

论著 • 临床研究

# 脓毒症患者抗凝治疗后凝血功能的变化及其与预后的相关性研究

韦丽淑, 陈贤华, 罗文婷

(柳州市柳铁中心医院检验科, 广西柳州 545005)

**摘要:**目的 探讨脓毒症患者抗凝治疗后凝血功能的变化, 以及与预后的相关性。方法 回顾性分析本院 132 例脓毒症患者的临床资料, 所有患者确诊后均常规给予抗感染、补液、抑酸及给予器官支持治疗及抗凝治疗, 记录患者入院 1 个月内预后情况, 其中死亡组(46 例)、存活组(86 例), 比较两组患者性别、年龄及抗凝治疗后凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血小板(PLT)], 并进行 logistic 多因素回归分析, 绘制凝血功能指标预测患者死亡风险的受试者工作特征曲线(ROC)曲线。结果 存活组抗凝治疗后 PT、APTT、TT、FIB、D-D 均短于或低于死亡组, PLT 高于死亡组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。logistic 多因素回归分析结果显示, PT、APTT、PLT 是脓毒症患者死亡的独立影响因素( $P < 0.05$ )。PT 预测死亡风险的曲线下面积为 0.815, 最佳诊断阈值为 13.84 s, 灵敏度为 0.870, 特异度为 0.698。APTT 预测死亡风险的曲线下面积为 0.756, 最佳诊断阈值为 38.95 s, 灵敏度为 0.848, 特异度为 0.698。PLT 预测死亡风险的曲线下面积为 0.826, 当最佳诊断阈值为  $216.62 \times 10^9$ , 灵敏度为 0.686, 特异度为 0.913。结论 抗凝治疗后 PT、APTT、PLT 是脓毒症患者死亡的独立影响因素, 对患者死亡风险有一定预测价值。

**关键词:**脓毒症; 抗凝; 凝血功能; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.022

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)09-1098-04

文献标识码:A

## Changes of coagulation function and its correlation with prognosis in patients with sepsis after anticoagulant treatment

WEI Lishu, CHEN Xianhua, LUO Wenting

(Department of Laboratory Medicine, Liutie Central Hospital of Liuzhou City, Guangxi 545005, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the changes of coagulation function in patients with sepsis after anti-coagulant treatment and its correlation with prognosis. **Methods** The clinical data of 132 patients with sepsis in our hospital were analyzed retrospectively, and all the patients were given routine anti-infection, fluid replacement, acid suppression, organ support and anticoagulant treatment. The prognosis was recorded within 1 month after admission, the patients enrolled in the study were divided into the death group (46 cases) and the survival group (86 cases). The sex, age and coagulation function[prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), two D-dimer (D-D), platelet count (PLT)] of the patients were compared between the two groups. Logistic multiple factor regression analysis was performed. At the same time, ROC curves for predicting the risk of death in patients by using coagulation function were drew. **Results** After the anticoagulant treatment, PT, APTT, TT, FIB, D-D values of the survival group were lower than the death group, and PLT was higher than the death group ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that PT, APTT and PLT were independent factors in the mortality of sepsis patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve(AUC) of PT for predicting death risk was 0.815, when the best cut-off value was 13.84 s, the sensitivity was 0.870 and specificity was 0.698. The AUC of APTT for predicting death risk was 0.756, when the best cut-off value was 38.95 s, the sensitivity was 0.848 and specificity was 0.698. The AUC of PLT for predicting death risk was 0.826, when the best cutoff value was  $216.62 \times 10^9$ , the sensitivity was 0.686 and the specificity was 0.913. **Conclusion** After anticoagulant treat-

**作者简介:**韦丽淑,女,主管技师,主要从事凝血及临床检验方面的研究。

**本文引用格式:**韦丽淑,陈贤华,罗文婷. 脓毒症患者抗凝治疗后凝血功能的变化及其与预后的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9):1098-1101.

ment,PT,APTT and PLT are independent prognostic factors of sepsis,and they have some predictive value for the risk of death.

