

# 儿童患者血小板减少症的病因及预后分析： 附 PICU 10 年 683 例病例报告

许愿愿 金丹群 童文佳 段袁园

230051 安徽合肥,安徽省儿童医院 PICU

通信作者:金丹群, Email: jindq69@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.013

**【摘要】** **目的** 分析儿童重症加强治疗病房(PICU)血小板减少症(TP)患儿的相关病因及预后情况。**方法** 回顾性分析2008年1月至2017年12月安徽省儿童医院PICU收治的TP患儿(除外先天性TP和不明原因的TP)临床资料。根据发病年龄将患儿分为婴儿组(29 d~<1岁)、幼儿组(1~<3岁)、学龄前期组(3~<6岁)、学龄期组(6~<10岁)、青春期组( $\geq 10$ 岁);根据血小板计数(PLT)最低值将患儿分为 $PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 组、 $PLT(21 \sim 50) \times 10^9/L$ 组、 $PLT > (50 \sim 100) \times 10^9/L$ 组。分析引起TP的病因分布及患儿病死率;采用Pearson法分析TP患儿的年龄和血小板减少程度与预后的关系。**结果** 本院PICU 2008年1月至2017年12月共收治6725例患儿,其中683例发生TP,发病率为10.2%。683例TP患儿中男性387例,女性296例;中位年龄2.72(0.61, 3.08)岁;死亡92例,总病死率为13.5%。原发病分析显示,非血液肿瘤疾病导致的TP占73.9%,病死率为11.1%(56/505);血液肿瘤疾病导致的TP占21.4%,病死率为24.7%(36/146);假性TP占0.6%,病死率为0%(0/4);放弃治疗等其他原因占4.1%。进一步分析显示,非血液肿瘤疾病引起的TP中多器官功能障碍综合征(MODS)占26.9%、病死率为15.4%(21/136),脓毒症占17.4%、病死率为8.0%(7/88),严重创伤占16.6%、病死率为2.4%(2/84),肺炎占12.7%、病死率为0%(0/64),中枢系统感染占11.7%、病死率为20.3%(12/59),弥散性血管内凝血(DIC)占11.5%、病死率为24.1%(14/58)。血液肿瘤疾病所致TP的主要病因为嗜血细胞综合征[占27.4%,病死率为32.5%(13/40)],化疗后骨髓抑制[占21.2%,病死率为25.8%(8/31)]。TP患儿年龄越小,病死率越高,婴儿组病死率显著高于幼儿组、学龄前期组、学龄期组、青春期组[18.8%(53/282)比14.0%(28/200)、6.7%(7/104)、4.3%(4/92)、0%(0/5),均 $P < 0.01$ ];TP患儿PLT越低,病死率越高,PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 组病死率显著高于PLT(21~50) $\times 10^9/L$ 组和PLT $> (50 \sim 100) \times 10^9/L$ 组[18.1%(39/215)比13.0%(32/247)、9.5%(21/221),均 $P < 0.05$ ]。相关分析显示,年龄与TP患儿28 d死亡时间无相关性( $r = -0.037$ ,  $P = 0.727$ ),而PLT与TP患儿28 d死亡时间呈正相关( $r = 0.844$ ,  $P = 0.010$ )。**结论** MODS、感染、脓毒症、严重创伤、DIC是PICU中TP患儿的常见病因;TP患儿年龄越小,PLT越低,预后越差。

**【关键词】** 血小板减少症; 病因; 预后; 儿童重症加强治疗病房

基金项目:“十三五”医疗卫生重点专科建设项目(2017-30-28)

## Etiology and prognosis of thrombocytopenia in children: a case analysis in 683 children within 10 years of pediatric intensive care unit

Xu Yuanyuan, Jin Danqun, Tong Wenjia, Duan Yuanyuan

Department of Pediatric Intensive Care Unit, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, Anhui, China

