

• 综述 •

脓毒症抗凝治疗的意义与未来

许伟伟¹ 李明¹ 崔广清² 王瑞兰¹¹上海交通大学附属第一人民医院急诊危重病科,上海 201620; ²南通大学附属东台医院重症医学科,江苏东台 224200

许伟伟现在南通大学附属东台医院重症医学科,江苏东台 224200

通信作者:王瑞兰, Email: wangyusun@hotmail.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调而引起器官功能障碍,进而危及生命,而凝血功能紊乱在脓毒症发生发展过程中扮演着关键角色。脓毒症时机体的凝血系统被激活,血液高凝,而抗凝机制又受到明显抑制,引起大量微血栓形成,可出现弥散性血管内凝血(DIC)。尽管国内外对脓毒症的抗凝治疗存在明显争议,但我们不能因此而否认抗凝治疗在脓毒症中的意义,只有恰当的抗凝才会有效降低脓毒症 DIC、脓毒性休克及高风险人群的病死率,最终有效减少多器官功能障碍综合征的发生。而脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)评分是目前国际上使用较多的用于指导抗凝的评分系统,该评分是在国际血栓与止血协会(ISTH)显性 DIC 评分系统及脓毒症 3.0 的基础上优化而来,包括血小板、国际标准化比值(INR)和序贯器官衰竭评分(SOFA)3 项。SIC 评分可以灵敏地监测到脓毒症相关的凝血功能障碍,建议 SIC 评分 ≥ 4 分是启动抗凝治疗的最佳时机。目前国际上推荐的抗凝药物有抗凝血酶(AT)、血栓调节蛋白(TM)、组织因子途径抑制剂(TFPI)、肝素等,而国内推荐的抗凝药物只有普通肝素和低分子肝素两种。在使用抗凝药物之前需详细评估患者出血和血栓发生的可能性,同时需关注患者的基础疾病,在无明显抗凝禁忌证的情况下尽量采取从普通肝素过渡到低分子肝素的治疗策略。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症相关凝血功能障碍; 抗凝治疗; 肝素**基金项目:** 上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12019131)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201126-00731

Significance and future of anticoagulant therapy for sepsisXu Weiwei¹, Li Ming¹, Cui Guangqing², Wang Ruilan¹¹Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China; ²Department of Critical Care Medicine, Dongtai Hospital Affiliated to Nantong University, Dongtai 224200, Jiangsu, China

Xu Weiwei is working on the Department of Critical Care Medicine, Dongtai Hospital Affiliated to Nantong University, Dongtai 224200, Jiangsu, China

Corresponding author: Wang Ruilan, Email: wangyusun@hotmail.com

【Abstract】 Sepsis is caused by the imbalance of the host body's response to infection, which causes life-threatening organ dysfunction. Disorders of blood coagulation play a very important role in the development of sepsis. In sepsis, the body's coagulation system is activated, leading to hypercoagulability, while the anticoagulation mechanism is significantly inhibited, causing a large number of microthrombi to form, and disseminated intravascular coagulation (DIC) may occur. Although there are obvious controversies about the anticoagulation treatment of sepsis at home and abroad, we cannot deny the significance of anticoagulation treatment in sepsis. Only appropriate anticoagulation can effectively reduce the mortality in septic DIC, septic shock and high-risk population, and ultimately effectively reduce the occurrence of multiple organ dysfunction syndrome. The sepsis-induced coagulation dysfunction (SIC) score is currently used internationally to guide anticoagulation. SIC score is optimized based on the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) overt DIC score and Sepsis-3, including platelet, international normalized ratio (INR) and sequential organ failure assessment (SOFA). The SIC score can sensitively monitor sepsis-induced coagulation dysfunction. When the SIC score is ≥ 4 , it is the best timing to initiate anticoagulation therapy. At present, the internationally recommended anticoagulant drugs include antithrombin (AT), thrombomodulin (TM), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), heparin, etc., while the domestically recommended anticoagulant drugs are only unfractionated heparin and low molecular weight heparin. Before using anticoagulant drugs, it is necessary to evaluate the possibility of bleeding and thrombosis in the patients. At the same time, it is necessary to pay attention to the patient's primary disease. Try to adopt the treatment strategy of transitioning from unfractionated heparin to low molecular weight heparin without obvious anticoagulation contraindications.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-induced coagulopathy dysfunction; Anticoagulant therapy; Heparin**Fund program:** Shanghai Shenkang Hospital Development Center Clinical Technology Innovation Project of China (SHDC12019131)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201126-00731

