

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.08.07

· 临床研究 ·

组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物判断脓毒症性凝血病患者预后的价值*

张念清¹, 宋景春², 何龙平², 林青伟², 钟林翠², 曾庆波² (1. 南昌市洪都中医院急重症二科, 南昌 330000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科, 南昌 330002)

摘要: **目的** 研究组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物(t-PAIC)用于判断脓毒症性凝血病(SIC)患者预后的临床价值。**方法** 对第九〇八医院重症医学科在2018年5月至2020年10月期间收治的91例SIC患者进行回顾性研究。根据入院后90天预后将患者分为生存组($n=49$)和死亡组($n=42$),比较两组患者的临床资料、常规凝血指标与新凝血四项的结果,并进行统计学分析。**结果** 与SIC生存组患者相比,SIC死亡组患者的血栓调节蛋白(TM)和t-PAIC均升高($P<0.05$)。Logistic回归分析显示t-PAIC是SIC患者死亡的独立危险因素。ROC曲线分析显示,t-PAIC、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、t-PAIC+SOFA及t-PAIC+APACHE II的ROC曲线下面积分别为0.722、0.677、0.647、0.740及0.713。当t-PAIC界值为18 ng/mL时,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为78.6%、59.2%、63.1%、75.3%。生存分析结果显示,t-PAIC>18 ng/mL患者的死亡风险是t-PAIC≤18 ng/mL患者的3.236倍。**结论** t-PAIC对SIC患者预后判断具有较高的价值。

关键词: 组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1复合物;脓毒症;凝血功能紊乱;预后

中图分类号: R446

文献标志码: A

Value of tissue plasminogen activator-inhibitor 1 complex in judging the prognosis of patients with sepsis-induced coagulopathy

ZHANG Nianqing¹, SONG Jingchun², HE Longping², LIN Qingwei², ZHONG Lincui², ZENG Qingbo² (1. Intensive Care Unit, Nanchang Hongdou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330000, Jiangxi; 2. Intensive Care Unit, the 908th Hospital of Joint Logistics Support Forces, PLA, Nanchang 330002, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of tissue plasminogen activator-inhibitor 1 complex (t-PAIC) in judging the prognosis of patients with sepsis-induced coagulopathy (SIC). **Methods** The clinical data of 91 patients with SIC from the Intensive Care Unit of the 908th Hospital during May 2018 and October 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the survival group ($n=49$) and death group ($n=42$) according to the prognosis on the 90th day, and the differences in baseline characteristics and coagulation markers between the two groups were compared and statistically analyzed. **Results** The levels of blood thrombomodulin (TM) and t-PAIC in the survival group were significantly higher than that in the death group ($P<0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that t-PAIC was the independent risk factor of death in SIC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the areas under the ROC curve of t-PAIC, sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), t-PAIC combined with SOFA and t-PAIC combined with APACHE II were 0.722, 0.677, 0.647, 0.740 and 0.713, respectively. When the cut-off value of t-PAIC was 18 ng/mL, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of t-PAIC in judging the prognosis of SIC patients were 78.6%, 59.2%, 63.1% and 75.3%, respectively. Survival analysis showed that the death risk of patients with t-PAIC>18 ng/mL was 3.236 times higher than that with t-PAIC≤18 ng/mL. **Conclusion** t-PAIC has high value in judging the prognosis of SIC patients.

Key words: tissue plasminogen activator-inhibitor complex; sepsis; coagulopathy; prognosis

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症时机体易激活凝血系统并进展为凝血功能紊乱,甚至弥散性血管内

凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)或器官衰竭^[2-3]。研究证实,合并凝血功能障碍的脓毒症患者多器官衰竭发生率增加且死亡率更高^[4]。

* 基金项目:江西省卫生计生委科技计划(202140169)。

作者简介:张念清,1980年生,男,副主任医师,大学本科,研究方向为重症凝血。

通信作者:宋景春,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:songjingchun@126.com。

