

伴血小板减少的严重脓毒症继发 血小板增多症的危险因素分析

李萍¹ 周军² 郑欣¹ 王静¹ 杨宁¹ 张丽¹ 张明¹ 黄婉¹

[摘要] 目的:探讨急诊 ICU 伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多症患者的临床特征及危险因素。方法:回顾性分析 2014-01—2016-01 我院急诊 ICU 收治的 214 例伴血小板减少的严重脓毒症患者的临床资料,对于存活组血小板计数进行监测,根据有无继发性血小板增多症分为血小板增多症组与非血小板增多症组,并进行对照分析,采用 Logistic 回归模型进行多因素分析,明确伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多症的危险因素。结果:2 年间急诊 ICU 伴血小板减少的严重脓毒症患者的存活率为 46.26%(99/214),其中继发血小板增多症者占存活组的 46.46%(46/99),2 组年龄、降钙素原、既往血栓史及恶性肿瘤史 4 项指标比较差异有统计学意义。单因素回归分析显示,年龄($OR=0.955, P<0.01$)、APACHE II 评分($OR=0.898, P<0.05$)、降钙素原($OR=1.039, P<0.05$)、既往血栓史($OR=4.300, P<0.01$)及恶性肿瘤史($OR=3.427, P<0.05$)5 项指标为影响血小板增多的相关因素。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄($OR=0.959, P<0.01$)、既往血栓史($OR=5.595, P<0.01$)、既往恶性肿瘤史($OR=3.818, P<0.05$)为影响伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多的高危因素。结论:伴血小板减少的严重脓毒症易继发血小板增多症,高龄、既往血栓史及肿瘤史为其高危因素。

[关键词] 脓毒症;血小板;危险因素;Logistic 回归分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.04.006

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Risk factors on thrombocytopenia secondary to severe sepsis with thrombocytopenia

LI Ping¹ ZHOU Jun² ZHENG Xin¹ WANG Jing¹ YANG Ning¹
ZHANG Li¹ ZHANG Ming¹ HUANG Wan¹

(¹Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Department of Emergency, Jingbian Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LI Ping, E-mail: 61697601@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and risk factors of thrombocytopenia secondary to severe sepsis with thrombocytopenia in emergency ICU. **Method:** Clinical analysis of 214 cases with severe sepsis with thrombocytopenia in our hospital emergency ICU from January 2014 to January 2016, the platelet count of survival group was monitored, according to the presence or absence of secondary thrombocytosis. The survivor were divided into thrombocytosis group and non-thrombocytopenia group. Multivariate analysis was performed using the Logistic regression model to identify the risk factors for thrombocytopenia with severe sepsis with thrombocytopenia. **Result:** The survival rate of ICU of severe sepsis with thrombocytopenia was 46.26%(99/214) in 2 years, among which thrombocytopenia accounted for 46.46%(46/99). There were statistical difference between the two group on four index such as age, procalcitonin, previous history of thrombosis and history of malignancy. Single factor regression analysis showed that five index such as age($OR=0.955, P<0.01$), APACHE II score($OR=0.898, P<0.05$), procalcitonin($OR=1.039, P<0.05$), previous history of thrombosis($OR=4.300, P<0.01$) and history of malignancy($OR=3.427, P<0.05$) were the related factors of thrombocytopenia. Multivariate logistic regression analysis showed that age ($OR=0.959, P<0.01$), history of previous thrombosis ($OR=5.595, P<0.01$), history of previous malignancy ($OR=3.818, P<0.05$) were correlative factors impacting thrombocytopenia secondary to severe sepsis with thrombocytopenia. **Conclusion:** With thrombocytopenia secondary to severe sepsis with thrombocytopenia, age, previous history of thrombosis and tumor history are high risk factors.

Key words sepsis; platelet; risk factors; Logistic regression analysis

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,

可发展为严重脓毒症和脓毒性休克。严重脓毒症是指脓毒症伴由其导致的器官功能障碍和(或)组织灌注不足,其 ICU 28 d 病死率达 25%~30%^[1],目前国内外很多报道表明,血小板计数是脓毒症死

¹西安交通大学第二附属医院急诊科(西安,710004)

²陕西省靖边县中医医院急诊科

通信作者:李萍, E-mail: 61697601@qq.com

亡的高危因素,血小板持续下降往往提示病情危重,且预后差^[2-3],但伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多症却鲜有报道,本文旨在探讨伴血小板减少的严重脓毒症的后期血小板变化,并查找其危险因素,警惕继发血小板增多症的发生,为预防不良事件的发生提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014-01—2016-01 我院急诊 ICU 收治的伴血小板减少的严重脓毒症患者,脓毒症的诊断参照 2012 拯救脓毒症运动^[4]和中国严重脓毒症/毒性休克治疗指南(2014)^[5]。严重脓毒症为符合脓毒症诊断标准并伴由其导致的器官功能障碍和(或)组织灌注不足的下述任意一项:①脓毒症所致低血压;②乳酸大于正常值;③即使给予足够的液体复苏,尿量仍 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至少 2 h;④非肺炎所致的急性肺损伤且 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$);⑤致急性肺损伤且 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$;⑥血肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$;⑦胆红素 $>34.2 \text{ mmol/L}$;⑧ $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$;⑨凝血障碍(国际标准化比值 >1.5)。排除标准:①年龄 <18 岁;②既往有血小板减少或增多症;③既往服用抗血小板聚集或抗凝药物;④既往凝血功能障碍。

