B, Saltürk C, Karakurt Z, et al. Thrombocytopenia: a risk factor of mortality for patients with sepsis in the intensive care unit [J]. Turk Thorac J, 2016, 17(1): 7-14.
- [11] Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(12): 2135-2143.
- [12] Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient [J]. Blood, 2016, 128(26): 3032-3042.
- [13] Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? [J]. Br J Haematol, 2017, 177(1): 27-38.
- [14] Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xl, a survival protein, by human platelets [J]. Blood, 2012, 120(251): 5014-5020.
- [15] Bedet A, Razazi K, Boissier F, et al. Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators [J]. Shock, 2018, 49(6): 641-648.
- [16] Bedet A, Razazi K, Boissier F, Sureau M, et al. Mechanisms of Thrombocytopenia During Septic Shock: A Multiplex Cluster Analysis of Endogenous Sepsis Mediators [J]. Shock, 2018, 49(6): 641-648.
- [17] 韩燕燕. 临床常见血小板减少的原因分析 [J]. 泰山医学院学报, 2016, 37(12): 1342-1345.
- [18] 王博雅, 闫素英. 利奈唑胺致血小板减少及其防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(2): 99-102.
- [19] 刘云识. 血小板减少影响因素的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(2): 174-175.

(收稿日期: 2020-05-09)

(本文编辑: 周三凤)