脓毒症是机体对感染反应失调而引起器官功能障碍,进而危及生命。脓毒症时机体的炎性细胞被剧烈激活,释出大量炎性介质,如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1等,对组织和器官造成损伤^[1]。同时,凝血功能紊乱在脓毒症发生发展过程中扮演着关键的角色。脓毒症时体内的凝血系统被激活,血液高凝,抗凝机制又受到明显抑制,引起大量微血栓形成^[2],最终导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生。DIC是危及生命的严重并发症,因此,脓毒症抗凝治疗一直是临床研究的重点和难点。脓毒症时抗凝治疗的启动时机、获益人群、用药选择等一直存在着争议,现就此方面进行综述。

1 脓毒症相关的凝血功能障碍机制

导致脓毒症相关凝血功能障碍及DIC的3个主要原因是凝血活化、血小板和其他炎性细胞激活以及血管内皮损伤^[3]。当脓毒症发生时,病原体刺激单核细胞释放细胞因子、趋化因子等,进而激活中性粒细胞和内皮细胞。受损的内皮细胞通过改变糖萼蛋白的分布,使其抗凝特性变为促凝特性,同时过度表达的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)又进一步促进了血小板的聚集。激活的中性粒细胞可以表达组织因子、释放颗粒蛋白以及其他介质,而组织因子启动外源性凝血途径,由此导致凝血过程的级联反应^[4]。被激活的中性粒细胞还可以释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET),其成分包括蛋白、无细胞的脱氧核糖核酸(cell-free deoxyribonucleic acid, cf-DNA)和其他损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)等,均具有明显的促血栓形成作用^[5]。因此,激活的血小板、中性粒细胞与内皮细胞间可以通过错综复杂的作用相互促进,最终导致DIC的发生。而如何早期识别脓毒症DIC对于指导抗凝治疗非常重要。

2 脓毒症抗凝治疗的争议

2.1 推荐抗凝:相对于重症监护病房(intensive care unit, ICU)其他患者,严重脓症患者发生深静脉血栓的风险更高^[6],如果发生急性肺栓塞,死亡风险会进一步增加;对于无禁忌证的脓症患者,低分子肝素可降低静脉血栓栓塞症的发生率^[7]。因此,常规对脓症患者深静脉血栓进行预防应积极推荐^[8]。

Yamakawa等^[9]认为,对于脓毒症引起的凝血功能障碍和(或)严重疾病患者,抗凝治疗与生存获益有关。该研究包括了日本42个研究中心共纳入2663例脓症患者,其中1247例接受抗凝治疗,结果显示,抗凝治疗对脓毒症合并DIC患者生存获益明显,高风险患者[序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)13~17分]病死率较中低风险患者有所降低。刘志永等^[10]在一项肝素治疗脓毒症的荟萃分析中也发现,在常规手段治疗基础上早期使用肝素抗凝可以改善脓毒症患者的预后,且低分子肝素与普通肝素疗效相当,同时发现肝素在脓症患者中应用安全,严重出血发生率较低。对于脓症患者抗凝治疗的安全性,Meziani等^[11]认为,在不同的临床试验中,出血并发症的风

险通常相对较低,这表明尽管存在严重的凝血功能障碍,但抗凝治疗一般来说是安全的。

2016年,Umemura等^[12]在一项荟萃分析中发现,脓毒症合并DIC患者积极抗凝可以降低病死率,但对于普通脓毒症或伴有轻度凝血功能障碍的脓症患者抗凝治疗未见明显益处。因此,脓毒症合并DIC的患者可能是积极抗凝治疗的获益人群^[13]。