最终共纳入伴血小板减少的严重脓毒症患者 214 例,其中男 113 例,女 101 例;年龄 20~94 岁;根据住院期间预后结果,将病例分为存活组($n=99$)和死亡组($n=115$),存活组根据有无继发性血小板增多症分为血小板增多症组($n=46$)与非血小板增多症组($n=53$)。

1.2 方法

用设计的标准调查表记录患者临床资料,患者入急诊 ICU 后立即抽静脉血检测血常规,之后每日测定 1 次,观察血小板计数变化,同时根据患者当天的各种生命体征计算急性生理和慢性健康状况评分(APACHE II)。记录存活组继发血小板增多症者的患病率,把年龄、性别、慢性基础病、APACHE II 评分、降钙素原、肌酐等作为继发性血小板增多症发生的相关危险因素,进行相应评价分析。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 19.0 进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,非正态分布数据用(中位数,四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归分析方法,先后进行单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组继发血小板增多症组与非血小板增多症组的临床资料比较

对 2 组患者的 10 项临床资料进行比较,结果发现年龄、降钙素原、既往血栓史及恶性肿瘤史 4 项指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

表 1 继发血小板增多症组与非血小板增多症组患者基本资料比较

影响因素	血小板增多组		χ^2	P
	($n=46$)	($n=53$)		
男	22	27	0.096	0.757
输血小板史	25	26	0.276	0.599
血栓史	23	10	15.088	0.001
恶性肿瘤史	14	6	5.581	0.018
吸烟史	14	19	0.325	0.569

2.2 与血小板增多相关的单因素分析

对 10 项指标进行单因素分析显示,年龄、APACHE II 评分、降钙素原、既往血栓史及恶性肿瘤史 5 项指标为影响血小板增多的相关因素($P < 0.05$),见表 3。

2.3 与血小板增多相关的多因素 Logistic 回归分析

将影响血小板增多的 5 个单因素指标作为协变量纳入到 Logistic 回归模型, $\alpha=0.05$ 为检验水平。统计结果显示年龄、既往血栓史及肿瘤史为伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

严重脓毒症往往导致多器官功能障碍,骨髓是常见的受累器官,常表现为血小板的降低。国内外很多学者^[6-8]对脓毒症预后的危险因素做了大量

表 2 继发血小板增多症组与非血小板增多症组患者年龄及生化指标比较

影响因素	血小板增多组($n=46$)		非血小板增多组($n=53$)		Z	P
	中位数	四分位中值	中位数	四分位中值		
年龄/岁	73.00	14.75	63.00	27.50	-3.258	0.001
APACHE II 评分/分	23.50	6.00	21.00	6.50	-1.946	0.052
白细胞计数/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	10.62	6.60	11.26	8.22	-0.474	0.636
降钙素原/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	9.29	13.71	15.69	20.96	-2.652	0.008
肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	99.47	52.42	103.47	93.86	-0.081	0.936

表 3 影响继发性血小板增多的单因素分析结果

变量	回归系数	P	OR	95%CI
年龄	-0.046	0.002	0.955	0.927~0.984
性别	-0.125	0.757	0.883	0.400~1.946
吸烟史	-0.245	0.569	0.783	0.337~1.818
APACHE II 评分	-0.107	0.035	0.898	0.813~0.992
白细胞计数	0.038	0.364	1.038	0.957~1.126
降钙素原	0.038	0.013	1.039	1.008~1.071
肌酐	0.004	0.277	1.004	0.997~1.011
血栓史	1.459	0.001	4.300	1.751~10.562
恶性肿瘤史	1.232	0.022	3.427	1.191~9.858
输注血小板史	0.037	0.735	1.146	0.519~2.530

表 4 影响继发性血小板增多的多因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	P	OR	95%CI
年龄	-0.041	<0.01	0.959	0.930~0.990
血栓史	1.704	<0.01	5.595	2.004~15.065
恶性肿瘤史	1.339	<0.05	3.817	1.181~12.337

研究,表明血小板为影响其预后的高危因素,随着血小板计数下降,患者病死率上升,所以目前临床医师对严重脓毒症的血小板下降非常重视,往往忽略了其后期的变化。本研究通过深入分析严重脓毒症患者的临床资料,并对其后期的血小板变化进行监测,试图寻找伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多的危险因素,为临床医生治疗此类患者提供全新的思路,减少不良事件及医疗纠纷的发生。

本研究表明 2 年间急诊 ICU 伴血小板减少的严重脓毒症的存活率为 46.26%,待患者感染逐渐控制后,其血小板逐渐上升,待血小板恢复正常后,临床医师就忽略了对它的监测,而本研究显示存活组中继发性血小板增多症者占了 46.46%,比例较大,所以对伴血小板减少的严重脓毒症的后期血小板监测非常有意义。

