

血小板最大聚集率对脓毒性休克及脓毒性休克合并 DIC 的预测价值

崔秋敏 孙小鸽 马宁 刘启龙 杨宏富 孙荣青
郑州大学第一附属医院重症医学科,河南郑州 450018
通信作者:孙荣青,Email:rongqing.sun@126.com

【摘要】目的 探讨血小板最大聚集率(MAR)对脓毒性休克及脓毒性休克合并弥散性血管内凝血(DIC)的预测价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究,针对2021年1月至2022年11月郑州大学第一附属医院重症医学科收治的脓毒症患者,收集其基本资料及入院24h内的动态MAR、血常规、炎症指标、序贯器官衰竭评分(SOFA)等指标。根据有无脓毒性休克将脓毒症患者分为休克组和非休克组;再参照国际血栓与止血学会(ISTH)标准,根据有无显性DIC将脓毒性休克患者分为休克DIC组和休克非DIC组。比较各组间血小板聚集功能有无差异,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价MAR对脓毒性休克及脓毒性休克合并DIC的预测价值。采用Spearman相关法分析脓毒症患者MAR与炎症指标及病情严重程度的相关性。**结果** 共纳入153例脓毒症患者,其中脓毒性休克患者61例(包括有显性DIC者17例和无显性DIC者44例)。与非休克组患者比较,休克组患者降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)及SOFA评分均明显升高[PCT(mg/L):6.90(2.50, 23.50)比0.87(0.26, 5.75),CRP(mg/L):156.48(67.11, 230.84)比90.39(46.43, 182.76),SOFA评分(分):11.00(8.00, 14.00)比5.00(3.00, 8.00),均 $P<0.05$],同时血小板计数(PLT)及分别以二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素(A)、胶原(COL)、花生四烯酸(AA)为诱导剂的MAR(ADP-MAR、A-MAR、COL-MAR、AA-MAR)均明显降低[PLT($\times 10^9/L$):101.00(49.00, 163.50)比175.50(108.25, 254.50),ADP-MAR:28.50%(22.00%, 38.05%)比45.90%(33.98%, 60.28%),A-MAR:38.90%(30.00%, 55.40%)比65.15%(54.38%, 72.53%),COL-MAR:27.90%(20.85%, 36.55%)比42.95%(33.73%, 54.08%),AA-MAR:24.70%(16.40%, 34.20%)比46.55%(28.33%, 59.20%),均 $P<0.05$]。亚组分析显示,与休克非DIC组比较,休克DIC组患者SOFA评分明显升高(分:13.29 \pm 5.23比10.39 \pm 3.58, $P<0.05$),PLT和COL-MAR明显降低[PLT($\times 10^9/L$):36.00(22.00, 67.50)比115.50(84.25, 203.75),COL-MAR:21.50%(17.85%, 32.60%)比30.95%(22.98%, 38.53%),均 $P<0.05$]。ROC曲线分析显示,A-MAR对脓毒性休克的预测价值较高,其ROC曲线下面积(AUC)为0.814[95%可信区间(95%CI)为0.742~0.886, $P=0.000$],最佳截断值为51.35%,敏感度为68.9%,特异度为82.6%,阳性预测值为0.724,阴性预测值为0.800;COL-MAR对脓毒性休克合并DIC有一定预测价值,其AUC为0.668(95%CI为0.513~0.823, $P=0.044$),最佳截断值为21.90%,敏感度为52.9%,特异度为79.5%,阳性预测值为0.500,阴性预测值为0.813。Spearman相关分析显示,脓毒症患者中各诱导剂诱导的MAR与炎症指标和SOFA评分呈不同程度负相关,其中A-MAR与SOFA评分的相关性最强($r=-0.327$, $P=0.000$)。**结论** 血小板聚集功能指标MAR对脓毒性休克及脓毒性休克合并DIC有一定的预测价值,并对脓毒症患者的病情严重程度有一定的评估价值,可作为一种监测指标用于预测脓毒症患者病情的变化和指导治疗。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 弥散性血管内凝血; 血小板最大聚集率

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190213);河南省医学教育研究项目(Wjlx2020392)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221230-01134

