

危重症患者血小板功能的评估及其临床意义

付鹤鹏 张玉想

100091 北京,解放军第三〇九医院内科 ICU

通讯作者:张玉想, Email: 15810550308@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.019

【摘要】 血小板在凝血、炎症和免疫反应中起重要作用。血小板质量的变化常常影响着危重症患者的治疗及预后,并与病死率存在明显的相关性。随着对血小板功能研究的深入,发现危重症患者早期即可出现血小板质量的异常。为了更准确地评估血小板质量的变化,血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、大型血小板比例(PLCR)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、未成熟血小板比例(IPF)等血小板参数成为当前重症医学领域研究的重点。同时,应用血栓弹力图/血栓弹力图血小板图(TEG/TEG MP)评估血小板功能,特别是对花生四烯酸(AA)途径抑制率、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制率的研究,是目前研究的热点。综合应用各项血小板功能的评估方法,对危重症患者的诊断、预后及早期目标导向治疗(EGDT)具有重要意义。

【关键词】 血小板参数; 血栓弹力图; 血栓弹力图血小板图; 花生四烯酸途径抑制率; 二磷酸腺苷受体抑制率

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2014-3-5072)

Evaluation of platelet function in critically ill patients and its clinical significance Fu Hepeng, Zhang Yuxiang

Department of Intensive Care Unit, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: Zhang Yuxiang, Email: 15810550308@163.com

【Abstract】 Platelets play a pivotal role in the thromboembolic, inflammatory, and immunomodulatory process. The alteration of platelet quality often affects the treatment and prognosis of critically ill patients, and has a significant correlation with mortality. With the further research on the function of the platelet, it is found that the abnormal platelet quality can present during the early stage of the illness of the critically ill patients. In order to evaluate the alterations of the platelet quality more accurately, the further studies of platelet parameters, including platelet counts (PLT), platelet hematocrit (PCT), platelet large cell ratio (PLCR), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), immature platelet fraction (IPF) and so on, are still be the focus of current researches in the field of critical illness. At the same time, the application of thromboelastography/thromboelastography-platelet mapping (TEG/TEG MP) to the measurement of platelet function, especially the researches on the inhibitory rate of adenosine diphosphate (ADP) and the inhibitory rate of arachidonic acid (AA), is the hot spot of current researches. With regard to the diagnosis, prognosis and early goal-directed therapy (EGDT) of the critically ill patients, it is important to comprehensively apply the methods of platelet function evaluation.

【Key words】 Platelet parameter; Thromboelastography; Thromboelastography-platelet mapping; Inhibitory rate of arachidonic acid; Inhibitory rate of adenosine diphosphate

Fund program: Capital Health Development Research Special Project (2014-3-5072)

危重症患者病死率决定着住院患者的总体病死率^[1],因此,对危重症患者的诊治尤为关键,这需要对其进行准确的诊断、预后评估及早期目标导向治疗(EGDT)。危重症患者往往出现血小板数量、形态及功能的变化。近年来研究表明,血小板的功能不仅表现在止血方面,而且在抗感染、抗炎及免疫调节中的作用也越来越受到关注^[2]。危重症患者的致病机制涉及感染、炎症、免疫等领域。因此,血小板质量的变化可以用于预测危重症患者预后。血小板质量的准确评估,对危重症患者诊断、预测预后及 EGDT 具有重要意义。

1 血小板参数的监测及临床意义

血小板参数主要包括血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、大型血小板比例(PLCR)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、未成熟血小板比例(IPF)等。研究表明,PLT、PCT 降低和 PLCR、MPV、PDW 升高可提示

