

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002951

以皮肤栓塞坏死为突出表现的小儿脓毒症性凝血病 1 例报告

邹国涛¹, 邓 春¹, 潘云波¹, 刘成军², 罗 勇¹

(1. 重庆医科大学附属永川医院儿科, 重庆 402160; 2. 重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆 400014)

A report of sepsis induced coagulopathy characterized by embolic necrosis of skin in children

Zou Guotao¹, Deng Chun¹, Pan Yunbo¹, Liu Chengjun², Luo Yong¹

(1. Department of Pediatrics, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University;

2. Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University)

【中图分类号】R725.5

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-05-17

小儿严重脓毒症是指机体对感染(可疑或证实)引发的全身性炎症反应失调,表现为过度反应或“瀑布效应”样连锁反应^[1],从而诱导的急性器官功能不全,如心血管、肺、脑和肾的功能障碍等,如病情急剧恶化,甚至可同时出现危及生命的心血管功能障碍及组织低灌注^[2-3],即脓毒性休克。小儿严重脓毒症往往会导致凝血功能障碍,但小儿严重脓毒症早期即以皮肤微血管栓塞为突出表现者实属少见。本文回顾分析 1 例重庆医科大学附属永川医院 2019 年收治的严重脓毒症合并脓毒症性凝血病(sepsis induced coagulopathy, SIC)致皮肤坏死、截指的患儿的临床资料。

1 临床资料

患儿,女,33 d 大婴儿,于 2019 年 9 月 30 日因“发热 1 d,口唇发紫、皮肤发花伴呻吟 5 h”为主诉入院,诊断为:严重脓毒症、重症肺炎、脓毒症性凝血病、颅内出血。患儿病初有发热,为中低热,精神较差,吸乳明显减少,无咳嗽,无吐泻,院外口服药物治疗,效果差。入院前 5 h,患儿渐出现烦躁不安、呻吟不止、面色苍白、呼吸急促、口唇及甲床发绀、四肢冰凉、全身皮肤出现大理石花纹,遂转入重庆医科大学附属永川医院。既往史、出生史、生长发育史、家族史均未见异常。入院查体:T 37.4℃,P 174 次/min,R 40 次/min,体质量 4.5 kg,BP 97/64 mmHg, SaO₂ 95%(低流量鼻导管吸氧),神清,精神反应差,呻吟不止,口唇青紫,未见鼻扇及三凹征,全身皮肤黄染,见散在大理石花纹,尤以四肢末节指(趾)端及双小腿皮肤黏膜为甚,前囟平软,双瞳等大形圆,对光反射灵敏,颈软,咽充血,心音有力,律齐,未闻及杂音,双肺未闻及啰音,腹部无异常,四肢末端凉,毛细血管再充盈时间约 3 s,甲床发绀,病理征未引出。

作者介绍:邹国涛,Email:65366104@qq.com,

研究方向:小儿重症。

通信作者:罗 勇,Email:767832811@qq.com。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211220.1705.006.html

(2021-12-22)

辅助检查:头胸部 CT 检查(入院时)示:右侧额叶稍高密度影,需除外颅脑出血;双肺纹理增多、增粗,考虑炎性病变;血常规示:白细胞(white blood cell, WBC) 3.7×10^9 个/L, 血红蛋白(haemoglobin, Hb) 127 g/L, 血小板(blood platelet, PLT) 148×10^9 个/L, 中性粒细胞百分比(percentage of neutrophil, N%) 62.8%, 淋巴细胞百分比(percentage of lymphocyte, L%) 34.8%, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 104.3 mg/L, 降钙素原(procalcitonin, PCT) > 100 ng/mL; 凝血象:凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 22.5 s, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 85.3 s, 凝血酶时间(thrombin time, TT) 18.5 s, 纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg) 2.7 g/L, D-二聚体 5.40 g/mL; 肝功能示:谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) 179 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 173 U/L; 心肌损伤检测:肌钙蛋白 0.030 ng/mL, 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB) 2.9 ng/mL, 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) > 2 150 U/L; 脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 8 898 pg/mL; 头颅 CT 复查(入院半天后):无出血征象; 血栓弹力图:反应时间 21.8 min, 凝固时间 5.2 min, 阿尔法角度 35.0 deg, 最大幅度 45.7 min, 凝血综合指数 -15.7; 10 月 2 日双份血培养标本鉴定报告:头状葡萄球菌。