因此,早期识别和治疗脓毒症性凝血功能紊乱对改善脓毒症结局至关重要。组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物(t-PAIC)是内皮细胞的重要标志物,也是纤溶过程的关键调节因子,能够直接反映内皮细胞功能和纤溶系统功能^[5]。t-PAIC联合其他指标在脓毒症所致 DIC 中的诊断及预后判断价值已见报道^[6-7],但尚未见用 t-PAIC 对脓毒症性凝血病(septic coagulopathy, SIC)的预后判断价值的相关报道。因此,本研究拟探讨 t-PAIC 判断 SIC 患者预后的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 对中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科 2018 年 5 月至 2020 年 10 月收治的 91 例 SIC 患者进行回顾性观察研究。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合 2016 年 Sepsis 3.0 诊断标准^[1];对于疑似或者证实感染,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分;SIC 的诊断依据 2017 年国际血栓形成与止血学会(international society on thrombosis & haemostasis, ISTH)的 SIC 诊断积分系统^[8]:(1)血小板计数: $<150 \times 10^9/L$ 为 1 分, $<100 \times 10^9/L$ 为 2 分;(2)国际标准化比值(INR): >1.4 为 2 分, $1.2 \sim 1.4$ 为 1 分;(3)SOFA 评分:SOFA ≥ 2 为 2 分,SOFA=1 为 1 分,总分 ≥ 4 分即可诊断为 SIC。排除标准:存在已知的先天性凝血功能障碍;慢性肝功能不全;血液系统的恶性肿瘤;除外引起其他血小板变化的疾病如血小板减少性紫癜、脾功能亢进或服用引起凝血功能异常或致血小板减少的药物。根据从入院当天开始到第 90 天预后,将患者分为生存组(49 例)和死亡组(42 例)。本研究获得医院伦理委员会批准(文号:LC2018028),所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集研究对象人口学特征、基础疾病及实验室指标检测结果。人口学特征包括:性别、年龄以及入院时的平均动脉压(MAP)、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、SOFA。

1.3 主要仪器与试剂 HISCL-800 化学发光免疫分析仪及配套 t-PAIC、血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)及纤溶酶- $\alpha 2$ 抗纤溶酶复合物(PIC)试剂购自日本 Sysmex 公司;ACL-TOP700 全自动凝血分析仪及配套血浆凝血酶原时间(PT)、INR、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原降

解产物(FDP)及 D-二聚体(D-dimer)试剂购自美国沃芬公司;ABL90 FLEX 血气分析仪及配套乳酸(Lac)试剂购自上海雷度米特公司;BC-6900 全自动血细胞分析仪及配套血小板计数(Plt)、血红蛋白(Hb)试剂购自深圳迈瑞公司;贝克曼 AU2700 全自动生化分析仪及配套丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(T-Bil)及肌酐(Cr)试剂购自美国贝克曼公司。

1.4 标本采集与处理 采集研究对象清晨空腹状态下静脉血 3~5 mL,室温放置 1~2 h 后离心获取上层血清液,用于检测生化指标 AST、ALT 及 Cr;采集研究对象入科 2 h 内静脉血 2 mL、动脉血 2 mL,分别用枸橼酸钠、肝素钠抗凝,前者用于 PT、APTT、INR、TT、FIB、FDP、D-dimer 及 TM、TAT、PIC、t-PAIC 检测,后者用于 Lac 检测。

1.5 指标检测 用 AU2700 全自动生化分析仪分别以比色法及酶法测定 ALT、AST、T-Bil 及 Cr。将 2 mL 枸橼酸钠抗凝全血在室温下以 $1\,662 \times g$ 离心 10 min 后取上层血浆。HISCL-800 化学发光免疫分析仪以化学发光免疫分析法检测 t-PAIC、TM、TAT、PIC 水平;用 TOP700 全自动凝血分析仪分别以凝固法及比浊法测定 PT、INR、APTT、Fib、TT、FDP 及 D-dimer;在 BC-6900 全自动血细胞分析仪上检测 Plt 及 Hb;在 ABL90 FLEX 血气分析仪上以分光光度法检测 Lac。

1.6 统计学分析 用 SPSS25.0 统计软件进行。采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验,对于正态分布的数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的数据用中位数(25 分位数, 75 分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。正态性方差齐的 2 组数据的比较采用两独立样本的 t 检验,不满足者用 Mann-Whitney U 检验,计数资料用 χ^2 检验。对单因素 Logistic 分析中有统计学意义的变量以及专业上认为对结局有影响的变量纳入多因素 Logistic 回归模型中,分析预后的独立影响因素。用 ROC 曲线分析 t-PAIC 判断 SIC 预后的价值。用 Kaplan-Meier 生存分析法比较不同 t-PAIC 分组患者的生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SIC 生存组与死亡组的基础资料 见表 1。SIC 生存组与死亡组年龄、性别、MAP、Hb、AST、ALT、T-Bil 及 Cr 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。死亡组 SOFA 评分和 APACHE II 评分高于

