

# 早期感染性休克相关性血小板减少症的危险因素及对预后的影响

许晓兰 王海霞 吴晓燕 於江泉 郑瑞强

江苏省苏北人民医院重症医学科, 江苏扬州 225001

通信作者: 郑瑞强, Email: 13952721411@163.com

**【摘要】** 目的 探讨早期感染性休克相关性血小板减少症的危险因素及与预后的关系。方法 回顾性分析2016年6月至2020年11月江苏省苏北人民医院重症监护病房(ICU)感染性休克患者的临床资料。根据感染性休克早期(使用血管活性药物24 h内)的最低血小板计数(PLT)将患者分为轻度血小板减少组[PLT(50~100)×10<sup>9</sup>/L]、重度血小板减少组(PLT<50×10<sup>9</sup>/L)和血小板正常组(PLT>100×10<sup>9</sup>/L)。分析3组患者间一般资料、实验室指标、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间及28 d病死率的差异;用多因素Logistic回归分析血小板减少症的影响因素,并绘制不同PLT水平患者28 d Kaplan-Meier生存曲线。结果 共纳入486例感染性休克患者,其中轻度血小板减少组123例,重度血小板减少组75例,血小板正常组288例。合并糖尿病( $\chi^2=30.460, P<0.001$ )、腹腔感染( $\chi^2=15.024, P=0.001$ )、尿路感染( $\chi^2=36.633, P<0.001$ )、血流感染( $\chi^2=7.755, P=0.022$ )、革兰阴性(G<sup>-</sup>)杆菌感染( $\chi^2=19.569, P<0.001$ )、高乳酸血症( $H=23.404, P<0.001$ )、降钙素原(PCT)升高( $H=43.368, P<0.001$ )、高急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II,  $F=11.122, P<0.001$ )、高序贯器官衰竭评分(SOFA,  $F=84.328, P<0.001$ )的患者在感染性休克24 h内更容易合并血小板减少症。早期感染性休克相关性血小板减少症的多因素Logistic回归分析显示,糖尿病[优势比(OR)=0.19, 95%可信区间(95%CI)为0.08~0.42,  $P<0.001$ ]、尿路感染(OR=0.33, 95%CI为0.13~0.83,  $P=0.018$ )、G<sup>-</sup>杆菌感染(OR=0.20, 95%CI为0.07~0.58,  $P=0.003$ )、高乳酸血症(OR=1.25, 95%CI为1.07~1.46,  $P=0.005$ )和高APACHE II评分(OR=0.85, 95%CI为0.78~0.92,  $P<0.001$ )是PLT<50×10<sup>9</sup>/L的独立危险因素;腹腔感染是PLT(50~100)×10<sup>9</sup>/L的独立危险因素(OR=0.56, 95%CI为0.34~0.95,  $P=0.03$ );高SOFA评分是PLT≤100×10<sup>9</sup>/L的独立危险因素[PLT<50×10<sup>9</sup>/L: OR=2.03, 95%CI为1.65~2.52,  $P<0.001$ ; PLT(50~100)×10<sup>9</sup>/L: OR=1.31, 95%CI为1.16~1.48,  $P<0.001$ ]。而3组间机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间差异均无统计学意义( $H$ 值分别为0.142、2.134、3.990, 均 $P>0.05$ )。感染性休克患者28 d病死率随血小板减少症的严重程度增加而升高( $\chi^2=40.406, P<0.001$ );其中重度血小板减少组和轻度血小板减少组28 d病死率显著高于血小板正常组[66.7%(50/75)、43.1%(53/123)比27.8%(80/288), 均 $P<0.05$ ]。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,28 d生存率随PLT降低逐步下降,血小板正常组28 d生存率更高(Log-Rank检验: $\chi^2=80.667, P<0.001$ )。结论 糖尿病、腹腔感染、尿路感染、G<sup>-</sup>杆菌感染、高乳酸血症、高APACHE II评分和高SOFA评分是发生早期感染性休克相关性血小板减少症的独立危险因素;感染性休克患者早期出现PLT降低预示28 d死亡风险增加。

