

脓毒症相关性血小板减少相关性研究

龙展智^{1,2} 童世君^{1,2} (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合征，病情严重且预后较差。血小板减少在脓毒症患者中很常见，其减少幅度越大，患者病死率越高。因此，明确脓毒症相关性血小板减少的发病机制，以及选择适当的方法及时纠正血小板减少，对改善患者的预后具有非常重要的意义。

【关键词】：脓毒症；血小板减少；发病机制；治疗

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.026

脓毒症是一种由严重感染引起的全身性炎症反应综合征^[1]，是重症患者常见的并发症之一，其病情严重且复杂，常伴有多器官功能损害，导致死亡率和病残率显著增加^[2]。血小板减少作为脓毒症患者的常见并发症，大量研究表明，脓毒症导致的血小板减少并非单一因素所致，而是多种机制共同作用的结果^[3,4]。这些机制包括但不限于炎症介质的释放、免疫系统的激活、脾脏功能的亢进以及骨髓造血功能的抑制等^[5]。这些机制的相互交织，使得脓毒症血小板减少的病理生理过程变得异常复杂。血小板减少可能导致出血倾向增加，影响治疗计划的制定，且与不良预后的存在密切相关^[6]。因此，对脓毒症相关性血小板减少的研究具有重要的临床意义。本文旨在综述近年来脓毒症相关性血小板减少的研究进展，包括其发病机制、临床表现、对预后的影响以及治疗方法等方面的内容。

1 脓毒症相关性血小板减少的发病机制

1.1 血小板生成减少

血小板生成减少为骨髓造血功能障碍与造血原料缺乏等多方面因素共同作用的结果。具体而言，骨髓作为血小板生成的主要场所，其造血干细胞和巨核系祖细胞的增殖、分化及成熟过程受到多种内外因素的调控^[7]。当骨髓造血功能受损时，如再生障碍性贫血、骨髓纤维化、白血病等血液系统疾病，以及化疗药物、辐射、病毒感染等外界因素，均可导致骨髓内巨核细胞数量减少或功能障碍，进而引起血小板生成减少。此外，造血原料如维生素B12、叶酸及铁的缺乏，也可影响骨髓造血功能，导致血小板生成不足^[8,9]。这些因素通过影响骨髓造血微环境、抑制巨核细胞增殖或诱导其凋亡等机制，共同导致血小板生成减少的发生。

1.2 血小板消耗增加

血小板消耗增加为多种病理生理过程共同作用的结果。具体而言，当机体发生感染、炎症、免疫反应或血管损伤时，会触发一系列复杂的生理反应，导致血小板被大量激活、黏附、聚集并消耗于病变部位^[10]。例如，脓毒症患者系统性炎症反应综合征（SIRS）及炎症介质的水平与血小板减少相关。炎症细

胞如中性粒细胞和单核细胞还能分泌血小板丰素和其受体，导致血小板异常激活而缩短寿命^[11]。在感染或炎症过程中，病原体或炎症介质可刺激血管内皮细胞释放活性物质，进而激活血小板并促进其聚集于血管损伤处，形成血栓以止血和限制病原体扩散。同时，免疫介导的血小板破坏也会增加血小板的消耗，如自身免疫性疾病中，机体产生的抗血小板抗体可与血小板结合，导致其被脾脏等免疫器官破坏^[12]。此外，血管内膜粗糙、血管内异物以及某些药物的使用等，也可引起血小板的机械性破坏或消耗增加^[13]。这些因素共同作用，使得血小板在体内的消耗速度加快，从而导致血小板数量的减少。

1.3 血小板隔离因素

血小板减少的分布异常机制涉及血小板在脾脏等脏器内的过度隔离。在正常情况下，血小板在脾脏等脏器内与外周血之间保持动态平衡。然而，当存在某些病理情况时，如脾肿大、脾功能亢进，以及某些自身免疫性疾病，血小板可能在脾脏内被过度扣留或隔离，导致外周血中血小板数量显著减少^[14]。此外，感染、药物影响以及造血功能异常等因素也可能通过影响血小板的生成、破坏或分布，间接导致血小板在脾脏等脏器内的隔离增加。

1.4 血小板激活

STING 信号^[15]自身炎症反应可通路在抵御病毒感染和维持免疫监视方面发挥着重要作用。它通常被细胞内的 DNA 感应器激活，这些感应器能够识别病原体或细胞内的异常 DNA。当这些感应器检测到 DNA 后，会激活 cGAS 酶，合成 cGAMP 分子，这是一种激活 STING 的第二信使。cGAMP 与 STING 蛋白结合后，会导致 STING 发生构象变化，进而激活下游信号传导^[16,17]。在脓毒症中，STING 信号通路的激活可能通过多种方式导致血小板减少。STING 的激活可促进血小板的活化，导致血小板聚集和颗粒释放。活化的血小板会消耗大量凝血因子和血小板自身，从而进一步减少血小板数量。脓毒症引起的全能影响骨髓造血功能，导致血小板生成减少。STING 信号通路的激活可能参与这一过程，通过影响骨髓中巨核细胞的分化