Corresponding author: Jin Danqun, Email: jindq69@163.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the etiology and prognosis of children with thrombocytopenia (TP) in pediatric intensive care unit (PICU). **Methods** The data of children with TP (exclusion of congenital and unknown TP) admitted to PICU of Anhui Provincial Children's Hospital from January 2008 to December 2017 was analyzed retrospectively. According to the age of onset, the children were divided into infantile group (29 days to less than 1 year), early childhood group (1 to less than 3 years), preschool group (3 to less than 6 years), school age group (6 to less than 10 years) and puberty group (more than 10 years). Moreover, according to the lowest platelet count (PLT), the children were divided into  $PLT \leq 20 \times 10^9/L$  group,  $PLT(21 \sim 50) \times 10^9/L$  group and  $PLT > (50 \sim 100) \times 10^9/L$  group. The distribution and mortality of TP were analyzed, and the relationship between age, PLT decrease and prognosis were analyzed by Pearson method. **Results** Among 6725 children admitted to PICU in our hospital from January 2008 to December 2017, there were 683 children with TP, with the incidence of 10.2%. Among 683 children with TP, there were 387 males and 296 females, with the median age of 2.72 (0.61, 3.08) years, and 92 children died, with a total mortality of 13.5%. Analysis of primary disease showed that TP caused by non-hematological malignant tumor disease accounted for 73.9%, with the mortality of 11.1% (56/505). TP induced by hematological malignant tumor disease accounted for 21.4%, with the mortality of 24.7% (36/146). Pseudothrombocytopenia accounted for 0.6%, with the mortality of 0% (0/4). Other children who gave up treatment accounted for 4.1%. It was shown by further analysis that multiple organ dysfunction syndrome (MODS) caused by TP associated with non-hematological malignant tumor disease accounted for 26.9%, with the mortality of 15.4% (21/136). Sepsis, severe trauma, pneumonia, central nervous system infection and disseminated

intravascular coagulation (DIC) accounted for 17.4%, 16.6%, 12.7%, 11.7% and 11.5%; with the mortality of 8.0% (7/88), 2.4% (2/84), 0% (0/64), 20.3% (12/59) and 24.1% (14/58), respectively. The main causes of TP associated with hematological malignant tumor disease were hemophagocytic syndrome [accounting for 27.4%, with the mortality of 32.5% (13/40)] and bone marrow inhibition [accounting for 21.2%, with the mortality of 25.8% (8/31)]. The younger were the children with TP, the higher would be the mortality. The mortality of infantile group was significantly higher than that of early childhood group, preschool group, school age group and puberty group [18.8% (53/282) vs. 14.0% (28/200), 6.7% (7/104), 4.3% (4/92), 0% (0/5), all  $P < 0.01$ ]. The lower was the PLT, the higher would be the mortality. The mortality of  $PLT \leq 20 \times 10^9/L$  group was significantly higher than that of  $PLT (21-50) \times 10^9/L$  group and  $PLT > (50-100) \times 10^9/L$  group [18.1% (39/215) vs. 13.0% (32/247), 9.5% (21/221), both  $P < 0.05$ ]. It was shown by correlation analysis that there was no association between age and 28-day death time in children with TP ( $r = -0.037$ ,  $P = 0.727$ ), but PLT was positively correlated with 28-day death time in children with TP ( $r = 0.844$ ,  $P = 0.010$ ). **Conclusions** MODS, infection, sepsis, severe trauma and DIC are the common causes of TP in PICU. The younger are the children with TP, the lower is the PLT, and the worse would be the prognosis.