**【关键词】** 早期; 血小板减少; 感染性休克; 危险因素; 预后

**基金项目:** 江苏省社会发展重点专项(BE2017691); 江苏省临床重点专科建设项目(2013-92)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210112-00036

## Risk factors of early septic shock-related thrombocytopenia and its impact on prognosis

Xu Xiaolan, Wang Haixia, Wu Xiaoyan, Yu Jiangquan, Zheng Ruiqiang

Department of Intensive Care Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: 13952721411@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the risk factors and prognosis of early septic shock-related thrombocytopenia. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of patients with septic shock admitted to the department of intensive care unit (ICU) of Northern Jiangsu People's Hospital from June 2016 to November 2020 was conducted. According to the lowest platelet count (PLT) in the early stage of septic shock (within 24 hours of using vasoactive drugs), the patients were divided into mild thrombocytopenia group [PLT (50-100)×10<sup>9</sup>/L], severe thrombocytopenia group (PLT < 50×10<sup>9</sup>/L) and normal platelet group (PLT > 100×10<sup>9</sup>/L). The differences in general information, laboratory indicators, mechanical ventilation time, length of ICU stay, in-hospital stay, and 28-day mortality among the three groups were analyzed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of thrombocytopenia, and the 28-day Kaplan-Meier survival curve of patients with different PLT levels was drawn. **Results** A total of 486 patients with septic shock were enrolled, including 123 patients with mild thrombocytopenia, 75 patients with severe thrombocytopenia and 288 patients with normal platelets. Patients with diabetes ( $\chi^2 = 30.460, P < 0.001$ ), abdominal infection ( $\chi^2 = 15.024, P = 0.001$ ), urinary tract infection ( $\chi^2 = 36.633, P < 0.001$ ), bloodstream infection ( $\chi^2 = 7.755,$

$P = 0.022$ ), Gram negative (G<sup>-</sup>) bacilli infection ( $\chi^2 = 19.569$ ,  $P < 0.001$ ), hyperlactic acidemia ( $H = 23.404$ ,  $P < 0.001$ ), elevated procalcitonin (PCT,  $H = 43.368$ ,  $P < 0.001$ ), high acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II,  $F = 11.122$ ,  $P < 0.001$ ) and high sequential organ failure assessment (SOFA,  $F = 84.328$ ,  $P < 0.001$ ) were more likely to have thrombocytopenia within 24 hours of septic shock. Multivariate Logistic regression analysis of early septic shock-related thrombocytopenia showed that, diabetes [odds ratio (OR) = 0.19, 95% confidence interval (95%CI) was 0.08–0.42,  $P < 0.001$ ], urinary tract infection (OR = 0.33, 95%CI was 0.13–0.83,  $P = 0.018$ ), G<sup>-</sup> bacilli infection (OR = 0.20, 95%CI was 0.07–0.58,  $P = 0.003$ ), hyperlactic acidemia (OR = 1.25, 95%CI was 1.07–1.46,  $P = 0.005$ ) and high APACHE II score (OR = 0.85, 95%CI was 0.78–0.92,  $P < 0.001$ ) were independent risk factors for platelets  $< 50 \times 10^9/L$ . Abdominal infection was an independent risk factor for PLT  $(50-100) \times 10^9/L$  (OR = 0.56, 95%CI was 0.34–0.95,  $P = 0.03$ ). High SOFA score was an independent risk factor for PLT  $\leq 100 \times 10^9/L$  [PLT  $< 50 \times 10^9/L$ : OR = 2.03, 95%CI was 1.65–2.52,  $P < 0.001$ ; PLT  $(50-100) \times 10^9/L$ : OR = 1.31, 95%CI was 1.16–1.48,  $P < 0.001$ ]. There were no significant differences in mechanical ventilation time, length of ICU stay, and in-hospital stay among the three groups ( $H$  values were 0.142, 2.134, and 3.990, respectively, all  $P > 0.05$ ). The 28-day mortality of septic shock patients increased with the severity of thrombocytopenia ( $\chi^2 = 40.406$ ,  $P < 0.001$ ), and the 28-day mortality of severe thrombocytopenia group and mild thrombocytopenia group was significantly higher than those of the normal platelet group [66.7% (50/75), 43.1% (53/123) vs. 27.8% (80/288), both  $P < 0.05$ ]. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 28-day survival rate gradually decreased with the decrease of PLT, and the 28-day survival rate was higher in the normal platelet group (Log-Rank test:  $\chi^2 = 80.667$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** Diabetes, abdominal infection, urinary tract infection, G<sup>-</sup> bacilli infection, hyperlactic acidemia, high APACHE II score, and high SOFA score are independent risk factors for early septic shock-related thrombocytopenia. Early thrombocytopenia in patients with septic shock indicates a high risk of 28-day death.

