

凝血标志物在危重症患者预后分析中的应用研究

王 双,付 阳,金亚雄,江 虹[△]

四川大学华西医院实验医学科,四川成都 610041

摘要:**目的** 探讨危重症患者的凝血标志物与患者预后的相关性,为临床诊断及改善患者预后提供实验室依据。**方法** 采用回顾性研究方法,选择 2019 年 1—4 月在该院重症监护室(ICU)住院的危重症患者 143 例,根据患者的预后情况分为存活组(88 例)和死亡组(55 例)。检测患者进入 ICU 接受抗凝治疗前的血浆血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物(t-PAIC)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)水平,采用非参数秩和检验比较 2 组的凝血标志物水平,分析影响危重症患者预后的危险因素,评价凝血标志物水平对危重症患者预后的预测效能。**结果** 死亡组血浆 TM、t-PAIC、FDP、D-D 水平高于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TM、FDP、t-PAIC 是影响危重症患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。生存曲线显示,TM、FDP、D-D、t-PAIC 水平增高时患者累积生存率明显降低($P < 0.05$)。**结论** ICU 危重症患者血浆 TM、t-PAIC、FDP、D-D 水平与其预后及生存率密切相关,对 ICU 患者凝血标志物 TM、t-PAIC、FDP、D-D 水平进行持续监测,不仅对危重症患者预后评估具有较好的临床应用价值,也可协助临床进行早期干预以降低患者病死率。

关键词:危重症患者; 凝血标志物; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.004**中图法分类号:**R459.7**文章编号:**1673-4130(2021)11-1295-04**文献标志码:**A

Study on the application of coagulation markers in prognosis analysis of critically ill patients

WANG Shuang, FU Yang, JIN Yaxiong, JIANG Hong[△]Department of Laboratory Medicine, West China hospital of Sichuan University,
Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:**Objective** To investigate the correlation between coagulation markers and prognosis in critically ill patients, and to provide laboratory basis for clinical diagnosis and improvement of prognosis. A total of 143 critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) of the hospital from January to April 2019 were selected retrospectively. According to the prognosis of the patients, they were divided into the survival group (88 cases) and the death group (55 cases). **Methods** The levels of plasma thrombomodulin (TM), thrombin antithrombin complex (TAT), plasminogen α plasminogen inhibitor complex (PIC), tissue-type plasminogen activator inhibitor 1 complex (t-PAIC), D-Dimer (D-D) and fibrinogen degradation products (FDP) were measured before entering ICU. The nonparametric rank sum test was used to compare the levels of coagulation markers in the two groups, the risk factors influencing the prognosis of critically ill patients were analyzed and the prediction effect of coagulation markers on prognosis of critically ill patients was evaluated. **Results** The plasma levels of TM, t-PAIC, FDP and D-D in the death group were higher than those in the survival group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TM, FDP and t-PAIC were independent risk factors affecting the prognosis of critically ill patients ($P < 0.05$). The survival curve showed that the cumulative survival rate of patients was significantly reduced when the levels of TM, FDP, D-D and t-PAIC increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The plasma levels of TM, t-PAIC, FDP and D-D in critically ill patients in ICU are closely related to their prognosis and survival rate. Continuous monitoring of the levels of coagulation markers TM, t-PAIC, FDP and D-D in ICU patients not only has good clinical application value for

作者简介:王双,女,技师,主要从事临床基础检验及血液学检验方面的研究。[△] 通信作者, E-mail: jiangh6656@hotmail.com。

本文引用格式:王双,付阳,金亚雄,等.凝血标志物在危重症患者预后分析中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(11):1295-1298.

the prognosis assessment of critically ill patients, but also assists in early clinical intervention to reduce patient mortality.

Key words:critically ill patients; coagulation indicator; prognosis

重症监护室(ICU)危重症患者由于长期卧床、高龄、手术、肿瘤、感染、外伤、慢性呼吸系统疾病等病史及部分医源性因素,导致凝血途径异常激活或凝血功能障碍,从而发生出血或血栓性疾病^[1-4]。有报道称ICU 患者形成血栓的概率在 13%~30%^[5],血栓形成可能导致重要脏器栓塞,从而影响患者的治疗效果,引起生活质量下降,甚至直接导致患者死亡^[6-7]。监测相关凝血标志物的变化将有利于血栓的早期发现,对改善患者预后、提高患者的生活质量、降低患者病死率有极大的帮助。本研究通过检测血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶-α 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物(t-PAIC)、D 二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)血浆水平,分析患者基本特征,通过患者生存率分析,探讨凝血标志物与危重症患者预后的相关性,为临床判断及改善患者的预后提供实验室