目前常用的DIC诊断标准主要包括国际血栓与止血协会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)评分系统、日本卫生福利部(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMW)评分系统及日本急诊医学协会(Japanese Association of Acute Medicine, JAAM)评分系统^[13]。这3个评分系统在DIC诊断方面各有一定的侧重:ISTH显性DIC评分侧重于诊断所有类型的DIC,是国际公认的“金标准”;JMW DIC评分侧重于诊断出血性或纤溶亢进型DIC;而JAAM DIC评分常用于诊断与感染相关或伴有器官功能障碍的DIC^[14]。虽然这3个评分系统均可用于诊断DIC,但均不能早期发现与脓毒症相关的凝血功能异常^[13]。

Yamakawa等^[15]对一项纳入2663例脓毒症患者的数据资料进行整合分析得出,JAAM DIC和ISTH显性DIC评分在3分或以上的脓症患者早期抗凝可以使脓毒症病死率降到最低。而Iba等^[16]发现,JAAM DIC评分可能会延迟抗凝治疗的启动时机,于是提出了脓毒症相关凝血功能障碍(sepsis-induced coagulopathy, SIC)评分,SIC评分项目与JAAM DIC、ISTH显性DIC评分详细对比见表1。SIC评分是第一个专为脓毒症凝血功能障碍而设计的评分系统,较其他DIC评分可更灵敏地监测到脓毒症相关的凝血功能障碍。研究表明,当SIC评分 ≥ 4 分时,应是抗凝治疗的最佳时机,且SIC评分比其他DIC评分能更好地预测28d病死率^[16]。

2.2 不推荐抗凝:有很多学者对脓毒症抗凝治疗提出了不同的意见。2016版“拯救脓毒症运动”(Surviving Sepsis Campaign, SSC)中提到:不推荐使用抗凝血酶(antithrombin, AT)治疗脓毒症和脓毒性休克;不建议使用血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)或肝素治疗脓毒症及感染性休克^[17]。van de Poll和Opal^[18]也认为不是所有脓症患者均需全身抗凝治疗,其原因有三:①静脉血栓栓塞预防的证据主要基于一般危重症患者的临床研究,而不是只针对脓毒症患者的特定研究;②部分脓症患者可能会出现严重的凝血功能异常,这与凝血因子和血小板的消耗有关;③抗凝治疗可能会削弱易感人群对院内致病菌的防御能力。一项多中心大样本(9个中心共2634例患者,其中1325例抗凝治疗)的回顾性研究显示,虽然肝素抗凝对脓毒症患者的生存有潜在益处^[19],但肝素抗凝的总体影响仍不确定,目前仍缺乏多中心的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究证实。

抗凝存在争议的原因之一可能是免疫性血栓形成。免疫性血栓是宿主防御病原体的独立主线,它参与调节了机体对病原体的辨识,抑制了病原体扩散,在血管内的免疫中地位显赫^[20],而抗凝治疗在普通轻症脓症患者中的疗效与