**【Key words】** Early; Thrombocytopenia; Septic shock; Risk factor; Prognosis

**Fund program:** Special Social Development Projects of Jiangsu Province of China (BE2017691); Construction Project of Clinical Key Specialty in Jiangsu Province of China (2013–92)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210112-00036

脓毒症是感染引起的宿主反应失调,进而导致循环功能障碍及器官功能损害;感染性休克是脓症患者经过充分液体复苏后仍存在持续性低血压,需要血管活性药物维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)  $\geq 65$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),同时伴有血乳酸(lactic acid, Lac)  $> 2$  mmol/L<sup>[1]</sup>。感染性休克患者往往合并细胞的过度活化和功能障碍,当内皮细胞出现功能障碍时,其更具有黏附性、促进凝血、抗纤维蛋白溶解、募集和活化血小板<sup>[2]</sup>。血小板、白细胞和内皮细胞之间相互作用进一步加剧内皮细胞功能障碍,并且导致炎症和血栓形成<sup>[3]</sup>,而血小板在这一过程中发挥着重要作用。目前研究证实,感染导致机体高凝状态是脓症患者血小板减少的主要原因<sup>[3]</sup>,而感染性休克相关性血小板减少症是否可以作为感染性休克的预后因子,感染性休克早期血小板减少症的高危因素及其与预后之间的关系,目前较少有研究报道。血小板计数(platelet count, PLT)为临床上较易获取的数据,本研究旨在通过早期感染性休克(使用血管活性药物 24 h 内)患者血小板水平,探讨感染性休克相关性血小板减少症的危险因素,评估早期感染性休克患者血小板水平是否与其预后相关。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用回顾性研究方法,选择 2016 年

6 月至 2020 年 11 月本院重症监护病房(intensive care unit, ICU)感染性休克患者。

**1.1.1 纳入标准:**符合 2016 年国际脓毒症 3.0 定义[1]的感染性休克诊断标准<sup>[1]</sup>,并且在开始使用血管活性药物 24 h 内,至少检测外周静脉血 PLT 1 次。

**1.1.2 排除标准:**严重肝肾疾病、消化道出血、长期使用免疫抑制剂、年龄  $< 18$  周岁以及存在血液系统疾病的患者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准(审批号:2020ky-072),治疗及指标检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.2 观察指标:**收集患者的一般临床特征、慢性基础疾病、实验室检查结果、感染部位及细菌、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、28 d 预后等。

根据使用血管活性药物 24 h 内最低 PLT 将患者分为轻度血小板减少组(PLT  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ )、重度血小板减少组(PLT  $< 50 \times 10^9/L$ )和血小板正常组(PLT  $> 100 \times 10^9/L$ ),并进行组间比较。

**1.3 统计学分析:**采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差

( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析, 组内比较使用 Bonferroni 校正检验; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 组内比较使用 Bonferroni 校正检验。定性资料采用频数或百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或者 Fisher 确切概率检验, 组内比较使用 Bonferroni 校正检验。将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析感染性休克相关性血小板减少症的独立危险因素。28 d 生存情况采用 Kaplan-Meier 曲线法分析, 组间差异采用 Log-Rank 检验, 组内比较使用 Bonferroni 校正检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料:** 最终入选 486 例感染性休克患者, 其中男性 309 例, 女性 177 例; 年龄 20 ~ 90 岁, 平均(68.3 ± 14.2)岁。486 例患者中有 198 例(40.7%) 发生血小板减少症, 其中 123 例(25.3%) PLT 为