患者预后不良^[3-4]。

1.1 PLT: 血小板减少是危重症患者常见的血液系统疾病,特别在弥散性血管内凝血(DIC)、创伤、脓毒症患者更为常见^[5]。我国将血小板减少定义为 $PLT < 100 \times 10^9/L$,但英国、墨西哥等国家传统上认为 $PLT < 150 \times 10^9/L$ 即为血小板减少^[6-7]。危重症患者中, $PLT < 150 \times 10^9/L$ 的发生率约为 35%~40%, $PLT < 100 \times 10^9/L$ 的发生率约为 20%~25%。研究表明,外科创伤患者血小板减少($PLT < 100 \times 10^9/L$)的发生率更高,约为 35%~40%^[7]。Mannan 等^[8]发现,50%的新生儿脓毒症患者存在血小板减少。还有研究表明,血小板减少是重症医学科(ICU)患者死亡的一个独立危险因素^[9]。Claushuis 等^[10]研究显示,ICU 脓毒症患者 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 时,其病死率为 47.5%; PLT 为 $(50 \sim 99) \times 10^9/L$ 时,病死率为 33.1%; PLT 为 $(100 \sim 149) \times 10^9/L$ 时,病死率为

16.2%; PLT 为 $(150 \sim 399) \times 10^9/L$ 时, 病死率为 14.1%。因此, ICU 脓毒症患者 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时, 其病情严重程度和病死率明显增加。此外, 序贯器官衰竭评分(SOFA)、DIC 评分、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分均包含 PLT 这一指标, 且这些评分是评估危重症患者病情严重程度不可缺少的部分。

1.2 PLCR: PLCR 表示体积大的血小板所占的比例, 其水平升高表明血小板生成机制发生障碍, 水平降低则说明血小板的成熟度较高。Zhang 等^[4]在 261 例重症患者的研究中发现, PLCR 升高提示预后不佳, 可预测重症患者的预后; 当 PLCR 最佳阈值为 0.33% 时, 其敏感度为 7.96%, 特异度为 97.14%, 诊断正确率为 32.52%。还有研究表明, PLCR 与 PLT 之间存在负相关^[11]。

1.3 MPV: MPV 是监测血小板平均尺寸和活性的指标, 体积大的血小板具有更强的活性和聚集功能。MPV 是评估疾病危重程度的一项重要指标, 尤其在严重脓毒症和创伤患者。高艳霞等^[3]对 124 例脓毒性休克患者的研究显示, 死亡组 MPV 值明显高于存活组 [fL: 11.2 (10.5, 12.5) 比 10.3 (9.7, 11.0)], 差异有统计学意义 ($P=0.009$); MPV 预测脓毒性休克患者预后的最佳阈值为 10.5 fL, 其敏感度为 81.82%, 特异度为 65.71%, 准确性为 75.61%。Kim 等^[12]对接受 EGDT 的 345 例严重脓毒症和(或)脓毒性休克患者的研究显示, 死亡组入院 72 h 内 MPV 值比存活组更高 (fL: 10.35 ± 1.69 比 8.80 ± 1.01), 且入院 72 h 内 $MPV > 10.5$ fL 可作为预测脓毒性休克患者死亡的标志。Yolcu 等^[13]对急诊 232 例创伤患者和 100 例健康志愿者的研究显示, 格拉斯哥昏迷评分(GCS) 3~8、9~12、13~15 分组患者入院首次 MPV 值分别为 8.74、8.25、8.25 fL, 明显高于健康对照组 (7.89 fL), 且 GCS 3~8 分组患者 MPV 值明显高于 GCS 9~12 分和 13~15 分组, 但 GCS 9~12 分组与 13~15 分组间比较差异无统计学意义。提示入院首次 MPV 值可以作为急诊创伤患者的诊断标志物, 并可作为重症创伤与轻中度创伤的分层标志物。因此, $MPV > 10.5$ fL 可作为预测脓毒症患者预后的最佳阈值, 也可用于创伤患者的严重程度分层, 有助于急诊医师预测创伤患者的预后。

1.4 PDW: PDW 是反映血小板体积均一性的参数, 用于测得血小板体积大小的变异系数。当血小板消耗加速时, 新生血小板增多, 体积增大, 其意义与 MPV 相似, 因此, PDW 升高表示血小板间的体积差异大, 有不同程度的血小板消耗。Guclu 等^[14]在 145 例脓毒症患者与 143 例非感染、C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)正常、非全身炎症反应综合征(SIRS)患者的对照研究中发现, $PDW > 18\%$ 时, 脓毒症患者的病死率更高。