表 1 SIC、JAAM DIC 和 ISTH 显性 DIC 评分系统对比

指标	评分 (分)	评分内容		
		SIC 评分	JAAM DIC 评分	ISTH 显性 DIC 评分
PLT	3	$<80 \times 10^9/L$ 或 24 h 下降 $>50\%$		
	2	$<100 \times 10^9/L$		$<50 \times 10^9/L$
	1	$\geq 100 \times 10^9/L$, $<150 \times 10^9/L$	$\geq 80 \times 10^9/L$, $<120 \times 10^9/L$ 或 24 h 下降 30% ~ 50%	$\geq 50 \times 10^9/L$, $<100 \times 10^9/L$
	0	$\geq 150 \times 10^9/L$	$\geq 120 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$
	0		FDP $<10 \text{ mg/L}$	D-二聚体正常
FDP 或 D-二聚体	3		FDP $\geq 25 \text{ mg/L}$	D-二聚体严重升高
	2			D-二聚体中等升高
	1		$10 \text{ mg/L} \leq \text{FDP} < 25 \text{ mg/L}$	
PT 或 INR	2	INR >1.4		PT 延长 $\geq 6 \text{ s}$
	1	$1.2 < \text{INR} \leq 1.4$	INR >1.2	$3 \text{ s} \leq \text{PT 延长} < 6 \text{ s}$
	0		INR ≤ 1.2	PT 延长 $<3 \text{ s}$
FIB	2			
	1			$<1 \text{ g/L}$
	0			
SOFA 评分	2	≥ 2 分		
	1	1 分		
SIRS 评分	1		≥ 3 分	
	0		<3 分	
诊断 DIC 评分		≥ 4 分	≥ 4 分	≥ 5 分

注: SIC 评分为脓毒症相关凝血功能障碍评分, JAAM DIC 评分为日本急诊医学协会弥散性血管内凝血(DIC)评分, ISTH 显性 DIC 评分为国际血栓与止血协会显性 DIC 评分, PLT 为血小板计数, FDP 为纤维蛋白降解产物, PT 为凝血酶原时间, INR 为国际标准化比值, FIB 为纤维蛋白原, SOFA 评分为序贯器官衰竭评分, SIRS 评分为全身炎症反应综合征评分;空白代表无此项

在严重脓毒症合并 DIC 患者中的疗效有差异,可能与此有关^[21]。但过早抗凝也许会影响免疫性血栓的形成,进而影响 NET 捕获病原体,虽然血栓形成的风险降低,但细菌等病原体在体内扩散失控^[21]。因此,免疫性血栓是把“双刃剑”,一方面,可控制病原体扩散;另一方面,若凝血反应失控,也会引起脑血管意外、DIC 等严重后果^[20]。这可能是国内外学者对脓毒症患者积极抗凝治疗担心的原因之一。

3 抗凝药物

3.1 AT: AT 是一种具有抗炎特性的强效抗凝血剂^[22]。在严重脓毒症或脓毒性休克患者中,凝血系统的激活和内源性抗凝剂的消耗很常见,弥漫性微血栓形成可引起器官功能障碍,并导致脓毒性休克的高病死率;而 ATⅢ可以保护重症患者免于多器官功能衰竭,提高生存率^[23]。Gando 等^[22]研究发现,AT($30 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、连续 3 d)可有效改善脓毒症 DIC 患者的预后,且不增加出血风险。

3.2 活化蛋白 C(activated protein C, APC): APC 是促进纤溶、抑制血栓形成和炎症的内源性蛋白。2001 年全球严重脓毒症重组人活化蛋白 C(recombinant human activated protein C, rhAPC)评估试验招募了 1 690 例严重脓毒症患者,结果显示 APC 可以降低严重脓毒症患者的病死率^[24],因此 APC 被批准用于成人患者。2008 年 SSC 中也认为多器官功能障碍并伴有高死亡风险〔急性生理学及慢性健康状况评分 II

(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) ≥ 25 分〕的成人脓毒症患者,应接受 rhAPC 抗凝治疗^[25]。但在 2012 年,脓毒性休克 APC 抗凝试验(PROWESS SHOCK 试验)得出的研究结果显示, rhAPC 对脓毒性休克患者并无益处,因此,2012 年 SSC 将 APC 撤销^[26]。

3.3 TM: TM 是一种内皮抗凝辅助因子,可促进凝血酶介导的蛋白 C 的激活^[27]。Vincent 等^[28]的一项随机、双盲、安慰剂对照、2b 期研究显示,在随机分配的 741 例患者中,重组人 TM 组 28 d 病死率较安慰剂组明显降低,但在器官功能障碍、炎症标志物、出血或血栓事件方面未观察到显著差异。随后该研究者在 2019 年再次验证时却推翻了这一结论,新的结果表明,与安慰剂组相比,重组人 TM 在改善病死率及器官功能障碍方面均无优势^[29]。

