

血栓弹力图、凝血功能与平均血小板体积 / 血小板计数比值的联合监测对脓毒症患者预后的评估

印明珠^{1,2} 孙明³ 燕宪亮^{1,4,5}

¹ 徐州医科大学附属医院急诊医学科, 徐州 221002; ² 徐州医科大学研究生院, 徐州 221002; ³ 徐州医科大学附属宿迁医院急诊科, 宿迁 223800; ⁴ 江苏省卫生应急研究所, 徐州 221002; ⁵ 睢宁县人民医院急诊医学科, 徐州 221299

通信作者: 燕宪亮, Email: docyxl@163.com

【摘要】目的 评估脓毒症(sepsis)患者血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)、凝血功能与平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)/血小板计数(platelet count, PLT)比值水平差异与近期预后的价值。**方法** 回顾性分析在2020年1月至2021年9月在徐州医科大学附属医院入住的sepsis患者271例,记录患者相关临床数据,并计算SOFA评分和APACHE II评分,在28 d内进行随访并评估其预后,并以此分为生存组和死亡组,比较两组TEG、凝血功能与MPV/PLT比值的差异,通过Logistic回归分析确认影响预后的独立预测因素为Angle、凝血指数(coagulation index, CI)、抗凝血酶原Ⅲ活性(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)、D-二聚体(D-Dimer, D-Di)、MPV/PLT,建立Angle+CI+AT-Ⅲ+D-Di+MPV/PLT的组合,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评估Angle、CI、AT-Ⅲ、D-Di联合MPV/PLT对sepsis患者预后的价值。**结果** sepsis患者病死率为42.4%。①死亡组患者D-Di、MPV/PLT均明显高于生存组,差异有统计学意义;死亡组患者Angle、CI、AT-Ⅲ均明显低于生存组,差异有统计学意义。②Logistic回归分析显示Angle、CI、AT-Ⅲ、D-Di、MPV/PLT是影响sepsis患者预后的独立预测因素(均 $P<0.05$)。③Angle+CI+AT-Ⅲ+D-Di+MPV/PLT的联合检测评估sepsis 28 d预后的曲线下面积为0.931,大于单独使用Angle、CI、AT-Ⅲ、D-Di、MPV/PLT的面积(0.755、0.790、0.776、0.729、0.746),且Angle+CI+AT-Ⅲ+D-Di+MPV/PLT的联合的灵敏度为83.5%,特异度为91.0%,也较单独指标有所提高。**结论** Angle、CI、AT-Ⅲ、D-Di、MPV/PLT是影响sepsis患者预后的独立预测因素;Angle+CI+AT-Ⅲ+D-Di+MPV/PLT联合检测评估sepsis预后的灵敏度及特异度均较高。

【关键词】 脓毒症;血栓弹力图;凝血功能;平均血小板体积/血小板计数比值;序贯器官衰竭评分;急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ;联合监测;预后

基金项目: 徐州市国家临床重点专科培训项目(2018ZK004);江苏省卫生健康委“六个一”工程科研项目(LGY2019085);徐医附院优秀中青年人才项目资助(2019128009);国家重点研发计划(2020YFC1512704)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.009

Combined monitoring of thrombelastography, coagulation function and mean platelet volume/platelet count ratio to evaluate the prognosis of patients with sepsis

Yin Mingzhu^{1,2}, Sun Ming³, Yan Xianliang^{1,4,5}

¹Emergency Medicine Department, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ²Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 220002, China; ³Department of Emergency, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China; ⁴Jiangsu Institute of Health Emergency, Xuzhou 221002, China; ⁵Emergency Medicine Department, Suining County People's Hospital, Xuzhou 221299, China

Corresponding author: Yan Xianliang, Email: docyxl@163.com

【Abstract】Objective To compare the value of difference between thromboelastogram (TEG), coagulation function and mean platelet volume (MPV)/platelet count (PLT) ratio in sepsis patients with short-term prognosis. **Methods** A total of 271 patients with sepsis admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to September 2021 were retrospectively analyzed. The clinical data of the patients were recorded, and the SOFA score and APACHE II score were calculated. The patients were followed up within 28 days and were divided into the survival group and death group. The TEG, coagulation function and MPV/PLT ratio were compared between the two groups. The independent prognostic factors of Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio were confirmed by Logistic regression analysis. The combination of Angle + CI + AT-III + D-Di + MPV/PLT ratio was established, and the ROC curve was drawn to evaluate the prognostic value of Angle, CI, AT-III and D-Di combined with MPV/PLT ratio in patients with sepsis. **Results** The mortality rate of patients with sepsis was 42.4%. The D-Di and MPV/PLT ratio of the death group were significantly higher than those of the survival group, and the differences were statistically significant. Angle, CI and AT-III in the death group were significantly lower than those in the survival group, and the differences were statistically significant. Logistic regression analysis showed that Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio were independent predictors of the prognosis of patients with sepsis (all $P < 0.05$). The area under the curve of the combined detection of Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio to evaluate the prognosis of sepsis at 28 days was 0.931, which was larger than that of Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio alone (0.755, 0.790, 0.776, 0.729 and 0.746). The sensitivity and specificity of the combination of Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio were 83.5% and 91.0%, which were also higher than those of the single index. **Conclusions** Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio are independent prognostic predictors of patients with sepsis. The combination of Angle, CI, AT-III, D-Di and MPV/PLT ratio has high sensitivity and specificity in evaluating the prognosis of sepsis.

