

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.010

论著 · 临床研究

新生儿败血症合并早期弥散性血管内凝血相关因素的临床研究

王文华 徐丁 韩亚梅 杨子久

(兰州大学第二医院新生儿科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] **目的** 探讨新生儿败血症合并早期弥散性血管内凝血(DIC)的相关临床因素,为临床早期诊断新生儿败血症合并DIC提供参考。**方法** 采用临床回顾研究方法对我院NICU 2012~2013年确诊为新生儿败血症的100例患儿进行研究。根据ISTH显性DIC评分系统将患儿分为凝血功能正常组、非显性DIC组(早期DIC组)及显性DIC组(晚期DIC组),对各组临床表现及相关临床因素进行统计分析。**结果** 100例败血症患儿中合并早期DIC者44例(44%);3组患儿硬肿的发生率差异有统计学意义($\chi^2=12.776$, $P<0.05$);窒息、出血及G⁻菌感染是败血症合并早期DIC的独立危险因素。**结论** 对于临床有窒息、出血及G⁻菌感染的新生儿应积极监测凝血功能并采取早期干预措施,预防患儿由早期DIC进展为晚期DIC,降低新生儿败血症的病死率。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 341-344]

[关键词] 败血症;早期弥散性血管内凝血;新生儿

Risk factors for early disseminated intravascular coagulation in neonates with sepsis

WANG Wen-Hua, XU Ding, HAN Ya-Mei, YANG Zi-Jiu. Department of Neonatology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China (Xu D, Email: xud@lzu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for early disseminated intravascular coagulation (DIC) in neonates with sepsis. **Methods** A retrospective clinical study was performed on 100 neonates with a confirmed diagnosis of sepsis between 2012 and 2013. The children were classified into normal coagulation group, non-overt DIC group (early DIC group), and overt DIC group (late DIC group) based on the ISTH overt DIC scoring system. The clinical manifestations and risk factors were analyzed statistically. **Results** Early DIC occurred in 44 (44%) cases in the 100 neonates with sepsis. The incidence of sclerema showed significant differences between the three groups ($P<0.05$). Asphyxia, bleeding, and Gram-negative bacterial infection were independent risk factors for early DIC. **Conclusions** Coagulation function should be actively monitored and early intervention measures should be taken for neonates with asphyxia, bleeding, and Gram-negative bacterial infection to prevent early DIC from progressing to late DIC.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 341-344]

Key words: Sepsis; Disseminated intravascular coagulation; Neonate

新生儿败血症是新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)常见危重疾病之一,其发病率及病死率均较高。据世界卫生组织(WHO)一项统计表明,新生儿败血症每年导致约一百万儿童死亡^[1]。Volante等^[2]的一项前瞻性研究证实新生儿败血症发病率占活产婴儿1‰~10‰。弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,

DIC)是败血症发展成为多器官功能衰竭(MODS)的重要机制之一^[3]。败血症合并DIC病情凶险,因此,早期诊断败血症合并DIC不容忽视。目前DIC诊断的评分系统有日本卫生福利部(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMW)评价系统、国际血栓与止血委员会(International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH)评分标准及

[收稿日期] 2014-09-07; [接受日期] 2014-11-23

[作者简介] 王文华,女,硕士研究生。

[通信作者] 徐丁,女,主任医师,副教授。

日本危重病协会 (Japanese Association for Acute Medicine, JAAM) 评分系统三种。ISTH 显性 DIC 评分系统与其他两种评分系统相比, 其对脓毒症的分层及预后判断具有独特优势^[4-6]。目前将 ISTH 评分系统用于新生儿败血症合并 DIC 的研究国内外报道罕见, 本文通过采用 ISTH 显性 DIC 评分系统, 对新生儿败血症合并早期 DIC 的临床相关因素进行分析, 为败血症合并 DIC 早期阶段诊断、治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入我院 NICU 2012~2013 年确诊为新生儿败血症的 100 例患儿 (具有败血症临床表现并且血培养阳性), 其中排除先天性凝血因子、血小板异常及血液系统疾病等; 所有病例母亲产前、产时均未使用对凝血系统或纤溶系统有影响的药物。男 71 例, 女 29 例; 早产儿 24 例, 足月儿 76 例; 胎龄 28~41 周, 平均 38.2 周; 体重 <1500 g 2 例, 1500~2499 g 22 例, 2500~4000 g 73 例, >4000 g 3 例; 患儿入院后均进行血、尿、粪三大常规、血生化、凝血功能监测、血培养等检查, 并观察其临床表现。新生儿败血症诊断标准参照 2003 年“新生儿败血症诊疗方案”^[7]。