生存组,且 Lac 亦高于生存组(P 均 <0.05)。

表 1 SIC 生存组与死亡组的基础资料

项目	生存组($n=49$)	死亡组($n=42$)	$F/Z/\chi^2$ 值	P 值
性别[男, $n(\%)$]	31(63.3)	25(59.5)	0.134	0.715
年龄(>57 岁)[$n(\%)$]	37(75.5)	36(85.7)	1.484	0.223
Hb(g/L)	106 $\pm$ 29	104 $\pm$ 35	1.907	0.828
ALT(U/L)	28.1(14.0,79.0)	30.3(14.7,173.0)	-0.450	0.653
AST(U/L)	34.8(19.9,118.4)	49.7(27.5,199.8)	-1.552	0.121
T-Bil(μ mol/L)	15.00(8.85,25.35)	21.45(9.88,40.00)	-1.493	0.136
Cr(μ mol/mL)	126.7(67.0,240.0)	140.7(90.0,250.7)	-0.426	0.670
MAP(mmHg)	86 $\pm$ 17	85 $\pm$ 20	0.206	0.643
Lac(mmol/L)	1.90(1.15,3.80)	4.60(2.20,10.60)	-3.572	<0.001
SOFA(分)	9 $\pm$ 4	12 $\pm$ 4	0.095	<0.01
APACHE II(分)	24 $\pm$ 7	27 $\pm$ 6	0.237	<0.05

2.2 SIC 生存组与死亡组凝血指标结果 见表 2。与生存组比较,死亡组 PT、APTT 及 TT 延长,INR、D-dimer 升高(P 均 <0.05)。两组间 Fib、FDP 及 Plt 差异均无统计学意义(P 均 >0.05);与 SIC 生存组

比较,死亡组 TM 及 t-PAIC 升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),而 PIC 及 TAT 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 SIC 生存组与死亡组凝血功能指标的比较

指标	生存组($n=49$)	死亡组($n=42$)	F/Z 值	P 值
TM(TU/mL)	13.0(9.4,17.8)	18.3(12.7,29.4)	-2.428	<0.05
TAT(ng/mL)	10.2(6.2,22.9)	22.2(5.2,56.5)	-1.820	0.069
PIC(μ g/mL)	1.12(0.62,2.70)	1.01(0.57,2.75)	-0.390	0.696
t-PAIC(ng/mL)	13.9(8.2,31.6)	25.1(18.9,51.1)	-3.631	<0.001
PT(s)	16.7(14.8,18.9)	19.5(16.7,25.2)	-3.826	<0.001
INR	1.4(1.2,1.6)	1.6(1.4,2.1)	-3.806	<0.001
APTT(s)	35.2(31.8,43.6)	46.7(37.1,81.9)	-3.706	<0.001
Fib(g/L)	2.67 $\pm$ 0.99	2.23 $\pm$ 1.14	0.397	0.051
TT(s)	16.6(14.9,17.9)	18.3(17.1,21.2)	-3.368	<0.01
FDP(μ g/mL)	11.82(5.63,28.10)	18.57(8.68,78.77)	-1.863	0.062
D-dimer(μ g/mL)	3.05(1.89,7.99)	5.55(2.60,16.68)	-2.134	<0.05
Plt($\times 10^9/L$)	91(47,134)	86(42,135)	-0.370	0.711

2.3 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析显示,TAT、t-PAIC、PT、APTT、TT、FDP、D-dimer、Lac 是 SIC 患者死亡的危险因素;进一步进行多因素 Logistic 回归分析发现,t-PAIC 是 SIC 患者死亡的危险因素。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 将 t-PAIC、SOFA 及 APACHE II 进行 ROC 曲线分析显示, t-PAIC、SOFA、APACHE II、t-PAIC+SOFA、t-PAIC+APACHE II 判断 SIC 预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.722、0.677、0.647、0.740 及 0.713。当 t-PAIC 的界值为 18 ng/mL 时,敏感性为 78.6%,特异性为 59.2%,阳性预测值为 63.1%,阴性预测值为 75.3%。见图 1。

2.5 生存分析 以 t-PAIC 的界值 18 ng/mL 将 91 例 SIC 患者分为 2 组,t-PAIC $\leq$ 18 ng/mL 组 38 例,t-PAIC $>$ 18 ng/mL 组 53 例。生存分析结果见图 2。t-PAIC $>$ 18 ng/mL 组的死亡风险是 t-PAIC $\leq$

