

血栓调节蛋白在儿童重症肺炎中的变化及临床价值*

黄彩芝¹, 莫丽亚¹, 杨龙贵², 邓永超¹, 张 聪¹, 李爱国¹
(湖南省儿童医院: 1. 检验科; 2. 重症医学科, 长沙 410007)

摘要:目的 探讨血浆血栓调节蛋白(TM)在儿童重症肺炎中的变化及临床价值。方法 65例重症肺炎患儿根据是否合并弥散性血管内凝血(DIC)分为DIC组和未合并DIC组,另选择30例健康儿童作为对照组。分析并比较各组间血浆TM水平的变化情况,应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)进行评价。结果 对照组、未合并DIC组和DIC组的血浆TM水平比较差异有统计学意义($H=53.14, P=0.000$),并且组间两两比较差异亦均有统计学意义($P<0.05$)。24例痰培养阳性的重症肺炎合并DIC患儿中,革兰阳性(G^+)和革兰阴性(G^-)细菌感染患儿的TM水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TM的ROC曲线下面积为0.74,灵敏度、特异度、阳性和阴性似然比分别为0.76、0.63、2.05、0.38。结论 血浆TM水平变化与重症肺炎患儿的病情严重程度有关, TM可作为重症肺炎患儿合并弥散性血管内凝血的早期诊断参考指标之一。

关键词:重症肺炎; 血栓调节蛋白; 内皮细胞; 儿童; 凝血功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.003

中图法分类号: R743.33

文章编号: 1673-4130(2018)02-0137-03

文献标识码: A

Change and clinical value of thrombomodulin in children with severe pneumonia*

HUANG Caizhi¹, MO Liya¹, YANG Longgui², DENG Yongchao¹, ZHANG Cong¹, LI Aiguo¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Intensive Care Medicine, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Objective To study the change and clinical value of thrombomodulin (TM) in children with severe pneumonia. **Methods** Sixty-five children cases of severe pneumonia were divided into the disseminated intravascular coagulation (DIC) group and non-DIC group according to whether complicating DIC. And 30 healthy children were selected as the control group. Plasma TM levels were analysed and compared among the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to conduct the evaluation. **Results** The plasma TM level had statistically significant difference among the control group, non-DIC group and DIC group ($H=53.14, P=0.000$), moreover the pairwise comparison also had statistical difference ($P<0.05$). Among sputum culture positive 24 cases of severe pneumonia complicating DIC, the TM level had no statistical difference between the children patients with Gram-positive bacterial infection and children patients with Gram-negative bacterial infection ($P>0.05$). The area under ROC curve of TM for diagnosing DIC was 0.74. The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 0.76, 0.63, 2.05 and 0.38 respectively. **Conclusion** The change of plasma TM level is associated with the severity of children with severe pneumonia, and TM can be used as one of the reference indicators for the early diagnosis in children with severe pneumonia complicating DIC.

Key words: severe pneumonia; thrombomodulin; endothelial cell; children; coagulation function

血管内皮损伤是导致严重感染患者病情进展及并发凝血功能紊乱与弥散性血管内凝血(DIC)的重要原因^[1-2],而血栓调节蛋白(TM)可维持机体内皮细胞的稳定性并具有抗凝、抑制纤溶和抗炎作用^[3-5],本研究通过

观察重症肺炎及合并DIC患儿的血浆TM水平变化,探讨TM在儿童重症肺炎中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月至2016年4月本

* 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ2140);湖南省儿童医院“中青学者”计划培养项目(20161113)。

作者简介:黄彩芝,女,副主任技师,主要从事儿童止血与输血实验研究。

本文引用格式:黄彩芝,莫丽亚,杨龙贵,等.血栓调节蛋白在儿童重症肺炎中的变化及临床价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(2):137-

院重症医学科住院并且临床资料完整的重症肺炎患儿 65 例作为研究对象。重症肺炎的诊断符合中华医学会儿科学分会制定的儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)^[6]中重症肺炎的诊断标准;排除入院时合并原发血液系统疾病、心脑血管疾病、川崎病、肿瘤、过敏性紫癜等疾病的患儿。DIC 的诊断按照第 7 届全国血栓与止血学术研讨会上提出的诊断标准^[7]。重症肺炎患儿根据是否合并 DIC 分为重症肺炎合并 DIC 25 例(DIC 组)和重症肺炎未合并 DIC 40 例(未合并 DIC 组)。同时选择同期在本院儿童保健科且年龄和性别比例与重症肺炎患儿相匹配的 30 例健康儿童作为对照组。本研究获得医院伦理委员会批准,入选儿童均征得监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 重症肺炎患儿在收住入院后 2 h 内、对照组于清晨空腹抽取静脉血 1.8 mL,用 0.109 mol/L 枸橼酸钠 1 : 9 抗凝,分离血浆置 -20 °C 保存用于 TM 测定,于采血后 2 周内完成检测。