入院后予以机械辅助通气、生理盐水扩容、美罗培南联合万古霉素抗感染、低分子肝素钙[50 U/(kg·次), q12h]抗凝、山莨菪碱及前列地尔活血改善微循环、保肝护心、对症等治疗。治疗过程中,静脉穿刺部位无出血不止,患儿血压、血氧饱和度稳定,肢端暖,皮肤黏膜由大理石花纹演变成紫纹,并迅速转变成瘀点瘀斑,部分融合成片(图 1)。患儿病情进展迅速,遂于 2019 年 9 月 30 日转重庆医科大学附属儿童医院重症医学科。

转院后诊断:严重脓毒症、脓毒症性凝血病、双小腿皮肤部分坏死、左手第四指末节指节坏死、重症肺炎、颅内出血。入院后检查:血常规示:WBC 10.12×10^9 个/L, Hb 73 g/L, PLT 27×10^9 个/L, N% 68%, L% 31%, CRP 32 mg/L; PCT > 100 ng/mL; ALT 429.7 U/L, AST 414.3 U/L。10 月 3 日凝血项复查:PT

9.9 s, APTT 40.1 s, TT 20.7 s, Fbg 2.64 g/L, D-二聚体 6.12 g/mL; 10 月 6 日血常规复查: WBC 14.9×10^9 个/L, Hb 103 g/L, PLT 171×10^9 个/L, N% 49%, L% 43%; 肝功能: ALT 85.4 U/L, AST 35.4 U/L; 10 月 8 日超敏肌钙蛋白 I 0.022 g/L, CK-MB 2.9 g/L, BNP 109.95 pg/mL; 10 月 11 日: PCT 0.105 ng/mL; PT 11.3 s, APTT 32.3 s, TT 17.7 s, Fbg 2.05 g/L, D-二聚体 3.99 g/mL。

转入重庆医科大学附属儿童医院后继续予以机械辅助通气、万古霉素联合美罗培南抗感染、丹参酮及前列地尔活血、低分子肝素钙[50 U/(kg·次), q12h]抗凝等治疗, 患儿全身瘀点瘀斑更甚, 遂予以血液净化、输注新鲜血浆、补充血小板、输注悬浮红细胞纠正贫血、对症等处理, 10 月 3 日患儿原瘀点瘀斑颜色加深, 转变成紫黑色焦痂(图 1), 左手第四指末节指节缺血坏死, 双下肢瘀块处见多发皮肤肿胀发亮, 部分破溃, 患处予以牛碱性纤维细胞生长因子喷雾剂、莫匹罗星软膏外用及生理盐水湿敷等皮肤护理, 未再出现新发瘀点瘀斑, 于 10 月 5 日顺利脱机, 10 月 8 日停用低分子肝素钙抗凝, 部分痂皮脱落, 新生皮肤供血好, 10 月 11 日降阶梯治疗, 万古霉素联合拉氧头孢继续抗感染, 10 月 15 日患儿大部分皮肤复活, 双小腿部分皮肤坏死, 左手第四指末节指节坏死, 遂转烧伤整形科行植皮、截指等手术治疗, 术后予以止血、拉氧头孢抗感染、对症等治疗, 于 2019 年 11 月 7 日临床痊愈出院。半年后随访双下肢皮肤恢复好, 有少许瘢痕(图 1)。