(50 ~ 100) × 10<sup>9</sup>/L, 75 例(15.4%) PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L; 288 例患者(59.3%) 血小板正常。

表 1 结果显示, 在慢性基础疾病方面, 合并糖尿病的感染性休克患者更容易在 24 h 内发生血小板减少症( $P < 0.01$ )。在感染部位方面, 血小板减少症患者合并腹腔感染、尿路感染和血流感染的比例较血小板正常的患者更高(均  $P < 0.05$ ), 而血小板正常患者呼吸系统感染的比例更高( $P < 0.01$ )。在细菌鉴定方面, 血小板减少症患者革兰阴性(Gram negative, G<sup>-</sup>) 杆菌感染的比例较血小板正常的患者更高( $P < 0.01$ ); 而血小板正常的患者革兰阳性(Gram positive, G<sup>+</sup>) 球菌感染和细菌培养阴性的比例更高(均  $P < 0.05$ )。在实验室检查方面, Lac、降钙素原(procalcitonin, PCT)随着 PLT 的降低而升高, 3 组间差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。随着 PLT 的降低, 感染性休克患者 APACHE II 评分、SOFA 评分逐渐升高, 3 组间差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

表 1 感染性休克患者各临床特征在不同血小板水平组间的比较

指标	全体患者 (n=486)	血小板正常组 (n=288)	轻度血小板减少组 (n=123)	重度血小板减少组 (n=75)	F/χ <sup>2</sup> / H 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	68.3 ± 14.2	68.1 ± 14.4	68.6 ± 16.3	68.7 ± 8.9	0.067	0.935
性别(男/女, 例)	309/177	181/107	83/40	45/30	1.290	0.525
慢性基础疾病[例(%)]						
糖尿病	129(26.5)	59(20.5)	31(25.2)	39(52.0) <sup>ac</sup>	30.460	<0.001
高血压	125(25.7)	82(28.5)	31(25.2)	12(16.0)	4.868	0.088
COPD	62(12.8)	39(13.5)	16(13.0)	7(9.3)	0.956	0.620
肾功能不全	43(8.8)	24(8.3)	13(10.6)	6(8.0)	0.613	0.736
其他基础病	153(31.5)	99(34.4)	39(31.7)	15(20.0)	5.704	0.058
无	127(26.1)	84(29.2)	29(23.6)	14(18.7)	3.955	0.138
感染部位[例(%)]						
呼吸系统	291(59.9)	192(66.7)	67(54.5) <sup>a</sup>	32(42.7) <sup>ac</sup>	16.269	<0.001
腹腔	156(32.1)	73(25.3)	50(40.7) <sup>a</sup>	33(44.0) <sup>ac</sup>	15.024	0.001
尿路	96(19.8)	44(15.3)	18(14.6)	34(45.3) <sup>ac</sup>	36.633	<0.001
血液	101(20.8)	48(16.7)	31(25.2) <sup>a</sup>	22(29.3) <sup>ac</sup>	7.755	0.022
其他	68(14.0)	39(13.5)	23(18.7)	6(8.0)	4.551	0.103
细菌鉴定[例(%)]						
G <sup>-</sup> 杆菌	289(59.5)	150(52.1)	80(65.0) <sup>a</sup>	59(78.7) <sup>a</sup>	19.569	<0.001
G <sup>+</sup> 球菌	100(20.6)	75(26.0)	16(13.0) <sup>a</sup>	9(12.0) <sup>a</sup>	12.951	0.002
真菌	61(12.6)	33(11.5)	15(12.2)	13(17.3)	1.890	0.389
阴性	93(19.1)	66(22.9)	20(16.3)	7(9.3) <sup>ac</sup>	7.975	0.019
实验室指标[ $M(Q_L, Q_U)$ ]						
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	14.68(8.86, 20.26)	15.03(9.16, 21.54)	13.77(9.92, 16.86)	15.40(6.83, 22.03)	3.300	0.129
N(×10 <sup>9</sup> /L)	12.89(7.78, 18.37)	12.90(8.39, 19.43)	11.85(7.10, 15.41)	13.54(6.26, 20.28)	5.675	0.059
Lac(mmol/L)	3.4(2.1, 4.8)	3.2(1.9, 4.5)	3.3(2.0, 4.8)	4.1(3.0, 6.9) <sup>bd</sup>	23.404	<0.001
PCT(μg/L)	7.50(0.83, 36.25)	3.40(0.39, 21.00)	17.00(1.08, 49.00) <sup>b</sup>	27.00(5.20, 90.00) <sup>bc</sup>	43.368	<0.001
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	21.8 ± 7.1	20.8 ± 6.9	22.0 ± 6.0	25.1 ± 8.7 <sup>bc</sup>	11.122	<0.001
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	10.9 ± 3.1	9.8 ± 2.6	11.3 ± 2.2 <sup>b</sup>	14.2 ± 3.3 <sup>bd</sup>	84.328	<0.001

