

· 论著 ·

血小板水平与脓毒症患者预后的相关性分析研究*

刘晓君 洪澄英 王 熙 刘振密 陈友莲 刘雪燕 陈怀生*

深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院, 南方科技大学第一附属医院)重症医学科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 探讨血小板变化与脓毒症患者预后的相关性, 为脓毒症的治疗提供新的思路和方法。**方法** 选择2016年12月至2019年6月期间我院诊治的1733例脓毒症患者, 依据血小板水平, 分为血小板减少组(612例)和血小板正常组(1121例)。比较两组患者, 分析血小板与血常规指标的相关性, 计算两组患者的累积风险曲线和生存曲线。**结果** 研究发现血小板减少组败血症、休克、机械通气及死亡患者例数占整组病人总数百分比均明显高于正常组, ICU住院日、人均机械通气时间明显高于血小板正常组, 且差异有统计学意义($P<0.05$); 住院第1日和第9日, 血小板计数与白细胞、中性粒细胞、抗凝血酶呈正相关, 与超敏C反应蛋白呈现负相关($P<0.05$)。血小板减少组累积风险更高, 生存率更低, 并且随着ICU住院时间(ICUSTAY)的延长, 累积风险越来越高, 生存率越来越低。**结论** 研究表明血小板减少可能导致患者休克、住ICU和机械通气时间延长, 血小板减少组患者累积风险更高、生存率更低、危险因素更多。

【关键词】血小板; 脓毒症; 机械通气; 预后

【中图分类号】R364.5

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市医学重点学科建设经费资助(SZXK045)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.035

Relationship between Platelet Count and Mortality in Patients with Sepsis*

LIU Xiao-jun, HONG Cheng-ying, WANG Xi, LIU Zhen-mi, CHEN You-lian, LIU Xue-yan, CHEN Huai-sheng*

Department of Critical Care Medicine, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College of Jinan University, the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the relationship between platelets and sepsis death, and to provide new ideas and methods for the treatment of sepsis.

Methods 1733 patients with sepsis were divided into thrombocytopenia group (612 cases) and normal platelet group (1121 cases) according to platelet levels. The general conditions and laboratory indicators of the two groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between platelet and blood routine indexes. Kaplan Meier was used to draw the cumulative risk curve and survival curve of the two groups. **Results** The study found that the percentage of septicemia patients, shock patients, mechanical ventilation patients and death cases in thrombocytopenia group was significantly higher than that of normal platelet group, ICU hospitalization days and per capita mechanical ventilation time were significantly higher than those of normal platelet group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); Correlation analysis showed that platelet count was positively correlated with leukocyte, neutrophil and antithrombin on the first and ninth day of hospitalization, and negatively correlated with high-sensitivity C-reactive protein ($P<0.05$). Kaplan Meier analysis found that compared with the normal platelet group, the thrombocytopenia group had higher cumulative risk and lower survival rate, and with the extension of ICU stay (ICU stay), the cumulative risk was higher and the survival rate was lower and lower. **Conclusion** This study has shown that thrombocytopenia leads to shock, prolonged ICU stays and mechanical ventilation, increasing patients' cumulative risk, decreasing survival, and increasing patient risk factors.

Keywords: Platelet; Sepsis; Mechanical Ventilation; Prognosis

脓毒症是指机体在受到细菌、真菌等病原体感染后引起的全身性炎症, 甚至能够危及生命, 其发生发展的过程遵循着自身的病理规律^[1]。脓毒症发病率较高, 据统计, 全球每年有7000多万的脓毒症患者, 并且发病率还在逐年上升^[2]。脓毒症患者死亡率高达30%~70%, 是临床上导致急救科室和重症监护室(ICU)患者死亡的主要原因^[3]。血小板是从骨髓巨核细胞中脱落下来的细小胞质, 对机体的凝血功能极为重要。有研究表明, 血小板数量与脓毒症的发生发展密切相关, 或可用来判断脓毒症的严重程度以及作为预后指标^[4-7], 但其原因目前尚不明确。本文旨在探究血小板与脓毒症患者预后的关系以及血小板数量与脓毒症密切相关的可能原因, 从而为临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