**Key words:**sepsis; anticoagulation; coagulation function; prognosis

脓毒症主要指由感染或高度可疑感染病灶引起的全身炎症反应<sup>[1]</sup>。有研究显示<sup>[2]</sup>,凝血功能异常是脓毒症发病的重要原因之一。脓症患者体内可大量释放炎症介质,使机体纤溶系统、生理性抗凝系统受到抑制,进而激活凝血系统,患者血液处于高凝状态,微血管内有微血栓形成,易导致微循环障碍<sup>[3]</sup>。目前主要采用抗凝治疗脓毒症,但临床对抗凝治疗后凝血功能的变化与预后的关系研究较少。因此,本研究回顾性分析了本院 132 例脓毒症患者的临床资料,旨在探讨脓毒症抗凝治疗后患者凝血功能的变化及其与预后的关系,以期为临床治疗提供一定依据,现

将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2013 年 3 月至 2016 年 3 月 132 例脓毒症患者的临床资料,记录患者入院 1 个月内的情况(均为院内观察),分为死亡组(46 例)和存活组(86 例)。本研究经医院伦理委员会审查批准。两组患者入院时性别、年龄、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)及血小板(PLT)水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组入院时基线资料比较(±s)

组别	n	男/女(n/n)	年龄(岁)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	PLT(×10 <sup>9</sup> )	D-D(mg/L)
死亡组	46	30/16	57.42±19.24	16.24±1.13	43.65±2.72	15.32±1.10	3.21±0.95	116.25±25.43	2.97±0.69
存活组	86	56/30	54.67±20.15	16.10±1.25	42.85±2.34	14.86±1.97	3.17±0.78	120.34±27.89	2.85±0.74
χ <sup>2</sup> /t		0.000	0.759	0.634	1.767	1.465	0.260	0.827	0.909
P		0.991	0.449	0.528	0.080	0.145	0.795	0.410	0.365

1.2 诊断及纳入、排除标准 脓毒症诊断标准:(1)体温>38℃或<36℃;(2)呼吸频率>20次/min;(3)心率>90次/min;(4)外周血细胞计数<4×10<sup>9</sup>/L或>12×10<sup>9</sup>/L<sup>[4]</sup>。上述4项指标符合其中2项,且证实存在细菌感染即可确诊。纳入标准:(1)符合上述脓毒症诊断标准;(2)年龄18~80岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并有心、肝、肾等重要器官功能障碍;(2)合并有恶性肿瘤;(3)原发病为血液病,如特发性PLT减少、白血病等;(4)脑出血、大面积脑梗死;(5)大量输注血液、血制品患者。

1.3 方法

1.3.1 患者的处置 所有患者确诊后,立即完善痰、血及引流液等有关培养。患者均常规给予抗感染、补液、抑酸及给予器官支持治疗。患者均接受抗凝治疗,于入院当日给予低分子肝素钙[葛兰素史克(天津)有限公司,规格0.3mL:3075AXaIU]0.6mL皮下注射2次/d,连续治疗7d。

1.3.2 D-D检测 分别于入院当日及抗凝治疗7d后采用日本CA7000全自动凝血仪(日本Sysmex公司)检测,收集2mL静脉血样于枸橼酸钠抗凝管中,3000r/min离心10min,使用D-D PLUS试剂盒(德国Dade Behring Marburg公司),用免疫比浊法检测D-D水平,其正常参考范围为:0~278μg/mL。

1.3.3 凝血四项(PT、APTT、TT、FIB)的检测 分

别于入院当日及抗凝治疗7d后采用上述全自动凝血仪进行检测,收集2mL静脉血样于枸橼酸钠抗凝管中,3000r/min离心5min,使用STAGO原厂试剂,严格遵照说明书进行操作。其正常参考范围:PT为11~14s,APTT为21~34s,TT为14~21s,FIB为2~4g/L。

1.3.4 PLT的检测 分别于入院当日及抗凝治疗7d后采用血细胞分析仪法检测PLT,收集2mL静脉血样于枸橼酸钠抗凝管中,3000r/min离心10min,严格按照操作流程检测;其正常参考范围为(100~300)×10<sup>9</sup>/L。

