

ISTH 指南《脓毒症相关凝血障碍以及弥散性血管内凝血的诊断和管理(2019)》述评*

张中伟 何敏

(四川大学华西医院重症医学科, 四川 成都 610041)

【摘要】 脓毒症相关弥散性血管内凝血是威胁患者生命的重要并发症之一, 早期准确识别可对后续治疗以及患者的预后产生巨大正面影响。国际血栓与止血协会(ISTH)2001 年起发布了多版弥散性血管内凝血指南, 并在 2019 年针对脓毒症这一诱因的弥散性血管内凝血单独发布了诊断管理流程。国内 2017 年版指南与国外指南侧重点不同, 为了提高国内学者对脓毒症相关凝血障碍和弥散性血管内凝血的关注, 促进科研和临床的思考, 提高临床医生诊治水平, 本文就“ISTH 指南建议: 脓毒症相关凝血功能障碍和弥散性血管内凝血的诊断和管理(2019)”作一述评。

【关键词】 脓毒症; 弥散性血管内凝血; 国际血栓与止血协会; 述评

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 12. 001

Review of ISTH guideline: Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation

ZHANG Zhongwei, HE Min

(Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation is one of the important complications that threaten the lives of patients. Early diagnosis will have a huge impact on subsequent treatment and the prognosis of patients. Since 2001, International Society of Thrombosis and Haemostasis has successively issued multiple editions of disseminated intravascular coagulation guidelines, and issued a separate diagnostic management process for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in 2019. Compared with foreign guidelines, the 2017 domestic guidelines have different focuses. In order to raise domestic scholars' attention to sepsis-related coagulation disorders and diffuse intravascular coagulation, and promote scientific research and clinical thinking, this article interprets "International Thrombosis and Hemostasis Association (ISTH) Guidelines Recommendations: Sepsis-related coagulation dysfunction and diffuse intravascular coagulation (2019)".

【Key words】 Sepsis; Disseminated intravascular coagulation; International Society on Thrombosis and Haemostasis; Review

长久以来, 脓毒症的患病率和病死率居高不下, 一项国内多中心回顾性研究表明, 仅在 2015 年, 脓毒

症相关的死亡患者人数估测就达到 102 万人, 病死率高达 73.7/10 万人^[1], 给整个社会和家庭带来了沉重的负担。脓毒症若并发凝血功能障碍, 会带来多器官功能障碍等严重后果, 加速患者死亡。

国际血栓和止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)在 2001 年将弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)定义为“一种由于不同原因引起的血管内凝血激活和定位功能丧失, 并导致微血管损害的获得性综合征, 严重者可导致器官功能障碍”^[2]。中华医学会血液学分会血栓与止血组先后推出了“DIC 诊断

基金项目: 四川省科技厅项目(2018SZ0251)

执行编委简介: 张中伟, 临床医学博士, 主任医师。现任四川大学华西医院重症医学科副主任, 主要研究方向为重症患者的器官功能保护、重症感染与免疫、器官移植围术期管理, 发表论文 30 余篇, 其中 SCI 论文 10 余篇。主持四川省科技厅项目两项和多项横向课题, 参与编写《重症医学临床教程》以及《活体肝移植》等多本专著。现担任中国医师协会外科学分会器官移植围术期管理委员会、中国医师协会器官移植分会移植感染管理专委会委员, 四川省医师协会体外生命支持分会副会长以及成都市医学会重症医学分会候任主委等多个学会职务;《西部医学》《四川大学学报医学版》等期刊编委。

中国专家共识(2012 版)和(2017 版)”^[3-4],将 DIC 定义为多因素影响导致的微血管损伤,从而活化凝血系统,微血栓广泛形成、凝血因子消耗并继发纤溶亢进引起的以出血和微循环衰竭为特点的一组临床综合征。目前的证据支持脓毒症并发 DIC 是由感染引起的凝血障碍,但同时也表明是一种导致内皮功能障碍的急性全身性炎症反应^[5-6]。近年一些研究表明,抗凝治疗可以改善合并凝血障碍或 DIC 的脓毒症患者的预后^[7-9]。抗凝治疗针对患有凝血障碍或 DIC 的脓毒症患者能较大幅度降低死亡率^[10-11]。然而,晚期凝血障碍的患者,病情也许已经进展到不再能从抗凝治疗中获益^[12]。尽早识别并发凝血障碍的脓毒症患者,开展精准的抗凝治疗便至关重要^[13]。因此,DIC 科学与标准委员会在 2017 年提出了脓毒症相关凝血障碍(Sepsis-related Coagulation Disorders, SIC)这一概念^[14],旨在识别 DIC 的早期阶段,并指导 DIC 的临床及科研工作。

