

出凝血分子标志物对脓毒血症合并弥散性血管内凝血的早期诊断和预后评估的价值

武汉大学人民医院 李婉影 刘会 高清平*, 武汉 430060

摘要 目的:探讨分子标记物凝血酶-凝血酶原复合物(TAT)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAI-C)及纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)对脓毒血症诱发弥散性血管内凝血(DIC)的早期诊断和预后评估的价值。方法:回顾性分析 176 例脓毒血症患者的临床病历资料,根据 ISTH 系统评分,将患者分为显性 DIC 亚组(≥ 5 分)和非显性 DIC 亚组(1~4 分);根据入院 7d 内是否存活,分为存活组与死亡组。评价联合 TAT、TM、t-PAI-C 及 PIC 对脓毒血症 DIC 的早期诊断和预后评估的价值。结果:在 176 例患者中,脓毒血症显性 DIC 组在入住 ICU 当日血浆 TM、TAT、t-PAI-C 水平明显高于非显性 DIC 组(均 $P < 0.05$);非显性 DIC 组入院后 7d 内发生 DIC 的患者在入 ICU 当天血浆 TM、t-PAI-C 水平较未发生 DIC 患者显著升高(均 $P < 0.05$)。死亡组血浆 TM、TAT、t-PAI-C 水平与存活组相比具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示,TM 联合 TAT 诊断 DIC 可获得最大曲线下面积。结论:血浆 TAT、TM、t-PAI-C 水平对预测脓毒血症诱发 DIC 的发生和预后评估方面都有帮助;TM 联合 TAT 可提高对 DIC 诊断率。

关键词 脓毒血症; 弥散性血管内凝血; 血栓调节蛋白; 凝血酶-凝血酶原复合物; 组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物; 纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物

中图分类号 R631⁺.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190110

The early diagnosis and prognosis values of new coagulation biomarkers in sepsis – induced disseminated intravascular coagulation LI Wan-ying, LIU Hui, GAO Qing-ping*. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Objective: To identify the biomarkers thrombomodulin (TM), thrombin-AT complex (TAT), α_2 -plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC) and tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor complex (t-PAIC) for early diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) in patients with sepsis as well as to evaluate the relationship with 7-day mortality. Methods: This was a retrospective study. The eligible patients were divided into two groups according to the scoring system of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): overt DIC group (a score of 5 or above), and non-overt DIC group (a score of 4 or low). Furthermore, 176 patients were divided into non-survival and survival groups on the day 7 of ICU admission. The early diagnosis and prognostic values of combined TAT, TM, t-PAI-C and PIC for sepsis DIC were evaluated. The correlation between the above biomarkers and DIC development was analyzed. Results: There were significant differences between the two groups in levels of biomarkers (TAT, t-PAI-C, TM). The plasma levels of TM and t-PAI-C in patients who developed DIC within 7 days after admission were significantly higher than those in the patients without DIC ($P < 0.05$). There were also statistically significant differences in TM and TAT levels between survival and non-survival groups ($P < 0.05$). The ROC curve showed that TM combined with TAT in the diagnosis of DIC could obtain the maximum area under the curve. Conclusion: TM and TAT levels can be used for diagnosing sepsis-associated overt DIC independently.

Key words Sepsis; Disseminated intravascular coagulation; α_2 -plasmin inhibitor-plasmin complex; Thrombin antithrombin; Tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor complex; Thrombomodulin

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 早期识别及早期干预^[1,2] 是降低

DIC 死亡率的关键。研究表明血管内皮细胞及凝血、纤溶系统与 DIC 的发生密切相关^[3,4]。近年来,国内外研究者证明了血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-AT complex, TAT)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原

* 通信作者: 高清平, E-mail: 13006126285@163.com

激活物抑制剂-1 复合物(tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor complex;t-PAI-C)等新一代生物分子标记物对早期诊断 DIC 较传统生物学分子标记物如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)等更具诊断价值^[3,5,6]。本文探讨联合 TAT、PAI-1、TM、活化的纤溶酶被 α_2 抗纤溶酶 1:1 抑制形成纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(α_2 -Plasmininhibitor-Plasmin Complex,PIC)对脓毒血症所引起的 DIC 的早期诊断及预后评估的价值。