1.4 统计学处理 选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析 and 处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比进行t值检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抗凝治疗后凝血功能指标变化 存活组抗凝治疗后PT、APTT、TT、FIB、D-D水平均短于或低于死亡组,PLT高于死亡组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.2 脓症患者死亡的多因素回归分析 将性别、年龄、PT、APTT、TT、FIB、D-D、PLT纳入logistic多因素回归分析,结果显示,PT、APTT、PLT是脓症患者死亡的独立影响因素( $P<0.05$ ),见表3。

表 2 两组抗凝治疗后凝血功能指标变化比较(̄x±s)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	D-D(mg/L)
死亡组	46	14.12±0.75	40.25±3.16	13.10±0.79	3.15±0.41	200.42±49.57	1.02±0.41
存活组	86	13.17±0.98	36.25±4.31	11.95±0.62	2.86±0.39	230.75±53.62	0.56±0.23
t		5.734	5.544	9.209	3.999	3.178	8.268
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000

表 3 脓毒症患者死亡的多因素分析

变量	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI
性别	0.531	0.613	0.750	0.567	1.670	0.162~6.578
年龄	0.602	0.532	1.280	0.343	1.826	0.185~5.986
PT	1.420	0.524	7.344	0.000	4.137	3.241~41.457
APTT	1.527	0.610	6.266	0.000	4.604	3.679~36.597
TT	1.142	0.795	2.063	0.157	3.133	0.627~5.824
FIB	1.025	0.515	3.961	0.102	2.787	0.710~6.354
PLT	1.624	0.513	10.022	0.000	5.073	2.157~42.624
D-D	0.958	0.654	2.137	0.130	2.606	0.524~9.165

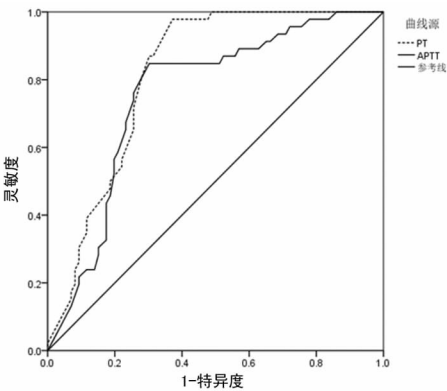


图 1 PT、APTT 预测脓毒症死亡风险的 ROC

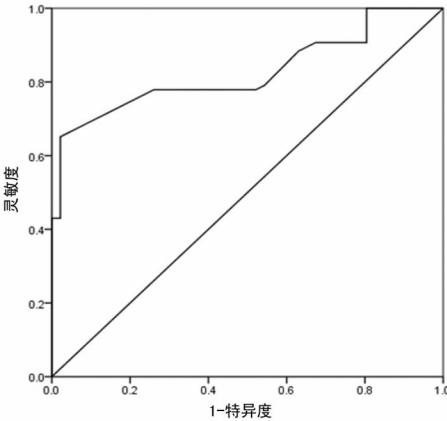


图 2 PLT 预测脓毒症死亡风险的 ROC

**2.3 PT、APTT、PLT 对脓毒症死亡风险的预测价值** PT 预测死亡风险的受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积为 0.815,标准误为 0.036, $P=0.000$ ,95%CI 为 0.744~0.886,最佳诊断阈值为 13.84 s,灵敏度为 0.870,特异度为 0.698;APTT 预测死亡风险的曲线下面积为 0.756,标准误 0.043, $P=0.000$ ,

95%CI 为 0.671~0.841,最佳诊断阈值为 38.95,灵敏度为 0.848,特异度为 0.698,见图 1。PLT 预测死亡风险的曲线下面积为 0.826,标准误为 0.035, $P=0.000$ ,95%CI 为 0.757~0.895,当最佳截断值为 216.62,灵敏度为 0.686,特异度为 0.913,见图 2。