**【Key words】** Thrombocytopenia; Etiology; Prognosis; Pediatric intensive care unit

**Fund program:** Key Subject Construction Project of Medical and Health during 13th Five-Year Plan Period (2017-30-28)

血小板减少症 (TP) 在成人和儿童危重患者中较常见, 约半数患者在住院期间出现血小板减少, 5%~20% 的患者血小板计数 (PLT)  $\leq 50 \times 10^9/L$  [1]。引起外周血 PLT 减少的原因很多, 目前认为假性血小板减少、血液稀释、血小板消耗、血小板生成减少、血小板滞留增多和免疫介导的血小板破坏单独或联合作用可导致危重患者合并 TP [2]。研究表明, 血小板的募集和活化是介导凝血-炎症系统网络的关键因素 [3], 血小板减少预示正常生理机制紊乱, 是危重患者死亡的独立预测因子 [4]。输注血小板是临床增加血小板数量的重要治疗方法, 但可能导致血管内血小板活化, 引起炎症反应和血栓形成, 血小板输注指征至今仍不明确 [5]。目前 TP 在成人重症加强治疗病房 (ICU) 中已有不少报道, 但对儿童重症加强治疗病房 (PICU) 中 TP 的相关研究较少, 儿童的疾病谱、相关疾病的发生率和严重程度与成人有很大不同, 故本研究回顾性分析本院 PICU 收治的 TP 患儿的临床资料, 旨在探讨 TP 患儿的相关病因及预后情况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 选择 2008 年 1 月至 2017 年 12 月本院 PICU 收治的 TP 患儿。

**1.1.1 纳入标准:** 符合 PICU 收治标准; 符合 TP 诊断标准, 即检测 2 次以上  $PLT < 100 \times 10^9/L$  [6]。

**1.1.2 排除标准:** 先天性 TP; 不明原因的 TP。

**1.1.3 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会审批通过 (审批号: 2018-1)。

**1.2 分组:** ① 根据发病年龄将患儿分为婴儿组 (29 d ~ <1 岁)、幼儿组 (1 ~ <3 岁)、学龄前期组 (3 ~ <6 岁)、学龄期组 (6 ~ <10 岁)、青春前期组 ( $\geq 10$  岁) 组; ② 根据 PLT 最低值将患儿分为

$PLT \leq 20 \times 10^9/L$  组、 $PLT (21-50) \times 10^9/L$  组、 $PLT > (50-100) \times 10^9/L$  组。

**1.3 观察内容:** 分析引起 TP 的疾病构成; 不同疾病引起 TP 患儿的预后情况。

**1.4 统计学方法:** 使用 SPSS 16.6 软件对数据进行统计分析。计数资料以率或构成比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 非正态分布的计量数据以中位数 (四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ] 表示; 相关性分析采用 Pearson 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患儿的基本情况:** 研究期间本院 PICU 共收治 6 725 例患儿, 有 683 例出现 TP, TP 发生率为 10.2%。683 例 TP 患儿中男性 387 例, 女性 296 例, 男女比为 1.3:1; 年龄 1 个月 ~ 15 岁, 中位年龄 2.72 (0.61, 3.08) 岁; 死亡 92 例, 总病死率为 13.5%。

**2.2 TP 患儿病因构成 (图 1):** 683 例 TP 患儿的病因大致分为 4 类, 其中非血液肿瘤疾病引起的 TP 505 例 (占 73.9%), 病死率为 11.1% (56/505); 血液肿瘤疾病引起的 TP 146 例 (占 21.4%), 病死率为 24.7% (36/146); 假性 TP 4 例 (占 0.6%), 病死率为 0 (0/4); 放弃治疗等其他原因 28 例 (占 4.1%)。

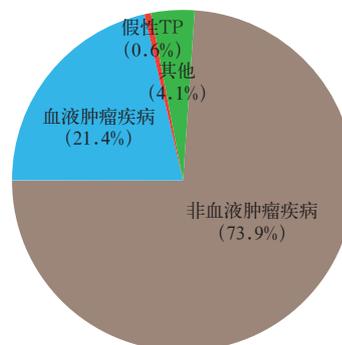


图 1 儿童重症加强治疗病房 (PICU) 血小板减少症 (TP) 患儿的病因构成

**2.2.1 引起 TP 的非血液肿瘤疾病构成及预后情况** (表 1): 505 例非血液肿瘤疾病引起 TP 患者的主要病因为多器官功能障碍综合征 (MODS)、脓毒症、严重创伤、肺炎、中枢神经系统感染、弥散性血管内凝血 (DIC) 等。非血液肿瘤疾病引起 TP 的病死率为 11.1%, 其中 DIC 病死率为 24.1%, 中枢神经系统感染病死率为 20.3%, MODS 病死率为 15.4%, 脓毒症病死率为 8.0%, 严重创伤病死率为 2.4%。

