

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200529.1721.011.html\(2020-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200529.1721.011.html(2020-06-01))

PICU 脓毒症早期凝血功能及 4 种 DIC 诊断标准的临床价值分析*

杨敏,李德渊,刘忠强,罗黎力,乔莉娜[△]

(四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患儿早期凝血功能及 4 种弥散性血管内凝血(DIC)评分系统与病情严重程度及出院转归的关系。**方法** 回顾性分析 2015 年 5 月 4 日至 2016 年 12 月 31 日于该院住院的脓毒症患儿入儿童重症监护室(PICU)24 h 内的 DIC 实验室指标资料。分别比较不同严重程度脓毒症组间 DIC 实验室指标变化,并分析不同 DIC 诊断评分系统与脓毒症严重程度及出院转归的关系。**结果** 随着脓毒症严重程度加重,血小板(PLT)、纤维蛋白原(Fg)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)逐渐降低,各组间 Fg 比较无明显差异($P=0.074$);凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)逐渐延长($P<0.05$),国际标准化比值(INR)、D-二聚体(DDI)、纤维蛋白原降解产物(FDP)水平逐渐升高($P<0.05$)。随着脓毒症病情加重,DIC 发生率均逐渐增加;国际血栓形成与止血学会(ISTH)、日本卫生福利部(JMHW)、中国 DIC 诊断评分系统(CDSS)诊断不同严重程度脓毒症患儿 DIC 的发生情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);日本急诊医学会(JAAM)评分系统诊断不同严重程度脓毒症患儿的 DIC 发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。ISTH、JAAM、JMHW、CDSS 评分系统诊断 DIC 患儿的病死率分别为 19.1%、10.1%、17.5%、11.6%($P<0.05$),约为非 DIC 患者病死率的 3.9、1.6、4.0、2.2 倍,4 种评分系统诊断 DIC 患儿的病死率组间比较无明显差异($P>0.05$)。**结论** 随着脓毒症严重程度增加,DIC 实验室指标水平均逐渐变差,4 种 DIC 评分系统 DIC 的诊断发生率均逐渐增加,病死率增加。4 种评分系统有利于评估脓毒症诱发 DIC 的预后,且 JAAM 或 CDSS 评分系统可能更有助于 DIC 的早期识别。

[关键词] 脓毒症;重症监护病房,儿科;弥散性血管内凝血;评分系统;早期诊断**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2289-06

Analysis of coagulation function in early onset of sepsis of children in PICU and the clinical value of four diagnostic criteria for DIC*

YANG Min, LI Deyuan, LIU Zhongqiang, LUO Lili, QIAO Lina[△](Department of Pediatric, West China Second University Hospital, Sichuan University/
Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children
(Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationships between coagulation function, four kinds of disseminated intravascular coagulation (DIC) scoring systems in children at the early onset of sepsis and severity of the disease and outcome of discharge. **Methods** A retrospective analysis of the DIC laboratory indicators of children with sepsis who were admitted to the Child Intensive Care Unit (PICU) within 24 h in this hospital from May 4, 2015 to December 31, 2016 was conducted. The changes of DIC laboratory indicators in different severity of sepsis groups were compared, and the relationships between different DIC diagnostic scoring systems and the severity of sepsis and outcomes of discharge were analyzed. **Results** As the severity of sepsis aggravated progressively, the platelets (PLT) count, levels of fibrinogen (Fg) and antithrombin Ⅲ (AT Ⅲ) gradually decreased, and no statistically significant difference was found in Fg among different severity of sepsis groups ($P=0.074$); prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) gradually prolonged ($P<0.05$); the international normalized ratio (INR), levels of D-dimer (DDI)

* 基金项目:四川省学术和技术带头人培养和支持项目[川人社办发(2017)919-23];四川省科技计划项目(2019YFS0245);四川大学华西第二医院新芽基金(kx010)。 作者简介:杨敏(1989-),主治医师,硕士,主要从事儿科学儿童重症医学研究。 [△] 通信作者, E-mail: iaqiao@163.com。

