

of reactive oxygen species [J]. Gen Physiol Biophys, 2017, 36(2):117-128.

[12] METERE A, FREZZOTTI F, GRAVE C E, et al. A possible role for selenoprotein glutathione peroxidase (GPx1) and thioredoxin reductases (TrxR1) in thyroid cancer: our experience in thyroid surgery[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18:7.

[13] YAN X, ZHANG X, WANG L, et al. Inhibition of thioredoxin/thioredoxin reductase induces synthetic lethality in lung cancers with compromised glutathione homeostasis [J]. Cancer Res, 2019, 79(1):125-132.

[14] ZHUGE W, CHEN R, VLADIMIR K, et al. Costunolide specifically binds and inhibits thioredoxin reductase 1 to induce apoptosis in colon cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 412:46-58.

[15] KOHARYOVA M, KOLLAROVA M. Thioredoxin system-a novel therapeutic target[J]. Gen Physiol Biophys, 2015, 34(3):221-233.

[16] 王维奇, 程慧, 郭琳琳, 等. 卵巢癌组织中 CTHRC1、VEGF 表达及临床意义[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(9):640-644.

[17] 朱志平, 林娟, 程军. IGFBP-7、ERCC1、VEGF 在卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24):5965-5967.

(收稿日期:2022-05-02 修回日期:2022-11-15)

• 短篇论著 •

中国 DIC 积分诊断系统在早期 DIC 诊断中的价值*

颜存粮, 聂李平, 谢闻悦, 郑若洋, 姜航, 纪玲[△]
北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036

摘要:目的 探讨早期弥散性血管内凝血(DIC)诊断中中国 DIC 诊断积分系统(CDSS)的价值。
方法 以 2017 年版 CDSS 作为 DIC 的诊断标准,对 2019 年 1 月至 2022 年 4 月入住该院重症监护病房(ICU)且疑似 DIC 的患者进行评分和分组。以首次确诊为 DIC 患者的前 1 天 CDSS 评分来判断是否为早期 DIC,连续 3 次均未达到 DIC 诊断标准的评分者作为对照组。共纳入疑似患者 183 例;其中早期 DIC 组 66 例,男 48 例,女 18 例,平均年龄 62.8 岁;对照组 117 例,其中男 73 例,女 44 例,平均年龄 59.1 岁。**结果** 早期 DIC 组的 CDSS 评分为(5.4±0.8)分,显著高于于对照组第 1、2、3 天的评分[分别为(3.9±1.2)分、(4.3±1.1)分、(4.5±1.1)分];第 1、2、3 天 CDSS 评分用于诊断早期 DIC 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)依次递减,分别为 0.850(95%CI:0.793~0.908)、0.784(95%CI:0.716~0.853)和 0.715(95%CI:0.641~0.789);首次 CDSS 评分值≥4 分时的诊断比值比最高,为 22.26,诊断灵敏度和阴性预测值均较高,分别为 95.5%、96.0%;首次评分值≥6 分时的诊断比值比为 16.62,诊断特异度和阳性预测值相对较高,分别为 91.5%和 80.4%。**结论** 对于疑似 DIC 的 ICU 患者,CDSS 积分诊断标准具备较高的早期诊断价值。
关键词:中国 DIC 诊断积分系统; 弥散性血管内凝血; 早期; 诊断标准
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.025 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)03-0376-04 **文献标志码:**A

弥散性血管内凝血(DIC)是一种以血液凝血-抗凝血与纤溶-抗纤溶失衡为病理特征的临床血栓-出血综合征,主要并发于感染性疾病、产科意外、外科手术及创伤、恶性肿瘤及白血病等。临床上的 DIC 通常是指已出现了出血和/或多个器官功能障碍的继发性纤溶期,即显性 DIC,其预后凶险且病死率极高^[1]。所以,尽早准确诊断 DIC 非常重要。日本卫生福利部(JMHW)的 DIC 诊断标准囊括了早期 DIC 的诊断标准,国际血栓与止血协会(ISTH)于 2001 年推出了显性 DIC 和非显性 DIC 诊断的积分系统,仍处于初步应用阶段,上述评分系统与早期 DIC 诊断相关的应用研