依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1—4 月该院 ICU 收治的危重症患者为研究对象。纳入标准:信息资料完整,诊断明确的 ICU 住院患者。排除标准:血液系统肿瘤患者;原发性或继发性凝血因子缺乏患者;因心房纤颤等疾病长期口服抗凝药物者;入住 ICU 后 24 h 内死亡患者。采集纳入患者的年龄、性别、临床诊断、并发症、住院时间等临床资料。符合收集标准的患者共计 143 例,其中男 101 例,女 42 例,ICU 住院期间死亡 55 例,病死率为 38.5%。根据患者预后情况分为存活组(88 例)和死亡组(55 例),2 组患者性别构成、年龄、转入 ICU 原因、严重并发症及 ICU 住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院生物医学伦理审查委员会审核通过。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女,n/n)	年龄 [$M(P_{25},P_{75})$,岁]	转入 ICU 原因[n(%)]			严重并发症[n(%)]	
				药物治疗	紧急手术	择期手术	呼吸衰竭	恶性肿瘤
死亡组	55	39/16	56(48,75)	47(85.5)	5(9.1)	3(5.4)	5(9.1)	6(10.9)
存活组	88	62/26	51(42,62)	79(89.7)	7(8.0)	2(2.3)	9(10.2)	13(14.8)

组别	n	严重并发症[n(%)]						ICU 住院时间 [$M(P_{25},P_{75})$,d]
		外伤	肾脏衰竭	感染	颅脑损伤	心力衰竭*	其他	
死亡组	55	13(23.6)	1(1.8)	11(20.0)	12(21.8)	2(3.7)	5(9.1)	19(8,36)
存活组	88	18(20.5)	2(2.3)	21(23.9)	14(15.8)	2(2.3)	9(10.2)	23(9,40)

注:*表示美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能Ⅲ/Ⅳ级。

1.2 仪器及试剂 凝血标志物 TM、TAT、PIC、t-PAIC 检测仪器 HISCL-5000 和配套试剂,FDP、D-D 检测仪器 CS5100 和配套试剂均购自日本希森美康(Sysmex)公司。

1.3 方法 收集患者进入 ICU 接受抗凝治疗前的凝血标志物 TM、TAT、PIC、t-PAIC、FDP 和 D-D 水平,回顾性分析凝血标志物水平与预后的相关性。TM、TAT、PIC、t-PAIC 的检测原理为化学发光法;FDP 和 D-D 的检测原理为免疫比浊法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$,组间比较采用非参数秩和检验。危险因素分析采用 Logistic 回归分析,绘制患者死亡危险因素受试

者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),确定灵敏度、特异度、最佳临界值,应用 KaplanMeier 乘积极限法计算生存率,Log-rank 检验比较两组患者生存曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者凝血标志物水平比较 死亡组患者血浆 TM、t-PAIC、FDP、D-D 水平高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 凝血标志物中影响危重症患者预后的危险因素分析 以死亡为因变量,以 TM、TAT、PIC、t-PAIC、D-D 及 FDP 为自变量建立 Logistic 回归模型,结果显示,TM、FDP、t-PAIC 是影响危重症患者预后的独立

危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者凝血标志物水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	TM(TU/mL)	TAT(ng/mL)	PIC(μ g/mL)	t-PAIC(ng/mL)	FDP(mg/L)	D-D(mg/L)
死亡组	55	19.78(11.99,27.34)	8.20(4.89,18.86)	1.12(0.66,1.82)	8.88(5.58,14.47)	16.90(9.75,34.45)	8.42(4.23,13.25)
存活组	88	11.60(9.02,14.28)	8.59(4.09,17.98)	1.19(0.69,1.84)	5.75(3.92,9.26)	10.60(4.75,21.15)	4.62(1.99,9.02)
<i>P</i>		<0.001	0.852	0.697	<0.001	0.002	0.009

表 3 危重症患者预后相关凝血标志物多因素 Logistic 回归分析

凝血标志物	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	OR(95%CI)
TM	0.047	0.023	4.128	0.042	1.048(1.002~1.096)
TAT	-0.004	0.008	0.325	0.569	0.996(0.981~1.011)
PIC	-0.033	0.090	0.137	0.712	0.967(0.812~1.153)
D-D	-0.016	0.039	0.166	0.684	0.984(0.911~1.063)
FDP	0.037	0.019	3.955	0.047	1.038(1.001~1.077)
t-PAIC	0.071	0.028	6.538	0.011	1.074(1.017~1.134)

