

# 合并肢端缺血表现的危重型 新型冠状病毒肺炎七例临床分析

张炎<sup>1</sup> 曹玮<sup>2</sup> 肖盟<sup>3</sup> 李源杰<sup>4</sup> 杨阳<sup>5</sup> 赵静<sup>6</sup> 周翔<sup>7</sup> 江伟<sup>8</sup> 赵永强<sup>1</sup>  
张抒扬<sup>9</sup> 李太生<sup>2</sup>

<sup>1</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730;<sup>2</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院感染内科 100730;<sup>3</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院检验科 100730;<sup>4</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院全科医学系普通内科 100730;<sup>5</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院骨科 100730;<sup>6</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院呼吸与危重症医学科 100730;<sup>7</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院重症医学科 100730;<sup>8</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院内科ICU 100730;<sup>9</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院心内科 100730

通信作者:李太生,Email:litsh@263.net

**【摘要】 目的** 总结合并肢端缺血的新型冠状肺炎(COVID-19)患者的临床和凝血功能特征。**方法** 回顾性分析2020年2月5日至2020年2月15日北京协和医院国家医疗队在武汉收治的7例危重型COVID-19患者临床及实验室资料。**结果** 7例患者中男性4例,女性3例,中位年龄59(49~71)岁,3例合并基础病。发热7例,干咳6例,呼吸困难4例,腹泻4例。所有患者均存在不同程度的肢端缺血,表现为肢端青斑或青紫、血疱、干性坏疽等。7例患者入住重症监护室时均存在D-二聚体显著升高、血小板计数正常,6例纤维蛋白原及纤维蛋白降解产物(FDP)升高,4例凝血酶原时间延长。随着病情进展,D-二聚体及FDP进行性升高,4例患者符合2017年中国弥散性血管内凝血诊断标准。6例患者接受低分子肝素治疗,治疗后D-二聚体及FDP下降,但临床症状无明显好转。中位随访26 d,5例患者死亡,从出现肢端缺血症状至死亡的中位时间为12(7~16)d。**结论** 部分危重型COVID-19患者存在明显高凝倾向,应关注此类患者凝血功能,及时识别高凝期并予以抗凝治疗,肢端缺血提示预后不良。抗凝治疗能否改善预后仍需更多临床数据。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 危重型; 高凝状态; 抗凝治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006

## Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acroischemia

Zhang Yan<sup>1</sup>, Cao Wei<sup>2</sup>, Xiao Meng<sup>3</sup>, Li Yuanjie<sup>4</sup>, Yang Yang<sup>5</sup>, Zhao Jing<sup>6</sup>, Zhou Xiang<sup>7</sup>, Jiang Wei<sup>8</sup>, Zhao Yongqiang<sup>1</sup>, Zhang Shuyang<sup>9</sup>, Li Taisheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>2</sup>Department of Infection Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>4</sup>Department of General Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>5</sup>Department of orthopedics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>6</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>7</sup>Department of Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>8</sup>Department of Medical

Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>9</sup>Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Taisheng, Email: litsh@263.net

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical and coagulation characteristics in patients with critical Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and acro-ischemia. **Methods** The retrospective study included 7 critical COVID-19 patients with acro-ischemia in an intensive care unit (ICU) in Wuhan, from Feb 4 to Feb 15, 2020. The clinical and laboratory data before and during the ICU stay were analyzed. **Results** The median age of 7 patients was 59 years and 4 of them were men. Three patients were associated with underlying comorbidities. Fever, cough, dyspnea and diarrhea were common clinical symptoms. All patients had acro-ischemia presentations including finger/toe cyanosis, skin bulla and dry gangrene. D-dimer, fibrinogen and fibrinogen degradation product (FDP) were significantly elevated in most patients. Prothrombin time was prolonged in 4 patients. D-dimer and FDP levels progressively elevated consistent with COVID-2019 exacerbation. Four patients were diagnosed with disseminated intravascular coagulation (DIC). Low molecular weight heparin (LMWH) was administrated in 6 patients, which reduced D-dimer and FDP rather than improved clinical symptoms. Five patients died finally and the median time from acro-ischemia to death was 12 days. **Conclusions** Coagulation parameters should be monitored closely in critical COVID-2019 patients. The timing and protocol of anticoagulation therapy are still under investigation based on more clinical data.

