

新型冠状病毒肺炎患者凝血及纤溶功能障碍的影响因素及其对预后的影响

华中科技大学同济医学院附属同济医院 王忠芹 刘超 李宗哲 刘岩 张盼盼 沈桂芬*, 武汉 430030

摘要 目的:评估新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者凝血及纤溶功能损伤相关因素及凝血、纤溶功能障碍对预后的影响。方法:回顾性分析263例COVID-19确诊病例,按照COVID-19诊疗方案(试行第七版)分为轻、重、危重型3组,进一步将其分为非危重型(包括轻型及重型)和危重型2组,分析2组患者的临床特征;根据患者的血清D-二聚体(D-Dimer)及纤维蛋白原降解产物(FDP)水平的正常与否,将2组患者分为D-Dimer正常与异常组及FDP正常与异常组,比较其氧合指标及炎症反应相关指标,将差异有统计学意义的指标纳入多因素logistic回归分析;按照患者是否发生死亡(本研究中死亡病例仅存于危重型患者之中)分为死亡组与存活组,分析2组患者的凝血及纤溶功能,将差异有统计学意义的指标纳入多因素logistic回归分析。结果:非危重型患者D-Dimer异常组较正常组经皮氧饱和度(SpO_2)及淋巴细胞计数显著降低,C反应蛋白(CRP)、白细胞及中性粒细胞计数显著升高,白介素6(IL-6)升高患者显著增多,多因素分析结果显示:随着 SpO_2 及淋巴细胞计数升高,D-Dimer水平升高的风险降低[$OR = 0.806, 95\% CI(0.707, 0.919), P = 0.001$ 及 $OR = 0.09, 95\% CI(0.010, 0.819), P = 0.033$]。非危重型患者FDP正常组与异常组上述指标比较结果同上,多因素分析示随着 SpO_2 升高,FDP水平升高的风险降低[$OR = 0.868, 95\% CI(0.768, 0.979), P = 0.022$]。危重患者FDP异常组较正常组 SpO_2 显著降低($P < 0.05$),FDP其余指标及D-Dimer上述指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。死亡组较存活组凝血及纤溶功能异常更显著:凝血酶原时间(PT)更长、血清D-Dimer及FDP水平更高(均 $P < 0.05$),死亡患者与存活患者的凝血及纤溶功能多因素分析结果显示,PT延长是死亡的危险因素[$OR = 3.372, 95\% CI(1.493, 7.612), P = 0.003$]。结论:入院时较低的 SpO_2 可能导致COVID-19患者血清D-Dimer和FDP水平升高;死亡患者较存活患者凝血及纤溶功能异常更显著,PT延长可能是患者死亡的危险因素。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 凝血; 纤溶功能; D-二聚体; 纤维蛋白原降解产物

中图分类号 R563.1⁺4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20200605

Factors influencing coagulation and fibrinolysis dysfunction in COVID-19 patients and their effects on prognosis

WANG Zhong-qin, LIU Chao, LI Zong-zhe, LIU Yan, ZHANG Pan-pan, SHEN Gui-fen*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To evaluate factors related to coagulation and fibrinolysis dysfunction and the impact of coagulation and fibrinolysis dysfunction on death in COVID-19 patients. Methods: Totally, 263 cases were analyzed retrospectively, which were divided into three groups as mild, severe and critical according to Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (trial version 7), and further divided into critical and non-critical groups (including mild and severe cases). The clinical features of each group were analyzed. Each group was divided into D-Dimer, FDP normal and abnormal subgroups in terms of D-Dimer and FDP levels. The oxygenation and inflammatory indexes in each group were analyzed, and those with significant differences were included in multivariate logistic analysis. Patients in critical group (death only happened in critical patients) were divided into survival and non-survival groups. The coagulation and fibrinolysis functions of each group were compared and the indicators with significant differences were included in multivariate logistic analysis. Results: The non-critical patients with abnormal D-Dimer had significantly lower transcutaneous oxygen saturation (SpO_2) and lymphocyte count, higher C-reactive protein (CRP), leukocyte count and neutrophil count, and there were significantly more patients with increased interleukin 6 (IL-6) than in normal D-Dimer subgroup. The multivariate analysis indicated that with increased SpO_2 and lymphocyte count, the risk of increased D-Dimer decreased [$OR = 0.806, 95\% CI(0.707, 0.919), P = 0.001$ and $OR = 0.09, 95\% CI(0.010, 0.819), P = 0.033$]. The comparison results of the above indexes between the normal FDP group and the abnormal group in non-critical patients were the same as above. With increased SpO_2 , the risk of increased