1.2 早期 DIC 诊断标准

依据 2001 ISTH 明确提出 DIC 诊断标准^[8], 结合患儿临床症状、体征及检查化验结果, 当积分 <2 时患儿凝血功能正常, 故将积分 <2 定义为凝血功能正常组; 将 2 ≤ 积分 ≤ 5 定义为非显性 DIC 组 (早期 DIC 组); 积分 >5 定义为显性 DIC 组 (晚期 DIC 组), 见表 1。

1.3 研究方法

采用回顾性临床研究方法, 收集败血症患儿的一般情况、出生状况、临床表现、实验室检查结果等。按诊断标准判别各患儿凝血系统积分, 确定分组, 统计分析不同分组患儿临床表现及败血症合并早期 DIC 相关临床因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理, 计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用分类资料

χ^2 检验; 早期 DIC 临床相关因素分析采用多因素 logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 ISTH 显性 DIC 评分系统

临床评估	患者有无导致 DIC 的基础疾病, 有则继续以下步骤, 无则结束
实验室检查	进行 PLT、PT、纤维蛋白相关标志物 (可溶性纤维蛋白单体或 FDP)、Fbg 的监测
评分	(1) PLT>100×10 ⁹ /L 0 分; 50~100×10 ⁹ /L 1 分; <50×10 ⁹ /L 2 分。(2) 纤维蛋白相关标志物: 不高 0 分; 中度升高 2 分; 明显升高 3 分。(3) PT: 延长 <3 s 0 分; 3~6 s 1 分; >6 s 2 分。(4) Fbg: >1 g/L 0 分, ≤ 1 g/L 1 分
总分及判断	积分 >5 分, 显性 DIC, 每日重复检测上述指标; 2 分 ≤ 积分 ≤ 5 分, 非显性 DIC, 每 2 天重复检测上述指标; 积分 <2 分, 凝血功能正常

注: PLT: 血小板; PT: 凝血酶原时间; FDP: 纤维蛋白原降解产物; Fbg: 纤维蛋白原。

2 结果

2.1 不同组别临床表现

100 例败血症患儿中凝血功能正常 52 例、合并早期 DIC 者 44 例, 合并晚期 DIC 者 4 例。败血症患儿主要表现为反应差 (69%)、拒乳 (53%)、体温异常 (52%) 及黄疸 (49%)。3 组患儿硬肿的发生比例差异有统计学意义 ($\chi^2=12.776$, $P<0.01$), 晚期 DIC 及早期 DIC 组中硬肿发生率分别为 75%、32%, 明显高于凝血功能正常组 (10%), 差异有统计学意义 (分别 $\chi^2=8.178$ 、7.401, 均 $P<0.05$), 但早期 DIC 组与晚期 DIC 组硬肿发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.399$, $P>0.05$)。其他临床表现发生率在 3 组患儿间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 败血症合并早期 DIC 相关因素分析

100 例败血症患儿中合并早期 DIC 44 例, 发生率 44%, 研究发现早产、窒息、硬肿、出血、G⁻ 菌感染、CRP ≥ 10 mg/L 与败血症合并早期 DIC 有关 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 败血症合并早期 DIC 多因素 logistic 回归分析

将上述有统计学意义的 6 个因素进行多因素 logistic 回归分析, 发现窒息、出血及 G⁻ 菌感染是新生儿败血症合并早期 DIC 的独立危险因素, 见表 4。

表2 不同分组患儿临床表现比较 [例(%)]