**【Key words】** COVID-2019; Critical; Hypercoagulation status; Anticoagulation therapy  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.0006

新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 患者约 80% 属于轻症, 仅有干咳、发热、腹泻等症状。重症患者表现为呼吸困难、低氧血症, 部分患者出现多脏器功能障碍, 甚至危及生命。重症患者往往合并凝血功能障碍, 现有研究资料显示, D-二聚体升高是最常见的实验室检查异常, 且与死亡率相关, 小部分患者合并弥散性血管内凝血 (DIC)<sup>[1-2]</sup>。凝血功能异常进一步加大治疗难度, 使死亡率增加。本文通过报道 7 例肢端缺血危重型 COVID-19 患者的临床资料, 提示危重型 COVID-19 患者的高凝状态亟需关注, 肢端缺血表现与预后不良相关。如何处理此类患者尚缺少临床经验, 抗凝治疗可能延缓疾病恶化, 为原发病的治疗争取时间。

## 病例与方法

1. 病例: 回顾性分析 2020 年 2 月 5 日至 15 日北京协和医院国家医疗队在武汉同济医院中法新城院区重症监护室 (ICU) 病房收治的伴肢端缺血表现的危重型 COVID-19 患者临床资料。COVID-19 的诊断及临床分型采用《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第 7 版)》标准<sup>[3]</sup>。7 例患者均居住于武汉, 出现发热和 (或) 呼吸道症状, 胸部 CT 提示病毒性肺炎, 实时荧光 PCR 检测新型冠状病毒 (2019-nCoV) 核酸阳性, 属于确诊病例。所有患者均为需要机械

通气且入住 ICU 的危重型患者。

2. 临床资料: 收集患者的临床表现、实验室检查及治疗信息。随访时间截止至 2020 年 3 月 2 日。

3. 统计学处理: 采用 SPSS 20.0 软件处理数据, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (范围) 表示。

## 结 果

### 一、临床特征

7 例患者中男性 4 例 (57.1%), 中位年龄 59 (49~71) 岁。最常见的首发症状为发热 (100%), 其次为咳嗽 (87.7%)、呼吸困难 (57.1%) 和腹泻 (57.1%)。发病至入院的中位时间为 11 (3~17) d, 发病至机械通气的中位时间为 17 (8~22) d。所有患者入院时均存在低氧血症, 采用高流量吸氧或无创呼吸机支持治疗。42.9% (3/7) 的患者存在基础疾病, 包括高血压、2 型糖尿病、冠心病、脑梗死等 (表 1)。

所有患者均出现明显肢端缺血, 在同期住院危重型患者中占 21%, 症状包括足底青斑、足底水疱、干性坏疽、手指或足趾肢端青紫 (图 1、2)。以足底青斑及肢端青紫最常见, 见于所有患者。自起病至出现肢端缺血的中位时间为 19 (11~23) d。肢端缺血表现与原发病加重有明显相关性, 均出现在气管插管机械通气前后 (术前 2 d 至术后 3 d)。首次观察

到肢端缺血时患者均未处于休克状态,未使用大剂量血管活性药物(去甲肾上腺素  $<0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ),同期动脉血气分析示乳酸含量均不高( $<2.0 \text{ mmol/L}$ ),无躯干及膝关节等部位皮肤花斑等。

所有患者均接受人丙种球蛋白( $5 \sim 20 \text{ g/d}\times 5 \text{ d}$ )及大剂量维生素C( $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ),其中5例患者于发病初期接受糖皮质激素(甲泼尼龙  $40 \sim 80 \text{ mg/d}$ ,  $3 \sim 5 \text{ d}$ )治疗。6例患者接受了低分子肝素抗凝治疗,剂量为  $100 \text{ IU/kg}$ ,每日2次,抗凝中位治疗时间为  $8(3 \sim 14) \text{ d}$ ,抗凝治疗中未出现消化道出血、颅内出血、气道出血、深部血肿等严重出血事件。末次随访日期为3月2日,5例患者死亡,起病至死亡的中位时间为  $26(25 \sim 36) \text{ d}$ ,肢端缺血至死亡的中位时间为  $12(7 \sim 16) \text{ d}$ ,死亡原因均为重度低氧血症及呼吸性酸中毒导致的循环衰竭。2例存活患者仍在ICU治疗,肺部情况未见好转,未脱离机

