

· 综述 ·

感染性疾病相关弥漫性血管内凝血诊治进展

程勇前 赵平

弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是一种发生在诸多疾病基础上,以血液凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶失衡为病理特征的临床血栓-出血综合征,其预后凶险且病死率极高。DIC的病因很多,可并发于临床各科疾病中,最常见于急性感染性疾病中。其早期诊断十分困难,国内通常采用的仍是1999年第七届全国血栓与止血学术会议制订的DIC诊断标准,目前国际上针对DIC的诊断已有详细的计分诊断标准。

一、常见的引起DIC的感染性疾病

感染性疾病为导致DIC的最常见病因之一,占DIC发病数的31%~43%^[1]。其中以革兰阴性细菌败血症、肾综合征出血热和急性重型肝炎最为常见。据报道,暴发型流脑DIC发生率为18.5%,肾综合征出血热DIC的发生率为30.3%~76.8%,急性重型肝炎的DIC发生率约23%。

常见的引起DIC的感染性疾病有(1)细菌感染:革兰阴性菌感染如脑膜炎球菌所致暴发型流脑,伤寒杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌、流感杆菌、链球菌败血症、中毒性菌痢等;革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、炭疽杆菌等引起的感染;(2)病毒感染:肾综合征出血热、重型肝炎、麻疹、风疹、恶性水痘、乙型脑炎、登革热、重症流感、传染性单核细胞增多症等;(3)立克次体感染:斑疹伤寒、恙虫病;(4)支原体感染:小儿支原体肺炎;(5)真菌感染:曲霉菌、毛霉菌、白色念珠菌败血症等;(6)寄生虫感染:恶性疟疾、钩端螺旋体病、回归热等。

二、DIC发病机制和病理改变

近年来,许多涉及DIC患者凝血过程病理紊乱的机制已经阐明^[2],细胞因子是DIC过程中最重要的介导者。组织因子(tissue factor,又称凝血酶原激酶、凝血因子Ⅲ)/因子Ⅶ(a)途径,是凝血活性的唯一启动因素,从而导致DIC过程中凝血酶的产生。抑制组织因子或因子Ⅶ(a)将完全阻断内毒素或微生物诱导的凝血酶产生^[3]。对不同状态下组织因子产生的主要来源目前尚不十分清楚。在致炎因子(主要是白细胞介素6)作用下单个核细胞可能表达组织因子,血管内皮细胞和肿瘤细胞也可以表达组织因子。如果生理抗凝血功能正常,即使组织因子对凝血过程很强的启动作用,凝血活性也不会播散。然而在DIC过程中,所有主要的自然抗凝血途径均受到损伤,例如,蛋白质C系统,组织因子途径的抑制因子等^[4]。在DIC过程中,由于过度消耗、活化的多核白细胞肽键内切酶的降解,以

及合成障碍,最重要的凝血酶抑制因子—抗凝血酶Ⅲ的血浆水平明显下降。由于蛋白质合成障碍、细胞因子介导的内皮细胞血栓调节素表达下调,以及蛋白质 C 的重要辅因子——蛋白质 S 游离部分浓度下降,蛋白质 C 系统活性受到明显抑制,进一步减弱了机体对活化的凝血过程的调节作用^[5]。有趣的是,所有抗凝血途径均与内皮细胞有关,可能内皮细胞功能紊乱/障碍是抗凝血系统功能受损的重要因素。此外,实验和临床研究发现, DIC 过程中,在凝血活性最大程度激活的同时,由于纤溶系统的主要抑制因子—纤溶酶原激活抑制因子(PAL-1)的血浆水平增高,纤溶系统活性受到很大抑制^[6]。