组别	例数	反应差	拒乳	体温异常	黄疸	气促	硬肿	抽搐	呼吸暂停
凝血功能正常组	52	36(69)	24(46)	26(50)	29(56)	16(31)	5(10)	6(12)	5(10)
早期 DIC 组	44	30(68)	27(61)	24(55)	17(39)	6(14)	14(32) ^a	11(25)	4(9)
晚期 DIC 组	4	3(75)	2(50)	2(50)	3(75)	1(25)	3(75) ^a	2(50)	1(25)
χ^2 值		0.159	2.333	0.34	3.833	4.154	12.776	5.452	1.637
<i>P</i> 值		1.000	0.309	0.880	0.155	0.105	0.001	0.052	0.465

注：a 示与凝血功能正常组比较， $P<0.05$ 。

表3 新生儿败血症合并早期 DIC 相关因素分析

组别	例数	早期 DIC [例(%)]	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	71	35(49)	2.787	0.095
女	29	9(31)		
胎龄				
早产儿	24	15(63)	4.386	0.036
足月儿	76	29(38)		
窒息				
有	13	12(92)	14.152	<0.001
无	87	32(37)		
出生体重				
极低出生体重儿	2	2(100)	4.922	0.178
低出生体重儿	22	10(46)		
正常体重儿	73	32(44)		
巨大儿	3	0(0)		
体温异常				
有	52	24(46)	0.204	0.652
无	48	20(42)		
硬肿				
有	22	14(64)	4.414	0.036
无	78	30(39)		
出血				
有	18	13(72)	7.096	0.008
无	82	31(38)		
细菌感染				
G ⁺ 菌	75	26(35)	12.675	0.002
G ⁻ 菌	22	17(77)		
真菌	3	1(33)		
WBC($\times 10^9/L$)				
<5	13	7(54)	4.358	0.113
5~20	79	31(39)		
>20	8	6(75)		
CRP (mg/L)				
<10	63	22(35)	5.697	0.017
≥ 10	37	22(60)		

表4 新生儿败血症合并早期 DIC 多因素 Logistic 回归分析

影响因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
窒息	2.740	1.089	6.329	0.012	15.49	1.83~130.92
出血	1.207	0.632	3.650	0.056	3.34	0.97~11.54
G ⁻ 菌感染	1.455	0.574	6.437	0.011	4.29	1.39~13.19
常量	-1.039	0.285	13.305	<0.001	0.35	

3 讨论

新生儿凝血系统维持在低水平、脆弱的平衡状态，感染、缺氧、电解质紊乱等易打破这种平衡状态发生 DIC^[9]。新生儿败血症时更易发生 DIC，并与病情严重程度成正比^[10]。Oren 等^[11]对 5535 例住院患儿调查发现，DIC 患儿中感染因素占 95.2%。孟哲等^[12]对 43 例 DIC 患儿分析，感染因素占 46.5%。新生儿败血症合并 DIC 存在时病情凶险，确诊败血症合并早期 DIC 对患儿生存至关重要。

新生儿败血症临床表现极不典型，需密切观察其临床表现^[13]。本研究中，败血症主要表现为反应差（69%）、拒乳（53%）、体温异常（52%）及黄疸（49%）。反应差是新生儿败血症早期敏感度最高、最有特异性的临床表现^[14]。

本研究中早产儿败血症合并早期 DIC 发生率（63%）远高于足月儿（38%），早产儿体内 VitK 依赖的凝血因子（比如 II、VII、IX、X 等）及接触因子（比如 XI、XII、前激肽释放酶及高分子量激肽原等）为成人 50%^[15]。早产儿胎龄越小越容易出现凝血功能紊乱^[16]。早产儿免疫系统不成熟，无法启动保护性炎症反应易发生败血症^[17]，从而打破原来低水平的平衡产生 DIC。

新生儿窒息时易合并 DIC，窒息时 D-二聚体、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物等明显升高^[18]。

窒息缺氧可激活内外源性凝血系统,抑制纤溶系统,导致DIC发生。本研究发现合并窒息者早期DIC的发生率为92%,而无窒息者仅为37%,logistic分析提示窒息是新生儿败血症合并早期DIC的危险因素。