资料与方法

一般资料 本文回顾性研究 2016 年 9 月 ~ 2018 年 6 月入住武汉大学人民医院 ICU 并确诊为脓毒血症的 176 例患者的临床病历资料。纳入标准:①符合 2016 年脓毒血症和感染性休克第 3 版国际共识的诊断标准^[7];②符合 2001 年 ISTH 评分系统诊断 DIC。排除标准:①年龄 < 18 岁;②失血性休克者;③病理产科;④基础疾病有结缔组织病、血液系统疾病、静脉血栓栓塞症、终末期肝肾衰竭、晚期恶性肿瘤者;⑤入住 ICU 前 2 周内使用过或正在使用抗凝剂者。将满足纳入标准的患者根据 ISTH 的 DIC 评分标准分组,DIC 评分 ≥ 5 分者为显性 DIC 组;DIC 评分 < 5 分者为非显性 DIC 组。

方法 记录患者性别、年龄、基础疾病等一般情况,入 ICU 当日血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(FDP)、急性生理与慢性健康评分系统 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、ISTH 评分,以及入住 ICU 当日 TAT、TM、t-PAI-C、PIC 水平。采用日本 Sysmex HISCL-5000 型化学发

光仪及原装配套试剂(TM 试剂:MK0271;TAT 试剂: MJ0301;t-PAI-C 试剂: ML0241, PIC 试剂: MF0271)采用电化学发光法检测血浆 TM、TAT、T-PAIC 和 PIC 水平,操作方法按仪器和试剂说明书进行。记录患者 7 d 内死亡率,根据患者入院 7 d 内是否存活,分为存活组及死亡组。

比较各组间(脓毒血症合并显性 DIC 组与脓毒血症合并非显性 DIC 组)患者的临床基础资料,如年龄、性别、基础疾病以及入组当日的 APACHE II 评分、SOFA 评分、常规实验室检查、TAT、TM、t-PAI-C、PIC 水平并分析上述变量与疾病相关性。绘制 TAT、TM、t-PAI-C、PIC 联合诊断脓毒血症 DIC 的受试者工作特征曲线(ROC)。比较存活组及死亡组患者间在入组当日时 TAT、TM、t-PAI-C、PIC 水平。比较入院 7d 内发生 DIC 与未发生 DIC 患者的 TAT、TM、t-PAI-C、PIC 水平。

统计学处理 使用 SPSS 19.0 统计学软件包。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床基线资料 本研究共纳入 176 例患者,其中脓毒血症显性 DIC 组 80 例;脓毒血症非显性 DIC 组 96 例。2 组患者性别、年龄及基础疾病比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

生物分子标记物水平 脓毒血症显性 DIC 组 PT、FDP 水平比非显性 DIC 组明显升高($P < 0.05$),而 Fib 水平比非显性 DIC 组明显下降($P < 0.05$),见表 1。

TAT、TM、t-PAI-C、PIC 诊断 DIC 的价值绘制 ROC

表 1 脓毒血症显性 DIC 组与非显性 DIC 组患者临床基线资料比较

组别	例	男 (%)	年龄 (岁)	APACHEII 评分(分)	SOFA 评分(分)	DIC 评分 (分)	高血压病 (%)	冠心病 (%)	糖尿病 (%)	COPD (%)
显性 DIC	80	65.0	62.2 ± 17.2	18.1 ± 6.6	9.1 ± 4.4	5.5 ± 0.7	13.8	15.0	23.8	12.5
非显性 DIC	96	65.6	62.9 ± 17.3	14.7 ± 5.9	6.8 ± 3.1 *	3.0 ± 0.7	17.7	16.7	13.5	15.6

组别	例	脑梗死后 遗症 (%)	心功能不全 (%)	肝炎 (%)	其他 (%)	PLT (× 10 ⁹ /L)	PT (s)	Fib (g/L)
显性 DIC	80	8.8	11.3	10.0	5.0	64.2 ± 47.7	19.1 ± 6.9	2.4 ± 1.4
非显性 DIC	96	8.3	14.6	9.4	3.1	184.8 ± 111.9 *	13.9 ± 3.1 *	3.8 ± 1.8