和增殖,进而减少血小板的生成。STING 信号通路的激活还可促进中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 的形成^[18]。NETs 是由中性粒细胞释放的网状结构,用于捕获并杀死病原微生物。然而,NETs 的形成也会消耗大量血小板,从而加剧血小板的减少。

此外,GPVI (糖蛋白 VI) 和 TLR (Toll 样受体)^[19,20]都是血小板上的重要受体,但它们在血小板活化过程中的作用及结合对象有所不同。GPVI 是一种胶原受体,仅在巨核细胞和血小板中表达。它可以与内皮下暴露的 I 型和 III 型胶原结合,在易损斑块或斑块破裂部位,GPVI 介导血小板粘附损伤动脉壁,导致血小板活化^[21]。而 TLR 属于 I 型跨膜受体,广泛表达在免疫细胞和非免疫细胞 (如上皮细胞) 中。血小板表达的 TLR 主要包括 TLR1、2、4 和 6 等^[22]。TLR 能够识别病原体相关分子模式 (PAMP) 或损伤相关分子模式 (DAMP),从而激活血小板并引发炎症反应。但 TLR 受体并不直接与血小板上的某一特定受体结合,而是通过识别其配体 (如 LPS、病毒 RNA 等) 来激活血小板。

1.5 血小板破坏

细菌及其代谢产物可以通过免疫途径激活补体系统,导致部分脓毒症患者体内出现抗自身血小板抗体。这些抗体与血小板膜表面特异性受体结合,使得血小板被免疫系统识别并破坏。多种细菌可通过血小板上的 I 型跨膜受体 Fc γ RIIa (Mr35-40kda)^[23]激活血小板。该受体能结合 IgG,从而在细菌感染时促进血小板的活化。抑制 Fc γ RIIa 受体可防止多种细菌感染引起的血小板聚集和破坏。脓毒症患者体内存在严重的炎症反应,炎症介质如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 (IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等被释放。这些介质可以诱导巨噬细胞吞噬血小板,导致血小板数量减少。在脓毒症中,内毒素对血管内皮细胞有直接损害作用,同时也可损害血小板。除了 Fc γ RIIa 受体和免疫介导的破坏外,还有其他血小板受体如 GPIB α 、PAR1、补体受体 C1QR 和 Toll 样受体 (TLRs)^[24]也参与脓毒症中血小板的活化过程。例如,脓毒症与细胞大量死亡有关,细胞死亡后会释放出组蛋白。组蛋白通过与血小板 TLR2 和 TLR4 结合,可促进凝血酶生成和血小板与中性粒细胞的黏附结合。

唾液酸是一种广泛存在于生物体内的天然糖酸复合物,是重要的生物信息传递分子。血小板膜糖蛋白的糖链末端均有唾液酸 (SA) 修饰覆盖^[25],这有助于维持血小板的稳定性。然而,在脓毒症等病理状态下,血小板可能会发生去唾液酸化。细菌或病毒的感染导致人体血清中唾液酸酶浓度和活性的异常增高,引起血小板糖蛋白末端唾液酸被切除,暴露出 β Gals 残基。这些被去唾液酸化的血小板随后被肝细胞的无唾液酸糖蛋白受体^[26] (asialoglycoprotein receptors, ASGPRs) 所识别、结合,并介导血小板在肝脏中被清除,说明去唾液酸化是疾病导致血小板减少及输注血小板后减少的部分原因。

2 脓毒症相关血小板减少的治疗

2.1 输注血小板

根据 2024 年脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识^[27]指出:当脓毒症患者的血小板计数降至极低水平,如低于 $10 \times 10^9/L$,且存在活动性出血风险或即将进行手术、侵入性操作时,应考虑输注血小板以提升血小板计数,减少出血风险。在某些情况下,如患者病情不稳定、伴有发热或感染等,即使未出现明显出血,当血小板计数降至 $20 \times 10^9/L$ 以下时,也可考虑预防性输注血小板,以防止突发出血事件。

