

# 《中国弥散性血管内凝血诊断积分系统》解读

## Interpretation of the Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system

梅恒<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup>

[关键词] 弥散性血管内凝血;诊断;积分系统

Key words disseminated intravascular coagulation;diagnosis;scoring system

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.001

[中图分类号] R554.8 [文献标志码] C



**专家简介:**胡豫,医学博士、教授、主任医师、博士生导师。华中科技大学同济医学院附属协和医院副院长,华中科技大学血液病研究所所长,血液科主任。国家重点学科带头人、教育部长江学者特聘教授、教育部新世纪百千万人才、国家杰出青年科学基金获得者、卫生部有突出贡献中青年专家、国家二级教授、国务院政务特殊津贴获得者。担任中华医学会血液学分会副主委、中华医学会血液学分会血栓与止血学组组长、中国医师协会血液学分会副会长、中国病理生理学会实验血液学分会副主委、国际血栓与止血学会教育委员会委员、亚太血栓与止血协会常委、中国研究型医院学会生物治疗学会常委、湖北省医学会血液病分会主委等。担任《Thrombosis Research》副主编、《临床急诊杂志》主编、《中华血液学杂志》副主编、《临床血液学杂志》副主编、《柳叶刀中文版》、英国《Thrombosis Journal》、《Chinese Medical Journal》等编委。从事血液病医疗工作近30余年,主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验,特别是对出、凝血疾病如难治 ITP、易栓症等;恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等具有较深造诣。

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,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临床综合征<sup>[1]</sup>。它不是一个独立的疾病,而是众多疾病复杂病理过程中的中间环节,它使原发病复杂化,若不及时诊治,常危及患者生命。DIC发生、发展的过程中涉及到多个生理系统;其临床表现也多样化,没有一个单一的指标同时具有足够的灵敏性和特异性<sup>[2]</sup>。因此,DIC的诊断仍然是一项需要丰富专业经验和具有挑战性的工作。为进一步推进中国DIC诊断的科学化、规范化,统一诊断标准,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,建立了中国弥散性血

管内凝血诊断积分系统(Chinese DIC Scoring System,CDSS)。3年来,通过在全国18家大型医院进行推广应用,其科学性、可靠性和实用性得到了充分肯定,2017年6月被正式写入《弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)》,本文作者有幸参加了此积分系统的讨论、制定和推广应用全过程,为了使国内读者更好地了解有关内容,现将重点问题解读如下。

### 1 为何建立诊断积分系统

中国早在1986年就首次提出了DIC的诊断标准<sup>[3]</sup>;第八届全国血栓与止血学术会议(2001年,武汉)修订的DIC诊断标准<sup>[4]</sup>通过10年的实践,证实了其临床价值;2012年,中国专家参考国际血栓与止血协会标准进行了修订,形成了目前广泛应用的“中国DIC诊治专家共识”<sup>[1]</sup>,但上述这些标准都存在不能精确量化的缺陷,造成DIC诊断缺乏客观性和规范性,我们逐渐意识到采用积分量化的方式来诊断DIC将更加科学。

近年来欧美和日本专家相继制定出DIC诊断

<sup>1</sup>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,E-mail:dr\_huyu@126.com

积分系统,目前国际上常用的 DIC 积分系统有 3 个:国际血栓与止血协会标准(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)<sup>[5]</sup>、日本卫生福利部标准(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMHW)<sup>[6]</sup>、日本急诊医学学会标准(Japanese Association for Acute Medicine, JAAM)<sup>[7]</sup>。1983 年, JMHW 建立了第一个 DIC 诊断评分系统,但由于当时人们对 DIC 的认识有限,还没有 DIC 确切的定义,因此它仅是通过 DIC 专家回顾性地统计分析了日本人典型 DIC 患者检查数据总结而来的,目前仅在日本使用。2001 年, ISTH 提出了显性 DIC 评分系统,它的提出使得在北美和欧洲 DIC 的诊断变得更容易。ISTH 评分主要包括了血小板、PT、纤维蛋白相关产物、纤维蛋白原这几个积分项,对 DIC 诊断的特异度较好,但灵敏度一般。2005 年, JAAM 提出了新的 DIC 评分系统,它主要包括常规的出凝血检测(血小板、PT、FDPs、纤维蛋白原)、血小板的动态变化及全身炎症反应综合征(SIRS)评分。由于 JAAM 评分里面包括了 SIRS 评分,所以它只能用于感染性 DIC 的诊断。此外,除了上述的 3 大评分系统之外,英国、韩国、意大利等也相继提出了自己的 DIC 诊断评分系统或指南<sup>[8-10]</sup>。国外积分系统部分指标在国内不常用,如可溶性纤维蛋白单体等。