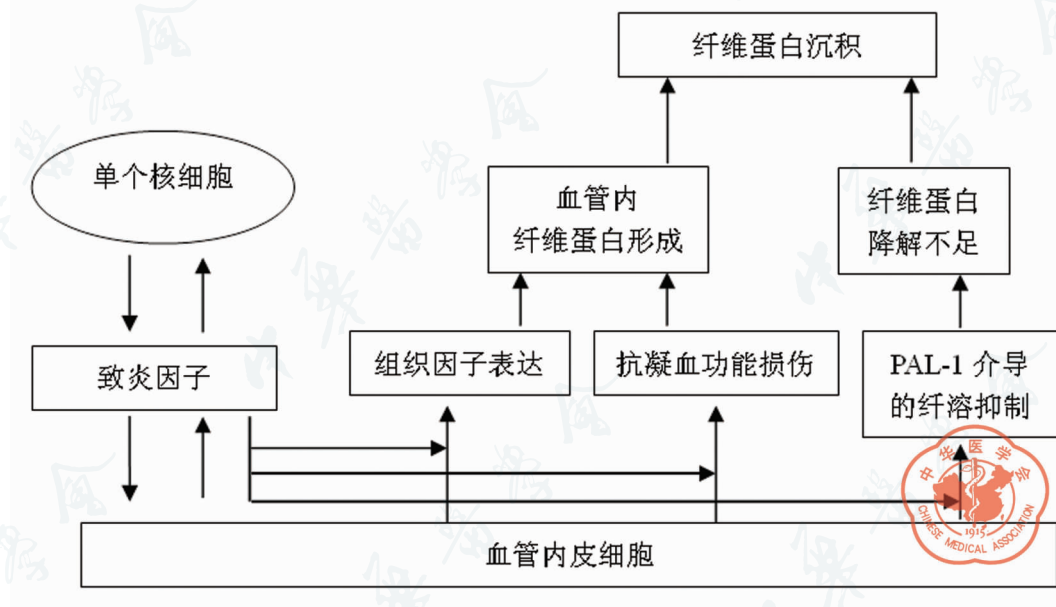


图1 DIC 发病机制示意图

三、诊断

目前国内通常采用的是 1999 年第七届全国血栓与止血学术会议制订的 DIC 诊断标准。2001 年国际血栓与止血学会(ISTH)颁布了 DIC 积分诊断标准^[7], ISTH DIC 专业委员会根据体内稳定调节功能紊乱情况,将 DIC 分为两类:非显性 DIC(non-overt DIC),指止血机制处于代偿状态的 DIC,即 pre-DIC;显性 DIC(overt DIC),指止血机制处于失代偿状态的 DIC,即临床典型 DIC。日本学者在 DIC 诊断标准方面做了大量的工作,2005 年日本急症医学会(JAAM)对其进行了修订^[8],随后又对 ISTH 及 JAAM 两个评分系统进行了多中心前瞻性的对比研究,认为 JAAM-DIC 积分诊断标准有助于早期筛选出 DIC 患者^[9]。

四、治疗

DIC 治疗的关键是迅速有效地纠正凝血-抗凝血,纤溶-抗纤溶失衡。其他如补充血容量、防治休克、改善缺氧及纠正水、电解质紊乱等,也有积极作用。

1. 防治原发性疾病:预防和迅速去除引起 DIC 的病因是防治 DIC 的根本措施。例如对严重感染选择有效抗菌药物治疗。

2. 改善微循环及时纠正微循环障碍:疏通有微血栓阻塞的微循环,增加重要脏器和组织微循环的血液灌流量,具体包括补充血容量,解除血管痉挛(特别是防止 α 受体的过度刺激),早期应用肝素抗凝防止新的微血栓形成,应用抑制血小板黏附和聚集功能的药物(如潘生丁、阿斯匹林等)以及酌情使用溶栓剂(如尿激酶)等。改善微循环多用低分子右旋糖酐,但在DIC晚期或心功能不全时慎用。

肝素的作用主要为阻断凝血过程的多个环节,在60~70年代早期,推荐使用肝素,但近来成为争论的问题。不过对早期高凝状态、暴发性紫癜及经大量代替治疗无效者,均主张使用肝素。早期应用小剂量不但能够阻断DIC的发展^[10],而且有一定抗炎症作用,可以取得良好效果。在纤溶亢进期的应用价值大部分学者持否定态度。

3. 替代疗法:DIC时由于大量血小板与凝血因子在微血栓形成过程中被消耗,大大增加了出血的危险,因此在病情控制或使用肝素治疗后,以及在恢复期可酌情输入新鲜全血、冰冻血浆或纤维蛋白原等,以利凝血、纤溶间恢复新平衡。然而,血浆和血小板替代治疗不能仅根据实验室检查结果,只用于有活动性出血、需要进行侵入性操作或有出血并发症危险的患者。有研究建议输血小板的指征为:正在出血患者,并且血小板低于 $50 \times 10^9/L$;对于未出血患者,血小板应低于 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ ^[11,12]。首次用量至少为8 U以上,必要时可1~3 d重复一次。