* 通信作者:沈桂芬, E-mail: shengf@tjh.tjmu.edu.cn

FDP decreased [$OR = 0.868, 95\% CI (0.768, 0.979), P = 0.022$]. There were no statistically significant differences in the above indicators between the normal D-Dimer group and the abnormal group of critically ill patients. As compared with the normal group, SpO_2 was significantly reduced in the abnormal FDP group and there were no statistically significant differences in other indicators between the normal D-Dimer and FDP groups and the abnormal groups of critical patients. As compared with the survival group, the coagulation and fibrinolysis functions in the death group were significantly abnormal: PT was significantly prolonged, D-Dimer and FDP were significantly increased, and the result of multivariate analysis of coagulation and fibrinolysis function in the non-survival and survival groups showed that PT was a risk factor for death [$OR = 3.372, 95\% CI (1.493, 7.612), P = 0.003$]. Conclusion: Lower SpO_2 on admission may lead to higher D-Dimer and FDP levels in COVID-19 patients. The coagulation and fibrinolysis functions in the non-survival group were more significantly abnormal than those in the survival group, and prolonged PT may be a risk factor for death in patients.

Key words COVID-19; Coagulation; D-Dimer; FDP

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者的病理生理过程涉及到低氧血症及炎症反应^[1~4], 死亡患者中血清 D-二聚体 (D-Dimer) 及纤维蛋白原降解产物 (FDP) 水平显著升高^[5], 其凝血及纤溶功能障碍的机制可能与上述过程密切相关^[2~4], 且凝血及纤溶功能障碍是 COVID-19 患者急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 发生及进展至死亡的危险因素^[6]。本研究旨在探讨凝血、纤溶功能障碍与氧合及炎症反应相关指标间的关系。

资料与方法

一般资料 本研究纳入 2020 年 1~3 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 263 例临床确诊的 COVID-19 患者, 将其分为轻型 (101 例)、重型 (95 例)、危重型 (67 例) 3 组, 进一步再分为非危重型 (196 例, 包含轻型及重型) 及危重型 (67 例) 2 组, 诊断分型标准按照国家卫生健康委新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)^[7]; 根据患者血清 D-Dimer 及 FDP 水平将患者分为 D-Dimer、FDP 正常与异常组; 将危重患者分为死亡组 (33 例) 与存活组 (34 例)。

收集患者的人口学资料、入院时生命体征、氧合指标及实验室检验指标。静脉血检测: 血常规、心肌酶、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (AST)、血肌酐 (Cr)、甲状腺素 T_3 、 T_4 、乳酸脱氢酶 (LDH)、白蛋白、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT)、D-Dimer、FDP、C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、降钙素原 (PCT) 及白介素 6 (IL-6)。血清 FDP 及 D-Dimer 水平均采用免疫比浊法测定, 具体测定程序严格按照各试剂盒及仪器说明书进行 (试剂来源于法国圣德尼的斯达戈诊断公司)。根据我

院检验标准, 血清 D-Dimer $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$, FDP $\geq 5 \mu\text{g/mL}$ 为异常。

根据病情按照新型冠状病毒肺炎治疗方案进行治疗^[8], 包括抗病毒 (阿比多尔、克立芝)、糖皮质激素、中药、静脉免疫球蛋白及氧疗等措施。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件, 非正态分布连续性变量采用中位数 (P25, P75) 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以百分数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用双侧检验, 将差异有统计学意义及有临床关联的指标纳入多因素 logistic 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线资料 263 例患者中位年龄为 64.0 岁, 四分位距 (54.0, 71.0), 男性 146 例 (55.5%), 合并一种及以上基础疾病患者 158 例 (60.1%), 其中高血压最常见 104 例 (39.5%), 入院时心率及血压的中位数在正常范围。与非危重型组比较, 危重型患者年龄明显更大 ($P < 0.05$), 而 2 组患者合并疾病、性别、入院心率及血压比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