Predictive value of the maximum aggregation rate of platelet for septic shock and septic shock with disseminated intravascular coagulation

Cui Qiumin, Sun Xiaoge, Ma Ning, Liu Qilong, Yang Hongfu, Sun Rongqing

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, Henan, China

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of the maximum aggregation rate (MAR) of platelet for septic shock and septic shock with disseminated intravascular coagulation (DIC). **Methods** A retrospective case-control study enrolled patients with sepsis admitted to department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2021 to November 2022. The basic data, dynamic platelet aggregation rate, blood routine, inflammation indicators, sequential organ failure assessment (SOFA) and other clinical indicators within 24 hours after admission were collected. Septic patients were divided into the shock group and the non-shock group according to the presence of septic shock; then refer to the International Society on Thrombosis and Hemostasis

(ISTH) standard, patients with septic shock were divided into the shock DIC group and the shock non-DIC group according to the presence of dominant DIC. Compared the differences in platelet aggregation function between these groups, and the receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of the MAR for septic shock and septic shock with DIC. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation of MAR with inflammation indicators and the severity of illness in patients with sepsis. **Results** A total of 153 sepsis patients were included and 61 with septic shock (including 17 with dominant DIC and 44 without dominant DIC). Compared with the non-shock group, the level of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and SOFA score were significantly higher in the shock group [PCT (mg/L): 6.90 (2.50, 23.50) vs. 0.87 (0.26, 5.75), CRP (mg/L): 156.48 (67.11, 230.84) vs. 90.39 (46.43, 182.76), SOFA score: 11.00 (8.00, 14.00) vs. 5.00 (3.00, 8.00), all $P < 0.05$]. The platelet count (PLT) and the MAR induced by adenosine diphosphate (ADP), adrenaline (A), collagen (COL), and arachidonic acid (AA; ADP-MAR, A-MAR, COL-MAR, AA-MAR) in the shock group were significantly decreased [PLT ($\times 10^9/L$): 101.00 (49.00, 163.50) vs. 175.50 (108.25, 254.50), ADP-MAR: 28.50% (22.00%, 38.05%) vs. 45.90% (33.98%, 60.28%), A-MAR: 38.90% (30.00%, 55.40%) vs. 65.15% (54.38%, 72.53%), COL-MAR: 27.90% (20.85%, 36.55%) vs. 42.95% (33.73%, 54.08%), AA-MAR: 24.70% (16.40%, 34.20%) vs. 46.55% (28.33%, 59.20%), all $P < 0.05$]. Subgroup analysis revealed that, compared with the shock non-DIC group, the SOFA scores were significantly higher in patients in the shock DIC group (13.29 ± 5.23 vs. 10.39 ± 3.58 , $P < 0.05$), the PLT and COL-MAR in the shock DIC group were significantly reduced [PLT ($\times 10^9/L$): 36.00 (22.00, 67.50) vs. 115.50 (84.25, 203.75), COL-MAR: 21.50% (17.85%, 32.60%) vs. 30.95% (22.98%, 38.53%), all $P < 0.05$]. ROC curve analysis showed that A-MAR had a higher predictive value for septic shock, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.814 [95% confidence interval (95%CI) was 0.742–0.886, $P = 0.000$]. When the optimal cut-off value was 51.35%, the sensitivity was 68.9%, the specificity was 82.6%, the positive predictive value was 0.724 and the negative predictive value was 0.800. COL-MAR had some predictive value for septic shock with DIC, and the AUC was 0.668 (95%CI was 0.513–0.823, $P = 0.044$). When the optimal cut-off value was 21.90%, the sensitivity was 52.9%, the specificity was 79.5%, the positive predictive value was 0.500, and the negative predictive value was 0.813. Spearman correlation analysis showed that the MAR induced by each inducer was negatively correlated with inflammatory indicators and SOFA scores in sepsis patients, with A-MAR showing the strongest correlation with SOFA score ($r = -0.327$, $P = 0.000$). **Conclusions** MAR, an indicator of platelet aggregation function, shows predictive value for septic shock and septic shock with DIC, and it could be used to for evaluating the severity of patients with sepsis. In addition, it also can be used as a monitoring index to predict the changes of sepsis patients and to guide the treatment.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Disseminated intravascular coagulation; Maximum aggregation of platelet