3 讨论

目前研究发现,脓毒症凝血功能异常包括以下三个主要机制<sup>[5-6]</sup>:(1)机体各种组织因子诱导凝血酶产生,活化 PLT,导致纤维蛋白原转变为纤维蛋白;(2)抗凝血酶-AT 系统等生理性抗凝血机制受到一定破坏;(3)纤溶酶原激活物抑制物-1 使纤溶系统受到抑制,减慢了纤维蛋白微栓清除速度。随着临床对脓毒症发病机制研究的不断深入,人们日益重视凝血功能异常与疾病预后的关系。

低分子肝素钙盐是普通肝素通过化学或酶解聚合反应形成,其具有半衰期长、生物利用度高、快速及持续抗血栓作用,而且出血危险性低,临床应用广泛。低分子肝素可减轻炎症反应,改善机体凝血功能。本研究显示,存活组抗凝治疗后 PT、APTT、TT、FIB、D-D 均短于或低于死亡组,PLT 高于死亡组,提示存活组患者对低分子肝素抗凝作用更加敏感。有研究显示,多数脓毒症患者会发生凝血功能异常,而凝血功能异常与患者预后密切相关<sup>[7]</sup>。D-D 是一种纤溶酶水解纤维蛋白单体产生的特异性产物,脓毒症患者发生微血管内皮损伤或微循环缺氧均可导致微血栓形成,继发纤溶亢进,易增加患者病死率。FIB 水平升高提示机体处于高凝状态,预后较差,故存活组抗凝治疗后 FIB、D-D 均低于死亡组。本研究的 logistic 多因素回归分析显示,排除干扰因素后,PT、APTT、PLT 是脓毒症患者死亡的独立影响因素。机体在正常生理状态时,凝血系统处于动态平衡,同时 PLT、血管内皮细胞也参与其中,保证机体血流通畅。当发生脓毒症时,机体大量分泌组织因子、内毒素、单核细胞等细菌成分,进而可激活外源性凝血途径;还可在炎症介质诱导下触发凝血反应<sup>[8-9]</sup>。大量消耗凝血因子后,纤溶系统出现亢进,加之毒素的作用,可损伤肝功能,减少凝血因子合成,延长 PT,因此 PT 是外源性凝血系统的敏感指标<sup>[10]</sup>。有研究显示,死亡组患者 PT 长于生存组,PT 延长可提示脓毒症病死率升高<sup>[11]</sup>。卢水焕等<sup>[12]</sup>研究发现,PT 是脓毒症患者死亡的危险因素之一,凝血功能变化与患者疾病预后有一定关

联,本研究结果与之一致。APTT 是内源性凝血途径的敏感指标,内源性凝血途径与各凝血因子、纤维蛋白原密切相关,而脓毒症患者可释放 PLT 活化因子,分泌细胞因子及酶类,促进 PLT 凝集反应,激活凝血因子,启动内源性凝血途径<sup>[13-15]</sup>。在炎症因子作用下,脓毒症患者 PLT 过度活化,加上机体血液处于潜在高凝状态,PLT 急剧减少<sup>[16]</sup>。有研究表明,PLT 减少提示脓毒症死亡风险<sup>[17]</sup>。本研究还显示,PT、APTT、PLT 均对脓毒症死亡风险有一定预测价值,其预测患者死亡风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.815、0.756、0.826。郭清华等<sup>[18]</sup>研究也发现,脓毒症患者凝血功能变化对疾病的危重程度有一定预测价值,可反映预后情况。尽管本研究取得一定成果,但样本量偏小,而且对凝血指标缺乏连续动态观察,还存在一定不足,仍期待后续研究进一步证实。