1.2.2 检测方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 TM 水平,试剂由德国 IBL 公司提供,由专人严格按照试剂盒说明书操作,使用芬兰产 Multi-scan MK3 酶标仪进行定量分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以中位数(四分位数范围)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,多样本比较方差齐性者采用单因素方差分析,方差不齐者采用 Kruskal-Wallis H 非参数秩和检验,组间两两比较采用秩变换后的 LSD 法;两样本比较方差齐性者采用两独立样本 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 TM 在重症肺炎合并弥散性血管内凝血患儿中的诊断特性,以约登指数最大时的临界值作为最佳界值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况比较 共纳入重症肺炎患儿 65 例,男 47 例、女 18 例,年龄[6.00(2.00~17.00)]月,其中 DIC 组男 18 例,女 7 例,年龄[4.00(2.00~9.50)]月;DIC 组患儿中痰培养阳性 24 例,其中革兰阳性(G^+)细菌感染 11 例,以肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌为主,革兰阴性(G^-)细菌感染 13 例,以肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌为主。未合并 DIC 组男 29 例,女 11 例,年龄[11.50(2.25~22.50)]月。对照组男 22 例、女 8 例,年龄[12.00(4.00~21.25)]月。各组儿童的年龄、性别比较差异均无统计学意义($F = 0.15, P = 0.861; \chi^2 = 0.01, P = 0.994$)。

2.2 各组儿童 TM 水平比较 对照组、未合并 DIC 组和 DIC 组 TM 水平分别为[5.55(4.94~8.20)] $\mu\text{g/L}$ 、

[16.25(11.16~20.08)] $\mu\text{g/L}$ 、[19.75(18.80~27.38)] $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($H = 53.14, P = 0.000$),并且组间两两比较差异亦均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 DIC 组 G^+ 和 G^- 细菌感染患儿的 TM 水平比较 24 例痰培养阳性的重症肺炎合并 DIC 患儿中,11 例 G^+ 细菌感染患儿的 TM 水平为[19.50(15.05~19.95)] $\mu\text{g/L}$,13 例 G^- 细菌感染患儿的 TM 水平为[25.33(19.20~30.58)] $\mu\text{g/L}$,差异无统计学意义($H = 1.75, P = 0.094$)。

2.4 TM 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示, TM 用于判断重症肺炎患儿合并 DIC 差异具有统计学意义($P < 0.05$),曲线下面积(AUC)为 0.74,95% 可信区间(95%CI)为 0.62~0.86,约登指数最大时的临界值 18.95 $\mu\text{g/L}$,灵敏度、特异度、阳性和阴性似然比分别为 0.76、0.63、2.05、0.38。TM 诊断重症肺炎患儿合并 DIC 的 ROC 曲线见图 1。

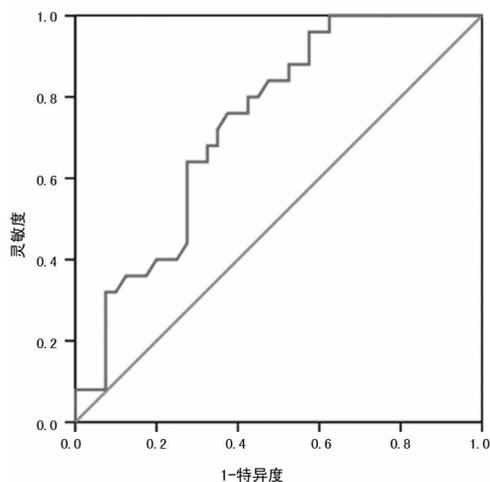


图 1 TM 诊断重症肺炎患儿合并 DIC 的 ROC 曲线

3 讨论

TM 是一种普遍存在于各类血管包括动脉、静脉、毛细血管及淋巴管内皮细胞膜表面的跨膜单链糖蛋白,在肺泡毛细血管内皮细胞中表达水平较高^[3], TM 由 575 个氨基酸组成,相对分子质量为 75×10^3 。而内皮细胞既是严重感染时病原体及其毒素攻击的一个主要靶器官,也是炎症反应、凝血激活和继发器官损伤的积极参与者,当血管内皮细胞遭受炎症反应等损伤性刺激时,内皮细胞表面的 TM 可被水解或脱落于血中,引起血浆中浓度升高。作为血管内皮细胞的主要抗血栓活性物质, TM 对凝血酶有很高的亲和力,是内皮细胞表面的凝血酶膜受体,与凝血酶以 1 : 1 的比例结合形成复合物,使凝血酶丧失促进凝血和血小板活化的能力,并且 TM-凝血酶复合物能加速蛋白 C 活化,活化后的蛋白 C 在蛋白 S 辅助下,能灭活凝血因子 Va 和 VIIIa 从而发挥抗凝作用,并可增加凝血酶对凝血酶激活的纤溶抑制物的催化活性,抑制