组别	例	FDP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)	TAT (ng/mL)	TM (TU/mL)	t-PAIC (ng/mL)	PIC (μg/mL)
显性 DIC	80	45.4 ± 43.9	11.6 ± 14.4	45.4 ± 35.6	37.4 ± 19.2	30.6 ± 21.0	3.9 ± 7.2
非显性 DIC	96	25.6 ± 33.0 *	8.3 ± 10.5	24.2 ± 28.7 *	22.3 ± 13.9 *	20.6 ± 16.7 *	3.1 ± 11.3

注:与显性 DIC 组比较,* $P < 0.05$

曲线 其中 TM 线下面积最大(0.659)、TAT 面积(0.643)、PIC 面积(0.59),见表 2,图 1。

表 2 ROC 曲线面积

检验变量	AUC	95% CI	渐进 Sig
TAT	0.634	0.544 ~ 0.724	0.006
PIC	0.590	0.493 ~ 0.687	0.065
TM	0.659	0.574 ~ 0.744	0.001
t-PAI-C	0.570	0.477 ~ 0.663	0.152

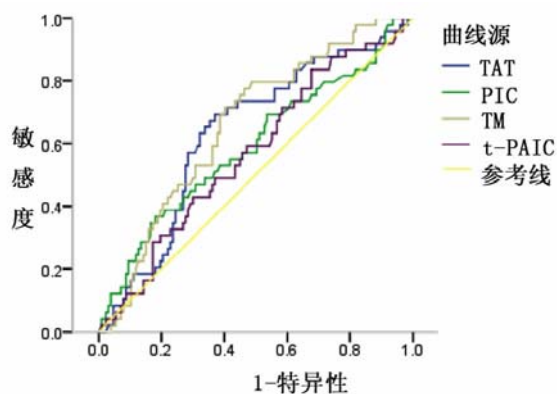


图 1 ROC 曲线

死亡组与存活组血浆 TM、TAT、t-PAI-C、PIC 水平 2 组患者在入 ICU 当天, TM、TAT、PIC、t-PAI-C 水平具有统计学差异(均 $P < 0.05$),见表 3。

7 d 内发生 DIC 的患者与未发生 DIC 的患者 TM、t-PAI-C、PIC 及 TAT 水平 入院当天 96 例未发生 DIC 患者中,在 7d 内发生 DIC 者有 33 例,后者在入住 ICU 当天的 TM、t-PAI-C、TAT 水平明显高于未发生 DIC 患者(均 $P < 0.05$)。发生 DIC 的患者的 PIC 水平虽较未发生 DIC 患者水平增高,但无统计学差异($P > 0.05$),见表 4。

讨论

脓毒血症时,炎症介质引起血管内皮细胞损伤,

激活凝血系统,两者相互影响共同促进 DIC 的发生发展^[8,9]。

TM 是血管内皮细胞分泌的蛋白质,可特异性与凝血酶结合形成复合物,不仅可以具有抗凝作用,同时具有抗炎性。更有研究指出,炎症反应时,血管内皮细胞受损, TM 从血管内皮细胞脱落,使 TM 在机体内水平升高^[10]。国外亦有研究者表明 TM 对预测 DIC 的发生发展有一定价值^[11~13],与本文的研究结果相一致。

TAT 是凝血酶和抗凝血酶的蛋白酶-蛋白酶抑制物复合体。TAT 的产生证实了凝血系统的活化,其水平的升高与血栓形成密切相关。相比 FDP、FIB 等生物分子标记物能早期反应出机体内高凝状态^[14]。

本文研究 176 例患者,有 80 例入 ICU 当日发生显性 DIC,有 96 例未发生显性 DIC,显性 DIC 患者组的 TM、TAT 水平显著高于非显性 DIC 组($P < 0.05$)。入组 176 位患者中,7d 内死亡者 42 例,存活者 134 例,死亡组患者在入 ICU 当天的 TAT、TM、t-PAI-C 水平显著高于非死亡组($P < 0.05$);在入 ICU 7d 内发生 DIC 的患者,血浆 TM、t-PAI-C 水平显著高于未发生 DIC 患者($P < 0.05$)。ROC 曲线也证明了 TM、TAT 在诊断 DIC 的价值,其中 TM 的曲线下面积最大:0.659($P < 0.05$);TAT 曲线下面积:0.634($P < 0.05$);表明血浆 TM、TAT 对 DIC 具有早期诊断价值;血浆 TM、t-PAI-C、TAT 水平对 7d 内发生 DIC 具有显著预测价值;血浆 TM、TAT、PIC、t-PAI-C 水平在存活组和死亡组中有显著的统计学差异,直接证明了上述分子标志物对预测脓毒血症 DIC 患者生存率的价值性;根据 ISTH 的 DIC 评分绘制的 ROC 曲线结果也证明了 TAT、TM 对诊断 DIC