【第一作者】刘晓君, 女, 主治医师, 主要研究方向: 危重症患者救治、重症感染、重症肾脏病等。E-mail: lxjhappy320@163.com

【通讯作者】陈怀生, 男, 主任医师, 主要研究方向: 脓毒症、炎症反应及器官功能衰竭等重症医学研究。E-mail: sunshinic@hotmail.com

1.1 一般资料 选取自2016年12月至2019年6月深圳市人民医院重症医学科收治的1997例患者, 根据患者以下临床特征进行筛查(表1), 排除非脓毒症患者264例, 再通过研究者对诊断的重复检查, 确定纳入1733例脓毒症患者符合ICD-9脓毒症诊断标准。其中男性患者1013例, 女性患者720例。通过入院实验室检查分为血小板减少组612例和血小板正常组1121例。两组病人间的年龄、性别无明显差别($P>0.5$)。本研究通过本院伦理委员会同意开展, 每位患者在入院之初签署同意接受医院医疗、教学、科研等方面义务的知情同意书。

1.2 方法 患者入院24h内记录患者的相关临床资料, 包括性别、年龄、血常规、超敏C反应蛋白(hsCRP)、降钙素原(PCT)、凝血功能(AT III、APTT)等。在治疗阶段记录入选患者机械通气、呼吸机使用时间(按小时计算)、ICU住院日

(ICUSTAY), 随ICU住院时间患者生存及死亡数据变化, 监测患者的血常规、肝肾功能、凝血功能等指标。

表1 脓毒症患者筛查标准

评估指标	解释
感染灶*	具有可以追溯的感染部位
白细胞异常**	WBC >12×10 ⁹ 个/L或<4×10 ⁹ 个/L
呼吸异常**	呼吸频率 >20次/分, 或需要机械通气
休克***	平均动脉压(MAP)<60mmHg, 或需要使用去甲肾上腺素
肾功能异常**	Cr >144μmol/L, 或需要肾替代治疗(CRRT)
凝血功能障碍**	血小板计数(PLT)<100×10 ⁹ 个/L
肝功能异常**	TBIL>34.1μmol/L
抗生素****	首选使用碳青霉烯类或β内酰胺类抗生素

注: *: 必须条件; **: 二项阳性加*可考虑诊断脓毒症; ***: 一项阳性加*可考虑诊断脓毒症; ****: 参考条件。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者并发症 观察两组病人引发的并发症, 比较两组病人的ICU住院日、机械通气时间、机械通气例数、病人死亡例数。

1.3.2 两组患者临床指标 在患者住院第1天和第9天分析患者血小板计数与白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、抗凝血酶、单核细胞、超敏C反应蛋白、血小板压积的相关性。(相关性系数>0呈正相关, <0呈负相关)

1.3.3 两组患者生存情况 采用Kaplan-Meier计算两组患者的累积风险曲线和生存曲线。

1.4 统计学分析 采用SPSS 21.0软件对所有数据进行统计分析, 正态分布的计量资料采用独立样本t检验, 结果使用($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料采用卡方检验统计量为 χ^2 ; 相关性分析采用Pearson分析和曲线拟合分析及R语言绘图, 以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 与血小板正常组相比, 血小板减少组血小板明显减少, 随着血小板的减少, 白细胞数量和APTT值也明显降低, hsCRP和PCT明显升高。中性粒细胞和淋巴细胞无明显变化, 见表2。

2.2 血小板计数与血常规各项的相关性 Pearson相关性分析发现, 住院第1天, 血小板计数与白细胞、中性粒细胞、抗凝血酶呈正相关, 与淋巴细胞、单核细胞、超敏C反应蛋白和血小板压积呈负相关, 且具有统计学意义(P<0.05); 住院第9天, 血小板计数与白细胞、抗凝血酶呈正相关, 且具有统计学意义(P<0.05), 与淋巴细胞、单核细胞呈正相关, 无统计学意义; 与超敏C反应蛋白呈负相关, 具有统计学意义(P<0.05); 与中性粒细胞和血小板压积呈负相关, 无统计学意义, 见表3~表4。

2.3 两组患者并发症发生例数的比较 血小板减少组败血症患者例数、休克患者例数、机械通气患者例数、死亡例数所占全组病人总数百分比显著高于血小板正常组, 血小板

减少组患者ICU住院日、机械通气时间显著高于血小板正常组, 且结果具有统计学意义(P<0.05); 血小板减少组肺炎患者例数、腹腔感染患者例数、尿路感染患者例数所占全组病人总数百分比高于血小板正常组, 差异无统计学意义; 血小板减少组胆囊炎患者例数所占百分比与血小板正常组无差异, 见表5。