18 ng/mL 组的 3.236 倍(95%CI:1.743~6.007),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

目前脓毒症的发病形势仍然非常严峻,其主要病理生理改变是凝血功能紊乱和炎症相互作用,最终导致 50%~70% 的脓毒症患者发展为凝血功能紊乱并影响脓毒症的进展及预后^[9]。更重要的是,凝血功能紊乱越严重的脓毒症患者死亡风险越高,一旦脓毒症患者发展成 DIC,死亡率将急剧增加^[10]。本研究发现,死亡患者 PT、APTT 及 TT 显著延长,INR、D-dimer 显著升高;说明脓毒症患者凝血功能紊乱严重程度与不良预后密切相关。死亡患者的 SOFA 评分和 APACHE II 评分明显更高,提示病情越重的脓毒症患者则凝血功能越差,并且预后不良。此外,病情越重的脓毒症患者 Lac 水平较

高,这提示 SIC 时 Lac 升高伴微循环障碍是导致内皮细胞损伤或器官功能障碍的重要因素。内皮细胞损伤是 SIC 发生发展的始动环节,内皮细胞受到

广泛损伤后,凝血系统被激活,血管内大量的微血栓形成,同时促、抗凝因子被消耗,最终导致脓毒症患者出现严重的凝血功能紊乱^[11]。

表 3 SIC 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
性别	0.854	0.366~1.991	0.715			
年龄(岁)	1.946	0.659~5.742	0.228			
TM(TU/mL)	1.020	0.993~1.048	0.144			
TAT(ng/mL)	1.014	1.001~1.027	0.032	1.005	0.984~1.025	0.668
t-PAIC(ng/mL)	1.047	1.019~1.076	0.001	1.039	1.003~1.077	<0.05
PIC(μg/mL)	1.023	0.970~1.079	0.398			
PT(s)	1.217	1.066~1.389	0.004	1.149	1.000~1.319	0.050
APTT(s)	1.036	1.010~1.061	0.005	1.022	0.998~1.045	0.051
Fib(g/L)	0.873	0.450~1.007	0.054			
TT(s)	1.249	1.077~1.449	0.003	1.125	0.971~1.304	0.118
FDP(μg/mL)	1.006	1.000~1.012	0.047	0.987	0.967~1.007	0.201
D-dimer(μg/mL)	1.055	1.003~1.110	0.038	1.137	0.968~1.335	0.118
Hb(g/L)	0.999	0.986~1.012	0.825			
PLT(10 ⁹ /L)	0.999	0.993~1.005	0.714			
AST(U/L)	1.000	1.000~1.001	0.722			
ALT(U/L)	1.001	0.999~1.002	0.420			
Cr(umol/mL)	1.000	0.998~1.001	0.685			
MAP(mmHg)	0.995	0.973~1.017	0.639			
Lac(mmol/mL)	1.251	1.087~1.438	0.002	1.034	0.870~1.231	0.702

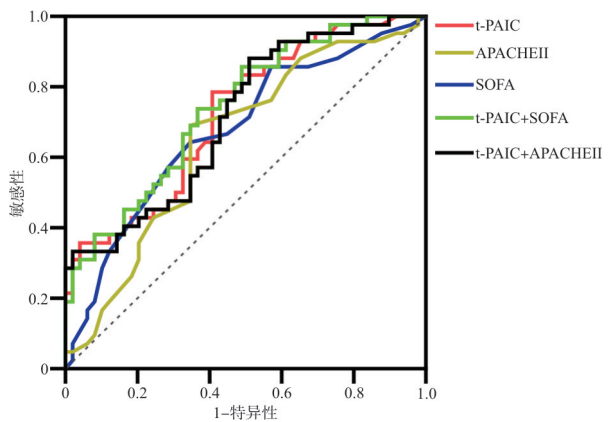


图 1 判断脓毒症性凝血病预后的 ROC 曲线

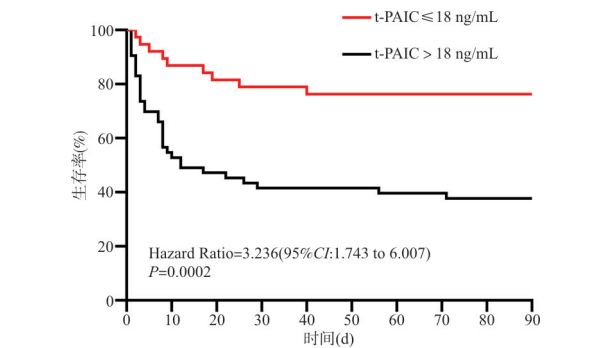


图 2 t-PAIC 的 K-M 生存曲线

t-PAIC 是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)与纤溶酶原激活抑制物 1(PAI-1)通过 1:1 形成的复合