究较少。2017 年,我国在大样本、多中心的回顾性和前瞻性研究结果基础上形成了中国 DIC 诊断积分系统(CDSS),但该标准中未明确早期 DIC 或非显性 DIC 的诊断标准^[1-2]。目前,CDSS 标准在早期 DIC 诊断中的应用研究很少,均是 CDSS 标准作为 DIC 的诊断标准用于评价其他指标早期诊断 DIC 的价值^[3-14]。本课题组通过设计前瞻性观察研究,探讨了 CDSS 在 ICU 患者早期 DIC 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入 2019 年 1 月至 2022 年 4 月入住本院重症监护病房(ICU)且疑似 DIC 的患者。

* 基金项目:深圳市卫生系统科研项目(SZFZ2018073)。
[△] 通信作者, E-mail:13632665107@139.com。

纳入标准: (1) 24 h 内血小板计数 (PLT) 降低 $20 \times 10^9/L$ 或临床初次申请 DIC 确诊项目[凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体和 PLT] 检查的患者; 排除标准: (1) 首次纳入后 3 d 内不能获得至少连续 3 次 (含首次) 上述 6 项检测指标者; (2) 期间使用华法林、肝素等抗凝药物者; (3) 第一次 CDSS 评分已达到 DIC 诊断标准者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与分析 PLT 计数采用 Sysmex 全自动血细胞分析仪和配套试剂检测; PT、APTT、FIB、D-二聚体采用 Stago 全自动凝血分析仪及相关配套试剂进行检测。

1.2.2 DIC 诊断标准与分组 根据 CDSS 计算获得的评分, 参考文献[1]中的标准 (非恶性血液病的评分 ≥ 7 分, 恶性血液病的评分 ≥ 6 分) 判断是否为 DIC。 (1) 早期 DIC 组: 若首次评分不符合 DIC 诊断, 继续每天重复 1 次相关指标的检测并进行重复评分, 每个患者连续评分 3 d (特殊情况可增加评分次数), 若第 2 或第 3 天评分诊断为 DIC, 则该患者纳入早期 DIC 组, 其在确诊为 DIC 的前 1 次评分纳入统计; (2) 对照组: 连续几次监测均未达到诊断为 DIC 的标准, 将该患者第 1、2、3 天的 CDSS 评分数据分类为 3 个不

同的亚组分别记为 CDSS1、CDSS2 和 CDSS3 并纳入统计。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行受试者工作特征 (ROC) 曲线分析、计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 和确定最佳的诊断界值 (cut-off 值)。同时, 计算诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断比值比, 结合临床确定适用的最佳 cut-off 值作为临床推荐应用的 cut-off 值。为了便于统计分析, 恶性血液病患者的 CDSS 评分均加 1 分再进行 ROC 曲线分析。两组之间年龄的比较用独立样本的 t 检验; 性别及临床疾病构成比的比较采用 χ^2 检验; 对照组内的积分比较用配对 t 检验; 对照组与早期 DIC 组之间的比较用独立样本的 t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究患者的临床基本信息 本研究初次纳入患者 183 例, 根据 CDSS 标准判断为早期 DIC 组 66 例, 对照组 117 例。纳入研究的患者以有感染的患者为主, 占 79.2% (145 例), 手术或创伤患者 15 例, 恶性血液病 11 例, 产科 2 例 (患者所占比例较低), 其他 10 例, 见表 1。DIC 组和对照组间年龄、性别及临床疾病构成比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 患者分组及临床基本信息

组别	性别(男/女, n/n)	平均年龄(岁)	感染(n)	手术或创伤(n)	恶性血液病(n)	产科(n)	其他(n)
早期 DIC 组	48/18	62.7	50	6	9	0	1
对照组	73/44	59.3	95	9	2	2	9
合计	121/62	60.5	145	15	11	2	10