and fibrinogen degradation products (FDP) gradually increased ($P < 0.05$). With the aggravation of sepsis, the incidence of DIC increased gradually. The incidence of DIC in children with sepsis of different severity diagnosed by using the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) and Chinese DIC scoring system (CDSS) scoring systems was statistically significant different ($P < 0.05$), while no statistically significant difference was found in the incidence of DIC in children with sepsis of different severity diagnosed by using the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) scoring system ($P > 0.05$). The mortality rates of children diagnosed with DIC by using ISTH, JAAM, JMHW, and CDSS scoring systems were 19.1%, 10.1%, 17.5%, and 11.6%, respectively ($P < 0.05$), which were approximately 3.9, 1.6, and 1.6 times of those of non-DIC children. There was no significant difference in mortality of children diagnosed with DIC by using the four scoring systems ($P > 0.05$). **Conclusion** With the increasing severity of sepsis, the levels of DIC laboratory indicators gradually deteriorated. The incidence of DIC diagnosed by using the four DIC diagnostic scoring systems and mortality increased gradually. Four DIC scoring systems are helpful for evaluating the prognosis of DIC induced by sepsis, and JAAM or CDSS scoring system may be more helpful in early identification of DIC.

[Key words] sepsis; intensive care unit, pediatric; disseminated intravascular coagulation; scoring system; early diagnosis

脓毒症的发生、发展过程中常伴促炎及抗炎反应失衡,并引起一系列反应,从而导致组织损伤^[1],其中凝血及炎症网络相互交叉、级联反应,可能导致凝血功能障碍,严重者表现为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[2-3], 50%~70%脓毒症患者伴有凝血功能异常,20%~40%可致 DIC^[2-5]。DIC 作为脓毒症常见的并发症,涉及纤维蛋白溶解和凝血途径的全身激活,可能导致多器官功能障碍、血栓形成和出血,病死率上升^[4-5],其早期识别尤为重要。DIC 的诊断不仅需要结合基础疾病及临床表现,还要结合各项实验室指标综合评估。近年来,欧洲、日本及中国相继提出 4 种 DIC 诊断评分系统,包括国际血栓形成与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)^[6]、日本急诊医学会(Japanese Association for Acute Medicine, JAAM)^[7]、日本卫生福利部(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMHW)^[8] DIC 小组委员会制订的评分系统,以及中华医学会血液学分会血栓及止血组建立的中国 DIC 诊断评分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS)^[9]。目前,国内关于 4 种 DIC 诊断评分系统的应用尚不统一,本文旨在分析儿童重症监护室(PICU)脓毒症患者早期 DIC 实验室指标及不同 DIC 评分系统的分布情况,并预估不同 DIC 评分系统对出院转归的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过电子病案系统收集 2015 年 5 月 4 日至 2016 年 12 月 31 日于本院 PICU 住院的脓毒症患者入院 24 h 内 DIC 实验室指标资料。排除标准:原发疾病为家族性出血性疾病;非入院 24 h 内检测 DIC 实验室指标;DIC 实验室指标资料不完整。本研究遵循的程序符合 2013 年修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求。脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克诊断标准符

合 Sepsis 3.0^[1];根据出院转归分为痊愈组、好转组、放弃组及死亡组。DIC 诊断标准分别符合 ISTH^[6]、JAAM^[7]、JMHW^[8] 及 CDSS^[9] 4 种评分系统,其中 ISTH 总评分大于或等于 5 分、JAAM 总评分大于或等于 4 分、CDSS(非恶性血液病)总评分大于或等于 7 分或 CDSS(恶性血液病)总评分大于或等于 6 分均可确诊为 DIC。最终纳入脓毒症患者 333 例,男 201 例、女 132 例;年龄 1~189 个月,中位数 8(3,24)个月;其中婴幼儿 262 例(占 78.68%);PICU 住院时间 1~66 d,中位数 9(3,14)d;其中脓毒症 113 例(脓毒症组)、严重脓毒症 178 例(严重脓毒症组)、脓毒性休克 42 例(脓毒性休克组);痊愈 127 例、好转 96 例、放弃 87 例、死亡 23 例;恶性血液病 18 例;原发感染部位为肺 223 例、脑 38 例、肝脏 23 例、胃肠道 16 例、泌尿系统 11 例、心血管系统 7 例、软组织 7 例、血流 4 例、淋巴结 1 例、盆腔 1 例、胰腺 1 例、耳 1 例。微生物培养阳性 82 例;标本来源于血 8 例、痰 66 例、气管导管 5 例、肺部灌洗液 2 例、盆腔引流液、脑脊液、小便、耳分泌物各 1 例,其中 3 例同时存在 2 类标本培养阳性。