综上所述,抗凝治疗后 PT、APTT、PLT 是脓毒症患者死亡的独立影响因素,与脓毒症预后密切相关。

## 参考文献

- [1] 李鑫宇,刘丹颖,马路,等.连续性血液净化对脓毒症致急性肾损伤患者血浆炎症介质的影响及治疗机制的探讨[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(7):620-621.
- [2] 刘先华,夏鹄.脓毒症患者凝血功能异常与预后的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2015,10(6):558-560.
- [3] 宋景春.脓毒症合并弥散性血管内凝血的机制与监测[J].医学研究生学报,2017,30(7):703-708.
- [4] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J].中国危重病急救医学,2006,18(11):645-646.
- [5] 孙茜,李银平.血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(6):476-480.
- [6] 陈隆望,赵光举,连洁,等.生长停滞特异性蛋白 6 对脓毒

- 症小鼠凝血功能的影响[J].中华急诊医学杂志,2015,24(12):1373-1378.
- [7] 张荣,张高峰,陈洁.血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响[J].成都医学院学报,2016,11(1):48-51.
- [8] 马黎霞.脓毒血症液体管理现状与研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(3):222-224.
- [9] 师灵灵,韩艳秋.脓毒症相关凝血-炎症生物标志物研究进展[J].医学综述,2016,22(5):873-877.
- [10] 冯洁,潘勤聪.肝硬化患者血钙水平与凝血指标关系的临床分析[J].肝脏,2015,20(3):260-261.
- [11] 张焱.重度脓毒症患者凝血功能四项检测的临床意义[J].血栓与止血学,2017,23(2):256-258.
- [12] 卢水焕,唐伟雄,蔡质梅,等.高龄脓毒症患者凝血功能动态变化及与预后的关系[J].内科急危重症杂志,2016,22(5):367-368.
- [13] 王淑颖,应春晓,何许伟,等.乌司他丁对 ICU 脓毒症患者凝血功能障碍的影响[J].中国药房,2015,26(29):4094-4096.
- [14] 曾琴.Fib/CRP 比值水平与脓毒症患者弥漫性血管内凝血发生的相关性分析[J].海南医学院学报,2015,21(4):571-573.
- [15] 孙红双,吕菁君,魏捷.血必净注射液对脓毒症患者凝血功能影响分析[J].临床药物治疗杂志,2015,13(4):41-46.
- [16] 王斌,郑亚安,郭治国,等.脓毒症患者相关参数变化与预后的关系研究[J].中华急诊医学杂志,2015,24(12):1379-1383.
- [17] 晏峰,任振焕,周颖.不同细菌感染致脓毒症患者血小板减少差异原因分析[J].检验医学,2015,30(2):137-140.
- [18] 郭清华,史春芝,王助衡,等.凝血功能紊乱与脓毒症严重程度及预后的相关性研究[J].医学临床研究,2015,32(2):335-337.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2017-12-22)

(上接第 1097 页)

- C,OUYANG W. Deciphering the crosstalk among IL-1 and IL-10 family cytokines in intestinal immunity[J]. Trends Immunol,2015,36(8):471-478.
- [8] DUDAKOV J A,HANASH A M,BRINK M R. Interleukin-22:immunobiology and pathology[J]. Annu Rev Immunol,2015,33(1):747-785.
- [9] YANG C,HE L,HE P,et al. Increased drug resistance in breast cancer by tumor associated macrophages through IL-10/STAT3/bcl-2 signaling pathway [J]. Med Oncol,2015,32(2):352.
- [10] 王艳,陈璐. LEP、TNF- $\alpha$ 、CEA、CRP 和 IL-6 在结核病与恶性肿瘤中的鉴别诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2014,8(12):1993-1996.

- [11] SAVARIN C,HINTON D R,VALENTIN-TORRES A, et al. Astrocyte response to IFN limits IL-6-mediated microglia activation and progressive autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroinflammation,2015,12(1):79.
- [12] 冯焕然,段巨洪,武文杰,等.胃癌患者血清炎症因子水平检测的临床意义[J].新乡医学院学报,2014,31(4):284-286.
- [13] 许彬彬. IL-26 在胃癌中的表达及其诊断应用价值[D]. 镇江:江苏大学,2016.
- [14] KONRADSEN J R,NORDLUND B,LEVANEN B,et al. The cytokine interleukin-26 as a biomarker in pediatric asthma[J]. Respir Res,2016,17(1):32.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-01-12)