**表 1 PICU 505 例非血液肿瘤疾病引起血小板减少症 (TP) 患儿的疾病构成比及死亡情况**

原发病	例数 [例(%)]	治愈/好转 [例(%)]	死亡 [例(%)]
MODS	136(26.9)	115(84.6)	21(15.4)
脓毒症合并 MODS	56(11.1)	41(73.2)	15(26.8)
肺炎合并 MODS	45(8.9)	44(97.8)	1(2.2)
中枢神经系统感染合并 MODS	33(6.5)	29(87.9)	4(12.1)
被捂综合征合并 MODS	1(0.2)	0(0)	1(100.0)
中毒合并 MODS	1(0.2)	1(100.0)	0(0)
脓毒症	88(17.4)	81(92.0)	7(8.0)
严重创伤	84(16.6)	82(97.6)	2(2.4)
肺炎	64(12.7)	64(100.0)	0(0)
中枢神经系统感染	59(11.7)	47(79.7)	12(20.3)
DIC	58(11.5)	44(75.9)	14(24.1)
脓毒症合并 DIC	27(5.3)	19(70.4)	8(29.6)
肺炎合并 DIC	23(4.6)	20(87.0)	3(13.0)
中枢神经系统感染合并 DIC	6(1.2)	5(83.3)	1(16.7)
被捂综合征合并 DIC	1(0.2)	0(0)	1(100.0)
中毒合并 DIC	1(0.2)	0(0)	1(100.0)
心肌病	8(1.6)	8(100.0)	0(0)
严重肝病	6(1.2)	6(100.0)	0(0)
川崎病	1(0.2)	1(100.0)	0(0)
甲基丙二酸血症	1(0.2)	1(100.0)	0(0)
合计	505(100.0)	449(88.9)	56(11.1)

注: PICU 为儿童重症加强治疗病房, DIC 为弥散性血管内凝血, MODS 为多器官功能障碍综合征

**2.2.2 引起 TP 的血液肿瘤疾病构成及预后情况** (表 2): 146 例血液肿瘤疾病引起 TP 患者的主要病因为嗜血细胞综合征、化疗后骨髓抑制, 其次为免疫性血小板减少性紫癜、白血病、溶血尿毒综合征 (HUS) 等。血液肿瘤疾病引起 TP 的病死率为 24.7%, 其中嗜血细胞综合征病死率为 32.5%, 化疗后骨髓抑制病死率为 25.8%。

**2.3 发病年龄与 TP 预后的关系** (表 3): 随着年龄的增长, TP 患儿病死率逐渐下降; 其中婴儿组 TP 患儿的病死率明显高于其他年龄组 (均  $P < 0.01$ )。

**2.4 PLT 与 TP 预后的关系** (表 4): PLT 越低, TP 患儿病死率越高;  $PLT \leq 20 \times 10^9/L$  组病死率明显高于  $PLT (21 \sim 50) \times 10^9/L$  组和  $PLT > (50 \sim 100) \times 10^9/L$  组 (均  $P < 0.05$ ), 而后两组间差异无统计学意义。

**表 2 PICU 146 例血液肿瘤疾病引起血小板减少症 (TP) 患儿的疾病构成比及死亡情况**

原发病	例数 [例(%)]	治愈/好转 [例(%)]	死亡 [例(%)]
嗜血细胞综合征	40(27.4)	27(67.5)	13(32.5)
化疗后骨髓抑制	31(21.2)	23(74.2)	8(25.8)
免疫性血小板减少性紫癜	24(16.4)	24(100.0)	0(0.0)
白血病	18(12.3)	12(66.7)	6(33.3)
溶血尿毒综合征	11(7.5)	11(100.0)	0(0)
实体肿瘤	7(4.8)	5(71.4)	2(28.6)
恶性淋巴瘤	4(2.7)	1(25.0)	3(75.0)
再生障碍性贫血	3(2.1)	3(100.0)	0(0)
巨噬细胞活化综合征	2(1.4)	0(0)	2(100.0)
血栓性血小板减少性紫癜	2(1.4)	2(100.0)	0(0)
Evans 综合征	2(1.4)	2(100.0)	0(0)
骨髓增生异常综合征	1(0.7)	0(0)	1(100.0)
巨幼细胞性贫血	1(0.7)	0(0)	1(100.0)
合计	146(100.0)	110(75.3)	36(24.7)