检验指标部分数据存在缺失。263 例患者中白细胞计数、心肌酶、肝肾功能、白蛋白及 PCT 中位数均正常, CRP 及 ESR 高于正常范围。凝血及纤溶功能除 D-Dimer 及 FIB 中位数升高外余无异常, 见表 1。

危重型合并更严重的低氧血症、心肌酶升高、凝血及纤溶功能及炎症损伤。与非危重型组比较, 危重型白细胞、中性粒细胞计数更高, 淋巴细胞计数显著降低, 经皮氧饱和度 (SpO_2)、cTnI、B 型脑钠肽 (BNP)、白蛋白、凝血及纤溶功能、CRP 及 PCT 较非危重型显著异常, IL-6 升高者较非危重型多, 见表 1。

表1 263例患者及各型患者的基线数据

| 组别 | 例 | 年龄(岁) | 性别/男 [例(%)] | 高血压 [例(%)] | 糖尿病 [例(%)] | 冠心病 [例(%)] | 高脂血症 [例(%)] |
|------|-----|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------|
| 全部患者 | 263 | 64(54,71) | 143(54.4) | 104(39.5) | 51(19.4) | 33(12.5) | 2(1.0) |
| 非危重型 | 196 | 63(51,70) | 102(52.0) | 72(36.7) | 37(18.9) | 21(10.7) | 2(1.0) |
| 危重型 | 67 | 67(61,74)* | 41(61.2) | 32(47.8) | 14(20.9) | 12(17.9) | 0 |
| 组别 | 例 | 心律失常 [例(%)] | 肾脏疾病 [例(%)] | 风湿免疫疾病 [例(%)] | 肺部疾病 [例(%)] | 肿瘤 [例(%)] | 其他 [例(%)] |
| 全部患者 | 263 | 2(0.8) | 4(1.5) | 7(2.7) | 12(4.6) | 9(3.4) | 39(14.8) |
| 非危重型 | 196 | 2(2.0) | 3(1.5) | 5(2.6) | 8(4.1) | 4(2.0) | 31(15.8) |
| 危重型 | 67 | 0 | 1(1.5) | 2(3.0) | 4(6.0) | 5(7.4) | 8(11.9) |
| 组别 | 例 | 心率 (次/min) | 收缩压 (mmHg) | 舒张压 (mmHg) | SpO ₂ (%) | PaO ₂ (mmHg) | |
| 全部患者 | 263 | 88(80,100) | 132(117,146) | 80(71,89) | 94(92,98) | 94.1(73.2,137) | |
| 非危重型 | 196 | 88(79,100) | 132(118,147) | 81(73,89.75) | 95(92,98) | 108.0(89.4,170.5) | |
| 危重型 | 67 | 90(80,103) | 128(117,144) | 79(68,88) | 90(83,94)* | 77.0(56.7,123)* | |
| 组别 | 例 | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 血小板计数 ($\times 10^9/L$) | | |
| 全部患者 | 263 | 6.51(5.04,9.12) | 4.28(3.02,7.15) | 1.25(0.69,1.75) | 219(176,291.25) | | |
| 非危重型 | 196 | 5.91(4.72,7.69) | 3.58(2.68,5.04) | 1.41(1.02,1.85) | 224(186,296) | | |
| 危重型 | 67 | 10.51(7.66,13.43)* | 9.32(6.36,12.25)* | 0.59(0.43,1.07)* | 196(131,256)* | | |
| 组别 | 例 | cTnI(ng/L) | BNP(pg/mL) | ALT(U/L) | AST(U/L) | | |
| 全部患者 | 263 | 4.15(1.19,13.13) | 130.5(40,452) | 23.0(15,35) | 23(17,32.5) | | |
| 非危重型 | 196 | 2.73(1.90,6.98) | 75.5(24,173.25) | 21.0(13,35) | 21(16,30) | | |
| 危重型 | 67 | 298.00(6.18,293.03)* | 963.5(279.5,2850.25)* | 25.5(19,39.25)* | 30(20,46.25)* | | |
| 组别 | 例 | 白蛋白(g/L) | LDH(U/L) | SCr($\mu\text{mol/L}$) | PT(s) | | |
| 全部患者 | 263 | 36.2(31.3,40.6) | 233(185,322) | 66(54,82) | 14.1(13.3,15.7) | | |
| 非危重型 | 196 | 38.1(33.2,41.8) | 218(180,279.5) | 65(55,79) | 13.7(13.2,15.0) | | |
| 危重型 | 67 | 31.05(28.2,34.28)* | 368(240.75,566)* | 72.5(52,100) | 14.9(14.1,16.3)* | | |
| 组别 | 例 | APTT(s) | TT(s) | D-Dimer($\mu\text{g/mL}$) | FIB(g/L) | | |
| 全部患者 | 263 | 37.7(34.93,40.7) | 16.8(15.7,17.7) | 0.93(0.3,2.79) | 4.22(3.26,5.59) | | |
| 非危重型 | 196 | 37.6(34.8,40.27) | 16.7(15.7,17.5) | 0.55(0.24,1.54) | 3.61(2.9,4.86) | | |
| 危重型 | 67 | 38.8(35.03,43.38)* | 16.95(15.63,18.87) | 2.80(1.03,19.55)* | 4.63(3.28,6.35)* | | |
| 组别 | 例 | FDP($\mu\text{g/mL}$) | CRP(mg/L) | PCT(ng/mL) | IL-6升高[例(%)] | | |
| 全部患者 | 263 | 4.0(4.0,10.85) | 10.9(1.2,58.2) | 0.1(0.06,0.55) | 82(39.6.0) | | |
| 非危重型 | 196 | 4.0(4.0,5.8) | 3.0(0.8,23.05) | 0.08(0.05,0.2) | 44(28.03) | | |
| 危重型 | 67 | 15.4(7.23,93.45)* | 96.35(31.9,151.37)* | 0.22(0.1,0.87)* | 38(76.00)* | | |