AT-Ⅲ在凝血过程中不断消耗,并且削弱肝素的作用,有研究认为,在应用肝素以前或同时,如能应用AT-Ⅲ制剂,则可提高肝素的抗凝效果。AT与肝素合用,既可减少肝素用量,增强肝素疗效,又可减少停用肝素后的反弹性血栓形成倾向,还可缩短感染性DIC的病程,降低病死率^[13]。首剂用量为 $40 \sim 80 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,以后逐日递减,以维持AT活性至130%以上最佳。有人认为AT-Ⅲ的水平低至正常的50%时,就应补充AT-Ⅲ。日本有学者在静滴肝素10 000 U/d,同时静脉滴注AT-Ⅲ1500 U/d,相当于血浆1500 ml的含量。AT-Ⅲ的用量是30 U/kg。

凝血酶原复合物可以纠正凝血因子缺乏,但由于缺乏基本凝血因子V,并且以前的研究认为由于复合物中可能存在少量激活因子,DIC时应慎用凝血酶原复合物,以免加重凝血功能障碍。但是否目前使用的凝血因子是否仍含有少量激活因子尚不明确。特异的凝血因子缺乏,如纤维蛋白原等,可以通过使用纯化的凝血因子得以纠正。

由于DIC以凝血功能过度激活为特征,理论上应进行抗凝血治疗。肝素可以部分抑制DIC过程中的凝血活性。理论上最理想的抗凝血药物应直接对抗组织因子活性。目前已有一些与抑制组织因子通路相关的药物在进行临床实验^[14,15]。

能够重建抗凝血通路功能的药物也在研究之中,1980年以来,抗凝血酶制剂一直在研究,多数试验提示此类药物可以改善患者的实验室指标,但病死率无明显下降^[16]。

蛋白 C 系统的抑制在 DIC 发展的病理生理过程中有一定作用,在败血症所致 DIC 的研究中证实,活化蛋白 C(APC)是人体内重要的生理性抗凝物质之一。动物实验业已证明,APC 对感染性 DIC 具有良好的治疗作用。补充 APC 可以降低 DIC 死亡和器官功能衰竭的发生率^[17]。

参 考 文 献

- 1 李梦东,王宇明,主编.实用传染病学.第3版.北京:人民卫生出版社,2004:1365-1357.
- 2 Levi M. Disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med,2007,35:2191-2195.
- 3 Levi M, van der Poll T, ten Cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation. Semin Thromb Hemost,2006,32:33-39.
- 4 Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med,2001,29:S90-S94.
- 5 Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. Thromb Haemost,2001,86:51-56.
- 6 Levi M, van der Poll T, ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. Eur J Clin Invest,1997,27:3-9.
- 7 Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost,2001,86:1327-1330.
- 8 Gando S, Wada H, Asakura H, et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. Clin Appl Thromb Hemost,2005,11:71-76.
- 9 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. Crit Care Med,2006,34:625-631.
- 10 Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, et al. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. Circulation,1999,100:2485-2490.
- 11 Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med,1997,337:1870-1875.
- 12 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA,2001,286:1869-1878.
- 13 Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Crit Care,2006,10:222-291.
- 14 Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: A multicenter, randomized, placebocontrolled, single-blind, dose escalation study. Crit Care Med,2001,29:2081-2089.
- 15 Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA,2003,290:238-247.
- 16 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA,2001,286:1869-1878.
- 17 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med,2001,344:699-709.

(收稿日期:2009-09-16)

(本文编辑:孙荣华)

程勇前,赵平.感染性疾病相关弥漫性血管内凝血诊治进展[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(3):331-336.