Fund program: Medical Science and Technology Research Plan (Joint Built) Project of Henan Provincial (LHGJ20190213); Medical Education Research Project of Henan Province (Wjlx2020392)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20221230-01134

脓毒症是由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,发病率和病死率高,是危重症患者死亡的主要原因之一^[1-3]。脓毒性休克和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)作为脓毒症患者的严重并发症,又进一步增加了患者的病死率^[4]。早期识别可能发生或已经发生脓毒性休克及合并 DIC 的患者,并及早给予干预措施,可明显获益^[5-6]。血小板作为免疫-炎症反应的联结以及凝血系统的重要组成部分,参与多种促进免疫反应和凝血激活的机制,在脓毒症的发生发展过程中发挥至关重要的作用^[7-8]。血小板聚集是血小板实现其功能的重要环节,血小板最大聚集率(maximum aggregation rate, MAR)则是评估机体血小板功能的重要指标。本研究通过回顾分析 MAR 在脓症患者发生休克或 DIC 时的变化,探讨脓毒症发生发展中血小板功能的改变,旨在寻找新的监测指标,以期对脓毒症的诊治提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2021 年 1 月至 2022 年 11 月

本院重症医学科收治的 153 例脓症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 周岁;② 脓毒症诊断符合 Sepsis-3.0 诊断标准。

1.1.2 排除标准:① 年龄 < 18 周岁;② 入住重症监护病房(intensive care unit, ICU) 48 h 内死亡或自动出院;③ 1 周内曾使用氯吡格雷、阿司匹林等影响血小板功能的药物;④ 非脓毒症因素引起的小血小板减少(如血液系统疾病、恶性肿瘤化疗、严重肝病、严重创伤、大量失血等);⑤ 资料缺失。

1.1.3 伦理学:本研究为回顾性研究,符合医学伦理学标准,并通过医院伦理委员会审查(审批号:2022-KY-1443-002)。

1.2 研究分组:根据有无休克将脓症患者分为休克组和非休克组,再根据国际血栓与止血学会(International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH)标准判断有无显性 DIC,将脓毒性休克患者进一步分为休克 DIC 组和休克非 DIC 组。

1.3 观察指标:收集患者基本资料[性别、年龄、感染

部位(肺部、腹部、血流及其他)等)、患者入ICU 24 h内序贯器官衰竭评分(sequential organ assessment, SOFA)及二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、肾上腺素(adrenaline, A)、胶原(collagen, COL)、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)分别诱导的血清动态MAR、血常规、凝血功能、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等相关检验指标。

1.4 MAR 概述: 向待检样本内分别加入不同种类诱导剂,诱导剂可与血小板的对应受体结合,通过不同途径刺激血小板活化,引起血小板与血小板之间的相互联结,即为血小板聚集。不同诱导剂激活血小板的能力各不相同,常见诱导剂有ADP、A、COL、AA、瑞斯托霉素等。MAR即血小板聚集率的最大值,其中MAR > 75%表示聚集率明显升高, 35% ≤ MAR ≤ 75%表示聚集率正常, MAR < 35%表示聚集率明显降低。

1.5 统计学方法: 使用SPSS 26.0软件和GraphPad Prism 9.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验或校正的t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Mann-Whitney U检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),分析各指标对脓毒性休克及脓毒性休克合并DIC的预测效能。分析血小板聚集功能与炎症指标及SOFA评分的相关性,非正态分布的计量资料采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 休克组与非休克组患者一般资料比较(表1): 共纳入153例脓毒症患者,其中休克组患者61例,非休克组患者92例。两组间性别、年龄、感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 休克组与非休克组脓毒症患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	感染部位(例)				2种及以上
		男性	女性		肺部	腹部	血流	其他	
休克组	61	29	32	57.20 ± 17.57	13	24	3	7	14
非休克组	92	58	34	56.68 ± 18.82	35	19	7	15	16
χ^2/t 值		3.594		-0.169	9.413				
P值		0.058		0.866	0.052				