注:与非危重型比较,* $P < 0.05$

氧合及炎症指标 在非危重型患者中,与D-Dimer正常组比较,D-Dimer异常组CRP、白细胞、中性粒细胞计数及IL-6升高患者比例明显更高,SpO₂及淋巴细胞计数明显降低。将上述所有指标纳入多因素分析,结果示:随着SpO₂及淋巴细胞计数的升高,D-Dimer水平升高的风险降低[OR = 0.806,95%CI(0.707,0.919), $P < 0.05$ 及OR = 0.09,95%CI(0.010,0.819), $P < 0.05$]。FDP正常组及异常组比较,结果与D-Dimer一致,多因素logistic分析示随着SpO₂的升高,FDP水平升高的风险降低[OR =

0.868,95%CI(0.768,0.979), $P < 0.05$],见表2,3。

在危重型患者中,与FDP正常组比较,FDP异常组SpO₂显著降低($P < 0.05$),其余指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与D-Dimer正常组比较,D-Dimer异常组上述指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表4。危重型组中无可纳入多因素分析的指标。

死亡组与存活组凝血及纤溶功能 在67例危重患者中,与存活组比较,死亡组患者PT显著延长、血清D-Dimer及FDP水平显著升高(均 $P < 0.05$),且

D-Dimer 及 FDP 明显高于正常范围, 分别为 6.65 μg/mL(2.4,21) 及 82.7 μg/mL(10.9,150), 其余指标比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 5。

将 PT、D-Dimer 及 FDP 纳入多因素 logistic 分析, 结果示 PT 延长是死亡的危险因素[$OR = 3.372, 95\% CI(1.493, 7.612), P < 0.05$]。

表 2 非危重型患者氧合指数及炎症指标的比较

| 组别 | 例 | SpO ₂ (%) | CRP (mg/L) | 白细胞计数 (×10 ⁹ /L) |
|-------------|-----|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| D-Dimer 正常组 | 91 | 97(94,99) | 1(0.5,3.18) | 5.41(4.53,6.84) |
| D-Dimer 异常组 | 97 | 93.5(92,97)* | 12.65(2.28,48.3)* | 6.29(4.97,8.67)* |
| FDP 正常组 | 127 | 96(93,98) | 1.7(0.6,10.95) | 5.43(4.54,6.99) |
| FDP 异常组 | 48 | 93(91.25,97.75) [#] | 19.1(5.4,62.7) [#] | 6.55(5.42,8.86) [#] |

| 组别 | 例 | 中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L) | 淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L) | IL-6 升高 [例(%)] |
|-------------|-----|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| D-Dimer 正常组 | 91 | 3.05(2.3,4.18) | 1.69(1.36,2.15) | 9/77(11.7) |
| D-Dimer 异常组 | 97 | 4.22(3.14,6.29)* | 1.18(0.82,1.51)* | 35/75(46.7)* |
| FDP 正常组 | 127 | 3.22(2.39,6.99) | 1.55(1.2,1.91) | 18/98(18.4) |
| FDP 异常组 | 48 | 4.65(3.89,6.48) [#] | 1.1(0.74,1.52) [#] | 22/41(53.7) [#] |