尽管各国相继推出了多版 DIC 指南,但这些诊断标准的准确性和实用性仍有较大争议,同时由于脓毒症的特点有别于其他疾病所诱发和造成的凝血功能障碍,因此总结脓毒症相关凝血障碍的特点,制定针对性的指南便尤为重要。ISTH 新发表的《脓毒症相关凝血障碍以及弥散性血管内凝血的诊断和管理(2019)》指南描述了 SIC 和 DIC 不同的特征,提供了 SIC 的诊断路径^[15]。同时,这份新指南在 2013 年 ISTH 的 DIC 指南基础上,对诊断及管理策略进行了更新^[16]。

1 SIC 和 DIC 的诊断

1.1 ISTH 显性 DIC 的诊断 消耗性凝血和止血途径的病理性激活是 DIC 导致血小板及凝血因子水平剧烈下降的主要原因^[17]。最早在 1983 年,国外研究者制定了首个 DIC 诊断标准^[18],包括临床特征和实验室参数,主要是血小板计数、凝血酶原时间(PT)比率、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)和纤维蛋白原。随后,ISTH 的 DIC 科学与标准委员会推荐了强调实验室标志物的显性 DIC 的标准,包括增加 D-二聚体作为 FDP 之外的另一种纤维蛋白相关标志物(见表 1),血小板计数的相对重要性降低,而纤维蛋白相关标志物的重要性增加。虽然 ISTH 设立 DIC 标准后已被广泛使用,但其缺乏对临床特征的关注,因此我国在根据、多中心大样本研究的数据基础上,编撰了 DIC 诊断管理指南,指南中提出了“中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(China Disseminated Intravascular Coagulation Diagnosis Score System,CDSS)”,突出了临床表现和基础疾病的重要性^[4]。既往一些研究比

较了这些评分系统之间的差异和潜在益处^[12],但是结论有较大争议。与急性生理和慢性健康评估(Acute Physiology And Chronic Health Assessment,APACHE)或序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment,SOFA)评分系统不同,这些评分方法的重要性在于确定哪些患者可能从特定的治疗中受益,临床上需要考虑患者病情严重程度及对从治疗获益的可能性进行综合评估。

表 1 ISTH 显性 DIC 及 SIC 评分^[15]
Table 1 ISTH dominant DIC and SIC score

指标	分值	ISTH 显性 DIC 范围	SIC 范围
血小板计数($\times 10^9/L$)	2	<50	<100
FDP/d-dimer	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
	3	剧烈升高	
PT(INR)	2	升高	
	1	$\geq 6 s$	>1.4
纤维蛋白原(g/mL)	1	$\geq 3 s, < 6 s$	>1.2, ≤ 1.4
	2	<100	-
SOFA 评分	1	-	≥ 2
	1	-	1
总分		≥ 5	≥ 4

注:PT(INR),PT 国际标准化比值

1.2 SIC 的诊断 随着对 DIC 病理生理机制理解的深入,发现并不是所有原因引起的 DIC 表现都一致。继发于严重感染的 DIC 特征是先容酶原激活物抑制剂-1 过量生成导致的纤维蛋白溶解过度抑制^[19],这被认为是宿主防御机制的一部分,凝血随着纤溶的停止而不断进展^[20-21],相反在血液系统恶性肿瘤继发的 DIC 中并没有见到相关抑制作用^[22]。同时纤维蛋白相关标志物的升高与脓毒症的严重程度没有线性关系,且相比之下 PT 延长与患者的 28 天死亡率相关^[23]。因此,SIC 标准在 2017 年由 DIC 科学与标准委员会和 ISTH 首次提出,结合 sepsis-3.0 的标准^[24]用于描述适合脓毒症病理生理特点的诊断标准。

SIC 的诊断主要包含血小板计数、PT 国际标准化比值(Internation Normalized Ratio,INR)以及 SOFA 评分。SOFA 评分的纳入是为了确认脓毒症的存在,但不反映其严重程度,因此在评分标准中,即使 SOFA 评分更高,该项得分也视为 2。因此,SIC 可理解为“感染相关器官功能不全及凝血功能障碍”。几乎所有的显性 DIC 患者都符合 SIC 的标准,并且在病程中 SIC 先于显性 DIC 被识别^[25-27]。同时,符合 SIC 或 ISTH 显性 DIC 的患者可从抗凝治疗中获益,因此指南提出了简化的“两步”序贯评分系统用于早期检测(见图 1),包括先用 SIC 评分筛查,在符合 SIC 标准的患者中,将计算显性 DIC 评分作为第二步,这将增加识别那些可能从抗凝治疗中受益的患者的可能性。