2.2 重组人血小板生成素

研究显示^[28],rhTPO 能够全过程作用于血小板生成的各环节,具有促进造血干细胞的自我更新和增殖,诱导向巨核细胞分化,刺激巨核细胞增殖和核内复制,增加巨核细胞胞浆物形成并发育成血小板碎片,促进血小板的成熟裂解并最终释放功能性循环血小板等方面的作用。在脓毒症血小板减少的治疗中,rhTPO 的输注可以显著提升血小板计数。一项回顾性研究显示^[29],对于 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 的患者应用 rhTPO ($15000U/d$, qd, 皮下注射),在治疗第 5 天 PLT 明显提升,且与对照组相比明显减少血小板输注。荟萃分析也显示^[30],rhTPO 可明显改善用药后第 7 天 PLT,能够有效减少血制品输注、降低 28 天病死率、缩短 ICU 住院时间。此外,还有研究探索了 rhTPO 对脓毒症引起的内皮细胞损伤的影响,并初步探索了 rhTPO 改善内皮损伤的机制^[31]。研究发现,rhTPO 在治疗脓毒症中可以调节炎症介质的释放,降低炎症反应,降低反映内皮损伤的炎症因子水平,从而可能改善患者预后。rhTPO 的输注在脓毒症血小板减少的治疗中是有效的,可以显著提升血小板计数,改善患者预后。但需要注意的是,具体治疗方案应根据患者病情制定。

2.3 唾液酸酶抑制剂

奥司他韦能够特异性地与流感病毒的神经氨酸酶结合,降低其活性,阻止病毒从宿主细胞中释放,进而限制病毒在人体内的传播。在脓毒症的情况下,如果脓毒症是由流感病毒感染引发的^[32],那么奥司他韦的抗病毒作用可以帮助控制病毒感染,从而可能减轻脓毒症的症状和并发症,包括血小板减少症。此外,奥司他韦还可能通过抑制血小板去唾液酸化水平,来增加血小板计数,这可能与奥司他韦抑制流感病毒的唾液酸酶活性有关。然而,需要注意的是,奥司他韦主要用于治疗由流感病毒引起的感染,对于其他类型的病毒或细菌感染并无显著疗效。目前关于唾液酸酶抑制剂治疗脓毒症血小板减少的临床研究仍在进行中,还需要更多的数据来验证其疗效和安全性。

2.4 输注免疫球蛋白

免疫球蛋白 (Ig),特别是静脉注射免疫球蛋白 (IVIg),含有大量非特异性抗体,这些抗体可以帮助机体抵抗病毒和细

菌感染,从而增强患者的免疫力,预防感染^[33]。在脓毒症患者中,由于感染导致的免疫抑制状态,免疫球蛋白的补充显得尤为重要。它可以调节免疫细胞的增殖、分化和活化,平衡促炎和抗炎细胞因子的产生,从而减轻炎症反应。在脓毒症中,过度的炎症反应是导致血小板减少和其他器官损伤的重要原因之一。由于免疫系统的异常激活,可能会产生针对血小板的自身抗体,导致血小板减少。免疫球蛋白的介入可以中和这些自身抗体,从而减轻对血小板的破坏作用。目前关于是否需要输注免疫球蛋白仍有很大争议,临床中需要根据患者病情决定是否输注免疫球蛋白及输注剂量。

3 展望

目前,脓毒症相关性血小板减少的具体机制尚未完全明确。未来的研究需要进一步探讨脓毒症引起血小板减少的病理生理机制,以及寻找更加敏感和特异性的评估指标。同时,针对脓毒症血小板减少的治疗也需要进一步的研究和探索,以改善患者的预后和生活质量。总之,脓毒症血小板减少是脓毒症患者的重要并发症之一,对疾病的严重程度和预后具有重要影响。未来的研究需要深入探究其机制和治疗方法,为脓毒症患者的治疗提供更好的指导。

参考文献:

- [1] Cecconi,M.,et al.,Sepsis and septic shock.Lancet 2018,392(10141),75-87.
- [2] Ghimire,S.,et al.,Current understanding and future implications of sepsis-induced thrombocytopenia.Eur J Haematol 2021,106(3),301-305.
- [3] Giustozzi,M.,et al.,Coagulopathy and sepsis:Pathophysiology,clinical manifestations and treatment.Blood Rev 2021,50,100864.
- [4] Venkata,C.,et al.,Thrombocytopenia in adult patients with sepsis:incidence,risk factors,and its association with clinical outcome.J Intensive Care 2013,1(1),9.
- [5] Zhou,Z.,et al.,The effect of recombinant human thrombopoietin(rhTPO)on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia:a study protocol for a multicentre randomised controlled trial(RESCUE trial).BMC Infect Dis 2019,19(1),780.
- [6] Gonzalez,D.A.,et al.,Sepsis and Thrombocytopenia:A Nowadays Problem.Cureus 2022,14(5),e25421.
- [7] Wang,H.,et al.,Recombinant Human Thrombopoietin Promotes Platelet Engraftment and Improves Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Aplastic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.Biol Blood Marrow Transplant 2017,23(10),1678-1684.
- [8] Khan,M.A.N.,et al.,Vitamin B12 Deficiency,a Rare Cause of Isolated Thrombocytopenia in Adults.Cureus 2023,15(8),e44162.
- [9] Pasquariello,S.,et al.,Drug-induced thrombocytopenia in a patient with colorectal cancer:A case report.Oncol Lett 2023,26(3),398.
- [10] Adelborg,K.,et al.,Disseminated intravascular coagulation:epidemiology,biomarkers,and management.Br J Haematol 2021,192(5),803-818.
- [11] Benlamkaddem,S.,et al.,The Challenging Aspect of Macrophage Activation Syndrome in the Setting of Sepsis or Systemic Inflammatory Response Syndrome(SIRS).Cureus 2023,15(3),e36228.
- [12] Kudaravalli,P.,et al.,Acute on Chronic Immune Thrombocytopenia as a Cause of Thrombocytopenia in Sepsis.Cureus 2020,12(5),e8168.
- [13] Liu,Y.S.,et al.,Isaridin E Protects against Sepsis by Inhibiting Von Willebrand Factor-Induced Endothelial Hyperpermeability and Platelet-Endothelium Interaction.Mar Drugs 2024,22(6).
- [14] Kapur,R.,Audia,S.,Secondary spleen in immune thrombocytopenia:Not so accessory after all.Br J Haematol 2023,202(1),9-10.
- [15] Wu,J.,et al.,The interaction between STING and NCOA4 exacerbates lethal sepsis by orchestrating ferroptosis and inflammatory responses in macrophages.Cell Death Dis 2022,13(7),653.
- [16] Jia,Y.,et al.,Interaction between the SFTSV envelope glycoprotein Gn and STING inhibits the formation of the STING-TBK1 complex and suppresses the NF-kappaB signaling pathway.J Virol 2024,98(3),e0181523.
- [17] Liu,Q.,et al.,Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury.Cell Death Dis 2021,12(7),673.

- [18] Zhang,H.,et al.,Zixue Powder attenuates septic thrombosis via reducing neutrophil extracellular trap through blocking platelet STING activation.J Ethnopharmacol 2024,331,118337.
- [19] Xiong,W.,et al.,Cathelicidin-HG Alleviates Sepsis-Induced Platelet Dysfunction by Inhibiting GPVI-Mediated Platelet Activation.Research(Wash D C)2024,7,0381.
- [20] Zhu,S.,et al.,Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis formation via the STING pathway in sepsis-associated lung injury.Cell Death Discovery 2023,9(1).
- [21] Weiss,L.J.,et al.,Acquired platelet GPVI receptor dysfunction in critically ill patients with sepsis.Blood 2021,137(22),3105-3115.
- [22] Zhang,S.Y.,et al.,Soluble CD4 effectively prevents excessive TLR activation of resident macrophages in the onset of sepsis.Signal Transduct Target Ther 2023,8(1),236.
- [23] Patel,P.,et al.,Platelet FcgammaRIIA in immunity and thrombosis:Adaptive immunothrombosis.J Thromb Haemost 2021,19(5),1149-1160.
- [24] Mandel,J.,et al.,Beyond Hemostasis:Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation.Int J Mol Sci 2022,23(7).
- [25] Yao,B.,et al.,Usefulness of sialic acid for diagnosis of sepsis in critically ill patients:a retrospective study.BMC Anesthesiol 2020,20(1),277.
- [26] Shi,R.,et al.,ASGR1 promotes liver injury in sepsis by modulating monocyte-to-macrophage differentiation via NF-kappaB/ATF5 pathway.Life Sci 2023,315,121339.
- [27] 宋景春,et al.,脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识(2024 版).解放军医学杂志 2024,49(11),1221-1236.
- [28] Zhou,Z.,et al.,Prognosis and rescue therapy for sepsis-related severe thrombocytopenia in critically ill patients.Cytokine 2020,136,155227.
- [29] Liu,Y.,et al.,Recombinant human thrombopoietin in critically ill patients with sepsis-associated thrombocytopenia:A clinical study.Int J Infect Dis 2020,98,144-149.
- [30] Zhang,J.,et al.,Efficacy and Safety of Recombinant Human Thrombopoietin on Sepsis Patients With Thrombocytopenia:A Systematic Review and Meta-Analysis.Front Pharmacol 2020,11,940.
- [31] Xie,Y.,et al.,Recombinant human thrombopoietin in alleviating endothelial cell injury in sepsis.J Intensive Med 2024,4(3),384-392.
- [32] Sun,J.,et al.,Repurposed drugs block toxin-driven platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morell receptor to clear Staphylococcus aureus bacteremia.Sci Transl Med 2021,13(586).
- [33] Pan,B.,et al.,Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis:a systematic review and meta-analysis.J Transl Med 2023,21(1),765.