1.5 PCT: $PCT = MPV \times PLT$, 因此, PCT 主要受 MPV 和 PLT 的影响, 与 PLT 呈正相关。Golwala 等^[1]在有关重症新生儿的研究中发现, PCT 在死亡组与存活组间存在显著差异, 且与 PLT 呈正相关。Zhang 等^[4]在 261 例重症患者的研究中发现, PCT 预测重症患者预后的最佳阈值为 0.18%, 其敏感

度为 67.5%, 特异度为 63.2%, 诊断正确率为 66.5%, PCT 下降提示预后不佳。

PLT、MPV、PDW、PCT 之间的比值是血小板参数的组合, 其合理使用能更好地用于危重症患者的诊断和预后评估。Golwala 等^[1]研究表明, MPV/PCT 较 PLT 或 PCT 单独应用可更好地预测重症新生儿病死率; MPV/PCT 、 PDW/PLT 、 MPV/PLT 、 PDW/PCT 、 $(MPV \times PDW)/(MPV \times PLT)$ 在存活组与死亡组之间有显著差异; $MPV/PCT > 41.8$ 和 $PDW/PLT > 3.86$ 时, 重症新生儿病死率为 76%; $MPV/PLT > 3.45$ 时, 病死率为 65%; MPV/PLT 、 MPV/PCT 、 PDW/PLT 预测患儿病死率的准确率可达 65%~67%。Oh 等^[15]研究表明, MPV 和 PLT 都不能单独用来预测接受 EGDT 的严重脓毒症和脓毒性休克患者的 28 d 病死率, 而 MPV/PLT 可作为严重脓毒症患者 28 d 死亡的标志物。 MPV/PLT 作为各类疑似感染患者的预后标志物, 仍需更多的多中心前瞻性研究进一步证实。

1.6 IPF: IPF 即未成熟血小板(又称网织红血小板)与血小板总数的比值, 能更准确地反映血小板的生成情况。Park 等^[16]研究表明, IPF 鉴别脓毒症与非脓毒症患者的最佳阈值为 $> 3.1\%$, 其敏感度和准确率分别为 89.8% 和 83.2%; IPF 鉴别脓毒症与有局部感染的非脓毒症患者的最佳阈值为 $> 3.4\%$, 其敏感度和准确率分别为 84.2% 和 86.0%, 且较 CRP、降钙素原(PCT)、乳酸等标志物具有更高的敏感度和准确率; IPF 鉴别轻症与重症脓毒症患者的最佳阈值为 $> 4.1\%$, 其仍然具有较高的敏感度(64.9%), 但准确率低于乳酸(61.4% 比 68.6%)。提示 IPF 可作为诊断脓毒症的生物标志物, 且在鉴别脓毒症与非脓毒症(包括局部感染的非脓毒症患者)方面较其他标志物具有更高的敏感度和准确率, 可作为脓毒症严重程度分层的实验室指标。Enz Hubert 等^[17]也得到了类似的研究结果, 轻度脓毒症患者 IPF 明显低于重度脓毒症患者 [$(3.6 \pm 2.6)\%$ 比 $(6.2 \pm 3.0)\%$], 差异有统计学意义 ($P=0.03$)。因此, 血中 IPF 可作为脓毒症严重程度分层的诊断标志物。IPF 作为脓毒症的生物标志物具有重要的临床意义, 但仍需进一步研究证实。

2 血小板功能的监测及临床意义

2.1 血小板一般功能的测定: 血小板一般功能包括出血时间、血块收缩试验、活化凝血时间(AC_T), 测定血小板一般功能为目前临床上评价血小板功能的辅助手段^[18]。