1.2 方法

所有实验室指标数据来自入 PICU 24 h 内,本院实验室指标正常值参考范围:血小板(PLT)为 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$,凝血酶原时间(PT)为 8.5~14.5 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)为 20.4~40.4 s,国际标准化比值(INR)为 0.8~1.5,凝血酶时间(TT)为 14~21 s,D-二聚体(DDI)为小于 0.55 mg/L,纤维蛋白原(Fg)为 2~4 g/L,纤维蛋白原降解产物(FDP)为低于 5 $\mu g/mL$,抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)为 75%~125%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距 $[M$

(P_{25}, P_{75})]表示,组间比较采用秩和检验,采用 Bonferroni 法校正显著性水平后组间两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿性别、年龄及出院转归情况比较

脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒性休克组组间性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒性休克组住院时间明显短于其他两组($P < 0.05$)。随着脓毒症严重程度加重,病死率逐渐升高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组间患儿 DIC 实验室指标比较

333 例脓症患者中凝血功能障碍者 169 例(50.8%), $PLT < 100 \times 10^9/L$ 者 70 例(21.0%),PT 延长者 138 例(41.4%),APTT 延长者 182 例(54.6%), $INR > 1.5$ 者 56 例(16.8%)、 $TT > 24 s$ 者 29 例(8.7%)、 $DDI > 5 mg/L$ 者 87 例(26.1%)、 $Fg < 2 g/L$ 者 137 例(41.1%)、 $FDP \geq 5 \mu g/mL$ 者 203 例(61.0%)、 $AT < 50\%$ 者 56 例(16.8%)。脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组比较:PLT、Fg、ATⅢ随着脓毒症加重逐渐降低,各组间 PLT 及 ATⅢ比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),各组间 Fg 比较差

异无统计学意义($P = 0.074$);随着脓毒症加重,PT、APTT、TT 逐渐延长,INR、DDI、FDP 逐渐增加($P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组间患儿不同 DIC 评分系统比较

随着脓毒症病情加重,ISTH、JAAM、JMHW、CDSS 诊断的 DIC 发生率均逐渐增加;ISTH、JMHW、CDSS 评分系统诊断不同严重程度脓毒症患儿 DIC 发生情况比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),JAAM 评分系统诊断 DIC 发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 不同 DIC 评分系统出院转归比较

4 种评分系统诊断 DIC 与非 DIC 的出院转归分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ISTH、JAAM、JMHW、CDSS 4 种评分系统诊断 DIC 病例中病死率分别为 19.1%、10.1%、17.5%、11.6%,分别约为非 DIC 病例病死率的 3.9、1.6、4.0、2.2 倍。4 种评分系统诊断 DIC 组间 DIC 诊断率比较,差异有统计学差异($\chi^2 = 14.674, P = 0.002$);4 种评分系统诊断 DIC 组间病死率比较,差异无统计学差异($\chi^2 = 5.811, P = 0.759$),见表 4。

表 1 各组患儿性别、年龄及出院转归情况比较

观察指标	脓毒症组($n=113$)	严重脓毒症组($n=178$)	脓毒性休克组($n=42$)	χ^2	P
性别[$n(\%)$]				1.309	0.520
男	40(35.4)	74(41.6)	18(42.8)		
女	73(64.6)	104(58.4)	24(57.1)		
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	7(3,32)	8(3,24)	12(6,38)	2.460	0.292
住院时间[$M(P_{25}, P_{75})$,d]	9(5,14)	10(3,15) ^a	4(1,9) ^{ab}	20.225	<0.001
出院转归[$n(\%)$]				39.278	<0.001
治愈	46(40.7)	73(41.0) ^a	8(19.0) ^{ab}		
好转	43(38.0)	47(26.4) ^a	6(14.3) ^{ab}		
放弃	24(21.2)	44(24.7) ^a	19(45.2) ^{ab}		
死亡	0	14(7.9) ^a	9(21.4) ^{ab}		