3.4 组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI): TFPI 是一种内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂,在凝血酶或肝素刺激内皮细胞后合成和分泌,能直接抑制因子 Xa^[30]。2001 年和 2003 年的两项 RCT 研究提示, TFPI 有降低严重脓毒症患者 28 d 病死率趋势^[31-32],而在随后更大型的 RCT 研究中却没有继续观察到这种作用^[33]。

3.5 肝素及肝素类药物

3.5.1 肝素: 肝素是一种糖胺聚糖,具有抗凝特性和抗炎作用^[34]。基础实验显示,普通肝素可以与内皮细胞及部分血浆成分非特异性结合,例如:肝素中和内毒素后增加了血清肿瘤坏死因子相关蛋白 1 含量,从而发挥抑制凝血及改善过度炎症反应的作用^[35]。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group B1, HMGB1)是脓毒症晚期的重要炎症介质,肝素与其的高亲和力可阻止其他受体与之结合,从而保护内皮细胞^[36];而且肝素过量可以用鱼精蛋白拮抗,因此临床应用广泛。临床研究显示,早期积极使用肝素抗凝会降低高风险脓毒症患者(SOFA 评分 13~17 分,合并脓毒性休克和 DIC)的病死率^[9, 35]。但也有研究表明,即使脓毒症患者使用肝素抗凝治疗病死率相对下降了 12%,但是脓毒症低风险人群(SOFA 评分 ≤ 7 分)抗凝治疗无明显获益^[9, 19],而且应用肝素抗凝可导致大出血趋势增多^[9, 35]。因此,肝素抗凝的总体影响仍不确定,安全性有可能被高估,需要多中心 RCT 研究进一步证实^[19]。

3.5.2 低分子肝素: 低分子肝素是由普通肝素转化而来,其生物利用度高、半衰期长、出血危险性低、费用低廉等优点显著,而且能够快速和持续的抑制血栓形成。2005 年国内一项研究显示,低分子肝素能够抑制炎症介质释放^[37];2013 年复旦大学的一项研究显示,早期使用低分子肝素抗凝可以下调脓毒症患者的炎症反应,减少继发多器官功能障碍综合征的发生,也可以降低由于血小板减少所致出血的发生率^[38];韩宇等^[39]和 Fan 等^[40]也得出了相似的研究结论。

综上,脓毒症抗凝尚无特效药。AT 似乎取得了较理想的结果,而 TM 和 TFPI 的疗效与安全性目前仍存在一定争议,APC 甚至已撤出临床。目前使用低分子肝素抗凝的研究大多是国内小样本的回顾性研究,尚缺少前瞻性、多中心 RCT 研究加以证实。

4 抗凝治疗的策略

随着对脓毒症认识的不断深入,研究者们对脓毒症的抗凝治疗策略有了新的建议。对于抗凝的受益人群,研究表明,对于出现脓毒性休克、脓毒症合并 DIC、SOFA 评分高的危重患者启动抗凝治疗获益更明显^[9, 12, 35]。对于抗凝的启动时机,有研究显示,当 SIC 评分 ≥ 4 分时启动抗凝获益明显,而且可以预测脓毒症 28 d 病死率^[16]。对于抗凝用药方案,目前国际上推荐的抗凝药物有 AT、TM、TFPI、肝素等,但多数研究似乎没有获得期待的效果,抗凝的疗效及安全性还有待进一步证实;而国内推荐的抗凝药物是普通肝素和低分子肝素。2012 版 SSC 推荐用量^[26]:皮下注射低分子肝素每次 5 000 U、24 h 1 次、连用 7 d,或普通肝素每次 5 000 U、12 h 1 次、连用 7 d。使用抗凝药物之前需详细评估患者出血和血栓发生的可能性,同时需关注患者的基础疾病,在无明显抗凝禁忌证的情况下尽量采取从普通肝素过渡到低分子肝素的治疗策略。肝素和低分子肝素可以作为抗凝治疗的重要选择。