2.2 血小板基本功能的测定: 血小板基本功能主要包括黏附、聚集及释放功能。① 血小板黏附功能测定: 血小板黏附功能测定又称滞留试验。生理情况下, 血小板具有黏着于异物表面的功能, 称为血小板黏附功能。血小板黏附率降低提示血小板功能障碍, 常见于血管性血友病、尿毒症、服用抗血小板药物等; 血小板黏附率增高则提示血液高凝状态和血栓性疾病。② 血小板聚集功能测定: 血小板聚集是由各种诱导剂与血小板膜受体之间的相互作用诱发的。严重脓毒症或重症创伤患者可能出现血小板聚集功能降低。研究表明, 血小板聚集功能正常的脓毒症患者病死率为 10%, 而血小板功能受损者病死率高达 40%^[19]。血小板聚集功能

降低的原因可能与血小板消耗、内皮功能不全、凝血因子破坏等因素有关。③ 血小板释放功能测定:血小板释放功能测定是对通过诱导剂使血小板胞内 α 颗粒、致密颗粒及溶酶体颗粒释放功能的测定^[18]。

2.3 血栓弹力图(TEG):TEG作为一种全面评价凝血和纤溶功能的方法已有60多年的历史^[20],既反映了血液的黏滞性,又通过血栓形成、血凝块收缩和纤维蛋白溶解全面反映了机体的止血功能^[21]。TEG能够动态、全面地监测血液的凝固过程。TEG可反映以下血小板功能参数:① 血凝块形成时间(K值):反映纤维蛋白原(FBG)和血小板在血凝块开始形成时的共同作用。② 血凝块生成率(Angle角):与K值相关,主要反映凝血因子和纤维蛋白及部分血小板的功能和数量,但对血小板功能的监测作用不明显。③ 最大宽度值(MA值):用来测量血凝块强度。尽管红细胞占血凝块体积的90%以上,但血凝块强度主要是纤维蛋白网与血小板的相互作用。血凝块强度以纤维蛋白为基础,主要依赖于XIII因子和FBG,而血小板有助于纤维蛋白的结合和收紧,从而增加血凝块整体强度。血小板主要通过糖蛋白IIb/IIIa受体与纤维蛋白结合,依靠血小板内细胞质运动蛋白的作用来完成收缩^[22]。一般认为,在血小板与纤维蛋白形成的血凝块强度(振幅)中,血小板起到的作用占80%,纤维蛋白占20%^[23]。傅云峰等^[24]回顾性分析了湘雅三医院潜在大量输血可能的100例重症患者的临床资料,结果显示,MA值与FBG、PLT呈正相关。MA值主要反映血小板的聚集功能,对血栓形成的监测有较高的敏感性和特异性。MA值增高,提示发生血栓的概率明显增加;MA值降低,则提示血栓形成能力下降。Ostrowski等^[25]将50例严重脓毒症患者按MA值分为低凝MA组(MA值41.2 mm)、正常MA组(MA值59.0 mm)、高凝MA组(MA值73.0 mm)3组,结果显示,各组28 d病死率分别为55%、13%、20%;当MA值低于正常值时,其28 d病死率明显增加,可见血小板功能异常的严重脓毒症患者病死率明显增加。钟声健等^[26]对广西医科大学第一附属医院ICU的92例脓毒症患者和35例非脓毒症(凝血功能正常)患者进行了回顾性分析,结果显示,脓毒症患者SOFA评分与MA值呈明显负相关($r=-0.881$, $P=0.000$),提示MA值越低,脓毒症病情越严重。说明血小板功能异常程度与脓毒症病情严重程度密切相关。

2.4 血栓弹力图血小板图(TEG MP):TEG MP可用于血小板聚集功能的监测,主要包括对花生四烯酸(AA)途径抑制率、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制率和ADP诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度(MA_{ADP})的监测。重症患者常发生血小板功能障碍,TEG MP不仅能用于患者病情严重程度的评估,还可用于指导治疗。

TEG MP作为床旁即时评估凝血状态的方法,能够快速识别和管理创伤急救室中的高危患者,并且能够床旁监测血小板功能。血小板功能障碍可以作为重症创伤后凝血功能障碍和其他并发症的敏感标志物。休克、组织损伤、输血与血小板功能障碍程度增加相关,尽管创伤早期血小板功能障