^a: $P < 0.05$,与脓毒症组比较;^b: $P < 0.05$,与严重脓毒症组比较。

表 2 各组患儿 DIC 实验室指标比较

实验室指标	脓毒症($n=113$)	严重脓毒症($n=178$)	脓毒性休克($n=42$)	F/H	P
$PLT[M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L]$	303.0(187.5,445.5)	253.5(123.0,390.0)	185.5(46.3,336.8) ^a	10.402	0.006
$PT(\bar{x} \pm s, s)$	13.8 \pm 2.0	15.4 \pm 4.3 ^a	23.2 \pm 24.9 ^{ab}	26.416	<0.001
$APTT[M(P_{25}, P_{75}), s]$	38.8(33.1,46.7)	42.5(33.3,49.3)	48.0(32.4,80.1) ^a	12.023	0.002
$INR(\bar{x} \pm s)$	1.2 \pm 0.2	1.4 \pm 0.4 ^a	1.8 \pm 1.3 ^{ab}	32.181	<0.001
$TT(\bar{x} \pm s, s)$	18.6 \pm 12.8	19.3 \pm 8.7	27.6 \pm 25.1 ^{ab}	17.088	<0.001
$DDI[M(P_{25}, P_{75}), mg/L]$	1.2(0.6,3.0)	2.0(0.8,7.3) ^a	2.6(1.3,8.9) ^a	15.515	<0.001
$Fg(\bar{x} \pm s, g/L)$	3.0 \pm 1.6	2.6 \pm 1.5	2.3 \pm 1.4 ^a	5.202	0.074
$FDP[M(P_{25}, P_{75}), \mu g/mL]$	5.2(3.2,10.7)	7.9(3.6,22.2)	9.4(5.8,28.8) ^a	13.817	0.001
$AT\text{III}(\bar{x} \pm s, \%)$	76.8 \pm 21.2	69.7 \pm 23.9 ^a	64.3 \pm 28.9 ^a	10.909	0.004

^a: $P < 0.05$,与脓毒症组比较;^b: $P < 0.05$,与严重脓毒症组比较。

表 3 各组患儿不同 DIC 评分系统诊断情况比较[n(%)]

诊断评分系统	合计 (n=333)	不同严重程度脓毒症			χ^2	P
		脓毒症(n=113)	严重脓毒症(n=178)	脓毒性休克(n=42)		
ISTH					13.472	<0.001
≥5 分	47(14.1)	7(6.2)	28(15.7) ^a	12(28.6) ^{ab}		
<5 分	286(85.9)	106(93.8)	150(84.3) ^a	30(71.4) ^{ab}		
JAAM					4.299	0.117
≥4 分	69(20.7)	18(15.9)	38(21.3)	13(31.0) ^a		

续表 3 各组患儿不同 DIC 评分系统诊断情况比较[n(%)]

诊断评分系统	患儿例数 (n=333)	不同严重程度脓毒症			χ^2	P
		脓毒症(n=113)	严重脓毒症(n=178)	脓毒性休克(n=42)		
<4 分	264(79.3)	95(84.1)	140(78.6)	29(69.0) ^a		
JMHW					12.899	0.002
≥7 分	63(18.9)	10(8.8)	40(22.5) ^a	13(31.0) ^a		
<7 分	270(81.1)	103(91.2)	138(77.5) ^a	29(69.0) ^a		
CDSS					17.033	<0.001
≥7 分(6 分) ^c	86(25.8)	16(14.2)	51(28.6) ^a	19(45.2) ^{ab}		
<7 分(6 分) ^c	247(74.2)	97(85.8)	127(71.3) ^a	23(54.8) ^{ab}		

^a: $P<0.05$,与脓毒症组比较;^b: $P<0.05$,与严重脓毒症组比较;^c:恶性血液病 CDSS≥6 分即可诊断 DIC。

表 4 不同 DIC 评分系统患儿出院转归比较[n(%)]

诊断评分系统	合计(n=333)	死亡	放弃	好转	痊愈	χ^2	P
ISTH						36.329	<0.001
≥5 分	47(14.1)	9(19.1)	24(51.1)	7(14.9)	7(14.9)		
<5 分	286(85.9)	14(4.9)	63(22.0)	89(31.1)	120(42.0)		
JAAM						16.867	0.001
≥4 分	69(20.7) ^a	7(10.1)	30(43.5)	14(20.3)	18(26.1)		
<4 分	264(79.3) ^a	16(6.1)	57(21.6)	82(31.1)	109(41.3)		
JMHW						35.603	<0.001
≥7 分	63(18.9)	11(17.5)	29(46.0)	13(20.6)	11(17.5)		
<7 分	270(81.1)	12(4.4)	58(21.5)	84(31.1)	116(43.0)		
CDSS						27.458	<0.001
≥7 分(6 分) ^c	86(25.8) ^{ab}	10(11.6)	38(44.2)	18(20.9)	20(23.3)		
<7 分(6 分) ^c	247(74.2) ^{ab}	13(5.3)	49(19.8)	78(31.6)	107(43.3)		