一直以来,中国缺乏一个基于国人数据和符合国情的 DIC 量化诊断系统。近些年来,上述这些国外积分系统在中国国内零星使用,造成了 DIC 诊断混乱,且上述 3 大积分系统的诊断效能优劣也存有争议<sup>[11-12]</sup>。因此,2014 年中华血液学会血栓与止血学组第九届委员会(武汉)会议上,提出建立中国人自己的 DIC 诊断积分系统,使有关 DIC 诊断标准更加科学规范,同时符合我国国情。

## 2 诊断积分系统如何建立及其特点

诊断积分系统应建立在科学客观的理论基础之上,同时符合长期临床实践的经验。CDSS 包含了基础疾病、临床表现、实验室指标 3 大板块和 8 个积分项,有关项目选择和分值确定遵循了如下原则:①DIC 不是独立的疾病,而是在基础疾病上发生的临床综合征,因此基础疾病的存在是 DIC 发生的前提条件;我们将其纳入积分系统:有明显基础疾病者给予积分,基础疾病不明确者不给予积分;这样可能比作为前提条件更有利于 DIC 早期诊断。②DIC 的临床表现也多样化:可表现为出血、微循环障碍、微血管栓塞和微血管病性溶血等多种形式,不同临床表现往往是医生怀疑和发现 DIC 的重要线索。我们在回顾性研究中,分别以 ISTH、JMHW 为诊断标准的 Logistic 多因素回归分析中,临床表现均对 DIC 的诊断有显著影响(ISTH 中  $P=0.024$ , OR:  $1.836 \pm 0.270$ ; JMHW

中  $P=0.000$ , OR:  $17.501 \pm 0.441$ );在有 DIC 相关临床表现的患者中,其 28 d 死亡率、SOFA 评分、APACHE II 评分均显著大于没有明显临床表现的患者( $P<0.05$ )<sup>[13]</sup>。因此,临床表现作为重要项目直接被纳入积分系统。“出血”是最为重要的临床表现之一,然而在恶性血液病中,患者出血受多种因素影响,如血小板减少、肿瘤细胞释放多种促凝物质导致高凝状态、原发疾病原发性纤溶亢进(尤其在 APL 中)、化疗药物损耗血管内皮等<sup>[14]</sup>。故在恶性血液病诊断中,剔除“出血的临床表现”有利于提高 DIC 诊断的特异性。③DIC 发展的过程中涉及到止血、凝血、纤溶等多个系统,在实验室指标的选择方面,应能代表上述各个系统。血小板计数:随着 DIC 的发生发展,凝血活化,微血栓形成,血小板随之消耗,理论上讲血小板减少提示 DIC 的发生和进展;由于恶性血液病的特殊性,原发病、化疗药物骨髓抑制以及频繁的血液成分输注,使得血小板对恶性血液病 DIC 诊断的灵敏度和特异度都受到影响,由此我们在确定血小板临界值时分为恶性血液病与非恶性血液病。在统计学计算中,我们分别以 ISTH、JAAM、JMHW、28 d 预后作为标准,做血小板的 ROC 曲线分析,根据 Yuden 值确定其在恶性血液病与非恶性血液病临界值分别为  $80 \times 10^9/L$  和  $50 \times 10^9/L$ ;此外,为了更好强调血小板进行性下降在 DIC 诊断中的价值,弥补血小板绝对值在 DIC 诊断中的局限性,我们额外予以 24 h 内血小板计数下降  $\geq 50\%$  积 1 分。采用 D 二聚体作为纤溶相关产物标志:从理论而言, D 二聚体提示继发性纤溶亢进,与 DIC 纤溶亢进的特点相符,在分别以 ISTH 和 JMHW 作为 DIC 诊断标准的 Logistic 多因素回归分析中, D 二聚体对 DIC 的诊断均存在显著影响,而 FDPs 无显著性影响;我们较早的研究也表明, D 二聚体对 DIC 诊断的汇总 ROC 下面积,高于 FDPs 对 DIC 诊断的汇总 ROC 下面积值<sup>[15]</sup>,因此采用 D 二聚体作为纤溶相关指标比 FDPs 更有利于 DIC 的诊断。同样以 ISTH、JAAM、JMHW 作为标准,做 D 二聚体的 ROC 曲线分析,计算 Yuden 值确定其临界值为 9 mg/L。将 PT 和 APTT 均作为凝血指标纳入积分系统。过去大家一直认为 PT 在 DIC 中变化较大,而我们大规模数据统计发现,在恶性血液中拟诊 DIC 患者 APTT 延长的人数是 PT 延长的近 2 倍,并且 APTT 延长超过 10 s 的患者 28 d 死亡率、预后相关指标以及国内 DIC 的积分和诊断率都明显高于没有明显变化者,说明 APTT 对 DIC 的诊断和预后预测有一定作用,将 APTT 同时纳入将增加积分对 DIC 诊断的敏感性。有关积分的临界值确定。主要通过统计学计算得出,在非恶性血液病组,分别以 ISTH 和 JAAM 作为标准,做 CDSS 系