5 总结与展望

脓毒症的抗凝治疗仍是 ICU 治疗的难题,发病机制仍未完全明确,临床研究得到的结论也具有较大的异质性,这可能与纳入脓毒症严重程度不一、抗凝时机不同、抗凝药物选择不统一以及脓毒症发病原因不同等有关。脓毒症相关的凝血功能障碍及微血管内血栓形成是无法否认的,但两者的“双刃剑”作用不可忽视,我们应精准评估其在脓毒症抗凝治疗中的利与弊。研究者仍需要从启动抗凝的时机、可能受益的人群、抗凝药物的选择及用药策略等方面进一步探讨,期待后期的多中心、前瞻性、RCT 研究进一步明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Frencken JF, van Vught LA, Peelen LM, et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (5): e493-e499. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002292.
- [2] Stroot I, Zeerleder S, Ding C, et al. Coagulation factor XI improves host defence during murine pneumonia-derived sepsis independent of factor XII activation [J]. Thromb Haemost, 2017, 117 (8): 1601-1614. DOI: 10.1160/TH16-12-0920.
- [3] Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. J Clin Med, 2019, 8 (5): 728. DOI: 10.3390/jcm8050728.
- [4] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46 (1): 89-95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
- [5] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. Anesthesiology, 2020, 132 (5): 1238-1245. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003122.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9 (4): 250-257. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2017.

04.003.

Vascular Surgery Group, Chinese Medical Association Surgery Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis (3rd edition) [J/CD]. Chin J Vasc Surg (Electronic Version), 2017, 9 (4): 250-257. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2017.04.003.

- [7] Gårdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group [J]. Lancet, 1996, 347 (9012): 1357-1361. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)91009-0.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- Chinese Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the treatment of severe sepsis/septic shock in China (2014) [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [9] Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 229. DOI: 10.1186/s13054-016-1415-1.
- [10] 刘志永, 朱红, 马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 135-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.003.
- Liu ZY, Zhu H, Ma XC. Heparin for treatment of sepsis: a systemic review [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 135-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.003.
- [11] Meziani F, Gando S, Vincent JL. Should all patients with sepsis receive anticoagulation? Yes [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 452-454. DOI: 10.1007/s00134-016-4621-z.
- [12] 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 (3): 518-530. DOI: 10.1111/jth.13230.
- [13] 章志丹, 李鑫, 马晓春. 脓毒症抗凝治疗的现实与未来 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2016, 2 (3): 156-161. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.03.004.
- Zhang ZD, Li X, Ma XC. The current situation and future of anticoagulant therapy for sepsis [J/OL]. Chin J Crit Care Intensive Care Med (Electronic Edition), 2016, 2 (3): 156-161. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.03.004.
- [14] Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan [J]. Int J Hematol, 2016, 103 (3): 253-261. DOI: 10.1007/s12185-015-1904-z.
- [15] Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, et al. Optimal timing and early intervention with anticoagulant therapy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 1076029619835055. DOI: 10.1177/1076029619835055.
- [16] 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 (9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- [17] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [18] van der Poll T, Opal SM. Should all septic patients be given systemic anticoagulation? No [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 455-457. DOI: 10.1007/s00134-016-4607-x.
- [19] 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000763.
- [20] Hickey MJ, Kubes P. Intravascular immunity: the host-pathogen encounter in blood vessels [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 (5): 364-375. DOI: 10.1038/nri2532.
- [21] 宋立成, 韩志海. 脓毒症相关凝血功能障碍机制及治疗的研究进展 [J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10 (2): 125-129. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.02.013.
- Song LC, Han ZH. Research progress on the mechanism and