2.2 休克组与非休克组实验室检查指标、MAR和SOFA评分比较(表2): 与非休克组比较,休克组患者PCT、CRP及SOFA评分均明显升高,血小板计数(platelet count, PLT)及ADP-MAR、A-MAR、COL-MAR、AA-MAR均明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.3 休克DIC组与休克非DIC组患者一般资料比较(表3): 脓毒性休克患者中,休克DIC组患者17例,休克非DIC组患者44例。两组间性别、年龄、感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表3 有无显性DIC两组脓毒性休克患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	感染部位(例)				2种及以上
		男性	女性		肺部	腹部	血流	其他	
休克DIC组	17	5	12	51.65 ± 17.16	4	5	2	3	3
休克非DIC组	44	24	20	59.34 ± 17.45	9	19	1	4	11
χ^2/t 值		3.106		1.551	Fisher 精确概率法				
P值		0.078		0.126	0.400				

注: DIC为弥散性血管内凝血

2.4 休克DIC组与休克非DIC组实验室检查指标、MAR和SOFA评分比较(表4): 与休克非DIC组比较,休克DIC组患者的SOFA评分明显升高,PLT和COL-MAR均明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.5 脓毒症患者MAR及其他临床检查指标的ROC曲线分析(图1;表5~6): 将上述分析中有意义的指标进行ROC曲线分析,结果显示, A-MAR对脓毒性休克有较好的诊断价值, ROC曲线下面积

表2 休克组与非休克组脓毒症患者实验室检查指标、MAR和SOFA评分比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

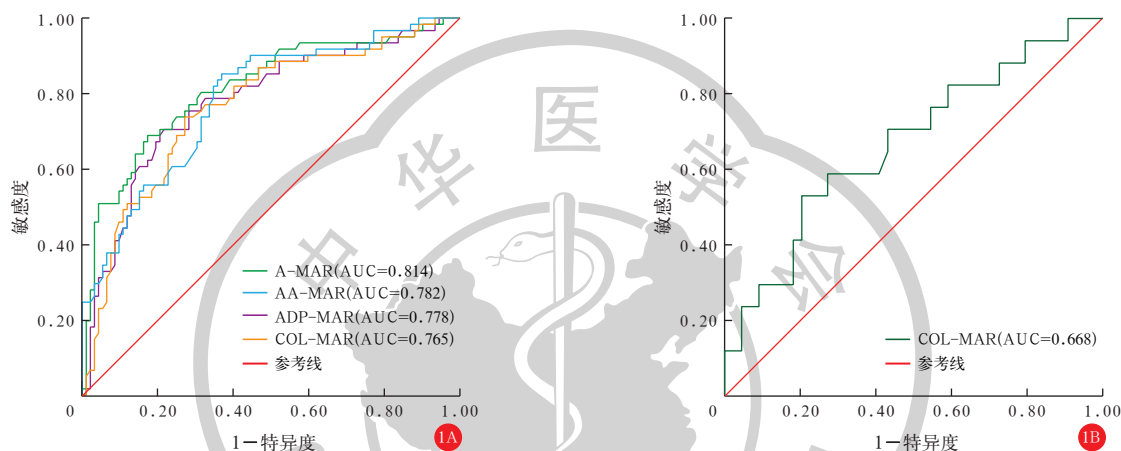
组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	PCT (mg/L)	CRP (mg/L)	ADP-MAR (%)	A-MAR (%)	COL-MAR (%)	AA-MAR (%)	SOFA评分 (分)
休克组	61	12.35 (7.57, 19.03)	101.00 (49.00, 163.50)	6.90 (2.50, 23.50)	156.48 (67.11, 230.84)	28.50 (22.00, 38.05)	38.90 (30.00, 55.40)	27.90 (20.85, 36.55)	24.70 (16.40, 34.20)	11.00 (8.00, 14.00)
非休克组	92	11.47 (8.26, 16.42)	175.50 (108.25, 254.50)	0.87 (0.26, 5.75)	90.39 (46.43, 182.76)	45.90 (33.98, 60.28)	65.15 (54.38, 72.53)	42.95 (33.73, 54.08)	46.55 (28.33, 59.20)	5.00 (3.00, 8.00)
Z值		0.514	-3.466	4.984	2.139	-5.804	-6.564	-5.532	-5.893	7.309
P值		0.607	0.001	0.000	0.032	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: MAR为血小板最大聚集率, SOFA为序贯器官衰竭评分, WBC为白细胞计数, PLT为血小板计数, PCT为降钙素原, CRP为C-反应蛋白, ADP为二磷酸腺苷, A为肾上腺素, COL为胶原, AA为花生四烯酸