注:与 D-Dimer 正常组比较,* $P < 0.05$;与 FDP 正常组比较,[#] $P < 0.05$

表 3 非危重型患者多因素 Logistic 分析

| 指标 | D-Dimer 多因素 logistic 分析 | | FDP 多因素 logistic 分析 | |
|------------------------------|-------------------------|-------|---------------------|-------|
| | OR(95% CI) | P 值 | OR(95% CI) | P 值 |
| SpO ₂ (%) | 0.806(0.707,0.919) | 0.001 | 0.868(0.768,0.979) | 0.022 |
| CRP(mg/L) | 1.004(0.989,1.018) | 0.625 | 1.013(1.000,1.026) | 0.051 |
| 白细胞计数(×10 ⁹ /L) | 4.083(0.597,27.926) | 0.152 | 3.195(0.504,20.257) | 0.218 |
| 中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L) | 0.295(0.039,2.246) | 0.238 | 0.32(0.046,2.525) | 0.252 |
| 淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L) | 0.09(0.010,0.819) | 0.033 | 0.172(0.020,1.510) | 0.112 |
| IL-6 升高 | 2.541(0.867,7.450) | 0.089 | 1.965(0.710,5.437) | 0.193 |

表 4 危重型患者氧合指数及炎症指标的比较

| 指标 | 例 | SpO ₂ (%) | CRP(mg/L) | 白细胞计数(×10 ⁹ /L) |
|-------------|----|----------------------|---------------------|----------------------------|
| D-Dimer 正常组 | 5 | 96(90,97.5) | 47.3(15.4,124) | 11.01(7.31,22.185) |
| D-Dimer 异常组 | 62 | 90(82,93.25) | 100.4(35.15,157.10) | 10.395(7.66,13.48) |
| FDP 正常组 | 10 | 96(92,98) | 79.05(28,128.73) | 10.55(7.86,24.08) |
| FDP 异常组 | 40 | 91(85,93.5)* | 113.5(54.38,158.05) | 10.79(6.86,14.13) |

| 指标 | 例 | 中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L) | 淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L) | IL-6 升高 [例(%)] |
|-------------|----|-------------------------------|------------------------------|----------------|
| D-Dimer 正常组 | 5 | 9.6(5.645,20.295) | 0.85(0.65,1.49) | 3/4(75) |
| D-Dimer 异常组 | 62 | 9.025(6.255,12.36) | 0.57(0.427,1.055) | 35/46(76.1) |
| FDP 正常组 | 10 | 8.34(6.43,22.40) | 0.8(0.48,1.74) | 7/10(70) |
| FDP 异常组 | 40 | 9.64(5.77,12.57) | 0.59(0.45,1) | 24/31(77.4) |

注:与 FDP 正常组比较,* $P < 0.05$

表 5 67 例危重型患者凝血功能的比较

| 组别 | 例 | PT(s) | APTT(s) | TT(s) |
|-----|----|--------------------|--------------------|--------------------|
| 存活组 | 34 | 14.4(13.4,14.98) | 37.6(34.9,42.85) | 16.8(15.45,18.39) |
| 死亡组 | 33 | 16.2(15.05,16.95)* | 39.45(35.78,48.43) | 17.05(15.68,20.78) |

| 组别 | 例 | FIB(g/L) | D-dimer(μg/mL) | FDP(μg/mL) |
|-----|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| 存活组 | 34 | 4.52(3.21,6.10) | 2.48(0.91,6.74) | 10.19(4.5,28.6) |
| 死亡组 | 33 | 5.22(3.5,6.94) | 6.65(2.4,21)* | 82.7(10.9,150)* |