2 讨论

小儿严重脓毒症和脓毒性休克是引起凝血功能障碍的常见诱因。近年来通过动物实验及临床研究证实, 凝血功能障碍贯穿严重脓毒症和(或)脓毒性休克整个病理过程, 是其发生发展及预后的关键环节之一^[4]。而部分严重脓毒症或脓毒性休克因凝血和纤溶 2 个系统失衡即可发生急性弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC), 临床多以疾病终末期的广泛性出血、多器官功能衰竭为突出症状, 此期往往治疗效果差。因此, 临床上识别 DIC 早期阶段, 针对临床合理用药, 把握用药时机, 对于抢救的成功率及预后至关重要。

近年来, 部分学者针对 DIC 早期阶段提出了 pre-DIC、前 DIC 或 DIC 前状态的概念, 即存在诱发 DIC 的基础疾病和凝血纤溶异常, 但无典型 DIC 的症状与体征, 或尚未达到确诊 DIC 的一种亚临床状态或血栓前状态^[5]。对此科学标准

委员会(Scientific Standards Committee, SSC)规范化地提出了脓毒症性凝血病(sepsis induced coagulopathy, SIC)的概念, 即感染诱导的器官功能障碍和凝血病, 其特征就是由纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)过度表达引起的纤溶抑制。该期隐匿, 且极易被忽略^[6]。如本例患儿, 疾病早期出现口唇发紫、指趾端发绀、大理石花纹等一系列症状, 且皮肤瘀点瘀斑表现尤为突出, 并没有明显气促、呼吸困难以及血氧饱和度下降等呼吸衰竭的临床表现, 该患儿指趾发绀可能为微循环障碍和微血栓形成所致, 此时患儿已处于高凝状态, 即 SIC 阶段^[7]。临床实践证明, 对于严重脓毒症患儿, 如出现下列临床表现, 要考虑 SIC: ①早期表现为微血栓形成和微循环障碍, 如指趾端发绀、大理石花纹等, 而出血倾向不明显^[8]; ②出现抽血易凝, 输液滴速缓慢(输液开关完全松开)^[9], 且皮肤微循环障碍或抗凝治疗有效; ③明显的皮肤瘀点瘀斑, 特别是面部(口唇、鼻尖)以及四肢肢端。

另外, 动态观察本例患儿实验室检查发现, 随着 PLT 数量下降、PT 及 APTT 时间延长、D-二聚体的升高, 患儿病情急剧恶化, 而恢复期呈现相反趋势的改变。国内外也有相关研究文献指出: 如发现血小板计数的减少或进行性下降, 以及 PT、APTT 缩短或延长^[10], Fbg 增高及凝血象动态测定等其中二项异常, 高度提示 SIC^[11]。因此, 连续、实时、动态的检查贯穿疾病诊治始终很有必要^[12]。如凝血功能正常, D-二聚体升高, 且外周血发现大量红细胞碎片, 对诊断 SIC 也有一定的指导意义^[13]。技术条件较好的医院还可以通过检测分子标志物来早期识别 SIC, 例如凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、血栓调节蛋白、PAI-1、纤维蛋白溶解抑制剂以及组织因子途径抑制剂, 均可早期提示机体处于高凝低纤溶状态^[14]。另外联合应用 TAT、抗凝血酶Ⅲ、组织因子这 3 项凝血分子标志物的检测有助于儿童 SIC 的诊断^[15]。

SIC 患儿血液呈高凝状态, 血小板活化, 凝血系统被激活, 但凝血因子及血小板并未减少, 若治疗不及时极易进展为 DIC^[16]。本例患儿因顾虑颅内出血, 入院早期未能及时抗凝治疗, 患儿数小时内瘀点瘀斑进行性增多, 融合成片, 血小板也进行性下降, 凝血功能恶化等。后复查头颅 CT 颅内无进行性出血, 立即抗凝治疗, 患儿瘀点瘀斑停止进展, 凝血象也有所好转。可见, 临床中早期合理抗凝至关重要^[17]。然而近年来, 肝素抗凝因有加重出血等副作用, 对其使用也颇有争议, 临床中很多医生因顾忌出血等风险, 对抗凝治疗犹豫不决, 往往错过治疗的黄金时期。但国内外均有研究发现, 小剂量肝素能