- treatment of sepsis-related coagulation dysfunction [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2017, 10 (2): 125–129. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2017.02.013.
- [22] Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. Crit Care, 2013, 17 (6): R297. DOI: 10.1186/cc13163.
- [23] 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 [J]. JAMA, 2001, 286 (15): 1869–1878. DOI: 10.1001/jama.286.15.1869.
- [24] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2001, 344 (10): 699–709. DOI: 10.1056/NEJM200103083441001.
- [25] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (1): 17–60. DOI: 10.1007/s00134-007-0934-2.
- [26] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (2): 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [27] Ito T, Kawahara K, Okamoto K, et al. Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin–thrombomodulin complexes [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (10): 1825–1830. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.150631.
- [28] Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (9): 2069–2079. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828e9b03.
- [29] Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the scarlet randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 321 (20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358.
- [30] Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, et al. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124 (6): 321–328. DOI: 10.20452/pamw.2299.
- [31] 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, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (11): 2081–2089. DOI: 10.1097/00003246-200111000-00007.
- [32] 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 [J]. JAMA, 2003, 290 (2): 238–247. DOI: 10.1001/jama.290.2.238.
- [33] Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (11): 1561–1568. DOI: 10.1164/rccm.201007-1167OC.
- [34] Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant [J]. Br J Haematol, 2017, 179 (3): 389–398. DOI: 10.1111/bjh.14885.
- [35] Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (11): 2973–2979. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818b8c6b.
- [36] 胡博, 栾正刚. 普通肝素对高迁移率族蛋白 1 介导的内皮细胞损伤的保护作用 [J/CD]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2015, 8 (4): 267–270. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.04.015. Hu B, Luan ZG. Protective effect of unfractionated heparin on endothelial cell injury mediated by high mobility group box-1 protein [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2015, 8 (4): 267–270. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.04.015.
- [37] 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (12): 736–739. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.12.010. Ai YH, Zhang LN, Gong H, et al. Clinical study of low molecular weight heparin therapy for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17 (12): 736–739. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.12.010.
- [38] 朱瑛. 低分子肝素钠治疗严重脓毒症的疗效研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2013. Zhu Y. Therapeutic effect of low molecular weight heparin of severe sepsis [D]. Shanghai: Fudan University, 2013.
- [39] 韩宇, 高传玉, 秦秉玉, 等. 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 102–105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.005. Han Y, Gao CY, Qin BY, et al. The effect of anticoagulant therapy on coagulation and inflammation markers in sepsis patients and its significance [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 102–105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.005.
- [40] Fan Y, Jiang M, Gong D, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25984. DOI: 10.1038/srep25984.

(收稿日期: 2020-11-26)

• 科研新闻速递 •

近年癌症患者入住 ICU 后的结局变化趋势

近年来,随着医学技术的发展,癌症患者入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)后的结局也会有所改变。为此,有学者进行了一项多中心回顾性研究,研究人员回顾性分析了从 2011 年 6 月至 2019 年 6 月收住在 92 个外科 ICU 所有癌症患者的相关数据,以分析验证此类患者的预后是否在逐年改善。结果显示:该研究共分析了 32 096 例患者(占有 ICU 患者的 8.7%;实体瘤占 90%,血液系统恶性肿瘤占 10%)。在此期间,癌症患者的床位占比共增加了 30% 以上;癌症患者总体病死率降低了 9.2% [95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 5.6% ~ 13.1%]。病死率降幅最大的是不需要器官支持的患者(9.6%)和仅需要机械通气(mechanical ventilation, MV)的患者(11.0%);同时需要 MV、升压药和透析的患者病死率降幅最小(3.9%)。在不同癌症患者中,肺癌患者的病死率降幅最小。癌症患者在 ICU 的死亡风险逐年降低[风险比(hazard ratio, HR)=0.93, 95%CI 为 0.91 ~ 0.94],而转出 ICU 的概率则逐年增加(HR=0.93, 95%CI 为 1.00 ~ 1.01)。研究人员据此得出结论:在过去的 8 年中,重症癌症患者的结局有所改善,病死率和住院天数均有所减少,表明总体医疗水平得到了改善。但是,肺癌患者的预后仍然很差。

罗红敏,编译自《Intensive Care Med》, 2021, 47: 170–179