械通气。例3足底缺血有所改善,但例2下肢缺血进行性加重,已出现肢端坏疽。

二、实验室检查

1. 入院时:所有患者均存在不同程度淋巴细胞减少 [ $(0.37 \sim 1.09)\times 10^9/\text{L}$ ],2例患者WBC升高 [ $(11.05 \sim 13.08)\times 10^9/\text{L}$ ],1例患者轻度贫血。所有患者ALT、血肌酐水平均在正常范围,低白蛋白血症及LDH升高比例为  $85.7\%$ ,心肌肌钙蛋白I(cTnI)升高比例为  $42.9\%$ 。所有患者均存在超敏C反应蛋白(hsCRP)升高( $47 \sim 133 \text{ mg/L}$ ,正常参考值  $<1 \text{ mg/L}$ )。所有患者入院时PLT均在正常范围 [ $(136 \sim 350)\times 10^9/\text{L}$ ],D-二聚体水平(纤维蛋白原等量单位,FEU)  $1.25 \sim 21.00 \mu\text{g/ml}$ (正常参考值  $<0.50 \mu\text{g/ml}$ ),中位数为  $7.13 \mu\text{g/ml}$ 。 $83.3\%$  ( $5/6$ )的患者出现纤维蛋白降解产物(FDP)升高( $9.6 \sim 150.0 \mu\text{g/ml}$ ,正常参考值  $<5 \mu\text{g/ml}$ )。 $85.7\%$ 的患者

表1 7例出现肢端缺血的危重型新型冠状病毒肺炎患者的基线资料

例号	性别	年龄(岁)	基础疾病	发热	咳嗽	呼吸困难	腹泻	发病至入院时间(d)	发病至机械通气时间(d)
1	女	71	无	+	+	+	-	11	21
2	女	63	无	+	+	-	+	13	16
3	男	59	HTN,DM	+	-	-	+	11	22
4	男	49	无	+	+	+	-	7	8
5	男	56	CAD,HTN,DM	+	+	-	-	16	20
6	男	65	HTN,脑梗死	+	+	+	-	13	17
7	女	56	无	+	+	-	+	3	14

注:HTN:高血压;DM:糖尿病;CAD:冠心病



图1 例2 双足缺血进行性加重,由足底青斑(A)发展为水疱(B)及肢端干性坏疽(C)



图2 例5(A、B)及例7(C、D)的肢端青紫及肢端坏疽



纤维蛋白原水平升高,中位数为6.23(3.11~7.54) g/L(正常参考值2~4 g/L),凝血酶原时间(PT)延长者占57.1%(正常参考值11.5~14.5 s),部分活化凝血活酶时间(APTT)延长者占28.6%(正常参考值29.0~42.0 s)。7例患者均测定了包括抗心磷脂(anticardiolipin, ACL)抗体及抗 $\beta_2$ 糖蛋白1( $\beta_2$ GP1)抗体在内的抗磷脂抗体谱,均为阴性。

2. 出现肢端缺血时:患者出现肢端缺血表现时的凝血功能较基线有明显变化,表现为D-二聚体和FDP明显升高。所有患者D-二聚体水平平均升高至正常上限20倍以上,其中5例(71.4%)患者超出检测上限,即>21  $\mu$ g/ml(FEU),FDP亦显著升高(51.2~150  $\mu$ g/ml)。PT延长比例由57.1%增加至85.7%。APTT及纤维蛋白原水平较前无明显变化。抗凝血酶活性为59%~80%,未见明显降低。同期PLT较基线时下降(中位数由 $247 \times 10^9/L$ 降至 $86 \times 10^9/L$ )。cTnI升高者比例增加至87.5%。

3. 抗凝治疗后:因例6出现肢端缺血表现时PT已明显延长,PLT下降,呈消耗性低凝状态,故未予抗凝治疗。余6例患者接受了低分子肝素抗凝治疗(4 000~6 000 IU/次,每日2次)。抗凝治疗3~5 d后,D-二聚体、FDP水平明显下降,APTT较前延长,纤维蛋白原水平仍较高(表2)。