2.2 早期 DIC 组与对照组第 1、2、3 天的 CDSS 积分比较 早期 DIC 组的积分为 (5.4 ± 0.8) 分, 显著高于对照组第 1、2、3 天的积分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且对照组第 1、2、3 天的 CDSS 积分依次递增, 其中第 2、3 天的积分均较第 1 天高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而第 2、3 天积分之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 1。

分别为 0.850 (95% CI: 0.793 ~ 0.908)、0.784 (95% CI: 0.716 ~ 0.853) 和 0.715 (95% CI: 0.641 ~ 0.789)。从 ROC 曲线可以看出 CDSS 应用在 ICU 患者早期 DIC 识别具有较高的诊断价值, 其中以首次评分作为对照组的诊断价值最大, 见图 2。不同 cut-off 值水平下的诊断效能指标包括诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断比值比, 见表 2。

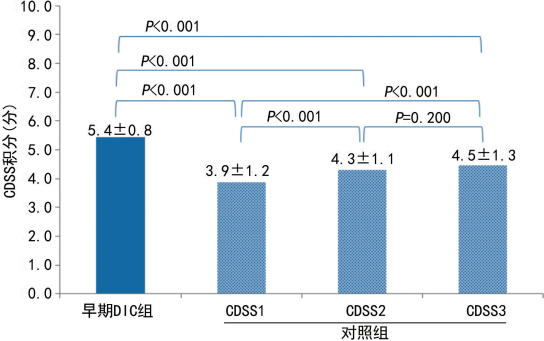
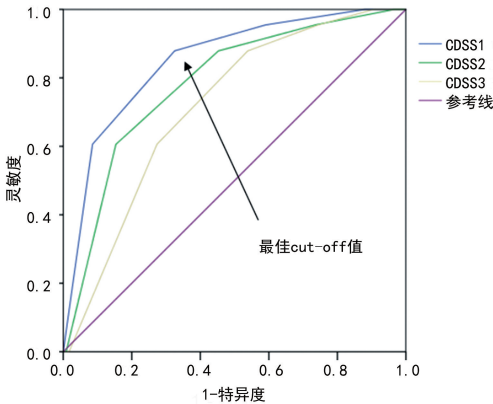


图 1 早期 DIC 组与对照组第 1、2、3 天的 CDSS 积分比较



注: ROC 曲线分析获得的最佳 cut-off 值为 5 分。

图 2 CDSS 积分诊断早期 DIC 的 ROC 曲线

2.3 CDSS 积分标准在 ICU 患者中诊断早期 DIC 的价值 对照组患者第 1、2、3 天的 CDSS 积分的 AUC

表 2 不同 cut-off 值水平下的诊断效能

cut-off 值 (分)	早期 DIC 组 (n)	对照组 (n)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	诊断比值比
6 *	66	117	60.6	91.5	80.4	81.2	16.62
5	66	117	87.9	67.5	60.4	90.8	15.07
4 *	66	117	95.5	41.0	48.1	96.0	22.26
3	66	117	100.0	12.0	39.1	100.0	—
2	66	117	100.0	0.0	36.1	—	—

注：* 表示结合早期 DIC 的临床特点确定的最佳 cut-off 值；— 表示该项无数据。

3 讨 论

纳入研究的 183 例疑似 DIC 的患者根据 CDSS 标准判断分为早期 DIC 组 66 例和对照组 117 例，患者类型以感染患者为主，占 79.2% (145 例)，其余为手术或创伤 (15 例)、恶性血液病 (11 例)、产科 (2 例，患者比例较低)，可能与恶性血液病病情进展快，首次评分诊断为 DIC 的比例更多有关。所有患者在第 2 次及以后的评分中被确诊为 DIC 的例数为 66 例，发生率为 36.1%，稍高于 WADA 等^[15] 的研究报道 (29.5%)。