纤溶过程。有研究发现,作为内皮细胞损伤的标志物, TM 胞外区氨基端凝集素样域还能通过抑制白细胞与内皮细胞黏附、抑制补体激活、干扰内毒素与 CD14 的耦联而发挥抗炎作用^[3,8]。另有学者指出,针对合并 DIC 的患者,给予重组可溶性 TM 治疗,可促进凝血功能和衰竭器官的恢复,从而明显改善患者预后^[9-11]。

本研究显示,未合并 DIC 组的血浆 TM 水平明显高于对照组,而 DIC 组的 TM 水平更高于未合并 DIC 组,表明重症肺炎患儿可能由于病原微生物的直接侵害,以及毒素、炎症介质、酸中毒、低氧等作为始动因子引起机体微血管内皮细胞损伤并破坏了凝血机制和纤溶激活系统的正常调节,导致血液高凝状态与凝血功能紊乱、血小板活化聚集黏附^[12],病情越严重,发生 DIC 时 TM 水平越高,说明 TM 与儿童重症肺炎病情严重程度有关,同时亦提示 TM 对重症肺炎患儿 DIC 的早期诊断有一定的应用价值。本组研究还显示重症肺炎合并 DIC 患儿中, G⁺ 和 G⁻ 细菌感染患儿的 TM 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明不同种类的细菌感染对血管内皮损伤的严重程度相似,但仍需扩大样本进一步证实。

DIC 是导致重症肺炎患儿死亡的重要原因,由于 DIC 的临床表现缺乏特异度,容易被忽视而延误诊治,因此实验室检查对重症肺炎患儿 DIC 的早期识别与干预,从而改善患儿凝血功能和降低病死率具有重要意义,而 DIC 的诊断目前尚无单个特异的诊断指标,需结合患儿的临床特征进行多指标联合诊断^[13]。本研究中 ROC 分析结果表明, TM 用于判断重症肺炎患儿合并 DIC 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), AUC 为 0.74, TM 水平为 18.95 $\mu\text{g/L}$ 时诊断 DIC 的灵敏度为 0.76, 特异度为 0.63, 提示 TM 可作为重症肺炎患儿 DIC 早期诊断中有价值的标志物,与文献报道一致^[14-15]。

本研究结果表明, TM 水平变化与儿童重症肺炎的病情严重程度有关, TM 可作为重症肺炎患儿合并弥散性血管内凝血的早期诊断参考指标之一,为临床在进行抗感染治疗的同时及时采取措施改善凝血功能提供了实验室依据。

参考文献

[1] O'BRIEN M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation[J]. Top Companion Anim Med,

2012,27(2):46-52.

- [2] DE LAFORCADE A. Diseases associated with thrombosis [J]. Top Companion Anim Med, 2012, 27(2): 59-64.
- [3] CONWAY E M. Thrombomodulin and its role in inflammation[J]. Semin Immu, 2012, 24(1): 107-125.
- [4] 徐莉. 血浆血栓调节蛋白检测在乳腺癌诊疗中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(11): 1493-1494.
- [5] 宋长广, 柳爱英, 贾玉东, 等. 凝血分子标志物检测在 DIC 早期临床诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(8): 792-794.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [7] 王鸿利. 第七届全国血栓与止血学术会议制订的几项诊断参考标准[J]. 中华血液学杂志, 2001, 21(3): 165-168.
- [8] ITO T, MARUYAMA I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(1): 168-173.
- [9] LEVI M, VANDER T. Thrombomodulin in sepsis[J]. Min Anesthesiol, 2013, 79(3): 294-298.
- [10] KAWANO N, TASAKI A, KURIYAMA T, et al. Effects of recombinant human soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation at a single institution-an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematological diseases[J]. Intern Med, 2014, 53(3): 205-213.
- [11] SHIRAHATA A, MIMURO J, TAKAHASHI H, et al. Postmarketing surveillance of recombinant human soluble thrombomodulin (Thrombomodulin α) in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(5): 465-472.
- [12] 黄彩芝, 莫丽亚, 邓永超, 等. 重症肺炎患儿血小板参数与凝血指标的探讨[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(2): 98-100.
- [13] OKAMOTO K, WADA H, HATADA T, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients [J]. Thromb Res, 2010, 126(1): 74-78.
- [14] 梁昌达, 段荣, 赖长城. 止凝血分子标志物测定在儿童感染性疾病并发 DIC 时早期诊断的价值[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(4): 322-325.
- [15] 郝玲, 王娜, 任常军, 等. 脓毒症新生儿血浆血栓调节蛋白和 P-选择素变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22): 1713-1715.

(收稿日期: 2017-07-10 修回日期: 2017-10-08)