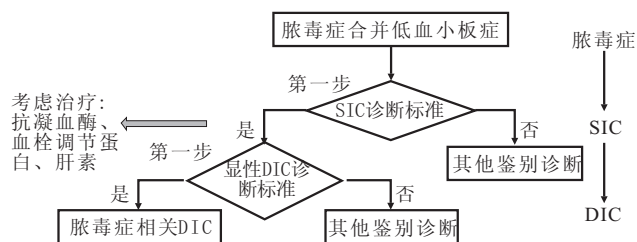


图 1 脓毒症相关 DIC 两步诊断法

Figure 1 Two-step diagnosis of sepsis-related DIC

2 SIC 和 DIC 的治疗

2.1 普通肝素和低分子肝素 国际上对于 DIC 的抗凝治疗仍存在不同看法,而对这一类患者进行血栓预防也不是国际公认的治疗方式。但有限的研究证据表明低分子肝素在治疗和预防血栓方面的地位高于普通肝素^[16]。在一项纳入疑似脓毒症患者的研究中发现,普通肝素不能提高脓毒症患者的生存率^[28]。国内 2017 版专家共识^[29]基于相同的证据来源,提出不推荐脓毒症相关 DIC 患者常规使用肝素抗凝治疗,因为对于这一类患者的总体疗效不确切,同时有可能增加严重出血的风险^[30],并强调抗感染治疗、液体复苏以及激素等治疗的地位。现有的研究都是小样本且不确切的。因此,本指南最终仅推荐在凝血异常的患者中,可以考虑治疗剂量的低分子肝素避免进展成为 DIC。

2.2 抗凝血酶 抗凝血酶是一种在高血药浓度下(0.125~0.160 mg/mL)可抑制凝血酶和急性炎症反应的生理性抗凝剂。除了具有抗凝作用以外,抗凝血酶还可以组织巨噬细胞活化,同时和细菌等竞争内皮表面结合点,组织细菌对内皮的损伤。脓症患者血管通透性增加,抗凝血酶外渗,同时病理性激活的凝血作用会消耗凝血酶,如果并发急性功能障碍时肝的合成也会减少^[31]。因此,部分学者提出通过补充抗凝血酶对感染相关 DIC 进行治疗。

一项名为“KyberSept”的三期临床实验^[32]探索了补充大剂量抗凝血酶对于脓毒症的影响,主要结果提示对于提高脓症患者 28 天生存率没有益处且有明显的出血患者比例增加;但是该研究在针对合并凝血功能障碍的脓毒症患者的亚组分析中显示可以改善患者 90 天生存率^[9]。在脓毒症相关 DIC 患者中补充抗凝血酶可以观察到有良好的效果。而在我国 2012 版 DIC 诊断治疗指南以及 2017 版脓毒症相关 DIC 指南中^[3,31],尚未提到抗凝血酶的使用。本文认为在现有研究证据下,在尚未控制原发病时,不应该使用这一类药物。

2.3 血栓调节蛋白 血栓调节蛋白是一种内皮抗凝

因子,在血管内凝血过程的调节中具有重要作用。一项针对合并严重呼吸衰竭的脓毒症患者的回顾性研究选取了 J-SEPTICDIC 数据库中的 1180 例患者,其中约 30% 的患者接受了血栓调节蛋白的治疗,最终结果显示观察组的 ICU 死亡率和住院死亡率均高于对照组^[33],且两组在 7 天内出血相关并发症上没有区别。因此根据现有结果,血栓调节蛋白的使用并不增加脓毒症患者的出血风险,但对预后是否有改善作用尚有待观察。

3 对称性周围坏疽 (Symmetrical Peripheral Gangrene)

脓毒症和其并发的 DIC 可造成微循环血栓形成,从而导致肢端坏死,这被称为 SPG。但是既往针对脓毒症的诊断和研究多以生存率及重要器官功能不全为核心,因此抗凝策略对于治疗或预防 SPG 的意义尚未可知。国内尚未有针对 SPG 的相关研究,仅见少数细菌感染后发生该并发症的病案报告^[34]。

近年来,有学者发现在急性功能障碍时,由于体内抗凝血酶和蛋白 C 的合成严重受损,可观察到诱发 SPG 的潜在作用^[35]。理论上,及时运用肝素或者抗凝血酶,有可能降低高危患者微血栓的形成和相关 SPG 的风险,遗憾的是目前相关证据缺乏,国内指南尚未提及及相关概念及措施,期待在相关领域见到更多的 RCT 研究来解决这一问题。