注: 血小板正常组血小板计数(PLT) > 100 × 10<sup>9</sup>/L, 轻度血小板减少组 PLT 为 (50 ~ 100) × 10<sup>9</sup>/L, 重度血小板减少组 PLT < 50 × 10<sup>9</sup>/L; COPD 为慢性阻塞性肺疾病, G<sup>-</sup> 杆菌为革兰阴性杆菌, G<sup>+</sup> 球菌为革兰阳性球菌, WBC 为白细胞计数, N 为中性粒细胞计数, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分; 与血小板正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与轻度血小板减少组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$

**2.2 感染性休克患者血小板减少症的危险因素(表2):**将单因素分析中感染性休克早期血小板减少差异有统计学意义的因素,即糖尿病、腹腔感染、尿路感染、血流感染、G<sup>-</sup>杆菌、Lac、PCT、APACHE II评分、SOFA评分纳入血小板减少症的多因素 Logistic 回归分析中,以评估其是否为早期感染性休克相关性血小板减少症的独立危险因素。结果显示,糖尿病、尿路感染、G<sup>-</sup>杆菌感染、Lac 升高、高 APACHE II 评分是重度血小板减少(PLT<50×10<sup>9</sup>/L)的独立危险因素(均 P<0.05);腹腔感染是轻度血小板减少[PLT(50~100)×10<sup>9</sup>/L]的独立危险因素(P<0.05);而高 SOFA 评分是血小板减少症(PLT≤100×10<sup>9</sup>/L)的独立危险因素(均 P<0.01)。

**2.3 感染性休克患者血小板减少与预后的关系:**表3显示,感染性休克患者28d病死率随血小板减少症的严重程度增加而逐步升高,3组间差异有统计学意义(P<0.01);且重度血小板减少组和轻度血小板减少组28d病死率均显著高于血小板正常组(均 P<0.05)。而不同 PLT 水平3组间 ICU 住院时间、总住院时间、机械通气时间差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

Kaplan-Meier 生存曲线显示(图1),与血小板正常组相比,轻度血小板减少组和重度血小板减少组患者28d生存率降低,且随着 PLT 的下降,生存率逐步下降,3组间差异有统计学意义(Log-Rank 检验:χ<sup>2</sup>=80.667, P<0.001)。

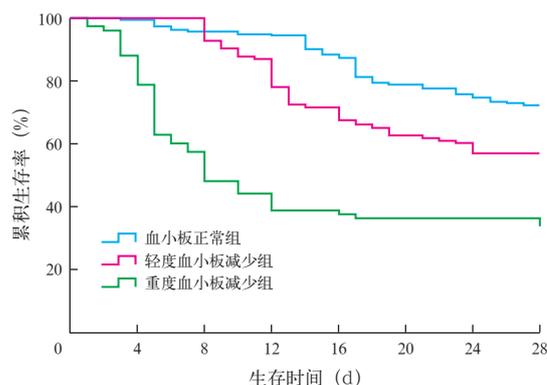
**3 讨论**

PLT 是临床上常用的血常规检测指标,其检测价格低,检测方法简便,已广泛用于临床上各种疾病的诊断和治疗中。血小板在凝血和止血中均起着至关重要的作用<sup>[4]</sup>;亦有研究者认为血小板还