表4 有无显性DIC两组脓毒性休克患者实验室检查指标、MAR和SOFA评分比较

组别	例数	WBC [×10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)]	PLT [×10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)]	PCT [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	ADP-MAR [% , M(Q _L , Q _U)]	A-MAR (% , $\bar{x} \pm s$)	COL-MAR [% , M(Q _L , Q _U)]	AA-MAR [% , M(Q _L , Q _U)]	SOFA评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
休克 DIC组	17	10.96 (6.23, 26.94)	36.00 (22.00, 67.50)	16.00 (2.75, 40.24)	201.70 ± 121.34	29.90 (23.90, 43.95)	41.56 ± 16.37	21.50 (17.85, 32.60)	21.50 (10.45, 34.50)	13.29 ± 5.23
休克非 DIC组	44	12.68 (8.15, 18.43)	115.50 (84.25, 203.75)	6.36 (1.75, 19.00)	149.99 ± 99.54	27.65 (20.88, 36.10)	43.71 ± 17.42	30.95 (22.98, 38.53)	24.70 (17.03, 34.05)	10.39 ± 3.58
Z/t值		-0.032	-4.247	1.223	-1.710	1.022	0.440	-2.019	-0.555	-2.109
P值		0.974	0.000	0.221	0.093	0.307	0.661	0.043	0.579	0.047

注：DIC为弥散性血管内凝血，MAR为血小板最大聚集率，SOFA为序贯器官衰竭评分，WBC为白细胞计数，PLT为血小板计数，PCT为降钙素原，CRP为C-反应蛋白，ADP为二磷酸腺苷，A为肾上腺素，COL为胶原，AA为花生四烯酸



注：MAR为血小板最大聚集率，DIC为弥散性血管内凝血，ROC曲线为受试者工作特征曲线，A为肾上腺素，AA为花生四烯酸，ADP为二磷酸腺苷，COL为胶原，AUC为ROC曲线下面积

图1 不同诱导剂诱导的MAR预测脓毒性休克(A)及脓毒性休克合并DIC(B)的ROC曲线

表5 MAR、SOFA评分、PCT、PLT、CRP对脓毒性休克的诊断效能评估

指标	AUC	95%CI	P值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值	阴性预测值
A-MAR	0.814	0.742 ~ 0.886	0.000	51.35	68.9	82.6	0.515	0.724	0.800
AA-MAR	0.782	0.708 ~ 0.856	0.000	38.10	85.2	63.0	0.482	0.604	0.865
ADP-MAR	0.778	0.700 ~ 0.855	0.000	33.50	70.5	78.3	0.488	0.682	0.800
COL-MAR	0.765	0.686 ~ 0.843	0.000	35.75	73.8	72.8	0.466	0.642	0.807
SOFA评分	0.848	0.787 ~ 0.910	0.000	7.50	82.0	73.9	0.559	0.675	0.860
PCT	0.738	0.659 ~ 0.818	0.000	2.45	77.0	63.0	0.400	0.580	0.805
PLT	0.666	0.574 ~ 0.757	0.001	123.50	63.9	73.9	0.378	0.619	0.755
CRP	0.602	0.510 ~ 0.695	0.032	128.27	65.6	62.0	0.276	0.533	0.730

注：MAR为血小板最大聚集率，SOFA为序贯器官衰竭评分，PCT为降钙素原，PLT为血小板计数，CRP为C-反应蛋白，A为肾上腺素，AA为花生四烯酸，ADP为二磷酸腺苷，COL为胶原，AUC为受试者工作特征曲线下面积，95%CI为95%可信区间

