

合并弥散性血管内凝血新型冠状病毒肺炎(COVID-19)二例报告及文献复习

王雅丹 张守鹏 魏求哲 赵苗苗 梅恒 张正良 胡豫

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所,武汉 430022

通信作者:胡豫,Email:dr_huyu@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0001

COVID-19 complicated with DIC: 2 cases report and literatures review

Wang Yadan, Zhang Shoupeng, Wei Qiuzhe, Zhao Miaomiao, Mei Heng, Zhang Zhengliang, Hu Yu

Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Hu Yu, Email: dr_huyu@126.com

2019年12月以来,湖北省武汉市陆续发生新型冠状病毒肺炎疫情,随后疫情在全世界范围内暴发流行。世界卫生组织(WHO)将本次疫情的新型冠状病毒肺炎疾病命名为COVID-19。国际病毒分类委员会正式将该型新型冠状病毒命名为2019-nCoV。2020年1月24日LANCET发表了第一篇描述COVID-19患者临床特征的文献^[1],此后陆续有多篇相关文献问世。人们大多将焦点关注于COVID-19的流行病学和临床特征,以及成人呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭的发病机制;而凝血功能的改变,尤其是危重疾病常见的弥散性血管内凝血(DIC)尚未受到足够重视。笔者报告2例合并DIC危重型COVID-19患者的诊疗过程,以期为抗疫一线的临床医师提供参考。

病例资料

例1,女,78岁,既往有冠心病史。入院前13d出现间断咳嗽伴胸闷、气短,无发热,自行口服药物治疗(不详)后,症状逐渐加重,外院行血常规:WBC $3.52 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对值 $2.09 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $0.73 \times 10^9/L$ 、HGB 137 g/L、PLT $133 \times 10^9/L$ 、C反应蛋白(CRP)108 mg/L,肺部CT检查示:双肺多发磨玻璃影,提示“病毒感染、肺气肿”。2019-nCoV核酸检测弱阳性,诊断为COVID-19。居家隔离治疗,咳嗽、胸闷症状进行性加重。再次到发热门诊检查,血氧饱和度(SPO₂)84%,入院隔离治疗。入院第1天,患者意识清楚,无发热,心率120次/min,呼吸44次/min,血压155/93 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),SPO₂ 80%,全身无活动性出血倾向。血常规:WBC $15.03 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对计数 $13.12 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对计数 $0.73 \times 10^9/L$ 、HGB 137 g/L、PLT $88 \times 10^9/L$ 。凝血功能:凝血酶原时间(PT)18.6 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)37.6 s,纤维蛋白原(FIB)1.50 g/L(参考值2.00~4.00),D-二聚体8.3 mg/L(参考值0~0.5 mg/L)。生

化:AST 44 U/L,ALT 18 U/L,CRP 174 mg/L(正常参考值0~8 mg/L),LDH 767 U/L;降钙素原(PCT)0.67 μg/L(正常参考值<0.05 μg/L),超敏肌钙蛋白(hsTNI)3 058.8 ng/L(正常参考值<26.2 ng/L),磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)11.8 μg/L(正常参考值<6.6 μg/L),脑钠肽(BNP)782.2 ng/L(正常参考值<100.0 ng/L)。心电图示:室上性心动过速。参照国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》,诊断为“COVID-19(危重型),合并严重心肌损伤、心功能不全、血小板减少、凝血功能异常、继发细菌感染”。给予面罩吸氧10 L/min,SPO₂ 82%,氧合指数136 mmHg。立即改用无创通气(ST模式),吸人气道正压(IPAP)12 cmH₂O(1 cmH₂O = 0.098 kPa),呼气气道正压(EPAP)5 cmH₂O,吸入氧浓度(FiO₂)80%;同时给与阿比多尔、莫西沙星、甲泼尼龙(40 mg/d)抗病毒抗细菌治疗及抑制炎症反应;胺碘酮复律,白蛋白补充胶体渗透压,呋塞米利尿纠正心衰,维持水电解质平衡,保护胃黏膜。2 h后缺氧症状得到缓解,窦性心律98次/min,呼吸28次/min,SPO₂ 94%,氧合指数156 mmHg。入院第2天:患者出现意识障碍,呼吸困难加重,体温36.3℃,脉率114次/min,呼吸35次/min,血压90/55 mmHg,SPO₂ 74%,氧合指数123 mmHg,全身无活动性出血。血常规:WBC $12.52 \times 10^9/L$ 、PLT $36 \times 10^9/L$ 。凝血功能:PT 19.3 s,APTT 44.9 s,FIB 0.71 g/L,D-二聚体9.1 mg/L,AST 111 U/L,ALT 108 U/L,考虑DIC的可能,给予低分子肝素4 000 IU/d,输注血小板1 U和冷沉淀6 U,多巴胺升压,纠正休克,同时给予胃管鼻饲营养支持。入院第4天,患者意识恢复,偶有咳嗽咳痰,全身无活动性出血,SpO₂ 93%,体温36.5℃,脉率81次/min,呼吸20次/min,血压139/85 mmHg,SPO₂ 94%,氧合指数156 mmHg,WBC $10.26 \times 10^9/L$,PLT $77 \times 10^9/L$,PT 15.6 s,APTT 36.0 s,FIB 2.05 g/L,D-二聚体5.35 mg/L,停用