^a: $P<0.05$,与 ISTH 比较;^b: $P<0.05$,与 JMHW 比较;^c:恶性血液病 CDSS≥6 分即可诊断 DIC。

3 讨 论

脓毒症的发生、发展过程中,炎症和凝血共同构成两种宿主防御系统协同抗感染,这意味着脓毒症严重全身炎性反应常伴随严重的凝血功能障碍,并在脓毒症早期造成组织损伤。脓症患者由于 PLT 去路增加(消耗、破坏),以及脾脏或内皮细胞对 PLT 的隔离作用,从而导致 PLT 明显下降^[10-11]。DIC 继发于凝血系统的全身性激活,实验室检查根据其病理过程,包括凝血因子及 PLT 消耗、Fg 形成及纤维蛋白溶解增加^[12-13]。本研究 PLT 计数随着脓毒症严重程度增加呈逐渐减少趋势,在一定程度上可以反映脓毒症的病情危重程度,但目前 PLT 在脓毒症的病理生理

机制尚未完全明确,抑制 PLT 的利弊有待进一步研究。PT 延长或 INR 升高通常表示机体处于低凝状态,在脓毒症诱导的凝血功能障碍患者中,INR 升高常常与 PT 升高相关,INR 升高提示可能存在出血及血栓形成风险^[14]。PT 及 APTT 延长分别体现外源性及共同凝血途径、内源性及共同凝血途径的活性降低^[12]。本研究 PT 延长患者占 41.4%,APTT 延长患儿占 54.6%,与 BICK^[12] 研究中 PT 延长病例占 50%~70%、APTT 延长病例占 50%~60% 一致。FDP 是 Fg 及纤维蛋白降解后的产物,DDI 作为纤溶酶降解交联的纤维蛋白后产生的一种新抗原,在 90% DIC 患者中 DDI 的特异性高于 FDP^[12]。抗凝血酶活

性在脓毒症引起的凝血功能障碍中常常降低,并与疾病严重程度相关,还可能导致凝血酶失活能力降低,从而加速凝血途径,甚至导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[15-16]。本研究结果显示,随着脓毒症严重程度增加,PLT、Fg、ATⅢ逐渐降低,PT、APTT、TT逐渐延长,INR、DDI、FDP逐渐增加,DIC实验室指标水平平均逐渐变差。

目前仍缺乏 DIC 诊断的金标准,国际上先后提出了多种相关诊断标准,如 JMHW-DIC^[17]、ISTH-DIC^[6]、JAAM-DIC^[7]、CDSS-DIC^[9]等。其中 JMHW 最早^[17],ISTH 更加针对包括脓毒症在内的重症疾病^[6],JAAM 则更加强调急性疾病早期诊断,ISTH 较 JAAM 更严,但诊断时间更晚^[18]。因此,脓毒症诱发的凝血功能障碍(sepsis-induced coagulopathy, SIC)标准被建议用于确定类似于 JAAM-DIC 标准确定的类别^[19-20]。前 3 种 DIC 评分系统已分别被多个国家推荐使用^[21-23],中国则推荐 CDSS 标准^[24]。LUO 等^[25]一项多中心前瞻性研究提出,CDSS 与 ISTH、JMHW 诊断 DIC 的一致性高,甚至优于后两种评分系统。本研究脓毒症患儿入院早期 CDSS-DIC 诊断率(25.8%)明显高于 ISTH(14.1%)、JMHW(18.9%)。ISTH、JAAM、JMHW、CDSS 4 种 DIC 诊断评分系统诊断的 DIC 发生率随着脓毒症严重程度增加均逐渐升高,4 种评分系统诊断的脓毒症相关 DIC 病死率分别为 19.1%、10.1%、17.5%、11.6% ($P>0.05$),是非 DIC(4.9%、6.1%、4.4%、5.3%)的 2~4 倍。SAITO 等^[26]关于 ISTH、JAAM 诊断的脓毒症相关性 DIC 研究中也明确提出,脓毒症相关性 DIC 病死率明显升高,但 DIC 并非院内死亡的独立危险因素。