碍的确切机制尚未完全清楚,但已证实,在严重多发伤时,血小板功能障碍会在早期发生并伴随ADP受体抑制率增加,血小板功能降低与创伤患者病死率增加相关^[27]。Wohlauer等^[27]在应用TEG MP监测创伤患者的研究中发现,与健康对照组比较,创伤组平均ADP受体抑制率和平均AA途径抑制率更高(86.1%比4.2%,44.9%比0.5%,均 $P<0.0001$);而在创伤组中,创伤严重度评分(ISS) <25 分者平均ADP受体抑制率和平均AA途径抑制率较ISS >25 分者更低(58.9%比97.2%, $P=0.003$;41.8%比49.8%, $P=0.14$)。提示ADP途径比AA通路对介导血小板功能障碍更具优势,ADP受体抑制率的升高可作为创伤患者严重程度分层的标志。Castellino等^[28]在应用TEG MP监测严重脑创伤患者的研究中发现,患者创伤严重程度与ADP受体抑制率存在显著正相关,且ADP受体抑制率增加往往伴随着病死率升高。血小板功能的早期评估对创伤性脑损伤(TBI)患者的早期评估和治疗具有深远影响^[28-29]。虽然TEG MP监测血小板功能尚未广泛应用于创伤管理,但已发现ADP受体抑制率与脑外伤的严重程度具有显著相关性^[22]。此外,TEG MP作为床旁血小板功能监测技术,在指导成分输血治疗方面更具优势,是目前研究的热点。

TEG MP在指导个体化抗血小板药物治疗和围手术期管理方面具有重要价值。近年来,接受抗血小板治疗的患者越来越多,对于服用抗血小板药物者,其术中和围手术期的出血风险明显增加^[30]。对于服用氯吡格雷的患者,术前ADP受体抑制率 $>60\%$ 时(血小板聚集率 $<40\%$),其发生出血并发症的风险高达92%^[31]。Collyer等^[32]观察了114例接受氯吡格雷治疗的急性髓关节骨折手术患者后发现,接受氯吡格雷治疗患者术后1 d内输血的风险增加,尚未发现其他主要并发症。但多项研究证明,患者对氯吡格雷的反应具有显著的个体化,这就需要应用TEG MP对围手术期患者血小板功能进行评估。Callender等^[33]在手术当天评估了停用氯吡格雷和(或)阿司匹林的131例患者术前血小板功能,得到了两项重要发现:① 氯吡格雷停药5 d后,血小板有恢复正常的趋势。② 治疗期间有60%的患者ADP受体未得到有效抑制。停药小于3 d时,术前ADP受体抑制率为 $(48.7\pm35.8)\%$;停药3~5 d时,术前ADP受体抑制率为 $(20.4\pm17.7)\%$;停药大于5 d时,术前ADP受体抑制率为 $(20.6\pm19.4)\%$ 。根据2011年美国心脏病学基金会/美国心脏学会(ACCF/AHA)推荐,冠状动脉旁路移植术(CABG)术前5 d停用抗血小板药物,可采用TEG指导停药时间,MA_{ADP} <35 mm者需停药5 d以上,35 mm $<$ MA_{ADP} <50 mm者需停药3~5 d,MA_{ADP} >50 mm者停药1 d以内即可。Mahla等^[34]研究表明,按照上述停药方法,不会增加患者术后出血量,同时缩短患者等待手术时间至2.7 d,相比指南的5 d减少了近50%。