**表2 感染性休克患者血小板减少症危险因素的多因素 Logistic 回归分析**

因素	PLT<50×10 <sup>9</sup> /L			PLT(50~100)×10 <sup>9</sup> /L		
	OR(95%CI)	χ <sup>2</sup> 值	P值	OR(95%CI)	χ <sup>2</sup> 值	P值
糖尿病	0.19(0.08~0.42)	16.336	<0.001	0.78(0.45~1.37)	0.739	0.390
腹腔感染	0.43(0.19~1.00)	3.823	0.051	0.56(0.34~0.95)	4.685	0.030
尿路感染	0.33(0.13~0.83)	5.612	0.018	1.41(0.70~2.86)	0.918	0.338
血流感染	0.88(0.34~2.27)	0.070	0.792	0.69(0.38~1.22)	1.647	0.199
G <sup>-</sup> 杆菌	0.20(0.07~0.58)	8.847	0.003	0.62(0.38~1.01)	3.705	0.054
Lac	1.25(1.07~1.46)	7.786	0.005	1.01(0.91~1.12)	0.030	0.862
PCT	1.00(0.99~1.01)	0.274	0.601	1.00(0.99~1.01)	1.948	0.163
APACHE II 评分	0.85(0.78~0.92)	13.993	<0.001	0.97(0.92~1.02)	1.343	0.247
SOFA 评分	2.03(1.65~2.52)	43.001	<0.001	1.31(1.16~1.48)	18.978	<0.001

注:血小板计数(PLT)<50×10<sup>9</sup>/L为重度血小板减少,PLT为(50~100)×10<sup>9</sup>/L为轻度血小板减少;G<sup>-</sup>杆菌为革兰阴性杆菌,Lac为血乳酸,PCT为降钙素原,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II,SOFA为序贯器官衰竭评分,OR为优势比,95%CI为95%可信区间



注:血小板正常组血小板计数(PLT)>100×10<sup>9</sup>/L,轻度血小板减少组 PLT 为(50~100)×10<sup>9</sup>/L,重度血小板减少组 PLT<50×10<sup>9</sup>/L;Log-Rank 检验显示,3组间χ<sup>2</sup>=80.667, P<0.001;轻度血小板减少组与血小板正常组比较,χ<sup>2</sup>=12.241, P<0.001;重度血小板减少组与血小板正常组比较,χ<sup>2</sup>=76.958, P<0.001;重度血小板减少组与轻度血小板减少组比较,χ<sup>2</sup>=24.097, P=0.002

**图1 不同 PLT 水平感染性休克患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线**

可参与抗感染、抗炎以及免疫调节<sup>[5]</sup>。脓毒症时,血小板可以被炎症介质激活<sup>[6]</sup>或直接被微生物成分激活<sup>[7]</sup>。血小板活化触发凝血级联反应,引起促凝,在微血管血栓形成发展中发挥着关键作用,导致缺血和随后的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[8]</sup>,可增加脓毒症的病死率。

**表3 感染性休克患者预后指标在不同血小板水平组间的比较**

指标	全体患者 (n=486)	血小板正常组 (n=288)	轻度血小板减少组 (n=123)	重度血小板减少组 (n=75)	H/χ <sup>2</sup> 值	P值
ICU 住院时间[d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	6(4, 11)	6(4, 10)	8(4, 13)	6(4, 12)	2.134	0.344
总住院时间[d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	9(5, 18)	11(5, 17)	12(6, 23)	10(5, 20)	3.990	0.136
机械通气时间[d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	4(2, 7)	4(2, 7)	4(2, 8)	4(2, 8)	0.142	0.932
28 病死率[% (例)]	37.7(183)	27.8(80)	43.1(53) <sup>a</sup>	66.7(50) <sup>ab</sup>	40.406	<0.001

注:血小板正常组血小板计数(PLT)>100×10<sup>9</sup>/L,轻度血小板减少组 PLT 为(50~100)×10<sup>9</sup>/L,重度血小板减少组 PLT<50×10<sup>9</sup>/L; ICU 为重症监护病房;与重度血小板减少组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与轻度血小板减少组比较,<sup>b</sup>P<0.05