注: PICU 为儿童重症加强治疗病房

**表 3 PICU 不同年龄血小板减少症 (TP) 患儿的预后情况**

组别	例数 (例)	治愈/好转 [例(%)]	死亡 [例(%)]
婴儿组 (29 d ~ <1 岁)	282	229(81.2)	53(18.8)
幼儿组 (1 ~ <3 岁)	200	172(86.0)	28(14.0) <sup>a</sup>
学龄前期组 (3 ~ <6 岁)	104	97(93.3)	7(6.7) <sup>a</sup>
学龄期组 (6 ~ <10 岁)	92	88(95.7)	4(4.3) <sup>a</sup>
青春期组 ( $\geq 10$ 岁)	5	5(100.0)	0(0) <sup>a</sup>

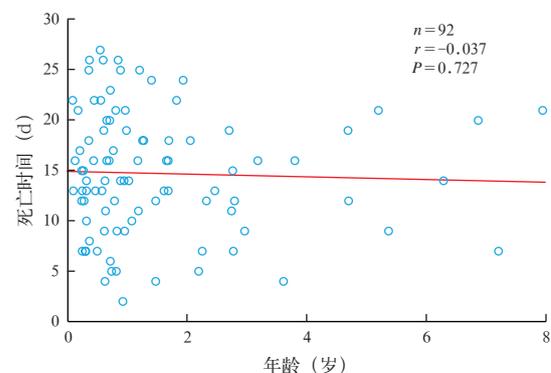
注: PICU 为儿童重症加强治疗病房; 与婴儿组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$

**表 4 PICU 不同出血风险血小板减少症 (TP) 患儿的预后情况**

组别	例数 (例)	治愈 [例(%)]	死亡 [例(%)]
$PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 组	215	176(81.9)	39(18.1)
$PLT (21 \sim 50) \times 10^9/L$ 组	247	215(87.0)	32(13.0) <sup>a</sup>
$PLT > (50 \sim 100) \times 10^9/L$ 组	221	200(90.5)	21(9.5) <sup>a</sup>

注: PICU 为儿童重症加强治疗病房, PLT 为血小板计数; 与  $PLT \leq 20 \times 10^9/L$  组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.5 相关性分析** (图 2~3): 年龄与 TP 患儿 28 d 死亡时间无相关性 ( $P > 0.05$ ), 而 PLT 与 TP 患儿 28 d 死亡时间呈正相关 ( $P < 0.05$ )。



**图 2 年龄与儿童重症加强治疗病房 (PICU) 血小板减少症 (TP) 患儿 28 d 死亡时间的相关性**

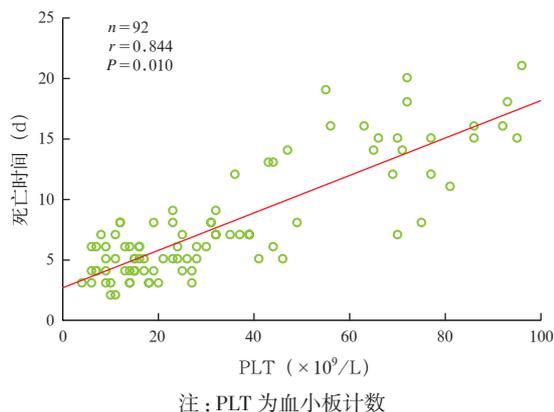


图3 PLT与儿童重症加强治疗病房(PICU)血小板减少症(TP)患儿28d死亡时间的相关性

### 3 讨论

TP是危重患者常见病症, Kaur等<sup>[7]</sup>研究报道PICU患儿TP发生率为32.4%。本研究显示,本院近10年PICU患儿TP发生率为10.2%,低于已有研究报道,考虑与研究人群、纳入标准和研究方法的差异有关。其中 $PLT \leq 50 \times 10^9/L$ 的TP患儿462例,发生率为6.9%,与临床报道5%~20%的发生率相符<sup>[1]</sup>。