综上所述,ISTH、JAAM、JMHW、CDSS 4 种 DIC 评分系统对 PICU 脓毒症患儿早期的诊断率有一定差异,但病死率无明显差异。上述 4 种 DIC 评分系统均有利于评估 DIC 的预后^[24,27],而 JMHW、JAAM 或 CDSS 评分系统可能更加有助于 DIC 早期识别。DIC 动态监测有助于改善预测能力^[28],为了更加有效地运用各个 DIC 评分系统,目前尚需更多前瞻性多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [2] 宋立成, 韩志梅. 脓毒症相关凝血功能障碍机制及治疗的研究进展[J/CD]. *中华危重医学杂志(电子版)*, 2017, 10(2):125-129.
- [3] THACHIL J. The elusive diagnosis of disseminated intravascular coagulation: does a diagnosis of DIC exist anymore? [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(1):100-107.
- [4] ISHIKURA H, NISHIDA T, MURAI A, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(1):R19.
- [5] PATEL P, WALBORN A, RONDINA M, et al. Markers of inflammation and infection in sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1076029619 843338.
- [6] TAYLOR JR F B, TOH C H, HOOTS W K, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5):1327-1330.
- [7] GANDO S, IBA T, EGUCHI Y, et al. A multi-center, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients; comparing current criteria [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3):625-631.
- [8] WADA H, THACHIL J, NISIO M D, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(4):761-767.
- [9] 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.
- [10] WANG Y, OUYANG Y, LIU B, et al. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: a narrative review [J]. *Thromb Res*, 2018, 166:28-36.
- [11] CHANG J C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease [J]. *Thromb J*, 2019, 17(1):10.
- [12] BICK R L. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, 17(1):149-176.
- [13] CHANG J C. Disseminated intravascular coagulation, is it fact or fancy? [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(3):330-337.
- [14] WALBORN A, WILLIAMS M, FAREED J, et al. International normalized ratio relevance to the observed coagulation abnormalities in warfarin treatment and disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(7):1033-1041.

- [15] HAYAKAWA M, YAMAKAWA K, KUDO D, et al. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6):874-883.
- [16] MATSUBARA T, YAMAKAWA K, UMEMURA Y, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model[J]. *Thromb Res*, 2019, 181:17-23.
- [17] 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.
- [18] IBA T, UMEMURA Y, WATANABE E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(3):223-232.
- [19] IBA T, NISIO M D, LEVY J H, 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.
- [20] IBA T, ARAKAWA M, LEVY J H, 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(7):1020-1026.
- [21] WADA H, HASEGAWA K, WATANABE M. DIC: an update on diagnosis and treatment[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2017, 58(5):523-529.
- [22] DI NISIO M, BAUDO F, COSMI B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5):e177-184.
- [23] LEVI M, TOH C H, THACHIL J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1):24-33.
- [24] WU Y, LUO L, NIU T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: a multicenter prospective study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9057.
- [25] LUO L, WU Y, NIU T, et al. A multicenter, prospective evaluation of the Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Res*, 2019, 173:131-140.
- [26] SAITO S, UCHINO S, HAYAKAWA M, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems[J]. *J Crit Care*, 2019, 50:23-30.
- [27] YOSHIMURA J, YAMAKAWA K, KODATE A, et al. Prognostic accuracy of different disseminated intravascular coagulation criteria in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(12):e024878.
- [28] GANDO S, SHIRAISHI A, YAMAKAWA K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis[J]. *Thromb Res*, 2019, 178:182-188.

(收稿日期:2019-12-20 修回日期:2020-03-13)

(上接第 2288 页)

- [20] MESHKANI R, ADELI K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(13/14):1331-1346.
- [21] 范建高, 朱军, 李新建, 等. 上海市成人脂肪肝病率及其危险因素流行病学调查[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(2):83-88.
- [22] ALMOBARAK A O, BARAKAT S, SULIMAN E A, et al. Prevalence of and predictive factors for nonalcoholic fatty liver disease in Sudanese individuals with type 2 diabetes: is metabolic syndrome the culprit? [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2015, 16(2):54-58.
- [23] FUJII H, IMAJO K, YONEDA M, et al. HOMA-IR: an independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(8):1390-1395.
- [24] 谭欣蓓. 胱抑素 C 与 2 型糖尿病合并非酒精性肝病的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.

(收稿日期:2019-12-27 修回日期:2020-03-17)