3 血小板功能评估对重症患者炎症反应、免疫反应的意义

血小板不仅与凝血功能密不可分,而且与炎症反应、免疫反应密切相关^[35]。在感染、手术或创伤等因素的作用下,

早期即可对组织细胞、血管内皮等造成损伤,直接或间接激活血小板^[36-37]。如脓毒症发生时可以激活全身炎症反应,释放大量炎性介质,继而激活血小板^[38-39]。活化的血小板可以通过表面的白细胞分化抗原 40 配体(CD40L/CD154)与人体免疫细胞(单核/巨噬细胞)白细胞分化抗原 40(CD40)结合,或通过 P-选择素(P-selectin/CD62P)与白细胞上的 P-选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)结合,激活免疫细胞^[40],释放炎性介质,如白细胞介素(IL-8 和 IL-10)等。同时,活化的血小板也能够通过释放炎症物质激活免疫细胞,如释放 α 颗粒、血小板第 4 因子(PF4)、IL-1 β 等,与免疫细胞表面受体结合,激活免疫细胞^[41-42],如活化的血小板释放的 PF4 能激活单核细胞。此外,在活化的血小板作用下,细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等表达增加,激活内皮细胞^[42]。Claushuis 等^[10]在 ICU 脓毒症患者的研究中发现,血小板减少与血浆 IL-6、IL-8、IL-10、E-selectin、ICAM-1、趋化因子和血管生成素-2/血管生成素-1(Ang-2/Ang-1)比值增加相关,且血小板减少(PLT $<50\times 10^9/L$)者 IL-8、IL-10、ICAM-1、趋化因子和 Ang-2/Ang-1 比值较其他亚组显著增加,表明血小板减少与炎性介质、内皮活化和血管壁完整密切相关。此外,活化的血小板能使白细胞整合素活性增加,从而参与白细胞渗出。因此,血小板与炎症反应和免疫反应密切相关。

综上所述,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 EGD 提供准确的临床资料,使重症患者病死率降低,生活质量得到提高。