正常情况下,个体受到复杂的调控,维持骨髓内血小板的生成、肝脾中血小板聚集与网状内皮系统血小板清除之间的平衡,血小板数量恒定。多种原因可打破原有的平衡,导致血小板减少,但血小板的生成减少很少引起急性疾病,血小板的消耗增加是PICU患儿血小板减少的最常见原因<sup>[8]</sup>。本研究显示,PICU中非血液肿瘤疾病导致的TP占73.9%,而血液肿瘤疾病导致的TP仅占21.4%,0.6%可能是临床诊治过程中因采样不足或实验室技术缺陷导致的假性TP。引起非血液肿瘤疾病血小板减少的发病机制复杂,主要因为:多种疾病在进展过程中,单核细胞释放组织因子激活凝血系统,促发DIC,导致血小板消耗增加<sup>[9]</sup>。血液肿瘤疾病合并血小板减少的发病机制尚未完全阐明,多数可能与肿瘤直接侵犯骨髓致血小板生成减少及肿瘤相关的免疫异常有关,但血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、HUS患儿血小板减少仍与血栓形成、血小板消耗增加有关<sup>[5]</sup>。

本研究进一步提示MODS、感染、脓毒症、严重创伤、DIC等多种疾病导致的TP是PICU中继发性TP的常见病因。临床流行病学调查显示,感染在ICU患者入院时和住院期间高发,当机体对感染的反应失调引起危及生命的器官功能障碍,即发生脓毒症,研究显示82%的感染患者并发脓毒症<sup>[10]</sup>。脓毒症是ICU常见疾病,由此导致的MODS是重度脓毒症患者的主要死因。凝血异常在脓毒症患者中

几乎普遍存在,血小板聚集在炎症部位,免疫性血栓形成促使微血管功能障碍,微循环受损也是器官功能障碍的标志<sup>[11]</sup>。DIC可发生广泛出血和MODS而导致死亡<sup>[12]</sup>。除脓毒症外的其他非血液肿瘤疾病和血液肿瘤疾病在进展过程中均可导致局部损害,血管内凝血系统被激活,从而促发DIC,严重DIC患者可出现MODS。由于微循环中微血栓广泛形成,凝血因子和血小板大量消耗,进而表现为外周血PLT减少,这也可能是将血小板减少列入MODS诊断标准的原因<sup>[13]</sup>。本组资料中DIC患儿58例,MODS患儿136例,DIC、MODS虽不是一种独立的疾病,但作为一种机体紊乱的临床综合征,也是PICU患儿继发性TP的常见病因。相关研究已证实循环衰竭、休克与血小板减少密切相关<sup>[14]</sup>。严重创伤时,由于血小板消耗增加、血液稀释或两者的原因,导致PLT下降<sup>[15]</sup>。但本科10年仅6例严重肝病合并TP患儿,其中1例门静脉海绵样变性、1例婴儿肝炎综合征、2例自身免疫性肝病和2例肝豆状核变性。但Blumberg等<sup>[16]</sup>研究表明,严重肝病是ICU成人和儿童患者引起血小板减少较常见的疾病,与本研究结果不同,考虑与疾病谱的差异有关。

本研究显示,PICU内1岁以下TP患儿的病死率最高,与各年龄段疾病谱特点有关。1岁以下婴儿感染多见,尽管近年抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足进步,感染并发的脓毒症病死率仍高达30%~70%。1岁以上儿童的主要死因是创伤,大出血是创伤患者早期死亡的最常见原因,也是可以有效预防的死因<sup>[17]</sup>。国内流行病学调查证实1岁以上儿童住院人数最多,但普通病情的患儿占大多数,治愈率、好转率较高<sup>[18]</sup>。