血液循环中的血小板计数异常增高称为血小板增多症,常持续大于 $400 \times 10^9/L$ 。临床上有原发性(essential thrombocytosis, ET)和继发性(reactive thrombocytosis, RT)的区别。继发性血小板增多常见于恶性肿瘤、慢性炎性改变、急性感染恢复期、大量出血后、缺铁性贫血、脾切除术后或使用肾上腺素后,而本研究中的继发性血小板增多症为血小板减少恢复后的反跳现象,具体机制不明。本研究中血小板增多组与非血小板增多组年龄、既往血栓史、恶性肿瘤史与降钙素原 4 项指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示,年龄、既往血栓史、既往恶性肿瘤史、APACHE II 评分及降钙素原 5 项指标为影响血小板增多的相关

因素,多因素分析发现年龄、既往血栓史、既往恶性肿瘤史为伴血小板减少的严重脓毒症继发血小板增多的危险因素,且年龄越大,越易继发血小板增多症,这与临床上继发性血小板增多症多见于儿童,年龄越小越常见的观点不一致,其原因可能与纳入患者的标准以及其他混杂因素的控制等有关。

本研究表明既往有血栓史与肿瘤史的脓毒症患者易继发血小板增多症,目前国外许多研究显示,血小板增多与多种恶性肿瘤预后相关^[9-12],是导致部分恶性实体瘤患者预后不良的独立危险因素,包括胃癌、肾癌及妇科恶性肿瘤等^[13],且文献报道血小板增高可导致血栓事件的发生^[14],也就是既往血栓史或恶性肿瘤史的患者继发血小板增多症后影响了其原发病的预后,加重了原发病,而且容易导致血栓形成,所以对此类患者监测血小板意义重大。

综上所述,伴血小板减少的严重脓毒症易继发血小板增多症,年龄、既往血栓史、恶性肿瘤史为其高危因素,针对这些危险因素临床上应监测其血小板计数,尽早采取积极有效的干预措施,对降低继发性血小板增多症导致的不良后果有重要意义。

参考文献

- [1] Park D W, Chun B C, Kim J M. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1308-1314.
- [2] Becchi C, AlMalyan M, Fabbri L P, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? [J]. Minerva Anestesiol, 2006, 72(9): 749-756.
- [3] 林孟相, 庄荣, 戴燕凌. 脓症患者血小板计数及体积变化趋势的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(11): 1911-1913.
- [4] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guideline for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-58.
- [6] 刘先华, 夏鸽. 脓症患者凝血功能异常与预后的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2015, 10(6): 558-560.
- [7] Sharma B, Sharma M, Majumder M, et al. Thrombocytopenia in septic shock patients-a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome [J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35(6): 874-880.
- [8] 李伟. 血小板计数和 APACHE II 评分对脓毒症预后的影响[J]. 中国急救医学, 2011, 31(2): 164-165.

- [24] Patel M L, Sachan R, Shyam R, et al. Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 9:161-169.
- [25] Parikh C R, Coca S G, Thiessen-Philbrook H, et al. TRIBE-AKI Consortium Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9):1748-1757.
- [26] Parikh C R, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9):1737-1747.
- [27] Krawczeski C D, Goldstein S L, Woo J G, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(22):2301-2309.
- [28] Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(40):37258-37265.
- [29] Nickolas T L, Forster C, Sise M E, et al. NGAL (Lcn2) monomeric is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(6):718-722.
- [30] Nga H S, Medeiros P, Menezes P, et al. Sepsis and AKI in clinical emergency room patients: the role of urinary NGAL [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:413751.
- [31] 张连东, 裴新军, 谭美春, 等. UNGAL 在危重病患者急性肾损伤中的诊断意义 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36(8):692-695.
- [32] 孟东亮, 邢海波, 茅尧生, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症继发性急性肾损伤患者的早期预测价值 [J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2015, 8(4):224-229.
- [33] Hoste E A, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis [J]. *Crit Care*, 2006, 10(3):R73-R73.

(收稿日期:2017-02-15)

(上接第 262 页)

- [9] Verma G R, Thiagarajan S, Gupta R, et al. Thrombocytosis and raised CRP levels predicts advanced stage in esophageal carcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(4):350-355.
- [10] Chadha A S, Kocak-Uzel E, Das P, et al. Paraneoplastic thrombocytosis independently predicts poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(7):971-978.
- [11] Chen Y, Zhang L, Liu W X, et al. Prognostic significance of preoperative Anemia, leukocytosis and thrombocytosis in Chinese women with epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3):933-939.
- [12] Ji Y, Sheng L, Du X, et al. Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients [J]. *Platelets*, 2015, 26(2):138-142.
- [13] 张丽娟, 黄勇, 胡长路, 等. 非小细胞肺癌患者高血小板血症与预后关系的分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 12(5):529-530.
- [14] Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders [J]. *Leukemia*, 2008, 22(5):905-914.

(收稿日期:2017-03-02)