感染性休克作为脓毒症的一个子集,其循环功能障碍和细胞代谢异常,使院内病死率高达40%<sup>[1]</sup>,明显高于脓毒症病死率,而血小板减少是否在其中起作用,值得进一步研究。近年来,血小板减少症成为脓毒症<sup>[9-11]</sup>及感染性休克<sup>[12-14]</sup>的研究热点,这些研究表明,无论是在脓毒症还是感染性休克,合并血小板减少症可以作为疾病严重程度的预警指标之一<sup>[9, 12]</sup>。亦有研究者认为,感染性休克患者合并血小板减少症可作为感染性休克患者预后不良的指标之一<sup>[13-14]</sup>。

本研究显示,感染性休克早期(使用血管活性药物24 h内)合并血小板减少症(PLT $<100\times 10^9/L$ )患者占40.7%(198/486),早期感染性休克相关性血小板减少症与28 d死亡风险显著增加有关。APACHE II评分和SOFA评分作为判断重症患者疾病严重程度的常用指标,分值越高表示疾病严重程度越重。本研究显示,感染性休克早期合并血小板减少症患者APACHE II评分和SOFA评分均高于血小板正常患者,且分值随PLT下降进一步升高,说明感染性休克早期合并血小板减少症的患者病情更严重<sup>[15]</sup>,PLT与疾病严重程度成反比,可能与早期感染性休克相关性血小板减少症患者病死率增加有关,与既往研究结果一致<sup>[13-14]</sup>。而感染性休克早期合并血小板减少症与28 d死亡风险增加的具体机制,仍需进一步的研究来证实。

本研究探讨了早期感染性休克相关性血小板减少症的危险因素,通过单因素分析显示,合并糖尿病、腹腔感染、尿路感染、血流感染、G<sup>-</sup>杆菌感染、高乳酸血症、PCT升高、高APACHE II评分和高SOFA评分的患者在感染性休克24 h内更容易发生血小板减少。将上述因素纳入血小板减少症危险因素的多因素Logistic回归分析,得出糖尿病、尿路感染、G<sup>-</sup>杆菌感染、高乳酸血症和高APACHE II评分是重度血小板减少(PLT $<50\times 10^9/L$ )的独立危险因素;腹腔感染是轻度血小板减少[PLT(50~100) $\times 10^9/L$ ]的独立危险因素;而高SOFA评分是血小板减少症(PLT $\leq 100\times 10^9/L$ )的独立危险因素。糖尿病是一种内分泌系统疾病,糖尿病患者容易合并感染,但是合并糖尿病是早期感染性休克重度血小板减少的独立危险因素的机制尚不清楚,是否与糖尿病通过免疫调节进而影响血小板水平有关,有待后续深入研究。尿路感染、腹腔感染患者

易合并血小板减少症,这可能与ICU收治的患者感染重,疾病来势凶猛有关。Lac水平升高反映机体组织灌注不足,也间接反映了感染性休克患者病情加重,从而引起血小板减少,这与国内外研究结果基本一致<sup>[16]</sup>。APACHE II评分是评价重症患者疾病严重程度的最常用的指标<sup>[17]</sup>,SOFA评分包含呼吸、血液、肝脏、循环、神经、肾脏系统,其评分 $\geq 2$ 分是诊断脓毒症的必备条件<sup>[1]</sup>,高APACHE II评分和高SOFA评分作为早期感染性休克相关性血小板减少症的危险因素,可能与合并血小板减少症病情更加危重有关<sup>[18]</sup>。国内外研究结果亦表明,高SOFA评分为血小板减少的独立危险因素<sup>[12, 16]</sup>,与本研究结果一致。

本研究在排除标准上,剔除了严重肝肾疾病、消化道出血、长期使用免疫抑制剂、血液系统疾病等可能影响PLT的患者,故引起血小板减少的因素更多的可能与感染性休克相关,与类似研究相比<sup>[13]</sup>,研究的人群更具有说服力。