血小板功能异常在重症患者中的作用越来越受到重视,通过对血小板质量变化的准确评估,可为重症患者诊断、预后预测及早期目标导向治疗提供准确的依据,从而降低重症患者的病死率,提高生活质量<sup>[19]</sup>。几乎所有关于危重患者TP预后分析的研究都表明PLT与病死率呈负相关<sup>[20]</sup>。本研究进一步证实,血小板减少的程度越明显,PICU中TP患儿的病死率越高。临床研究结果显示,TP可独立预测ICU患者的死亡风险,但不同病因所致TP患者的病死率差异较大<sup>[21]</sup>。本研究显示,非血液肿瘤疾病所致TP患儿的病死率为11.1%,其中DIC患儿的病死率为24.1%,MODS患儿的病死率为15.4%,脓毒症患儿的病死率为8.0%,中枢神经系统感染患儿的

病死率为 20.3%；而血液肿瘤疾病所致 TP 的病死率为 24.7%，其中嗜血细胞综合征患儿的病死率为 32.5%，化疗后骨髓抑制患儿的病死率为 25.8%。进一步对 TP 患儿的年龄、PLT 与死亡预后进行了相关性分析，结果显示年龄与患儿 28 d 死亡时间无相关性，而 PLT 与患儿 28 d 死亡时间呈正相关。

综上所述，TP 在 PICU 患儿中较常见，而 MODS、感染、脓毒症、严重创伤、DIC 是 PICU 患儿继发性 TP 的常见病因。PICU 患儿合并 TP 提示预后不佳，且年龄越小、PLT 降低幅度越大，TP 患儿病死率越高。病因治疗是降低病死率的关键，充分评估出血风险、合理补充血小板有利于改善预后。

参考文献

[ 1 ] Hui P, Cook DJ, Lim W, et al. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review [J]. Chest, 2011, 139 (2): 271-278. DOI: 10.1378/chest.10-2243.

[ 2 ] Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient [J]. Blood, 2016, 128 (26): 3032-3042. DOI: 10.1182/blood-2016-09-693655.

[ 3 ] Katz JN, Kolappa KP, Becker RC. Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness [J]. Chest, 2011, 139 (3): 658-668. DOI: 10.1378/chest.10-1971.

[ 4 ] Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (8): 1765-1771. DOI: 10.1097/00003246-200208000-00015.

[ 5 ] Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? [J]. Br J Haematol, 2017, 177 (1): 27-38. DOI: 10.1111/bjh.14482.

[ 6 ] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 172.

[ 7 ] Zhang ZN, Shen T. Diagnostic and therapeutic criteria for hematological diseases [M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 172.

[ 7 ] Kaur A, Sethi GK, Goyal RK, et al. Thrombocytopenia in paediatric ICU: incidence, transfusion requirement and role as prognostic indicator [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9 (12): SC05-07. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14590.6921.

[ 8 ] Kneyber MCJ. Hematologic emergencies in the PICU [M/OL] // Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP. Pediatr Crit Care Med, London: Springer, 2014: 287-296. DOI: 10.1007/978-1-4471-6416-6\_20.

[ 9 ] Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future [J]. Hematology

Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017 (1): 660-666. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.660.

[ 10 ] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study [J]. Intensive Care Med, 2002, 28 (2): 108-121. DOI: 10.1007/s00134-001-1143-z.

[ 11 ] Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28 (2): 227-236. DOI: 10.1097/ACO.000000000000163.

[ 12 ] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.

Chinese Medical Association Emergency Medicine Branch, Editorial Committee of Chinese Journal of Critical Care Medicine, Expert Consensus Expert Group on Diagnosis and Treatment of Sepsis Complicated with Disseminated Intravascular Coagulation. Chinese emergency medicine expert consensus on diagnosis and treatment of sepsis complicated with disseminated intravascular coagulation [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (7): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.

[ 13 ] Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (9): 847-859. DOI: 10.1056/NEJMra1208626.