多巴胺。入院第15日,患者咳嗽咳痰减轻,缺氧症状改善,逐步过渡到面罩吸氧,SpO₂ 95%,氧合指数158 mmHg,体温36.5℃,脉率81次/min,呼吸24次/min,血压139/85 mmHg。入院第18天,患者精神状态良好,停止鼻饲,SpO₂ 95%~98%。体温36.3℃,脉率85次/min,呼吸22次/min,血压106/62 mmHg,SpO₂ 95%~98%,氧合指数237 mmHg。继续抗病毒、抗感染、补充白蛋白及对症支持治疗。PLT升为174×10⁹/L,PT 14.5 s,APTT 33.1 s,FIB 2.96 g/L,D-二聚体5.35 mg/L。生化:AST 30 U/L,ALT 51 U/L,CRP 13.82 mg/L,LDH 325 U/L;PCT 0.10 μg/L,hsTNI 22.9 ng/L,CK-MB 6.3 μg/L,BNP 42.9 ng/L。复查床旁胸片示:两肺淡薄絮状磨玻璃影。

例2,男,79岁,间断发热、胸闷伴全身肌肉酸痛16 d,最高体温37.8℃,社区医院行肺部CT提示“病毒性肺炎表现”,给予抗病毒治疗无明显改善,胸闷加重。再次到发热门诊检查,肺部感染进展,2019-nCoV核酸检测阳性,SpO₂ 84%,经统一安排收至协和医院西院隔离治疗。入院第1天,患者意识清楚,无发热,心率96次/min,呼吸22次/min,血压157/81 mmHg,SpO₂ 90%,全身无活动性出血倾向。血常规:WBC 15.25×10⁹/L、中性粒细胞绝对计数14.72×10⁹/L、淋巴细胞绝对计数0.32×10⁹/L、HGB 137 g/L、PLT 95×10⁹/L。凝血功能:PT 17.9 s,APTT 40.1 s,FIB 0.25 g/L,D-二聚体8.3 mg/L。生化:AST 40 U/L,ALT 48 U/L,CRP 58.35 mg/L,LDH 623 U/L;PCT 0.14 μg/L,hsTNI 94.5 ng/L,CK-MB 1.7 μg/L,BNP 454.1 ng/L。参照国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》,诊断为“COVID-19(重型)”。给予面罩吸氧(8 L/min),SpO₂ 94%。同时给与阿比多尔、莫西沙星、甲泼尼龙40 mg/d治疗。入院第2天,患者烦躁,呼吸急促,体温37.3℃,心率110次/min,呼吸33次/min,血压150/100 mmHg,