参考文献

- [1] Golwala ZM, Shah H, Gupta N, et al. Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet count and plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study [J]. Afr Health Sci, 2016, 16 (2): 356-362. DOI: 10.4314/ahs.v16i2.3.
- [2] Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation [J]. Thromb Haemost, 2016, 116 (4): 605-612. DOI: 10.1160/TH16-04-0300.
- [3] 高艳霞,李莉,李毅,等.血小板参数在感染性休克患者中的变化[J].中华危重病急救医学,2014,26(1):28-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.006.
- [4] Gao YX, Li L, Li Y, et al. Change of platelet parameters in septic shock patients [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (1): 28-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.006.
- [5] Zhang S, Cui YL, Diao MY, et al. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128 (15): 2012-2018. DOI: 10.4103/0366-6999.161346.
- [6] Chaari A, Medhioub F, Samet M, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients: a review of the literature [J]. Trends Anaesth Crit Care, 2011, 1 (4): 199-202. DOI: 10.1016/j.tacc.2011.05.003.
- [7] Pigozzi L, Aron JP, Ball J, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (4): 583-586. DOI: 10.1007/s00134-015-4012-x.
- [8] Levi M. Platelets in critical illness [J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42 (3): 252-257. DOI: 10.1055/s-0035-1570080.
- [9] Mannan MA, Shahidullah M, Noor MK, et al. Utility of C-reactive protein and hematological parameters in the detection of neonatal sepsis [J]. Mymensingh Med J, 2010, 19 (2): 259-263.
- [10] Wu Q, Ren J, Wang G, et al. Effect of persistent thrombocytopenia on mortality in surgical critical care patients: a retrospective study [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23 (1): 84-90. DOI: 10.1177/1076029615588785.
- [11] Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients [J]. Blood, 2016, 127 (24): 3062-3072. DOI: 10.1182/blood-2015-11-680744.
- [12] 林幼萍,冯茹.脓症患者血小板参数检测的临床意义[J].内科急危重症杂志,2013,19(3):163-164. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20130313.
- [13] Lin YP, Feng R. Clinical significance of platelet parameters in patients with sepsis [J]. J Intern Intensive Med, 2013, 19 (3): 163-164. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20130313.
- [14] Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock [J]. PLoS One, 2015, 10 (3): e0119437. DOI: 10.1371/journal.pone.0119437.
- [15] Yolcu S, Beceren GN, Tomruk Ö, et al. Can mean platelet volume levels of trauma patients predict severity of trauma? [J]. Platelets, 2014, 25 (4): 279-284. DOI: 10.3109/09537104.2013.809410.
- [16] Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices [J]. Afr Health Sci, 2013, 13 (2): 333-338. DOI: 10.4314/ahs.v13i2.19.
- [17] Oh GH, Chung SP, Park YS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis [J]. Shock, 2017, 47 (3): 323-330. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000718.
- [18] Park SH, Ha SO, Cho YU, et al. Immature platelet fraction in septic patients: clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity [J]. Ann Lab Med, 2016, 36 (1): 1-8. DOI: 10.3343/alm.2016.36.1.1.
- [19] Enz Hubert RM, Rodrigues MV, Andreguetto BD, et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8019. DOI: 10.1038/srep08019.
- [20] 李燕.血小板功能检测与临床应用[J].内蒙古中医药,2014,33(31):116-117. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2014.31.107.
- [21] Li Y. Detection and clinical application of platelet function [J]. Nei Mongol J TCM, 2014, 33 (31): 116-117. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2014.31.107.
- [22] 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.
- [23] Chen A, Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications [J]. Clin Lab Med, 2009, 29 (2): 391-407. DOI: 10.1016/j.cll.2009.04.003.
- [24] 杜洪印,喻文立,王永旺.肝移植与输血管理[J/CD].实用器官移植电子杂志,2015,3(6):333-336. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.003.
- [25] Du HY, Yu WL, Wang YW. Liver transplantation and blood transfusion management [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2015, 3 (6): 333-336. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.003.
- [26] Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, et al. Assessing the methodology for calculating platelet contribution to clot strength (platelet component) in thromboelastometry and thrombelastography [J]. Anesth Analg, 2015, 121 (4): 868-878. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000859.
- [27] Harr JN, Moore EE, Chin TL, et al. Platelets are dominant contributors to hypercoagulability after injury [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74 (3): 756-762; discussion 762-765. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182826d7e.
- [28] 傅云峰,赵国胜,高萌,等.血栓弹力图在住院重症患者临床合理用血中的应用[J].中华危重病急救医学,2016,28(5):396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.004.
- [29] Fu YF, Zhao GS, Gao M, et al. Application of thromboelastogram in reasonable transfusion for hospitalized patients with critically illness [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.05.004.
- [30] Ostrowski SR, Windelov NA, Ihsen M, et al. Consecutive thromboelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study [J]. J Crit Care, 2013, 28 (3): 317. e1-11. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.09.003.
- [31] 钟声健,张春宝,胡军涛,等.血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍[J].中华危重病急救医学,2016,28(2):153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013.