[ 14 ] Agrawal S, Sachdev A, Gupta D, et al. Platelet counts and outcome in the pediatric intensive care unit [J]. Indian J Crit Care Med, 2008, 12 (3): 102-108. DOI: 10.4103/0972-5229.43678.

[ 15 ] Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients [J]. Crit Care, 2006, 10 (4): 222. DOI: 10.1186/cc4975.

[ 16 ] Blumberg N, Cholette JM, Schmidt AE, et al. Management of platelet disorders and platelet transfusions in ICU patients [J]. Transfus Med Rev, 2017, 31 (4): 252-257. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.04.002.

[ 17 ] Patregnani JT, Borgman MA, Maegele M, et al. Coagulopathy and shock on admission is associated with mortality for children with traumatic injuries at combat support hospitals [J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13 (3): 273-277. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f1727.

[ 18 ] 花良枝. 2004-2013 年 30814 例住院儿童病例分析 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.

Hua LZ. Analysis of 30814 hospitalized children from 2004 to 2013 [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016.

[ 19 ] 付鹤鹏, 张玉想. 危重症患者血小板功能的评估及其临床意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (3): 284-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.019.

Fu HP, Zhang YX. Evaluation of platelet function in critically ill patients and its clinical significance [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (3): 284-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.019.

[ 20 ] Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010: 135-143. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.135.

[ 21 ] Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes [J]. Can J Anaesth, 2013, 60 (7): 641-651. DOI: 10.1007/s12630-013-9933-7.

(收稿日期: 2018-07-10)

• 科研新闻速递 •

Dupilumab 治疗哮喘的临床试验研究

Dupilumab 是一种完全人源性抗白细胞介素 -4 (IL-4) 受体  $\alpha$  单克隆抗体, 可阻断 IL-4 和 IL-13 的信号传导。有学者进行了一项随机临床试验, 旨在评估 Dupilumab 治疗未得到控制的哮喘的疗效和安全性。研究人员按 2 : 2 : 1 的比例, 将 1902 例年龄  $\geq 12$  岁、病情未得到控制的哮喘患者随机分组, 分别接受 Dupilumab 皮下注射 (200 mg 或 300 mg, 2 周 1 次) 或安慰剂治疗 52 周。主要评价指标为患者重度哮喘的年发作率, 以及支气管扩张剂用药前第 1 秒用力呼气容积 (FEV1) 从基线至第 12 周的变化情况。其他评价指标为嗜酸粒细胞计数  $\geq 300 \times 10^6/L$  患者的哮喘发作率和 FEV1 变化情况。研究人员还对 Dupilumab 的安全性进行了评估。结果显示: 200 mg Dupilumab 治疗组患者重度哮喘的年发作率为 0.46 [95% 可信区间 (95%CI) = 0.39 ~ 0.53], 安慰剂组为 0.87 (95%CI = 0.72 ~ 1.05), 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 治疗 12 周后 200 mg Dupilumab 治疗组患者 FEV1 较基线值增加了 0.32 L (与安慰剂组相差 0.14 L,  $P < 0.001$ ); 在嗜酸粒细胞计数  $\geq 300 \times 10^6/L$  的患者中, 200 mg Dupilumab 治疗组患者重度哮喘的年发作率为 0.37 (95%CI = 0.29 ~ 0.48), 安慰剂组为 1.08 (95%CI = 0.85 ~ 1.38), Dupilumab 治疗组比安慰剂组低 65.8% (95%CI = 52.0% ~ 75.6%)。300 mg Dupilumab 治疗组的治疗效果与 200 mg Dupilumab 治疗组相似。52 例 (4.1%) 接受 Dupilumab 治疗的患者和 4 例 (0.6%) 接受安慰剂治疗的患者在开始干预后出现了嗜酸粒细胞增多。研究人员据此得出结论: Dupilumab 治疗可显著降低患者重度哮喘的发生率, 并能改善肺功能; 对于嗜酸粒细胞增多的患者, Dupilumab 的疗效更显著。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2018, 378 (26) : 2486-2496