表6 MAR、SOFA评分、PLT对脓毒性休克合并DIC的诊断效能评估

指标	AUC	95%CI	P值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	阳性预测值	阴性预测值
COL-MAR	0.668	0.513 ~ 0.823	0.044	21.90	52.9	79.5	0.324	0.500	0.813
SOFA评分	0.650	0.479 ~ 0.821	0.072	17.50	35.3	97.7	0.330	0.857	0.796
PLT	0.853	0.721 ~ 0.985	0.000	57.50	76.5	90.9	0.674	0.764	0.909

注：MAR为血小板最大聚集率，SOFA为序贯器官衰竭评分，PLT为血小板计数，DIC为弥散性血管内凝血，COL为胶原，AUC为受试者工作特征曲线下面积，95%CI为95%可信区间

(area under the ROC curve, AUC) 为0.814,最佳截断值为51.35%, 敏感度为68.9%,特异度为82.6%, 阳性预测值为0.724,阴性预测值为0.800; COL-MAR对脓毒性休克合并DIC有一定的诊断价值, AUC为0.668,最佳截断值为21.90%,敏感度为52.9%,特异度为79.5%,阳性预测值为0.500,阴性预测值为0.813。

2.6 脓毒症患者MAR与PCT水平和SOFA评分的相关性(表7): 相关性分析显示, ADP-MAR和A-MAR与PCT均呈负相关(均 $P < 0.05$); ADP-MAR、A-MAR、COL-MAR和AA-MAR与SOFA评分均呈负相关(均 $P < 0.05$), 其中A-MAR与SOFA评分的相关性最强 ($r = -0.327, P = 0.000$)。

表7 MAR与脓毒症患者PCT、SOFA评分的相关性

指标	统计值	ADP-MAR	A-MAR	COL-MAR	AA-MAR
PCT	r值	-0.191	-0.163	-0.117	-0.123
	P值	0.018	0.044	0.151	0.130
SOFA评分	r值	-0.215	-0.327	-0.211	-0.206
	P值	0.008	0.000	0.009	0.011

注：MAR为血小板最大聚集率，PCT为降钙素原，SOFA为序贯器官衰竭评分，ADP为二磷酸腺苷，A为肾上腺素，COL为胶原，AA为花生四烯酸

3 讨论

脓毒性休克是脓毒症发展的终末阶段，合并严重循环、细胞和代谢紊乱，从而导致病死率明显升高，因此对脓毒性休克患者的早期、准确识别至关重要。

血小板因其在感染性疾病、炎症、免疫等方面的病理生理学作用，受到了越来越多的关注^[9]。PLT降低已被证实是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[10-11]，但仅关注血小板数量的变化是远远不够的，血小板功能的变化也极为重要^[12]，本研究则主要关注脓毒症患者血小板功能的变化。血小板的基本功能为激活、黏附、聚集、分泌，血小板聚集是其实现功能的重要环节，MAR可作为反映血小板功能的主要指标^[13]。MAR升高常见于高凝状态及一些血栓性疾病，如冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性心肌梗死、深静脉血栓形成等；MAR降低则常见于一些出血性疾病，反映患者存在血小板功能障碍^[14]。

脓毒症时全身炎症反应激活、内皮细胞受损、病原微生物等多种因素可激活血小板，活化的血小板又能够进一步释放炎症因子，激活免疫细胞和内皮细胞、加重血管内皮损伤^[15]，凝血与免疫的相互作用，形成了恶性循环，导致患者病情进一步恶化^[16]。有研究表明，脓毒症患者的血小板聚集功能减弱，且与患者病情严重程度相关^[17-19]。Li和Chan^[20]也通过动物实验证实，与健康犬相比，脓毒性腹膜炎犬的血小板聚集显著减少。本研究结果显示，休克组MAR显著降低，提示脓毒性休克患者的血小板聚集功能明显降低，且A-MAR对脓毒性休克有较好的预测价值，其AUC为0.814，最佳截断值为51.35%，敏感度为68.9%，特异度为82.6%，阳性预测值为0.724，阴性预测值为0.800。脓毒症患者MAR降低且脓毒性休克患者MAR降低更明显的机制尚不明确，分析其可能机制为：①脓毒症患者病原体入侵机体时，体内血小板迅速活化并参与形成微血栓，导致器官功能障碍，引起血小板的消耗。更为活跃的血小板被选择参与该过程，血液中剩下