统的 ROC 曲线分析,最佳 Yuden 值约 7 分,同样算法,在恶性血液病中临界值为 6 分。

综上所述,DIC 诊断积分系统是在国内既往 DIC 诊断共识基础上,参考国外 3 大积分系统,结合临床经验进行优化,同时采用严谨的统计学方法,由多中心、大样本、回顾和前瞻性研究得出的科学可靠的 DIC 量化诊断工具,该系统突出了基础疾病和临床表现的重要性,强化了动态监测原则,简单易行、易于推广,使有关 DIC 诊断标准更加符合我国国情。

### 3 诊断积分系统效能如何

系统的灵敏、特异度和预后价值直接影响到诊断系统的临床应用和推广。过去,JMHW、ISTH 及 JAAM 主要是在日本及欧美等国家进行过验证,由于不同研究群体间的异质性导致结果差异,有关不同积分系统的诊断效能仍存争议,鲜少有研究在中国人群中验证它们的诊断效能。为了更好比较 CDSS 与上述 3 大积分系统在诊断和预后方面的价值,2015 年到 2016 年底,全国 18 家大型医院参加了“中国 DIC 诊断积分系统(CDSS)多中心临床评价研究”,1 076 例拟诊 DIC 患者纳入该临床观察,结果发现:在非恶性血液病中,CDSS 具有最高的诊断率(40.0%, $P < 0.05$ )和最高的死亡敏感性(81.19%, $P < 0.05$ ),最高的死亡 OR 值 14.1;以 D28 天死亡为相对金标准时,CDSS 具有最高的 ROC 曲线下面积。在恶性血液病中,CDSS 具有最高的死亡特异性(48.05%, $P < 0.05$ ),而 JMHW 与 ISTH 的死亡特异性极低(均为 32.90%),死亡 OR 值与 JMHW 接近(CDSS 3.1, JMHW 3.2),均高于 ISTH 的死亡 OR 值(2.5);以 D28 天死亡为相对金标准时,CDSS 具有最高的 ROC 曲线下面积。在非恶性血液病及恶性血液病中,以 ISTH 为相对金标准时,CDSS 的 ROC 曲线下面积均大于 JMHW;以 JMHW 为相对金标准时,CDSS 的 ROC 曲线下面积均大于 ISTH。预后方面,4 个积分系统均与 APACHE II 积分、SOFA 积分具有一定的相关性;在非血液病中,ISTH、JMHW、JAAM 及 CDSS 的死亡 OR 值分别为 3.40、3.01、2.71 和 3.44;在血液病中 ISTH、JMHW 及 CDSS 的死亡 OR 值分别为 5.90、4.37 及 5.90,可见 4 个积分系统均具有较好的预后评估价值,尤其是 CDSS。