### 三、各阶段DIC患者所占比例

根据2017年中国DIC诊断积分系统(CDSS)<sup>[4]</sup>,

入院时、血栓出现时、抗凝治疗后符合DIC诊断标准的患者比例分别为0、57.1%及42.8%。

## 讨 论

2019年12月COVID-19在湖北武汉首先被报道,疫情迅速发展,目前已在全球范围内流行,世界卫生组织已将COVID-19疫情全球风险级别上调。约20% COVID-19患者属于重症患者,此类患者往往伴多器官功能衰竭,而非单纯肺部受累,多数观点认为是病毒触发的炎症因子风暴导致多脏器不可逆重度炎症损伤<sup>[5]</sup>。凝血功能异常既是炎症因子风暴导致的结果,还会加重脏器损伤,对于危重型患者,应关注其凝血功能的变化。尽管我们已意识到COVID-19患者容易合并凝血功能障碍,但尚缺乏关于出血、血栓事件的统计。本文通过回顾性分析7例危重型COVID-19患者的临床及实验室资料提示危重型COVID-19患者可出现明显高凝状态并影响预后。

本研究中的7例患者均存在明显的肢端缺血,结合心肌损伤标志物升高,提示其体内存在明显的微循环障碍。患者的D-二聚体、FDP等明显升高,支持体内大量微血栓形成,结合纤维蛋白原升高等其他实验室参数,提示本组患者体内存在高凝倾向。早期41例COVID-19患者临床特点的研究显示,D-二聚体升高在ICU患者与非ICU患者间的差

表2 7例合并肢端缺血表现的危重型新型冠状病毒肺炎患者凝血功能动态监测结果

例号	PLT( $\times 10^9/L$ )			PT(s)			FBG(g/L)			APTT(s)			D-Dimer( $\mu$ g/ml EFU)		
	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后
1	288	142	116	14.3	16.9	14.9	6.30	2.78	8.70	39.1	35.1	55.1	2.83	>21	7.53
2	230	86	157	15.3	17.4	16.9	6.22	5.66	5.20	45.1	40.8	77.4	19.19	11.08	4.47
3	250	309	251	12.8	14.2	14.6	6.92	6.09	6.26	20.6	40.6	56.1	1.25	20.50	5.71
4	247	133	159	15.3	16.7	20.4	5.50	7.04	6.20	38.1	48.8	69.1	2.80	>21	4.15
5	350	58	49	17.6	17.7	25.0	7.54	3.87	2.66	39.3	38.2	60.2	7.13	>21	3.36
6	136	27	9	17.1	17.5	21.5	3.11	3.25	2.65	34.4	42.8	41.1	>21	>21	>21
7	223	85	121	13.7	17.4	15.6	5.71	6.28	4.80	47.7	51.7	50.5	NA	>21	4.86

  

例号	FDP( $\mu$ g/ml)			AT(%)			cTnI(pg/ml)			hsCRP(mg/L)			CDSS(分)		
	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后	基线	血栓出现	抗凝后
1	11.0	>150	NA	93	80	NA	6.4	42.2	14.9	73.0	158.0	292.0	2	6	5
2	60.4	51.2	17.2	90	67	64	323.4	498.7	136.6	NA	211.0	105.0	5	7	3
3	4.0	NA	NA	98	NA	58	2.3	4.1	104.3	66.2	138.5	235.0	2	6	6
4	9.6	>150	16.8	93	68	45	5.3	53.7	291.0	49.0	248.0	312.0	2	7	7
5	31.4	104.0	25.0	64	59	63	37.1	247.8	154.0	66.1	NA	112.0	5	9	7
6	>150	>150	>150	83	80	41	1 241.5	415.3	371.0	113.4	183.0	NA	6	9	10
7	NA	110.9	18.3	NA	71	55	14.9	64.2	135.3	47.0	316.0	128.9	2	7	4

注:PT:抗凝血酶;FBG:纤维蛋白原;APTT:部分活化凝血活酶时间;D-Dimer:D-二聚体;FDP:纤维蛋白降解产物;AT:抗凝血酶;cTnI:心肌肌钙蛋白I;hsCRP:超敏C反应蛋白;CDSS:中国弥散性血管内凝血诊断积分系统;NA:无数据