A. 患儿起病 1 d 后, 双下肢皮肤呈瘀点瘀斑, 部分融合成片

B. 起病 3 d 后, 瘀点瘀斑颜色加深, 转变成紫黑色焦痂

C. 出院半年后随访, 双下肢皮肤恢复好, 有少许瘢痕

图 1 脓毒症性凝血病患者皮肤改变

够促进高度分散的硫酸多糖聚合,抑制血小板聚集^[10],起到抗凝的作用。多位学者在小儿临床研究发现:早期使用小剂量肝素持续静脉泵注[200 U/(kg·d)^[11]或低分子肝素钙脐周皮下注射[30~50 U/(kg·次),q12h]疗效显著,且使用安全,无加重出血等副作用^[20-21],使用小剂量肝素同样能达到良好的抗凝效果,且一般不会加重出血,不需要反复实验监测出凝血时间^[22]。本例婴儿转院后,尽管皮肤瘀斑进行性增加,仍继续积极使用小剂量低分子肝素钙抗凝治疗,患儿病情迅速改善,未发现加重出血。由此可见,小剂量肝素或低分子肝素钙等抗凝安全有效,且需贯穿 SIC 及 DIC 整个过程,早期抗凝尤为重要。

在小儿严重脓毒症或脓毒性休克病程中,除了积极去除原发病,特别是“重拳出击”抗感染、血液净化、必要时抗休克等治疗的同时,早期识别 SIC、早期合理小剂量肝素或低分子肝素抗凝治疗并剂量个体化,能有效减缓或阻止 DIC 的发生发展,改善预后。