附录 1:2001 年国际血栓与止血学会(ISTH)DIC 积分诊断标准

1. ISTH 的显性 DIC 积分系统

指 标	状 态	分 值
1. 风险评估		
原发疾病	有	2
	无	不适用该标准
2. 申请凝血常规检测		
3. 凝血常规检测记分		
血小板计数($\times 10^9/L$)	> 100	0
	< 100	1
	< 50	2
凝血酶原时间(s)	延长 < 3	0
	延长 3 ~ 6 s	1
	延长 > 6 s	2
纤维蛋白相关标志物 ^a (如:纤维蛋白降解产物或 D-二聚体)	不升高	0
	中度升高 ^b	2
	显著升高 ^b	3
纤维蛋白原水平(g/L)	> 1.0 g/L	0
	< 1.0 g/L	1
4. 计算分值		
5. 判断标准		
如果分值 ≥ 5 分, 判为 DIC; 每天计算一次积分值		
如果分值 < 5 分, 提示非显性 DIC(不确定); 1 ~ 2 天内重复计算积分值		

注: ^a 各实验室可根据具体情况和需要选择合适的指标和确定本室的升高程度判断标准或界值; ^b 大多数前瞻性验证研究中应用 D-二聚体检测, 大于正常上限(0.4 $\mu g/L$) 认为是中度增高, 而大于正常上限 10 倍认为是明显增高

2. ISTH 的非显性 DIC 积分系统

指 标	状 态	分 值
1. 风险评估		
原发疾病	有	2
	无	0
2. 主要标准		
血小板计数($\times 10^9/L$)	> 100	0
	< 100	1
凝血酶原时间(s)	延长 < 3	0
	延长 > 6	1
纤维蛋白相关标志物(如:纤维蛋白降解产物或 D-二聚体)	正常	0
	升高	1
3. 特殊标准		
抗凝血酶(AT)	正常	-1
	减低	1
蛋白 C(PC)	正常	-1
	减低	1
凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)	正常	-1
	升高	1
其他	正常	-1
	异常	1
4. 计算分值		

附录 2:2006 年日本急症医学协会(JAAM)的 DIC 评分系统

I. 可能与 DIC 相关的临床情况

- A. 败血症或任何微生物的严重感染
- B. 创伤/烧伤/外科手术
- C. 血管异常情况
大血管动脉瘤、巨大血管瘤、脉管炎
- D. 严重的中毒或免疫反应
蛇咬、娱乐药品、输血反应、移植排斥
- E. 恶性肿瘤(除外骨髓抑制)
- F. 产科意外
- G. 可能与全身炎症反应综合征有关的情况
器官损伤(如严重胰腺炎)、严重肝衰竭、缺血/缺氧/休克、中暑/恶性综合征、脂肪栓塞、横纹肌溶解、其它
- H. 其它

II. 需要排除的临床情况

- A. 血小板减少症
 - 1. 稀释或非正常分布
大量失血和输血,大量输液
 - 2. 血小板破坏增加
ITP, TTP/HUS, HIT, 药物, 病毒感染, 同种(异体)免疫损伤, APS, HELLP, 体外循环
 - 3. 血小板产生减少
病毒感染、药物、辐射、营养缺乏(维生素 B₁₂、叶酸)
血细胞生成障碍, 肝脏疾病, HPS
 - 4. 假性减少
EDTA 依赖的凝集素, 血标本抗凝不足
 - 5. 其它
低体温, 血管中人工置入物
- B. 凝血酶原时间延长
抗凝治疗、血标本中抗凝物质、维生素 K 缺乏、肝硬化、大量失血和输血
- C. FDP 增加
血栓形成、止血和创伤愈合、血肿、胸腔积液、腹水、血标本中抗凝物质、抗纤溶治疗
- D. 其它

III. 全身炎症反应综合征评分

- A. 体温大于 38℃ 或小于 36℃
- B. 心率大于 90 次/min
- C. 呼吸大于 20 次/min, 或 PaCO₂ 小于 32 Torr(4.3 kPa)
- D. 白细胞大于 12,000/mm³, 小于 4000/mm³, 或未成熟细胞占 10%

IV. 诊断规则

评分

全身炎症反应综合征评分

≥3	1
0~2	0

血小板计数(10⁹/L)

<80 或 24 h 下降 >50%	3
<80 或 24 h 下降 >30%	1
≥120 0	0

凝血酶原时间(测定值/正常值)

≥1.2	1
<1.2	0

FDP (mg/L)

≥25	3
≥10 和 <25	1
<10	0

诊断

≥4	DIC
----	-----