4 小结与启示

DIC 是一种常见的危及生命的并发症,其特点是凝血功能广泛异常激活,表现为自发性多部位出血、顽固不易纠正的休克、微循环衰竭以及微血管血栓等,死亡率高,且早期不易引起重视。但目前缺少高质量证据支持,尤其针对脓毒症合并 DIC 的 RCT 研究较少,因此脓毒症相关 DIC 的治疗尚未形成全球性的共识。本指南建议的两步诊断法具有实用价值,首先通过量表评估 SIC,如满足 SIC 的标准,则进一步评估显性 DIC,这一策略有助于早期识别 DIC,提前干预时点,可给患者带来更好的预后。由于脓毒症是 DIC 最常见、最严重的诱发因素,因此继续开发新的治疗方式甚至是多模式结合的治疗方式很有必要。

【参考文献】

- [1] WENG L, ZENG XY, YIN P, *et al.* Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (7): 1071-1080.
- [2] TAYLOR FB, TOH CH, HOOTS WK, *et al.* Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86: 1327-1330.
- [3] 胡豫. 2012 版弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识解读 [J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(2):149-150.

[4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5):361-363.

[5] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK FL, SCICLUNA BP, *et al.* The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 407-420.

[6] 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: 231-241.

[7] UMEMURA Y, YAMAKAWA K, OGURA H, *et al.* Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 518-530.

[8] IBA T, GANDO S, THACHIL J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 1010-1019.

[9] KIENAST J, JUERS M, WIEDERMANN CJ, *et al.* Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 90-97.

[10] DHAINAUT JF, YAN SB, JOYCE DE, *et al.* Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2: 1924-1933.

[11] GANDO S, MEZIANI F, LEVI M. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation [J]? *Intensive Care Med*, 2016,42: 1062-1064.

[12] GANDO S, IBA T, EGUCHI Y, *et al.* A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34: 625-631.

[13] UMEMURA Y, YAMAKAWA K, HAYAKAWA M, *et al.* Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan [J]. *Thromb Res*, 2018, 161: 60-66.

[14] IBA T, NISIO MD, LEVY JH, *et al.* New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey [J]. *BMJ Open*, 2017,7: e017046.

[15] IBA T, LEVY J H, WARKENTIN T E, *et al.* Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2019, 17(11):1989-1994.

[16] WADA H, THACHIL J, DI NISIO M, *et al.* Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intra-vascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines [J]. *J Thromb Haemost*, 2013,11: 761-767.

[17] LEVI M, TEN CATE H. Disseminated intravascular coagulation [J]. *N Engl J Med*, 1999,341: 586-592.

[18] KOBAYASHI N, MAEKAWA T, TAKADA M, *et al.* Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan [J]. *Bibl Haematol*, 1983, (49): 265-275.

[19] KOYAMA K, MADOIWA S, NUNOMIYA S, *et al.* Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. *Crit. Care*, 2014,18: R13.

[20] ENGELMANN B, MASSBERG S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat. Rev. Immunol.* 2013,13: 34-45.

[21] SCHMITT FCF, MANOLOV V, MORGENSTERN J, *et al.* Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study [J]. *Ann. Intensive Care*, 2019,9: 19.

[22] ASAKURA H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models [J]. *J. Intensive Care*, 2014, 2: 20.

[23] IBA T, DI NISIO M, THACHIL J, *et al.* A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018,24: 439-445.

[24] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016,315: 801-810.

[25] IBA T, ARAKAWA M, LEVY JH, *et al.* Sepsis-Induced Coagulopathy and Japanese Association for Acute Medicine DIC in Coagulopathic Patients with Decreased Antithrombin and Treated by Antithrombin [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018,24: 1020-1026.

[26] YAMAKAWA K, YOSHIMURA J, ITO T, *et al.* External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119: 203-212.

[27] DING R, WANG Z, LIN Y, *et al.* Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018,29: 551-558.

[28] JAIMES F, DE LA ROSA G, MORALES C, *et al.* Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study) [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1185-1196.

[29] 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.

[30] ZARYCHANSKI R, ABOU-SETTA AM, KANJI S, *et al.* The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 511-518.

[31] LEVY JH, SNIKINSKI RM, WELSBY IJ, *et al.* Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications [J]. *Thromb Haemost*, 2016,115:712-728.

[32] WARREN BL, EID A, SINGER P, *et al.* Opal SM. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis, a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 286: 1869-1878.

[33] YOSHIHIRO S, SAKURAYA M, HAYAKAWA M, *et al.* Recombinant Human-Soluble Thrombomodulin Contributes to Reduced Mortality in Sepsis Patients With Severe Respiratory Failure: A Retrospective Observational Study Using a Multi-center Dataset [J]. *Shock*, 2019, 51(2): 174-179.

[34] 陈灿, 王凯乐, 黄细莲, 等. 肺炎克雷伯菌感染致对称性外周性坏疽一例并文献复习[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017,10(4): 281-283.

[35] WARKENTIN TE, PAI MP. Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis: reply [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14: 2317-2319.