由此可看出 CDSS 积分系统在诊断灵敏、特异度和预后方面均具有良好优势,特别是不受病种限制,动态进行 CDSS 积分监测将有助于危重患者的预后评估和临床管理。

### 4 诊断积分系统研究展望

通过目前回顾和前瞻性研究,CDSS 的诊断效能令人满意,但仍存有进一步改良的空间。随着对

DIC 机制研究的深入,发现某些分子标志物对于早期 DIC 的诊断和分型具有一定价值,如凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血栓调节蛋白(TM)、纤溶酶-纤溶酶抑制物复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物复合物(t-PAI.C)<sup>[16-18]</sup>等,这类标记物可在 DIC 或前 DIC 时提示凝血/纤溶激活状态和纤溶系统进展程度,随着实验室技术难题的解决,其临床应用价值逐步显现。国外已经将部分新型分子标记物补充于量化系统中,我们目前正在进行的二期多中心临床观察中,也将 TAT、PIC、TM、t-PAI.C 等标记物联合 CDSS 积分系统,应用于 DIC 早期诊断和分期、分型。初期结果已表明通过多指标联合,可显著提高积分系统的灵敏度和特异度。因此,下一步我们将选择分子标志物结合传统实验室指标,开发出更精准的下一代积分系统,用于 DIC 发生与发展的监控、临床分型和预后判断。

综上所述,本文就 CDSS 的建立过程,特别是关键指标的选择、系统特色和临床应用价值等问题进行了重点阐述。该系统作为第一个以中国人群为对象提出的 DIC 诊断量化工具,科学可靠、方便易行,值得向临床一线医务工作者推广应用。随着精准医学概念的不断深入,DIC 的诊治也将逐渐走向个体量化,而诊断积分系统的应用,将可能对危重患者实现规范的精细化管理。

### 参考文献

- [1] 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与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志,2012,33(11):978-979.
- [2] Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful[J]. Blood Rev,2011,25:33-37.
- [3] 李同义,徐从高. 第一届全国血栓与止血会议概述[M]. 山东医药,1987:38-41.
- [4] 刘泽霖,贺石林,李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2006:135-135.
- [5] Fletcher B, Taylor Jr, Cheng-Hock Toh, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost,2001,86:1327-1330.
- [6] 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,1989,49:848-852.
- [7] Satoshi G, Toshiaki I, Yutaka E. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria[J]. Crit Care Med,2006,34:625-631.
- [8] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascu-

- lar coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2009, 145: 24—33.
- [9] 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: e177—e184.
- [10] Hematology KSo. Disseminated intravascular coagulation in Korea: An analysis of clinical and laboratory findings[J]. Korean J Hematol, 1989, 24: 259—273.
- [11] Tetsushi T, Hideo W, Tsuyoshi H. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2011, 105: 40—44.
- [12] Satoshi G, Daizoh S, Hiroshi O. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis [J]. Critical Care, 2013, 17: R111.
- [13] Wang M, Kou H, Deng J, et al. Retrospective evaluation of new chinese diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. PLoS One, 2015, 10: e0129170.
- [14] Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies [J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36: 388—403.
- [15] 阮晓岚, 李胜, 郭毅, 等. D-二聚体和 FDP 对 DIC 的诊断价值的 Meta 分析 [J]. 临床血液学杂志, 2013, 26 (9): 615—618.
- [16] Matsuo T, Kario K, Matsuo M. Thrombin, antithrombin III complex [J]. Rinsho Byori, 1991, 39: 701—706.
- [17] Sadler JE. Thrombomodulin structure and function [J]. Thromb Haemost, 1997, 78: 392—395.
- [18] Watanabe R, Wada H, Miura Y, et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2001, 7: 229—233.

(收稿日期: 2017-06-01)