注:与存活组比较,* $P < 0.05$

讨论

本文中危重型患者较非危重型患者年龄的中位数更高,可能因为老年患者抵抗力较差,病毒不易清除,病毒造成的直接损伤较大,因此对于此类患者应当增强其免疫功能。危重型患者的炎症指标较非危重型患者更高,表明危重型患者的炎症反应更为激烈,导致了更为严重的机体损伤,因此针对炎症反应过强的患者应该适当抑制其炎症反应;本研究表明危重型患者往往存在多器官功能受损,临床工作中应密切关注危重型患者的全身器官功能情况。

本文中多因素分析示非危重型患者中 SpO₂ 降低的患者更易发生凝血及纤溶功能障碍,因此及时改善患者的缺氧状态可能会对凝血及纤溶功能障碍起到一定的预防或治疗作用。缺氧导致血清 D-Dimer 及 FDP 水平升高的机制为:完整的内皮细胞具有抗凝作用,低氧血症可损伤血管内皮细胞,增加血管通透性,导致血液浓缩,同时可使纤维蛋白原粘附沉积,致使血液处于高凝状态^[9],继发纤溶亢进,导致血清 D-Dimer 及 FDP 水平升高。非危重型患者中,淋巴细胞计数低的患者更易发生血清 D-Dimer 水平异常,因为病毒感染可诱发免疫系统过度激活,从而导致 CD4⁺、CD8⁺T 等淋巴细胞过度消耗^[10],过度激活的免疫系统造成微血管损伤,从而激活凝血系统,导致微血栓的形成,进而激活纤溶系统引起血清 D-Dimer 水平升高。

COVID-19 患者凝血及纤溶功能障碍的机制可能还包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS):一种急性炎症过程,表现为大量细胞因子短暂急剧升高^[2~4],但该机制尚未在本研究中得到证实,一方面可能由于本研究使用的各项指标均在入院时测得,未对相关指标进行动态随访,也非炎症反应的峰值状态,另一方面可能由于本研究收集的指标不足以诊断患者是否发生了 CRS,因此不能够很好地反映炎症损伤对凝血及纤溶功能的影响。

危重型患者死亡组较存活组的 PT 明显延长、血清 D-Dimer 及 FDP 水平明显升高,且血清 D-Dimer 及 FDP 水平显著高于正常范围,与 Tang 等^[5]研究一致,表明较多死亡患者入院时已处于继发性纤溶亢进状态。多因素 logistic 分析示 PT 延长是死亡的危险因素,表明外源性凝血途径受损、参与外源性凝血途径的凝血因子(如 FVII 等)的消耗,或者肝功能不全导致 FVII 合成不足,可能参与了患者的死亡过程^[11,12]。COVID-19 患者由于病毒感染及缺氧等

造成的组织受损导致组织因子释放入血,激活外源性凝血途径,导致微循环血栓形成,同时外源性凝血因子被过度消耗,导致 PT 延长,因此 PT 延长一方面反映了凝血功能障碍,另一方面也反映了组织的损伤,但其参与死亡发生的具体过程及机制有待进一步探讨。Zhou 等^[13]分析死亡的危险因素时,多因素 logistic 分析纳入了年龄、血清 D-Dimer 及既往冠心病病史等,结果表明血清 D-Dimer 水平是 COVID-19 患者死亡的影响因素,本研究与之不一致,可能源于本研究纳入多因素分析的指标的选择偏倚。

参考文献

- 1 周敏,宗秋,赵建平,等. 炎症因子在新型冠状病毒肺炎中的作用及对预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):283-287,291.
- 2 Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19[J]. Viruses, 2020, 12(4):372.
- 3 梅恒,胡豫. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略[J/OL]. 中华血液学杂志,2020,41(3):185-191.
- 4 Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6):e46-e47.
- 5 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, 18(4):844-847.
- 6 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7):934-943.
- 7 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. 2020-03-04.
- 8 华中科技大学同济医学院附属同济医院,北京协和医院,中日友好医院,等. 重症新型冠状病毒肺炎诊疗与管理共识[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(1):1-5.
- 9 Ten VS, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction[J]. Curr Opin Crit Care, 2002, 8(3):242-250.
- 10 van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7):407-420.
- 11 Huang W, Li C, Wang Z, et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(11):1678-1687.
- 12 Yu B, Li C, Sun Y, et al. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes[J]. Cell Metab, 2020, S1550-4131(20):30647-30651.
- 13 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.

(2020-10-25 收稿 2020-12-13 修回)