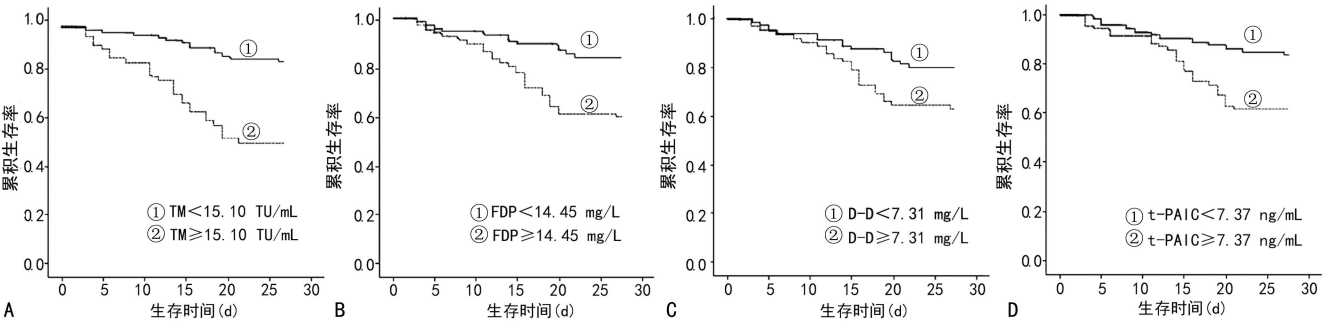
2.3 凝血标志物对 ICU 患者死亡的预测效能及患者生存率分析 绘制各凝血标志物预测 ICU 患者死亡的 ROC 曲线,计算 AUC、最佳临界值、灵敏度和特异度,结果显示, TM、PIC、FDP、D-D、t-PAIC、TAT 的 AUC 分别为 0.696、0.502、0.674、0.619、0.694、0.549,可见 6 种凝血标志物中 TM 的 AUC 最大,对

ICU 患者死亡的预测效能最佳,而 PIC 与 TAT 的 AUC 接近 0.5,对 ICU 患者死亡无预测价值,见表 4。

根据 TM、FDP、D-D、t-PAIC 最佳临界值绘制相关的 Kaplan-Meier 生存曲线,同时对 Kaplan-Meier 生存曲线进行 Log-rank 检验,发现 TM、FDP、D-D、t-PAIC 增高时 ICU 患者累积生存率明显降低($P<0.05$),见图 1。

表 4 凝血标志物对 ICU 患者死亡的预测效能

凝血标志物	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
TM	0.696(0.600~0.800)	15.10 TU/mL	66.70	74.00
PIC	0.502(0.450~0.650)	0.86 μ g/mL	66.70	36.50
FDP	0.674(0.580~0.770)	14.45 mg/L	69.20	63.10
D-D	0.619(0.520~0.720)	7.31 mg/L	59.00	65.00
t-PAIC	0.694(0.600~0.790)	7.37 ng/mL	69.20	59.60
TAT	0.549(0.450~0.650)	8.49 ng/mL	53.80	53.80



注: A、B、C、D 分别表示 TM、FDP、D-D、t-PAIC 相关生存曲线。

图 1 不同水平 TM、FDP、D-D、t-PAIC 相关累积生存率比较

3 讨 论

危重症患者普遍存在凝血功能紊乱,易发生多器官功能衰竭综合征(MODS)、出血及血栓,且凝血功能与病情的发生、发展和预后密切相关^[8]。有研究表明,在对危重症患者治疗时,监测凝血系统的变化,对潜在的高凝状态足够重视,积极改善凝血系统功能紊乱,可在一定程度上改善患者预后^[9]。本研究发现,死亡组患者血浆 TM、t-PAIC、FDP、D-D 水平高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$); TM、FDP、t-PAIC 是影响危重症患者预后的独立危险因素($P<$

0.05);此外,当危重症患者血浆 TM、FDP、D-D、t-PAIC 水平增高时其累积生存率明显降低($P<0.05$)。TM 主要是表达于血管内皮细胞的一种具有抗凝活性的糖蛋白,血管内皮细胞受损后致其异常表达并释放入血^[10];t-PAIC 在机体凝血系统障碍纤溶功能下降时,其水平可增高;PIC 可准确地反映机体内纤溶激活的程度,FDP、D-D 水平增高主要反映机体内高凝状态、纤溶活性增强^[11-13]。因此,危重症患者凝血标志物 TM、t-PAIC、FDP、D-D 增高预示着患者体内发生血管损伤、凝血及纤溶系统激活导致凝血