异有统计学意义。JAMA在线发表的138例患者的回顾性研究显示,ICU患者的D-二聚体水平与非ICU患者相比差异有统计学意义(414 mg/L对166 mg/L,  $P < 0.001$ )<sup>[6]</sup>。来自武汉同济医院的报道同样显示D-二聚体及FDP升高与死亡结局相关(0.61  $\mu\text{g/ml}$ 对2.12  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[1]</sup>。由此推测,D-二聚体显著升高与体内大量微血栓形成相关。近期公布的尸检结果也显示COVID-19会造成多脏器血栓事件:肺泡间隔内血管充血水肿,可见单核、淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成;心血管系统可见部分血管内皮脱落、内膜炎症及血栓形成;肝脏汇管区可见微血栓<sup>[3,7]</sup>。以上结果显示,COVID-19可通过强烈激活凝血系统致大量微血栓形成,加重脏器缺血。

关于COVID-19引起高凝状态的研究很少,主要经验来自冠状病毒肺炎、中东呼吸综合征和流感病毒的相关研究。推测其机制包括:

1. 病毒感染及炎症因子风暴诱发DIC:2019-nCoV蛋白通过血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)感染人体细胞<sup>[8]</sup>,ACE2在肺泡上皮细胞,大、小动脉内皮细胞,小肠上皮细胞,免疫组织等部位不同程度表达。2019-nCoV可直接攻击血管内皮细胞,血管内皮损伤后激活凝血系统。2019-nCoV进入机体后,可激活先天免疫系统清除病毒,但过度激活可引起细胞因子风暴,造成微血管体系损伤,激活凝血系统的同时抑制纤溶及抗凝系统等,微血管内广泛血栓致DIC。IL-6是2019-nCoV诱发炎症因子风暴的关键因子<sup>[9]</sup>,而IL-6可刺激肝脏合成更多的血小板生成素、纤维蛋白原等,通过上调血管内皮生长因子的表达破坏血管屏障的稳定性、刺激单核细胞表达更多的组织因子活化外源性凝血系统等多种形式激活凝血。

根据CDSS<sup>[4]</sup>,我们对7例患者进行了动态评估。结果显示,入院初期仅14%的患者符合DIC诊断标准。待疾病进展后,符合DIC诊断标准的比例也仅升高至57.2%。抗凝治疗后,2例患者的DIC积分下降,显示出抗凝治疗的价值。本组危重型患者PLT下降程度、PT延长比例、继发DIC比例与其他研究组的结果有所不同。钟南山院士总结了1 099例COVID-19患者的凝血特点,显示危重型患者中 $\text{PLT} < 150 \times 10^9/\text{L}$ 者的比例高达57.7%[国内PLT的参考值多为 $(100 \sim 300) \times 10^9/\text{L}$ ,以 $150 \times 10^9/\text{L}$ 作为界值会高估血小板减少者的数量],重症继发DIC患者占2.9%<sup>[10]</sup>。一项纳入99例COVID-19患

者的回顾性研究显示,30%的患者PT缩短,16%的患者APTT缩短,而PT和APTT延长的患者仅占5%和6%<sup>[11]</sup>。本研究中PT及APTT延长者的比例明显高于既往研究,可能与本研究入选患者均为危重型相关。另一项研究显示,COVID-19轻症或重症患者早期纤维蛋白原可显著升高,而重症患者晚期纤维蛋白原显著降低<sup>[2]</sup>。本研究中多数患者直至死亡也未出现纤维蛋白原下降、凝血时间明显延长、PLT显著下降等凝血因子耗竭、凝血失代偿阶段表现,而呈现为D-二聚体、纤维蛋白原持续升高。我们测定了1例患者的抗凝蛋白活性(蛋白C活性49%,蛋白S活性58%)及凝血因子活性(FVIII活性214%)。以上结果均提示多数危重患者较长时间处于高凝阶段,仅有少数患者进入消耗性低凝阶段,为抗凝治疗提供了更多时间。

上述分析一方面提示CDSS在某些高凝期持久的DIC中的诊断价值值得深入探讨,另一方面,COVID-19高凝状态除考虑为DIC高凝状态持续时间所致,还需考虑其他致血栓危险因素。