表2 两组脓毒症患者一般资料的比较

项目	血小板减少组	血小板正常组	P
例数	612	1121	
年龄(岁)	62.412±19.873	61.382±20.634	0.890
性别(例)			
男	362	651	0.660
女	250	470	
血小板(×10 ⁹ 个/L)	58.869±26.153	232.214±96.394	0.000
白细胞(×10 ⁹ 个/L)	3.728±2.266	10.483±7.438	0.003
中性粒细胞(%)	81.296±18.102	84.670±9.704	0.744
淋巴细胞(%)	12.750±15.641	10.124±7.753	0.823
hsCRP(mg/L)	96.384±70.644	10.695±9.674	0.005
PCT(ng/mL)	8.236±7.104	0.563±0.235	0.000
APTT(s)	21.683±11.555	43.523±16.391	0.001

表3 血小板计数与血常规各项的相关性(第1天)

指标	OR	95%CI	P
白细胞(×10 ⁹ 个/L)	0.224	0.175~0.272	0.000
中性粒细胞(×10 ⁹ 个/L)	0.099	0.048~0.150	0.000
淋巴细胞(%)	-0.081	-0.132~-0.030	0.002
抗凝血酶(s)	0.381	0.325~0.434	0.000
单核细胞(%)	-0.081	-0.132~-0.030	0.002
超敏C反应蛋白(mg/L)	-0.217	-0.387~-0.032	0.022
血小板压积(fl)	-0.161	-0.246~-0.073	0.000

表4 血小板计数与血常规各项的相关性(第9天)

	OR	95%CI	P
白细胞(×10 ⁹ 个/L)	0.233	0.145~0.318	0.000
中性粒细胞(×10 ⁹ 个/L)	-0.021	-0.112~-0.071	0.655
淋巴细胞(%)	0.004	-0.088~0.095	0.937
抗凝血酶(s)	0.525	0.431~0.608	0.000
单核细胞(%)	0.004	-0.088~-0.095	0.937
超敏C反应蛋白(mg/L)	-0.233	-0.417~-0.031	0.025
血小板压积(fl)	-0.202	-0.419~0.036	0.096

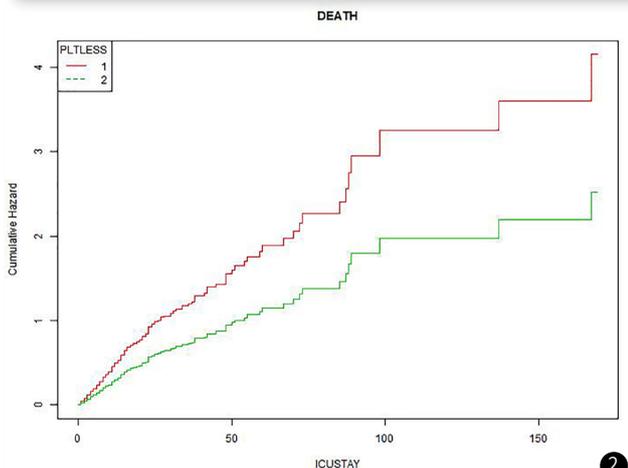
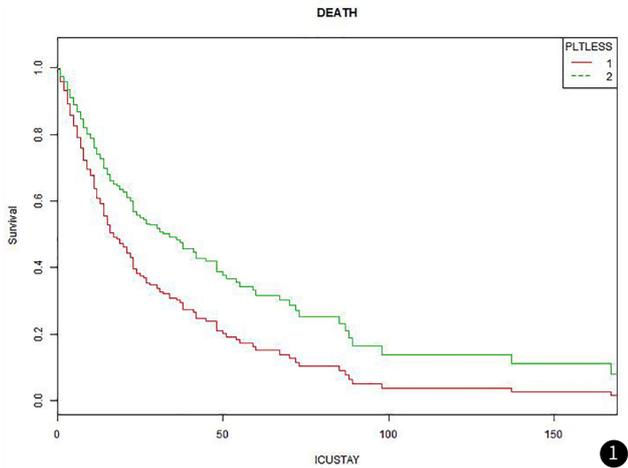
表5 两组患者并发症发生例数的比较[n(%)]