在血小板减少的时间方面,之前关于感染性休克患者血小板减少的研究多以入ICU的时间开始计算<sup>[14]</sup>,而入ICU的时间与感染性休克发生的时间可能并不是同步的,故本研究以患者开始使用血管活性药物24 h内PLT最低值作为研究点,进而可以更准确得出感染性休克早期血小板减少与预后之间的关系。但本研究仍存在一些局限性:我们以诊断感染性休克24 h内最低PLT,而不是某一特定时间点的PLT作为切入点研究感染性休克相关性血小板减少症的危险因素及其对预后的影响,但某一特定时间点的PLT可能在临床上更难操作,因为采血的时间点受诸多因素影响,所以感染性休克24 h内血小板减少可能更具有临床指导意义。

综上,研究表明,糖尿病、腹腔感染、尿路感染、G<sup>-</sup>杆菌感染、高乳酸血症、高APACHE II评分和高SOFA评分是发生早期感染性休克相关性血小板减少症的独立危险因素,ICU感染性休克患者首个24 h内血小板减少症与28 d死亡风险增加有关。PLT是临床医生最容易获取的数据之一,早期感染性休克患者如果合并血小板减少,可以提示此类患者病情更为严重、病死率更高,也更应引起重视。早期感染性休克患者合并血小板减少症可作为临床早期预警指标之一,并可作为一项判断预后的指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Joffe J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial responses in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202 (3): 361–370. DOI: 10.1164/rccm.201910–1911TR.
- [3] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (2): 231–241. DOI: 10.1111/jth.13911.
- [4] Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Platelets in sepsis: an update on experimental models and clinical data [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1687. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01687.
- [5] Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116 (4): 605–612. DOI: 10.1160/TH16–04–0300.
- [6] Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases [J]. *Platelets*, 2017, 28 (2): 155–164. DOI: 10.1080/09537104.2016.1240766.
- [7] Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, et al. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells [J]. *Blood*, 2014, 123 (18): 2759–2767. DOI: 10.1182/blood-2013–11–462432.
- [8] Nguyen TC. Thrombocytopenia-associated multiple organ failure [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (2): 379–390. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.010.
- [9] 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.
- [10] Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, et al. Sepsis-associated thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 11–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.022.
- [11] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对 ICU 脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 301–306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20190909–00069.
- Zhou ZG, Xie Y, Feng TN, et al. Clinical predictive value of short-term dynamic changes in platelet counts for prognosis of sepsis patients in intensive care unit: a retrospective cohort study in adults [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (3): 301–306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20190909–00069.
- [12] 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. DOI: 10.1177/0310057X0703500604.
- [13] Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): 764–772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520.
- [14] Menard CE, Kumar A, Houston DS, et al. Evolution and impact of thrombocytopenia in septic shock: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (4): 558–565. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003644.
- [15] 秦燕萍, 江洁, 朱宝华, 等. 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 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 (12): 841–844. DOI: 10.3969/j.issn.1001–9057.2020.12.006.
- Qin YP, Jiang J, Zhu BH, et al. Clinical characteristics and risk factors of elderly patients with septic shock associated thrombocytopenia [J]. *J Chin Intern Med*, 2020, 37 (12): 841–844. DOI: 10.3969/j.issn.1001–9057.2020.12.006.
- [16] 廖秋霞, 席修明. 脓毒症患者发生血小板减少的危险因素及其对临床结局的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 (4): 310–314. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20200412.
- Liao QX, Xi XM. Risk factors for thrombocytopenia in sepsis patients and their impact on clinical outcome [J]. *J Intern Intensive Med*, 2020, 26 (4): 310–314. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20200412.
- [17] 池锐彬, 古伟光, 梁美华, 等. 血清胱抑素 C 联合 APACHE II 评分对重症急性肾损伤患者诊断和预后预测的价值 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (4): 404–407. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.04.016.
- Chi RB, Gu WG, Liang MH, et al. Clinical value of serum cystatin C combined with APACHE II score in diagnosis and predicting prognosis of critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (4): 404–407. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.04.016.
- [18] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis 3.0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 6–9. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2017.01.003.
- Song MF, Zhang Y, Guo YH, et al. Test of Sepsis 3.0 for diagnosis and prognosis of the septic patients in the intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 6–9. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2017.01.003.

(收稿日期: 2021–01–12)