2. 病毒感染诱发抗磷脂抗体综合征(APS):APS是由抗磷脂抗体介导的内皮损伤、血小板激活、血栓形成一系列综合征,个别患者可表现为灾难性APS(CAPS)。CAPS与DIC在临床表现上有诸多重叠,鉴别诊断困难。CAPS更多地表现为高凝倾向,凝血功能异常不明显,耗竭性低凝阶段少见,诊断主要依赖于抗磷脂抗体测定。已有多篇文献报道病毒感染可引起CAPS,包括丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、细小病毒B19、流感病毒等<sup>[12]</sup>。2013年1篇个案报道显示H1N1病毒诱发CAPS,其肢端缺血表现与本研究的患者极为相似<sup>[13]</sup>。感染诱发APS的机制可能与分子模拟相关,病毒蛋白结构与人体自身蛋白结构相似,诱发自身抗体产生。本文7例患者ACL抗体及抗 $\beta 2\text{GPI}$ 抗体测定均为阴性,暂不考虑APS,但因条件所限未检测狼疮抗凝物,尚缺乏抗磷脂抗体动态检测结果,有待进一步完善检测及随访以除外。

3. 其他因素:包括缺血缺氧再灌注损伤、药物相关高凝状态等。药物相关高凝状态主要需除外肝素诱发的血小板减少症(HIT)。本组患者出现肢端缺血表现前无明确肝素接触史,也不符合HIT的其他临床诊断标准,结合临床表现和治疗反应可除外HIT。

根据2017年DIC中国专家共识,以血栓为主要表现的DIC患者可采用低分子肝素(3 000 ~

5 000 IU/d)抗凝治疗<sup>[4]</sup>,但鉴于本研究患者存在持续高凝状态及明确的血栓证据,我们采用治疗剂量低分子肝素(约100 IU/kg,每日2次)抗凝治疗。抗凝治疗后,患者的D-二聚体及FDP明显下降,2例患者PLT回升至正常范围,提示抗凝治疗在一定程度上减少了微血栓形成。同时,抗凝治疗的安全性良好,未出现严重出血事件。但在随访期内我们并未观察到抗凝治疗带来明显临床获益,肢端缺血仅轻度好转,心肌损伤标志物无改善,最终5例患者死亡。一项纳入52例危重型COVID-19患者的回顾性研究显示死亡率为61.5%,本研究中7例患者的死亡率远高于此报道,说明肢端缺血本身强烈提示预后不良<sup>[14]</sup>。值得关注的是,1例未抗凝患者从血栓事件发生至死亡的时间为7 d,而接受抗凝治疗的6例患者自血栓事件发生至末次随访或死亡时间为11~16 d,说明尽管抗凝治疗未改善危重型患者的临床结局,但为原发病好转争取了时间,也提示在未进展到重症和危重症阶段时,一旦临床和实验室检测结果提示高凝状态即开始抗凝治疗有望延缓或阻止病情进展并改善预后。

本研究通过报道7例出现肢端缺血的危重型COVID-19患者的临床资料提示此类患者存在严重高凝倾向,预后很差。但2019-nCoV诱发凝血异常的分子机制、与炎症因子风暴及多脏器功能衰竭间的相关性仍有待研究。对于危重型COVID-19患者应格外关注凝血功能异常及微循环障碍表现,在合适时机使用抗凝治疗可能使患者获益。因本研究规模小,尚需更大规模的队列研究以得出明确结论。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020. DOI: 10.1111/jth.14768.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[Z]. 2020年3月, 国卫办函[2020]184号.
- [4] 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.
- [5] Jing Liu, Sumeng Li, Jia Liu, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>.
- [6] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*, 2020; e201585. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [7] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 21-23.
- [8] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS [J]. *J Virol*, 2020, 94(7): e00127-20. Published 2020 Mar 17. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- [9] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [J]. bioRxiv. 2020:2020.02.12.945576. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant) [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(10): 62. DOI: 10.1007/s11926-018-0773-x.
- [13] Durkin ML, Marchese D, Robinson MD, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) induced by influenza A virus subtype H1N1 [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-200474.
- [14] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213-2600(20)30079-5. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

(收稿日期:2020-03-09)

(本文编辑:律琦)