功能紊乱、血栓形成或出现 MODS 的风险增加,从而影响患者最终预后。本研究也证实,凝血标志物水平增高时,患者 MODS 发生率增加,而患者病程中发生 MODS(主要见于心脏、肝脏、肾脏、肺衰竭)将引起全身血运、血流速度、炎症因子增多、代谢障碍等问题,从而导致患者的生存率降低^[14-15]。

本研究虽发现 FDP 及 D-D 二者为影响 ICU 患者生存的危险因素,但相关研究已阐明,FDP 及 D-D 在肿瘤、创伤、血液性疾病、肺栓塞等多种疾病时都有不同程度的升高,受较多影响因素干扰,特异性不高^[16],故在应用凝血标志物进行危重症患者预后评估时应联合分析并结合患者临床体征等危险因素综合考虑,以利于早期进行临床干预从而改善患者预后。

综上所述,ICU 危重症患者血浆 TM、t-PAIC、D-D、FDP 水平与其预后及生存率密切相关,对 ICU 患者凝血标志物 TM、t-PAIC、FDP 和 D-D 水平进行持续监测,不仅对危重症患者预后评估具有较好的临床应用价值,也可协助临床进行早期干预以降低患者病死率。

参考文献

- [1] HELLING H, STEPHAN B, PINDUR G. Coagulation and complement system in critically ill patients[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 61(2): 185-193.
- [2] ROTHBERG M B, LINDENAUER P K, LAHTI M, et al. Risk factor model to predict venous thromboembolism in hospitalized medical patients[J]. J Hosp Med, 2011, 6(4): 202-209.
- [3] 付阳, 金亚雄, 刘玉梅, 等. 凝血标志物在危重症血栓性疾病患者诊断中的应用及与炎症因子的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1776-1780.
- [4] DUAN S C, YANG Y H, LI X Y, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin med J (Engl), 2010, 123(12): 1510-1514.
- [5] STELFOX H T, BRUNDIN-MATHER R, SOO A, et al. A multicentre controlled pre-post trial of an implementation science intervention to improve venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(2): 211-222.
- [6] KADONO K, UCHIDA Y, HIRAO H, et al. Thrombomodulin attenuates inflammatory damage due to liver ischemia and reperfusion injury in mice in toll-like receptor 4-dependent manner[J]. Am J Transplant, 2017, 17(1):

- 69-80.
- [7] LEIBSON C L, PETTERSON T M, SMITH C Y, et al. Venous thromboembolism in nursing home residents: role of selected risk factors[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(9): 1718-1723.
- [8] HANSON S J, PUNZALAN R C, ARCA M J, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5): 1292-1297.
- [9] WHITE D, WOLLER S C, STEVENS S M, et al. Comparative thrombosis risk of vascular access devices among critically ill medical patients[J]. Thromb Res, 2018, 172: 54-60.
- [10] DONKIN R, FUNG Y L. Investigating age appropriate coagulation reference intervals to support patient blood management in the elderly: a verification study[J]. Ann Clin Lab, 2020, 50(4): 545-550.
- [11] LEE S, HWANG H, YAMAL J M, et al. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2019, 131(6): 1931-1937.
- [12] KADONO K, UCHIDA Y, HIRAO H, et al. Thrombomodulin attenuates inflammatory damage due to liver ischemia and reperfusion injury in mice in toll-like receptor 4-dependent manner[J]. Am J Transplant, 2017, 17(1): 69-80.
- [13] MORSE J, GABAZZA E C, MYLES T, et al. What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(5): 868-876.
- [14] DE OLIVEIRA A D S, YANG L, ECHEVARRIA-LIMA J, et al. Thrombomodulin modulates cell migration in human melanoma cell lines[J]. Melanoma Res, 2014, 24(1): 11-19.
- [15] AL-HORANI R A. Serpin regulation of fibrinolytic system: implications for therapeutic applications in cardiovascular diseases [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2014, 12(2): 91-125.
- [16] 王伦善, 贾建安, 黄其峰, 等. FDP 和 D-二聚体在急性脑梗塞和深静脉血栓中的诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(2): 133-136.

(收稿日期: 2020-12-25 修回日期: 2021-03-16)