由于 DIC 患者的病情进展快速，为了更早识别 DIC，需要连续动态监测和评分。本研究结果显示，早期 DIC 组的平均积分为 (5.4±0.8) 分，显著高于对照组第 1、2、3 天的积分 ($P<0.05$)，且对照组第 1、2、3 天的 CDSS 积分依次递增，其中第 2、3 天的积分均较第 1 天高，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而第 2、3 天积分之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。ROC 曲线分析结果显示，对照组第 1、2、3 天 CDSS 评分的 AUC 依次递减，分别为 0.850 (0.793~0.908)、0.784 (0.716~0.853) 和 0.715 (0.641~0.789)。这可能与 CDSS 纳入的 5 个检测项目 (PLT、PT、APTT、FIB、D-二聚体) 均与凝血-纤溶系统的激活有关。对照组患者的评分动态升高提示凝血-纤溶系统的激活程度逐步增强，第 2、3 天的评分与早期 DIC 患者的评分越来越接近而更难鉴别，提示对照组患者的病理生理过程与 DIC 患者的早期状态相似，二者很难鉴别，这与其他研究者的观点一致^[11-15]。

ROC 曲线分析已广泛用于综合评价诊断性试验的诊断价值，通过计算 ROC 曲线 AUC 的大小可以直观比较不同试验的诊断价值大小，AUC 越大提示诊断价值越大。对照组患者首次评分最低且 AUC 最大，提示对照组患者在首次 CDSS 评分时更易与早期 DIC 组患者进行区分。ROC 曲线确定最佳诊断 cut-off 值为 5 分，若将该值应用于临床的漏诊率和误诊率均不低，分别为 12.1% 和 32.5%，同时 cut-off 值水平下的诊断比值比并不是最高的，因而不推荐该值应

用于临床。

对于动态监测的指标来说，临床医生期望在初期能得到一个漏诊率较低且阴性预测值较高的判断界值，尽可能排除一部分患者，保留高风险的患者继续监测。本研究结果显示，当 cut-off 值设定为 4 分或 6 分时，其诊断比值比相对较高。若将上述判断界值应用于临床，可以这样理解：(1) 假定某医院疑似 DIC 患者中早期 DIC 的患病率约为 36.1% 时，若某疑似 DIC 患者的首次评分 ≥ 4 分且未达到 DIC 诊断标准时，判定其处于早期 DIC 状态的概率为 48.1% (即阳性预测值)，此时的漏诊率较低，为 4.5%，但误诊率较高，为 59.0%，因此需要继续关注并动态监测评分并再次判断是否会进展为早期 DIC；而当其首次评分 < 4 分时，判定为非早期 DIC 且继续监测不会进展为早期 DIC 的概率为 96.6% (即阴性预测值)，除非必要可暂停继续监测；(2) 若某疑似 DIC 患者的首次评分 ≥ 6 分且未达到 DIC 诊断标准时，判定其处于早期 DIC 状态的概率为 80.4%，此时的漏诊率虽高为 39.4% 但误诊率较低为 8.5%，提示其需要密切关注并进一步动态监测评分再次判断是否会进展为 DIC；而当首次评分 < 6 分时，判定为非早期 DIC 且继续监测不会进展为早期 DIC 的概率为 81.2%。总而言之，CDSS 首次评分 < 4 分时基本可排除早期 DIC， ≥ 4 分时则建议进一步监测再次评分加以判断是否会进展为早期 DIC；若首次评分 ≥ 6 分判定为早期 DIC 的可能性较大，建议密切关注再次评分判断是否会进展为 DIC，必要时结合临床适当干预。

综上所述，对于疑似 DIC 的 ICU 患者，CDSS 在早期 DIC 的诊断中具有较高的价值。由于本研究为前瞻性观察研究，有相当一部分疑似 DIC 患者因缺乏连续动态观察数据被排除，可能带来一定的选择性偏倚；本研究纳入的样本量相对较少，上述结论尚需在临床上扩大样本应用中得到进一步应用证实。早期 DIC 与非 DIC 患者难以鉴别，已有不少关于分子标志物应用于在早期 DIC 诊断的研究提示可以更好地加以区分，但其对早期 DIC 的诊断标准没有比较明确的

定义^[11-15]。因此,在此基础上,联合 CDSS 和分子标志物用于诊断早期 DIC 值得进一步探讨。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血组. 弥散性血管内凝血中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5):361-363.