的血小板则活性较低^[21]，所以脓毒症患者血小板聚集率下降可能是活跃血小板被选择的结果，而随着病情的发展，脓毒性休克患者的血小板聚集功能障碍则表现地更加明显。②一项体外实验结果显示，革兰阴性菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对血小板聚集有抑制作用，且随着LPS浓度的增高而增强^[22]；而革兰阳性菌的脂磷壁酸同样也能够抑制血小板的聚集^[23-24]。③Protti等^[25]进行前瞻性观察性研究发现，血小板聚集通常与几种血小板线粒体呼吸链酶的活性相关，而在脓毒症患者中可观察到线粒体功能障碍、呼吸链的抑制^[26-27]，这种抑制与炎症因子水平有关。因此，感染越重，血小板线粒体抑制越明显，血小板聚集障碍越明显。④有研究显示，休克时激活的血小板被隔离在肺和大脑中，并在脱颗粒后回到血液循环中^[28]。所以回到循环中的血小板功能下降，聚集功能减弱。⑤体外血小板聚集功能障碍也可能反映血小板在体内已被过度激活，且对进一步刺激的反应较弱。

综上，血小板聚集功能的降低可提示患者血小板功能发生障碍，需警惕进展为脓毒性休克，是可靠的脓毒性休克的预测指标。

脓毒症的各个阶段均与凝血/纤溶密切相关，从亚临床的凝血激活(高凝)到进一步的全身凝血激活，最终导致DIC的发生^[29-30]。有研究表明，DIC与脓毒症患者的不良结局密切相关，合并DIC的患者病死率明显上升^[31]。脓毒症相关DIC的病理生理学非常复杂^[32]，其关键事件是对炎症因子的全身炎症反应^[33]。血小板同时参与抗炎及凝血机制，在脓毒症凝血障碍的发生发展中至关重要。临床医生通常较为重视血小板数量的变化，而忽略了血小板功能的变化。有研究显示，显性DIC患者的血小板聚集率显著下降^[34-35]。本研究进一步对脓毒性休克患者进行了亚组分析，结果显示，休克DIC组患者COL-MAR较休克非DIC组显著降低，提示合并DIC的脓毒性休克患者血小板功能障碍更加明显，这与上述研究结果一致；且COL-MAR对脓毒性休克合并DIC有一定预测价值，其AUC为0.668。

在本研究中，我们观察到不同的诱导剂引起的MAR在评估诊断时产生了不同的效能，可能由于不同的诱导剂在激活血小板时通过的途径不同，如ADP通过P2Y受体，COL通过糖蛋白VI，因此在激活血小板的能力上表现出了不同的强度。本研究还显示，在脓毒症患者中，MAR与PCT和SOFA评分