并发症	血小板减少组(n=612)	血小板正常组(n=1121)	χ^2 值	P值
肺炎	43(7.026)	55(4.906)	3.334	0.068
腹腔感染	26(4.248)	30(2.676)	3.129	0.077
胆囊炎	9(1.470)	17(1.517)	0.006	0.940
尿路感染	4(0.654)	4(0.357)	0.759	0.384
败血症	146(23.856)	74(6.601)	106.346	0.000
休克	551(90.033)	917(81.802)	21.668	0.000

2.4 两组患者累积风险及生存率的比较 与血小板正常组比较,血小板减少组累积风险更高,生存率更低,患者死亡率明显升高,并且随着ICU住院时间(ICUSTAY)的延长,累积风险越来越高,生存率越来越低,见表6、图1~图2。

表6 两组患者死亡例数的比较[n(%)]

	血小板减少组	血小板正常组	χ^2	P
死亡患者	239(39.052)	143(12.756)	159.298	0.000



注: 线条1为血小板减少组; 线条2为血小板正常组。
图1 两组脓毒血症患者累积风险的比较。 **图2** 两组脓毒血症患者生存率的比较。

2.5 血小板计数与ICU住院时间(ICUSTAY)、机械通气时间的相关性 与血小板正常组相比,血小板减少组机械通气患者所占全组患者比例明显升高,机械通气时间和ICUSTAY明显延长,见表7。

表7 两组患者机械通气和ICUSTAY的比较

指标	血小板减少组	血小板正常组	P
机械通气患者[n(%)]	447(73.039)	620(55.307)	0.000
机械通气时间(n)	146.620±293.141	119.821±205.972	0.000
ICUSTAY(d)	11.902±16.423	6.660±9.244	0.000

3 讨论

脓毒症患者体内的感染菌可随着血液漫行至全身,具有发病快、病死率高的特点。因此,在重症医学上一直把探索脓毒症的发病机理、寻求有效的治疗方法,从而降低脓毒症的死亡率,视为重要的研究方向之一^[7-8]。

近年来,血小板一直是脓毒症的研究对象。血小板是从骨髓巨核细胞质中脱落下来的小块,主要具有止血凝血功能^[9]。研究发现,在脓毒症中由于严重感染以及一些炎症反应使得血小板迅速消耗,血小板数量迅速降低,血小板数量可作为判断脓毒症患者病情严重程度指标^[10-13]。研究发现^[14-16],血小板PLT、MPV、MPV/PLT与脓毒症患者的预后有关,动态检测血小板的相关指标的变化对临床价值大,能为预后评估提供依据。血小板在炎症过程中维持血管完整性方面起着至关重要的作用^[17],脓毒症时血小板水平降低可能导致机体凝血功能异常,而发生出血情况^[18]。研究证明,血小板减少症会损害小鼠革兰氏阴性肺炎败血症的宿主防御能力,血小板减少可促进肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的释放,导致机体免疫调节失衡,机体固有防御的下降,加重脓毒症。目前对于血小板数量与脓症患者预后的相关性尚不明确。有研究表明hsCRP和PCT可作为诊断脓毒症的标志^[3]。在本研究脓症患者中,随着血小板数量的减少白细胞数量和APTT值也明显降低,hsCRP和PCT明显升高,中性粒细胞和淋巴细胞无明显变化,表明血小板减少患者炎症反应程度较高,预示着患者预后不良,病情严重。这与孙建等^[19]的研究一致。同时相关性分析研究表明患者住院第1天(治疗前)和第9天(治疗后)血小板计数都与白细胞和APTT存在正相关关系,与hsCRP和血小板压积存在负相关关系,但与血小板压积的数据只在治疗前有统计学意义,在治疗后无统计学意义,显示在当脓毒症患者的血小板数量急剧减少时应引起足够的临床重视,血小板数量直接影响着患者的预后情况。

败血症是在血液中有细菌感染的急性全身性感染性疾病,具有较高的致死率^[20],休克是在很多重症疾病中会引起的一种症状。本研究通过对两组患者并发症的比较,发现在血小板减少组,败血症、休克患者所占百分比明显高于血小板正常组,说明在脓毒血症患者中,血小板减少可能会更容易引起患者休克和败血症。虽然脓毒症还会引起肺炎、尿路感染等并发症,但结果无统计学意义。通过对比两组患者的死亡率,本研究发现与血小板数量正常组相比,在血小板数量减少的患者当中,死亡率显著增高。生存曲线和风险累积曲线显示血小板降低,患者生存率就越低,风险累积程度就越高,且随着住院时间延长,生存率逐渐降低,风险累积程度逐渐升高,这说明血小板数量减少会增大脓毒症患者的死亡比例,与魏威等^[21]的研究一致。血小板数量减少,预示患者病情炎症,预后差,病死率高。