- Zhong SJ, Zhang CB, Hu JT, et al. Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (2): 153–158. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2016.02.013.
- [27] Wohlaue MV, Moore EE, Thomas S, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma [J]. J Am Coll Surg, 2012, 214 (5): 739–746. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050.
- [28] Castellino FJ, Chapman MP, Donahue DL, et al. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76 (5): 1169–1176. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216.
- [29] Davis PK, Musunuru H, Walsh M, et al. Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy [J]. Neurocrit Care, 2013, 18 (2): 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6.
- [30] Hossain FS, Rambani R, Ribee H, et al. Is discontinuation of clopidogrel necessary for intracapsular hip fracture surgery? Analysis of 102 hemiarthroplasties [J]. J Orthop Traumatol, 2013, 14 (3): 171–177. DOI: 10.1007/s10195-013-0235-1.
- [31] Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128 (3): 425–431. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.019.
- [32] Collyer TC, Reynolds HC, Truysens E, et al. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures [J]. Br J Anaesth, 2011, 107 (6): 911–915. DOI: 10.1093/bja/aer288.
- [33] Callender R, Altamirano A, Tezino T, et al. Is it possible? Predicting complications and morbidity in surgical patients on clopidogrel therapy with thrombelastography platelet mapping [J]. J Orthop Traumatol, 2014, 15 (1): 69–70. DOI: 10.1007/s10195-013-0267-6.
- [34] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5 (2): 261–269. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
- [35] Greco E, Lupia E, Bosco O, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (10): DOI: 10.3390/ijms18102200.
- [36] 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]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (3): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
- Chinese Society of Emergency Medicine, Editorial Board of Chinese Critical Care Medicine, Expert Group of Chinese Emergency Medicine Expert Consensus 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 J Clin Pathol, 2017, 9 (3): 129–132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
- [37] 王升, 庞雁, 康红灿, 等. 全麻手术对患者血小板 CD62p 和 CD63 表达的影响 [J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5 (3): 179–181, 194. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.012.
- Wang S, Pang Y, Kang HC, et al. The influence of surgery under general anesthesia to CD62p and CD63 of platelet [J]. Chin J Clin Pathol, 2013, 5 (3): 179–181, 194. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.012.
- [38] 饶惠清, 黄道永, 黄樱菲, 等. 早期干预对遏制继发性多器官功能障碍综合征的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 270–273. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.008.
- Rao HQ, Huang DY, Huang YF, et al. Effect of early intervention on containment of secondary multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (4): 270–273. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.008.
- [39] 杨霞, 李香琴, 马晓媛, 等. 脓毒症血管内皮损伤及调节策略的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 108–110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- Yang X, Li XQ, Ma XY, et al. Progress of research on vascular endothelial injury and regulation strategy in sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 108–110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- [40] 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.
- [41] 付鹤鹏, 张玉想. 脓症患者血小板功能障碍的机制研究进展 [J]. 中国急救医学, 2017, 37 (10): 873–877. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.10.001.
- Fu HP, Zhang YX. Mechanism of platelet dysfunction in patients with sepsis [J]. Chin J Crit Care Med, 2017, 37 (10): 873–877. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.10.001.
- [42] Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation [J]. Thromb Haemost, 2015, 114 (3): 449–458. DOI: 10.1160/TH14-12-1067.

(收稿日期: 2017-11-20)

• 科研新闻速递 •

糖皮质激素对 ARDS 治疗效果的二次分析

一项急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的临床试验结果显示, 甲泼尼龙可增加患者再次接受机械通气 (MV) 的风险, 但有学者认为这可能与该试验方案中甲泼尼龙过早停用有关, 为此, 研究人员对该临床试验进行了二次分析。原临床试验受试对象被随机分为甲泼尼龙治疗组 ($n=89$, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和安慰剂对照组 ($n=91$)。结果显示: 与安慰剂对照组相比, 在接受治疗 28 d 内, 甲泼尼龙治疗组患者插管前病死率更低 [15.7% 比 25.3%, 相对危险度 (RR) = 0.62, 95% 可信区间 ($95\%CI$) = 0.34 ~ 1.13], 插管成功率更高 (71.9% 比 49.5%, $RR=1.45$, $95\%CI=1.14 \sim 1.85$), 插管所需时间更短 [风险比 (HR) = 2.05, $95\%CI=1.42 \sim 2.96$], 存活转出重症加强治疗病房 (ICU) 的比例更高 (65.2% 比 48.3%, $RR=1.35$, $95\%CI=1.04 \sim 1.75$); 当激素治疗停止后, 甲泼尼龙治疗组患者再次接受 MV 治疗的比例更高 (26.6% 比 6.7%, $RR=3.98$, $95\%CI=1.24 \sim 12.79$)。研究者认为, 导致该结果的原因是: 激素突然停用后, 机体肾上腺处于受抑制状态, 从而再次引起全身炎症反应。患者再次接受呼吸机支持治疗时, 若未继续应用激素, 患者对呼吸机的依赖程度和死亡风险都会进一步增加。而且, 激素治疗还可降低严重并发症 (休克和严重感染) 的发生风险。研究人员据此得出结论: 在用药期间, 甲泼尼龙能安全有效地缓解患者病情, 快速停药可能是导致患者病情反复的一个重要原因, 建议应逐渐减量至停药。

罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2018-02-09 (电子版)