SpO₂ 80%,全身无活动性出血。心电图示:室上性心动过速。血常规:WBC 18.85×10⁹/L,PLT 71×10⁹/L。PT 18.5 s,APTT 34.7 s,FIB 0.25 g/L,D-二聚体8.7 mg/L,hsTNI 2 063.7 ng/L,CK-MB 4.7 μg/L,BNP 339.9 ng/L。考虑DIC的可能,给予低分子肝素4 000 IU/d,输注冷沉淀6 U、新鲜冰冻血浆400 ml。改为无创呼吸机辅助呼吸,SpO₂升至96%。入院第3天:患者呼吸较平稳,SpO₂ 98%~100%。体温37.1℃,脉率85次/min,呼吸28次/min,血压135/78 mmHg,全身无活动性出血。血常规:WBC 10.55×10⁹/L,PLT 71×10⁹/L。凝血功能:PT 15.8 s,APTT 42.9 s,FIB 1.87 g/L,D-二聚体8.4 mg/L,继续使用低分子肝素抗凝。入院第5天,患者呼吸较平稳,SpO₂ 98%~100%,体温37.2℃,脉率89次/min,呼吸24次/min,PLT 75×10⁹/L,PT 15.8 s,APTT 40.4 s,FIB 2.33 g/L,D-二聚体8.1 mg/L,hsTNI 210.2 ng/L,CK-MB 0.9 μg/L。

例1和例2患者血小板计数、凝血指标及中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)^[2-3]评分见表1、表2。

讨 论

死亡的COVID-19患者往往伴有多器官功能的衰竭,而非单纯呼吸窘迫,目前的主流观点认为是病毒触发炎症因子风暴,导致多脏器不可逆性重度炎症损伤所致^[4]。然而,炎症因子导致何种病理改变研究得并不透彻,有待更详尽的病理学和实验室研究加以阐述。

在已发表的COVID-19患者临床特征描述性文章中,都提到了血小板计数变化和凝血指标异常。在第一篇发表于LANCET杂志的报道中,41例患者血小板减少的发生率为5%,PT延长和D-二聚体升高在ICU患者与非ICU患者间的差异有统计学意义^[1];第二篇LANCET文献中提到:99例患者中,血小板减少发生率12%,PT延长比例为5%,D-二聚体

表1 1例COVID-19患者(例1)凝血指标及CDSS评分结果

住院日	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	PT(s)	APTT(s)	D-D (mg/L)	FIB (g/L)	CDSS评分(分)
1	88	17.9	40.1	8.2	1.50	7
2	36	19.3	44.9	9.1	0.71	11
3	44	18.1	34.5	8.4	0.92	9
4	77	15.6	36.0	8.0	2.05	6
6	111	14.3	36.2	5.4	2.86	4
参考值	125~350	11.0~16.0	27.0~45.0	0~0.5	2.00~4.00	

注:PT:凝血酶原时间;D-D:D-二聚体;FIB:纤维蛋白原;CDSS:中国弥散性血管内凝血诊断积分系统

表2 1例COVID-19患者(例2)凝血指标及CDSS评分结果

住院日	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	PT (s)	APTT (s)	D-D (mg/L)	FIB (g/L)	CDSS评分(分)
1	95	18.6	37.6	8.2	0.25	5
2	71	18.5	34.7	8.9	0.25	7
3	71	15.8	42.9	8.4	1.87	5
5	75	15.8	40.4	8.1	2.33	5
参考值	125~350	11.0~16.0	27.0~45.0	0~0.5	2.00~4.00	

注:PT:凝血酶原时间;D-D:D-二聚体;FIB:纤维蛋白原;CDSS:中国弥散性血管内凝血诊断积分系统

升高比例为36%^[5];Wang等^[6]纳入138例患者的报道中,ICU患者与非ICU患者的D-二聚体分别为414 mg/L、166 mg/L,PT轻度延长。钟南山院士团队总结了1 099例中国COVID-19患者临床特征,显示血小板计数低于 $150 \times 10^9/L$ 的患者占36.2%、D-二聚体升高占46.4%,在危重患者中分别为57.7%、59.6%^[7]。本研究2例重症/危重症患者D-二聚体明显升高、血小板减少、PT轻中度延长、APTT无异常,与上述报道非常吻合。

DIC是在许多疾病基础上,致病因素损伤微血管体系,导致凝血活化,全身微血管血栓形成、凝血因子大量消耗并继发纤溶亢进,引起以出血及微循环衰竭为特征的综合征^[6]。危重型新型冠状病毒肺炎患者因免疫力低下继发细菌真菌感染以及体内的炎症因子风暴都是诱发DIC的高危因素。2例患者院外病程较长,入院时LDH、CRP、PCT均较高,提示除了2019-nCoV感染外,还有继发细菌感染的可能,存在发生DIC的基础病因。