机械通气是指患者在呼吸机的帮助下,保持气道通畅,适用于因疾病而产生呼吸衰竭的患者。呼吸衰竭属于临床危重症状之一^[22],本研究结果表明机械通气患者所占百分比及机械通气人均时间、患者住ICU时间大大高于血小板正常组。在脓毒症患者中,血小板数量减少可能会大大增加需要机械通气的患者以及患者住ICU时间和机械通气时间。

脓毒症一直以来都是重症医学重点研究对象,本研究结果表明,血小板减少会明显增加患者的死亡率,当血小板数量减少时可能会更容易导致患者休克,从而需要机械通气,进一步导致病情加重,从而延长患者住ICU时间和机械通气时间,这可能为临床脓血症患者降低死亡率、改善预后,提供一种新思路。

参考文献

- [1] Wang Y, Ouyang Y, Liu B, et al. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review[J]. *Thromb Res*, 2018, 166: 28-36.
- [2] 程宝莉. 中国十家大学附属医院重症监护病房重症脓毒血症流行病学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [3] 许琳, 孟俊. 血清降钙素原、血小板、C反应蛋白、乳酸的检测对脓毒血症病人预后判断的价值[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(3): 239-242.
- [4] 董孝云, 王群思, 熊虹. 小儿脓毒症血浆D-二聚体, 凝血4项, 血小板变化及临床意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008(11): 818-820.
- [5] Ta C, Van Vught LA, Bp S, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3062-3072.
- [6] 王媛, 柴艳芬. 血小板变化度与脓毒症严重程度的关系[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(2): 16-18.
- [7] 潘思梦, 刘玉静, 贺冀裕, 等. 血小板相对变化度与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(2): 286-289.
- [8] 范宁. 血清降钙素原检验在呼吸系统感染治疗中的临床价值探析[J]. *中国保健营养*, 2018, 28(21): 325.
- [9] Ky S, Dn G. Platelets: A critical link between inflammation and

- microvascular dysfunction[J]. *J Physiol*, 2012, 590(5): 1023-1034.
- [10] Perez S B, Rodriguez-Fanjul J, Garcia I J, et al. Procalcitonin is a better biomarker than C-Reactive protein in newborns undergoing cardiac surgery: The PROKINECA study[J]. *Biomark Insights*, 2016, 11: 123-129.
 - [11] 白奎, 王玉珍, 许宏侠, 等. 血小板参数对脓毒症病情评估及预后预测的临床意义[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(11): 60-62.
 - [12] 张怡, 宗媛, 武敏, 等. 脓毒症患者血常规动态变化及预后相关性分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(35): 4548-4550.
 - [13] Ta C, van Vught LA, Bp S, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. *Blood*, 2016, 127(24): 3062-3072.
 - [14] 韩肇丹, 洪从亚. 动态血小板相关指标对脓毒症预后的预测价值[J]. *黑龙江医学*, 2020, 44(1): 9-12.
 - [15] 刘芳, 张星星. 血小板相关参数水平与脓毒症患者预后的相关性分析[J]. *贵州医药*, 2019, 43(2): 248-250.
 - [16] Kim C H, Kim S J, Lee M J et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e119437.
 - [17] Y B, Pr H, Tm G, et al. Platelet ITAM signaling is critical for vascular integrity in inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 908-916.
 - [18] de Stoppelaar SF, van T Veer C, Ta C, et al. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice[J]. *Blood*, 2014, 124(25): 3781-3790.
 - [19] 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.
 - [20] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D M, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
 - [21] 魏威, 李艳, 秦燕弟, 等. 血小板计数动态变化对脓毒血症预后的影响[J]. *大理大学学报*, 2017, 2(10): 70-72.
 - [22] 梁坚梅, 林洁萍. 早期康复护理干预对ICU呼吸衰竭有创机械通气患者的影响分析[J]. *临床医学工程*, 2020, 27(9): 1219-1220.