均呈不同程度的负相关,提示 MAR 在一定程度上能够反映脓毒症患者的感染程度和病情严重程度。

综上所述, MAR 对于脓毒性休克及脓毒性休克合并 DIC 具有一定的预测价值,其中 A-MAR 对脓毒性休克有较好的预测价值, COL-MAR 对脓毒性休克合并 DIC 具有一定的预测价值。该指标检测方便,易于在基层普及,其变化能够帮助临床医生准确了解患者的病情变化,从而给予有效的干预治疗。本研究的局限性:①研究未能动态检测血小板聚集功能的变化;②未能根据不同病原体对血小板聚集功能做进一步研究;③样本量较小;④研究方法为单中心回顾性研究。所以仍需要多中心前瞻性研究来进一步探讨 MAR 在脓毒症诊疗过程中的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] 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.
- [3] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓症患者死亡危险因素研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (4): 505–509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [4] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37.
- [5] Bastani A, Galens S, Rocchini A, et al. ED identification of patients with severe sepsis/septic shock decreases mortality in a community hospital [J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30 (8): 1561–1566. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.09.029.
- [6] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1317–1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [7] Vardon-Bouines F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
- [8] 李晋, 王燕, 曾亚薇, 等. 脓毒症相关凝血功能紊乱与免疫反应相关机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (12): 1519–1523. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723.
- [9] Guo L, Rondina MT. The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2204. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02204.
- [10] 高宇, 梅清, 潘爱军. 脓毒性休克患者 1 周内血小板动态变化及其对预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (10): 1055–1059. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220826-00789.
- [11] 孙荣青, 杨宏富. 重症监护病房脓症患者危险因素的 logistic 回归分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 536–539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008.
- [12] 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.
- [13] 王晓玲, 任建平, 孙焯, 等. 血小板聚集功能检测在阿司匹林溶栓治疗监测中的应用 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (4): 221–224. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.006.
- [14] 中国老年保健医学研究会检验医学分会. 光学比浊法检测血小板聚集标准化专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (6): 472–479. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210208-00098.
- [15] Kral JB, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Platelet interaction with innate immune cells [J]. *Transfus Med Hemother*, 2016, 43 (2): 78–88. DOI: 10.1159/000444807.
- [16] 孙钦龙, 陈尔真. 肝素在脓症患者治疗中的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (12): 1144–1147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.019.
- [17] Davies GR, Mills GM, Lawrence M, et al. The role of whole blood impedance aggregometry and its utilisation in the diagnosis and prognosis of patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis in acute critical illness [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e108589. DOI: 10.1371/journal.pone.0108589.
- [18] Adamzik M, Görlinger K, Peters J, et al. Whole blood impedance aggregometry as a biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (5): R204. DOI: 10.1186/cc11816.
- [19] 惠奕, 刘霜, 曲东. 血小板聚集功能监测在儿童脓毒症中的临床价值 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (18): 1377–1382. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200528-00902.
- [20] Li RH, Chan DL. Evaluation of platelet function using multiple electrode platelet aggregometry in dogs with septic peritonitis [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2016, 26 (5): 630–638. DOI: 10.1111/vec.12508.
- [21] Lundahl TH, Petersson J, Fagerberg IH, et al. Impaired platelet function correlates with multi-organ dysfunction. A study of patients with sepsis [J]. *Platelets*, 1998, 9 (3–4): 223–225. DOI: 10.1080/09537109876735.
- [22] 王晓伟. 血小板在库存红细胞输注增强患者炎症反应中的作用及机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012. DOI: 10.7666/d.D237444.
- [23] Shannon O. Platelet interaction with bacterial toxins and secreted products [J]. *Platelets*, 2015, 26 (4): 302–308. DOI: 10.3109/09537104.2015.1014471.
- [24] 向琪. 血小板在脓毒症中的研究进展 [J]. *血栓与止血学*, 2013, 19 (1): 44–45. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2013.01.016.
- [25] Protti A, Fortunato F, Artoni A, et al. Platelet mitochondrial dysfunction in critically ill patients: comparison between sepsis and cardiogenic shock [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s13054-015-0762-7.
- [26] Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (4): 451–462. DOI: 10.1007/s00109-019-01756-2.
- [27] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 253–256. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190905-00050.
- [28] Cloutier N, Allaëys I, Marcoux G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (7): E1550–E1559. DOI: 10.1073/pnas.1720553115.
- [29] Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36 (4): 367–377. DOI: 10.1055/s-0030-1254046.
- [30] Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res*, 2012, 129 (3): 290–295. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
- [31] Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (3): R111. DOI: 10.1186/cc12783.
- [32] 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. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. *实用检验医师杂志*, 2017, 9 (3): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
- [33] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (1): 291–304. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819267fb.
- [34] Kander T, Larsson A, Taune V, et al. Assessment of haemostasis in disseminated intravascular coagulation by use of point-of-care assays and routine coagulation tests, in critically ill patients: a prospective observational study [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0151202. DOI: 10.1371/journal.pone.0151202.
- [35] Brenner T, Schmidt K, Delang M, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock: cross-links between inflammation and haemostasis [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56 (10): 1277–1290. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2012.02750.x.

(收稿日期: 2022-12-30)