既往文献显示,多发出血倾向是DIC最常见的临床表现之一^[2],但本研究2例患者中并未发生出血,而以微循环障碍、休克和脏器功能衰竭表现更为突出。例1患者入院后经过无创呼吸机辅助呼吸,缺氧症状曾一度好转,然而入院第2天突发意识障碍、呼吸窘迫、血压下降、肝酶升高;例2患者入院第2天出现呼吸窘迫、心律失常、心肌酶升高,提示心肌受损。结合2例患者同时伴有血小板进行性降低、PT延长、FIB极度减少,推测为多个脏器(肺、脑、肝脏、心脏)微血管内微血栓形成,伴有凝血因子的消耗,发生了DIC。立即给予低分子肝素抗凝、替代治疗(输注血小板、冷沉淀/血浆)并积极治疗原发病(莫西沙星抗感染/糖皮质激素抑制炎症损伤),辅以纠正休克、纠正心衰、维持电解质平衡等综合治疗,DIC短期内得到纠正,临床症状明显好转。

DIC的诊断依赖临床表现和实验室指标动态观察、综合判断。为精确量化DIC的诊断标准,中华医学会血液学分会血栓与止血学组于2014年起通过多中心、大样本的回顾性与前瞻性研究,建立了CDSS评分系统^[2-3]。CDSS评分系统突出了基础疾病和临床表现的重要性,强化动态监测原则,而且涉及的实验室检测指标简单,较既往的国际血栓与止血协会标准(ISTH)积分系统和日本急诊医学学会标准积分系统,更易于普及,多数医院的检验科都能完成^[8]。我们参照该系统对2例患者进行回顾性积分(表1、2),发现例1患者在入院当天积分为7,已满足非恶性血液病DIC诊断标准,但未行纠正DIC的治疗。第二天病情加重,DIC积分升至11,经积极综合治疗后,积分逐渐下降至4。例2患者入院当天积分为5,第二天症状加重积分为7,治疗后心肌酶下降,呼吸困难改善,积分亦下降为5。初步表明CDSS积分系统能够早期识别新型冠状病毒肺炎合并DIC,并与DIC的严重程度有相关性。

既往对SARS-Cov的研究中早已发现,患者的肺组织中存在不同寻常的弥散性小血栓形成^[9],血管的损伤也普遍存在于不同组织器官中^[10]。Enjuanes等^[11]报道,SARS-Cov感

染机体后,会上调凝血途径的相关基因表达,导致凝血活化。研究显示,2019-nCoV导致的凝血指标异常特点与SARS-Cov不尽相同,而且更容易发生除肺部以外的多脏器功能衰竭^[12]。因此,2019-nCoV诱发凝血异常的分子机制、与炎症因子风暴间的关联、COVID-19患者特别是危重症患者急速进展的多脏器功能衰竭/呼吸窘迫与DIC之间的关系还有待于更为深入和详尽的基础研究和病理学研究。

参考文献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [2] 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. DOI: 10.1038/s41598-017-09190-5.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.022.
- [4] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. medRxiv, 2020. DOI: https://DOI.org/10.1101/2020.02.16.20023671.
- [5] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [6] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [7] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [9] Franks TJ, Chong PY, Chui P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore [J]. Hum Pathol, 2003, 34 (8): 743-748. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00367-8.
- [10] Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China [J]. J Pathol, 2003, 200(3): 282-289. DOI: 10.1002/path.1440.
- [11] Enjuanes L, Almazán F, Sola I, et al. Biochemical aspects of coronavirus replication and virus-host interaction [J]. Annu Rev Microbiol, 2006, 60: 211-230. DOI: 10.1146/annurev.micro.60.080805.142157.
- [12] 王建中, 袁家颖, 普程伟, 等. 传染性非典型肺炎患者凝血功能的变化 [J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(8): 499-501. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2004.08.008.

(收稿日期:2020-02-27)

(本文编辑:徐茂强)