表 3 死亡组与存活组患者 TM、TAT、t-PAI-C、PIC 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TM(TU/mL)	TAT(ng/mL)	t-PAI-C(ng/mL)	PIC(μ g/mL)
存活组	134	24.6 $\pm$ 12.8	26.0 $\pm$ 25.6	21.6 $\pm$ 15.9	2.3 $\pm$ 5.2
死亡组	42	43.8 $\pm$ 24.1 *	58.9 $\pm$ 43.1 *	36.6 $\pm$ 24.7 *	7.1 $\pm$ 17.1 *

注:与存活组比较,* $P < 0.05$

表 4 入院后 7d 内发生 DIC 患者与未发生 DIC 患者 TM、TAT、t-PAI-C、PIC 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TM(TU/mL)	TAT(ng/mL)	t-PAI-C(ng/mL)	PIC(μ g/mL)
发生 DIC 患者组	33	27.7 $\pm$ 16.0	32.9 $\pm$ 34.0	6.0 $\pm$ 19.1	28.5 $\pm$ 19.7
未发生 DIC 患者组	63	19.5 $\pm$ 11.9 *	19.6 $\pm$ 24.6 *	1.6 $\pm$ 1.7 *	16.5 $\pm$ 13.3

注:与发生 DIC 患者组比较,* $P < 0.05$

的显著价值。

血浆 TM、TAT 在显性 DIC 组、死亡组升高,表明血浆 TM、TAT 可以作为早期诊断 DIC 发生的分子标志物,且对预测脓毒血症 DIC 患者的死亡率具有价值。大多数研究者认为,机体发生脓毒血症时,大量炎症因子及内毒素释放入血,损伤血管内皮细胞,受损的血管内皮细胞释放 TM,同时激活凝血系统,代表高凝状态的 TAT 在体内表达随之升高,炎症反应和激活的凝血系统相互作用,在微循环内形成血栓,最终形成 DIC^[13, 15, 16]。本研究表明显著升高的 TM、TAT 预示脓毒血症 DIC 患者的不良预后。

本研究结果显示 TM 联合 TAT,不仅可提高对 DIC 的诊断率,优于传统分子标记物早期识别 DIC,且对于脓毒血症 DIC 的致死率也有更精确的预判。早期识别 DIC 的发生可帮助临床医生实施早期干预治疗,有望降低患者死亡率,提高生存率。

参考文献

- 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(5):361-363.
- 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.
- Iba T, Thachil J. Clinical significance of measuring plasminogen activator inhibitor-1 in sepsis[J]. J Intensive Care, 2017, 5:56.
- Lin JJ, Hsiao HJ, Chan OW, et al. Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e182324.
- Angstwurm MW, Dempfle CE, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: a useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2):314-320, 328.
- Hoshino K, Kitamura T, Nakamura Y, et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis[J]. J Intensive Care, 2017, 5:42.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801.
- Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(1):R13.
- Simmons J, Pittet J. The coagulopathy of acute sepsis[J]. Current Opinion in Anaesthesiology, 2015, 28(2):227-236.
- Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1):107-125.
- Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC[J]. J Intensive Care, 2015, 3:8.
- Lin JJ, Hsiao HJ, Chan OW, et al. Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e182324.
- Mihajlovic DM, Lendak DF, Draskovic BG, et al. Thrombomodulin is a Strong Predictor of Multiorgan Dysfunction Syndrome in Patients With Sepsis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5):469-474.
- Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(1):R13.
- Li YH, Kuo CH, Shi GY, et al. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation[J]. J Biomed Sci, 2012, 19:34.
- Hwang SM, Kim JE, Han KS, et al. Thrombomodulin phenotype of a distinct monocyte subtype is an independent prognostic marker for disseminated intravascular coagulation[J]. Crit Care, 2011, 15(2):R113.

(2018-08-27 收稿 2018-12-27 修回)

《内科急危重症杂志》2019 年各期重点号

- | | | | | | |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病 | 第 2 期 | 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病 | 第 6 期 | 心血管疾病 |