有研究表明,重度硬肿患儿中出凝血功能障碍者可高达90%以上^[19]。本研究中晚期DIC及早期DIC组中硬肿发生率分别为75%、32%,远高于凝血功能正常组(10%),而早期DIC组与晚期DIC组硬肿发生无统计学差异,考虑与下列原因有关:(1)本研究病例数较少;(2)DIC的发生受多种危险因素的影响,硬肿只是其中的危险因素之一,并不是决定因素。

不同细菌感染与败血症合并早期DIC有统计学意义。 G^- 菌感染时新生儿败血症合并早期DIC的发生率为77%,logistic分析也表明 G^- 菌感染更易发生DIC。内毒素血症时,通过激活凝血系统、抑制生理的抗凝系统及削弱纤溶系统,可导致广泛微血栓形成、出血及DIC^[20]。

CRP为急性时相反应蛋白,败血症易并发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[21],存在CRP的升高。SIRS中炎症介质、细胞因子打破凝血平衡,导致凝血、出血及DIC^[22]。白细胞计数与新生儿败血症合并早期DIC无相关性,主要考虑以下原因:(1)本文数据资料有限,研究存在一定局限性,其他混杂因素可能影响计算结果;(2)新生儿免疫功能低下,严重感染者白细胞计数降低,并不是与感染的严重程度存在一致性;(3)新生儿败血症合并病毒感染时,白细胞升高并不显著。

综上所述,窒息、出血及 G^- 菌感染是败血症合并早期DIC的独立危险因素。对于败血症患儿同时存在上述因素的,应积极监测凝血功能预防早期DIC进展为晚期DIC,降低败血症患儿病死率。

[参 考 文 献]

- [1] Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis[J]. Plos Medicine, 2010, 7(3): 1-8.
- [2] Volante E, Moretti S, Pisani F, et al. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004, 16(2): 13-16.
- [3] 何颜霞. 脓毒症凝血功能紊乱与抗凝治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(12): 914-916.
- [4] 乔凤伶, 冷平. 弥散性血管内凝血诊断标准研究进展[J]. 成都医学院学报, 2010, 5(4): 342-346.
- [5] 许靖, 潘新年. 新生儿弥漫性血管内凝血特征及诊断方法的进展[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 227-230.
- [6] 苏磊, 彭娜, 唐丽群. 脓毒症时弥漫性血管内凝血的发病机制与临床进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(4): 345-350.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 《中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案》[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [8] 刘敏涓, 刘泽霖. 关于DIC的定义、临床、实验室标准与其计分系统[J]. 血栓与止血学, 2002, 8(2): 85-86.
- [9] 赵捷, 庄思齐. 新生儿早期凝血分子标志物检测的临床意义[J]. 国际儿科学杂志, 2006, 33(1): 58-60.
- [10] 郝玲, 王娜. 败血症新生儿血栓调节蛋白和D-二聚体的变化及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 841-844.
- [11] Oren H, Cingoz I, Duman M, et al. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the survival[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2005, 22(8): 679-688.
- [12] 孟哲, 李文益, 陈环, 等. 小儿弥散性血管内43例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(3): 1008-8830.
- [13] 王政力, 余加林. 新生儿败血症诊断新进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 236-240.
- [14] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(2): 367-389.
- [15] Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding-a mini review[J]. Wien Med Wochenschr, 2008, 158(13-14): 385-395.
- [16] 杨璐, 李秋平, 许靖, 等. 不同胎龄新生儿凝血功能的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2078-2082.
- [17] Strunk T, Currie A, Richmond P, et al. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(1): 25-31.
- [18] Bauman ME, Cheung PY, Massicotte MP. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates[J]. J Pediatr, 2011, 158(2 Suppl): e35-e39.
- [19] 郭铭玉, 郭杰, 高丽, 等. 新生儿硬肿症出血功能的变化及其临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(2): 95-96.
- [20] Levi M, van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients[J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34(5): 459-468.
- [21] Zeckey C, Andruszkow H, Neunaber C, et al. Protective effects of finasteride on the pulmonary immune response in a combined model of trauma-hemorrhage and polymicrobial sepsis in mice[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 305-311.
- [22] Schroeder JE, Weiss YG, Mosheiff R. The current state in the evaluation and treatment of ARDS and SIRS[J]. Injury, 2009, 40(Suppl 4): S82-S89.

(本文编辑: 王庆红)