参 考 文 献

- [1] 张弛,屈顺林,肖献忠.从系统论视角看全身炎症反应综合征[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2009,30(8):49-50,52.
Zhang C,Qu SL,Xiao XZ. Role of system theory on SIRS research[J]. Med Philos Clin Decis Mak Forum Ed,2009,30(8):49-50,52.
- [2] Goldstein B,Giroir B,Randolph A,et al. International pediatric sepsis consensus conference:definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med,2005,6(1):2-8.
- [3] Dohna-Schwake C,Felderhoff-Müser U. Early recognition of septic shock in children[J]. Klin Padiatr,2013,225(4):201-205.
- [4] 陆晓华,程礼敏,李伟,等.弥散性血管内凝血的新认识及实验诊断进展[J].检验医学与临床,2012,9(10):1229-1231.
Lu XH,Cheng LM,Li W,et al. New understanding and experimental diagnosis progress of disseminated intravascular coagulation[J]. Lab Med Clin,2012,9(10):1229-1231.
- [5] Iba T,Miyasho T. Danaparoid sodium attenuates the increase in inflammatory cytokines and preserves organ function in endotoxemic rats[J]. Crit Care,2008,12(4):R86.
- [6] 张姪,董静莲,王书亮.降钙素原与D-二聚体在评估急诊脓毒症患者病情及预后的研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(1):11-13.
Zhang X,Dong JL,Wang SL. Clinical significance of procalcitonin and D-dimer in evaluation of condition and prognosis of sepsis patients in emergency department[J]. Chin J Nosocomiology,2015,25(1):11-13.
- [7] Helms J,Severac F,Merdji H,et al. Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients[J]. Ann Intensive Care,2020,10(1):92.
- [8] 刘祥平.血浆D-二聚体和FDP联合检测在DIC中的应用[J].吉林医学,2014,35(5):915.
Liu XP. Application of combined detection of plasma D-dimer and FDP in DIC[J]. Jilin Med J,2014,35(5):915.
- [9] 李卓江,张燕,鞠文东,等.前弥散性血管内凝血患者凝血与纤溶的研究[J].临床血液学杂志,2004,17(6):345-346.
Li ZJ,Zhang Y,Ju WD,et al. Study on coagulation and fibrinolysis in patients with anterior disseminated intravascular coagulation[J]. J Clin Hematol,2004,17(6):345-346.
- [10] Levi M. Disseminated intravascular coagulation[J]. Crit Care Med,2007,35(9):2191-2195.
- [11] 金润铭,林鸣.儿童DIC实验室诊断进展[J].临床急诊杂志,2012,13(3):149-151.
Jin RM,Lin M. Progress in laboratory diagnosis of DIC in children[J]. J Clin Emerg Call,2012,13(3):149-151.
- [12] Benes J,Zatloukal J,Kletecka J. Viscoelastic methods of blood clotting assessment;a multidisciplinary review[J]. Front Med (Lausanne),2015,2:62.
- [13] Levi M,Toh CH,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.
- [14] 严思棋,郭涛.弥散性血管内凝血诊断与相关分子标志物[J].临床血液学杂志,2019,32(1):13-15.
Yan SQ,Guo T. Diagnosis and related molecular markers of disseminated intravascular coagulation[J]. J Clin Hematol,2019,32(1):13-15.
- [15] 李梨平,方亦兵,祝兴元,等.诊断儿童DIC前状态的分子标志物研究[J].中国医师杂志,2004,6(12):1688-1689.
Li LP,Fang YB,Zhu XY,et al. Study on molecular markers for diagnosis of children's pre-DIC state[J]. J Chin Physician,2004,6(12):1688-1689.
- [16] 郭宗尚.脓毒症前DIC期患者应用低剂量肝素治疗的临床观察及其对预后的影响[J].临床医药实践,2019,28(3):172-174.
Guo ZS. Clinical observation of low dose heparin therapy in stage DIC before sepsis and its effect on prognosis[J]. Proceeding Clin Med,2019,28(3):172-174.
- [17] Hayakawa M,Ono K. A summary of the Japan septic disseminated intravascular coagulation study[J]. Acute Med Surg,2018,5(2):123-128.
- [18] 宋莉.分析小剂量肝素治疗弥散性血管内凝血的疗效及安全性[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(12):143-144.
Song L. To analyze the efficacy and safety of low dose heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med,2015,3(12):143-144.
- [19] 张丽芸,项志凤,郭素萍.小剂量肝素在小儿血液病弥散性血管内凝血中的应用[J].临床荟萃,2006,21(14):1064-1065.
Zhang LY,Xiang ZF,Guo SP. Application of low-dose heparin in disseminated intravascular coagulation in children with hematological diseases[J]. Clin Focus,2006,21(14):1064-1065.
- [20] 彭勇.早期低剂量肝素治疗脓毒症前DIC期患者的疗效及对预后的影响[J].中国现代医学杂志,2013,23(14):94-96.
Peng Y. Effect and prognosis of early low-dose heparin on the sepsis patients in pre-DIC stage[J]. China J Mod Med,2013,23(14):94-96.
- [21] 梁卉,刘华林,刘瑞海.小剂量肝素早期应用在小儿弥散性血管内凝血治疗中价值的探讨[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2008,13(5):228-229.
Liang H,Liu HL,Liu RH. The value of early application of low-dose heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation in children[J]. J China Pediatr Blood Cancer,2008,13(5):228-229.
- [22] 潘国权,南向珍,严纯雪,等.应用微剂量肝素治疗危重患儿DIC的临床探讨[J].河北医学,2002,8(4):292-294.
Pan GQ,Nan XZ,Yan CX,et al. Clinical exploration of applying mini dose heparin to therapy DIC in critically ill children[J]. Hebei Med,2002,8(4):292-294.

(责任编辑:周一青)