[2] LUO L, WU Y, NIU T, et al. Cancer animal models in thrombosis research[J]. Thromb Res, 2020, 191 (Suppl 1):S112-S116.

[3] 朱理平,王永志,潘宝龙,等. 84 例肿瘤合并 DIC 与非肿瘤疾病合并 DIC 患者临床表现及凝血指标的差异分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(4):476-480.

[4] 吕欣,韩悦,唐雅琼,等. 纤维蛋白原对 DIC 患者疾病诊断及预后的价值[J]. 中国血液流变学杂志, 2018, 28(3). 261-267.

[5] 周东铭,张苏伟. 传统凝血功能试验和血栓弹力图在弥散性血管内凝血诊断中的一致性分析[J]. 山东医药, 2021, 61(23):76-79.

[6] 黄月婷,刘晓帆,付荣凤,等. 2017 年版中国 DIC 诊断积分系统在急性早幼粒细胞白血病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6):480-484.

[7] 王影,阎妍,王忠利. 血栓弹力图对急性弥散性血管内凝血诊断价值的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5):5.

[8] 张涛,万亚楠,王逸平,等. 脓毒症患者 DIC 预警系统构建

与临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(8):513-520.

[9] 李申涛,李贺,高明,等. D-dimer、PAF、Apelin-13、PCT 对严重多发伤患者发生 DIC 的早期临床评估[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(8):571-574.

[10] 李明明,韩庆伟,魏源. 血浆凝血与纤溶标志物对弥散性血管内凝血早期诊断价值[J]. 交通医学, 2021, 35(4):392-394.

[11] 李婉影,刘会,高清平. 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[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1):31-34.

[12] 田文芳,易素芬,郑水华. 纤溶酶-a2 纤溶酶抑制物复合物凝血酶抗凝血酶复合物血栓调节蛋白测定弥散性血管内凝血早期诊断中的意义[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(1):5-7.

[13] 包晓玮,王暄,金宁,等. 血浆 TM、TAT、PIC、t-PAIC 在脓毒症致 DIC 中的早期诊断价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(3):327-332.

[14] 蒋冬雪,翟志敏. TAT、PIC、TM、t-PAIC 四种分子标志物在弥散性血管内凝血早期诊断中的价值[J]. 中国科学技术大学学报, 20, 50(4):474-478.

[15] WADA H, OKAMOTO K, UCHIYAMA T, et al. Evaluation of non overt DIC diagnostic criteria [J]. Blood, 2009, 114(22):1297-1297.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-12-05)

(上接第 368 页)

[32] WANG Y, JASPER H, TOAN S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury [J]. Redox Biol, 2021;102049.

[33] SUN Y, YAO X, ZHANG Q J, et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis[J]. Circulation, 2018, 138(20):2247-2262.

[34] WEI J L, WU C J, CHEN J J, et al. LncRNA NEAT1 promotes the progression of sepsis-induced myocardial cell injury by sponging miR-144-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(2):851-861.

[35] ZHU Y, SUN A, MENG T, et al. Protective role of long noncoding RNA CRNDE in myocardial tissues from injury caused by sepsis through the microRNA-29a/SIRT1 axis[J]. Life Sci, 2020, 255:117849.

[36] ZHANG Z, LV M, WANG X, et al. LncRNA LUADT1 sponges miR-195 to prevent cardiac endothelial cell apoptosis in sepsis[J]. Mol Med, 2020, 26(1):112.

[37] SANG Z, ZHANG P, WEI Y, et al. miR-214-3p attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction in mice by inhibiting autophagy through PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. Biomed Res Int, 2020;1409038.

[38] AN R, FENG J, XI C, et al. miR-146a attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction by suppressing IRAK1 and TRAF6 via targeting ErbB4 expression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018:7163057.

[39] 李玉玲,康健,冯卓. 脓毒症心功能障碍的研究进展[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(3):200-206.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-11-20)