物^[12]。在脓毒症发生发展过程中,由于大量释放入血的炎症因子及病原微生物持续存在直接损伤自身组织及血管内皮^[13],并刺激血管内皮细胞不断合成和分泌 t-PA 释放入血,同时血管内皮细胞还会分泌 PAI-1,PAI-1 与 t-PA 结合形成复合物,最终导致 t-PAIC 水平迅速升高。既往研究表明,脓毒症时内皮损伤的重要标志物 t-PAIC 水平较高,并与 DIC、器官功能障碍密切相关^[7,12,14]。本研究结果显示,死亡患者 t-PAIC 水平明显更高,说明 t-PAIC 水平的升高与 SIC 患者不良预后相关,即提示临床可以依据 t-PAIC 水平的高低判断脓毒症性凝血病患者预后。

多因素 Logistic 回归分析表明,t-PAIC 水平升高是 SIC 死亡的独立危险因素,较单因素 Logistic 分析剔除了 TAT、PT、APTT、TT、FDP 及 D-dimer 6 个指标,提示 SIC 时机体存在严重的内皮损伤且往往合并器官功能障碍,这与既往研究的结论一致^[15-16]。进一步分析发现,t-PAIC 判断脓毒症性凝血病预后的 ROC 曲线下面积为 0.722,取 t-PAIC 阈值为 18 ng/mL 时,敏感性和特异性分别为 78.6%和 59.2%;提示 t-PAIC 对脓毒症性凝血病患者预后判断具有较高的价值。以 t-PAIC 界值分组进行生存分析,结果显示 t-PAIC>18 ng/mL 的脓毒症性凝血

病患者的死亡风险增加 3.236 倍,表明 t-PAIC 能够用于判断 SIC 预后。

综上所述,t-PAIC 水平的高低与 SIC 预后相关。t-PAIC>18 ng/mL 时脓毒症患者病死率将会明显增加。本研究的局限性在于其属于回顾性研究且样本量偏少,尚需大样本的前瞻性研究来进一步验证该指标的临床价值。

4 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms[J]. Blood, 2019, 133(9): 906-918.
- [3] van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense[J]. Thromb Haemost, 2014, 112(4): 640-648.
- [4] Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, *et al.* Newly proposed Sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(7): 643-649.
- [5] Ding H, Cao XY, Ma XG, *et al.* Endothelial cell injury with inflammatory cytokine and coagulation in patients with Sepsis [J]. World J Emerg Med, 2013, 4(4): 285-289.
- [6] 包晓玮,王喧,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.
- [7] Mei H, Jiang Y, Luo L, *et al.* Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multi-center prospective observational study [J]. Thromb Res, 2019, 173: 20-26.
- [8] Iba T, Nisio MD, Levy JH, *et al.* New criteria for Sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised Sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey [J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e017046.
- [9] Moore HB, Winfield RD, Aibiki M, *et al.* Is coagulopathy an appropriate therapeutic target during critical illness such as trauma or sepsis? [J]. Shock, 2017, 48(2): 159-167.
- [10] Lyons PG, Micek ST, Hampton N, *et al.* Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality [J]. Crit Care Med, 2018, 46(5): 736-742.
- [11] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in Sepsis [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(2): 283-294.
- [12] 孟英,刘宁,薛冰蓉,等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(10): 751-755.
- [13] Martin-Fernandez M, Vaquero-Roncero LM, Almansa R, *et al.* Endothelial dysfunction is an early indicator of Sepsis and neutrophil degranulation of septic shock in surgical patients [J]. BJS Open, 2020, 4(3): 524-534.
- [14] 钟林翠,宋景春,姜峻,等. 应用组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物评价脓毒症严重程度的临床价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(11): 1176-1180.
- [15] Zhou K, Zhang J, Zheng ZR, *et al.* Diagnostic and prognostic value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in malignant tumor patients with venous thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620971041.
- [16] Hoshino M, Haraguchi Y, Hirasawa H, *et al.* Close relationship of tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex with multiple organ dysfunction syndrome investigated by means of the artificial pancreas [J]. Crit Care, 2001, 5(2): 88-99.

(收稿日期:2021-04-29)

(本文编辑:王海燕)