【Keywords】 Sepsis; Thromboelastogram; Blood coagulation function; Mean platelet volume / platelet count ratio; Sequential organ failure assessment score; Acute physiology and chronic health evaluation II; Joint monitoring; Prognosis

Fundprogram: Xuzhou National Clinical Key Specialty Cultivation Project (2018ZK004); Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (LGY2019085); The Excellent Young and Middle-age Talents Project of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (2019128009); National Key Research and Development Program (2020YFC1512704)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.009

脓毒症 (sepsis) 是常见的危重病症, 尽管在很多发达国家, sepsis 及其相关病死率正在逐步减少, 但若患者出现多器官功能障碍综合征, 病死率依旧居高不下^[1]。另外, sepsis 的致残率也很高, 即便患者可以侥幸存活, 其今后的生活质量也会造成非常严重的影响, 并且会给予个人、家庭及社会带来极大的经济负担^[2-3]。研究表明, 检测患者凝血功能状态有助于病情严重程度评估和预后的判断, 血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 是整体评价患者凝血和纤溶过程的方法, 在凝血功能障碍患者的预后评价中具有重要的价值。一些研究人员认为, 平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 应始终与血小板计数 (platelet count, PLT) 一起评估, 因为 PLT 和 MPV 之间存在非线性反比关系, 这意味着 PLT 的减少会伴随着其平均体积的增加, 这与维持止血和保持恒定的 PLT 质量有关^[4], 但该

比值用于 sepsis 的诊断及评估研究较少且价值尚存在争议。在 TEG 和凝血功能的基础上联合 MPV/PLT 比值是否能提高对 sepsis 患者凝血状态评估的准确率尚不清楚, 鉴于此本研究检测 sepsis 患者的 TEG、凝血功能和 MPV/PLT 比值, 探讨其对 sepsis 患者预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取徐州医科大学附属医院 2020 年 1 月至 2021 年 9 月间收治的 sepsis 患者 271 例作为研究对象, 纳入标准: ①患者符合 2016 版 sepsis 诊断标准^[5]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③根据 2016 版 sepsis 诊治指南推荐的方案完成救治过程。排除标准: ①有恶性肿瘤, 原发心、肺、肝、肾等器官功能障碍的患者; ②有自身免疫性疾病、代谢性疾病、血液系统疾病

者；③近期有输血、服用抗凝、抗 PLT 等药物者；④资料不全者；⑤中途放弃治疗或跟踪随访失败者。本研究通过徐州医科大学附属医院伦理委员会批准（批文号 XYFY2021-KL195-01），并在中国临床试验注册中心注册（注册号 ChiCTR2100052736）。

1.2 方法

所有患者均根据指南推荐完成救治过程，并在入院 24 h 内抽取静脉血行血常规及生化检测，并由 TEG5000 型 TEG 仪（美国 Haemonetics 公司）检测 TEG 相关指标。收集相关临床资料：患者姓名、住院号、性别、年龄、入院时间、住院天数、感染部位及原发病，白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、血糖、血乳酸、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、尿素氮、血肌酐、TEG、凝血功能、MPV、PLT、血压、是否应用血管活性药物、28 d 内是否死亡及死亡时间，并计算患者入院当天的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II（acute physiology and chronic health evaluation II，APACHE II）评分及 SOFA 评分。本研究共入选了 280 例 sepsis 需行液体复苏治疗的患者，9 例患者入院后 24 h 内放弃治疗或死亡被排除，剩余 271 例患者作为本次研究的对象。根据其入院 28 d 内预后进行分组，分为死亡组和生存组，其中死亡组为 28 d 内院内死亡或因不可避免的死亡而放弃抢救自动出院的患者（ $n=115$ ），存活组为 ICU 住院天数超过 28 d 的患者或好转后转入普通病房或好转后出院存活超过 28 d 者（ $n=156$ ）。

1.3 观察指标

比较存活组与死亡组一般资料、TEG、凝血功能、MPV/PLT 比值的差异。通过多因素 Logistic 回归分析，筛选能够影响 sepsis 患者预后的独立预测因素。通过绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，计算能够影响 sepsis 患者预后的独立预测因素的曲线下面积（area under curve roc，AUC），比较几项指标对于 sepsis 患者预后评估价值的优劣。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验，符合正态分布的资料均采用均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的资料均采用中位数（四分位数）表示，即 $M(P_{25}, P_{75})$ ，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料均采用例数（百分比）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用

Logistic 回归分析影响 sepsis 患者 28 d 死亡的相关因素，采用条件向前法建立二元 Logistic 回归模型。采用 ROC 曲线评价各指标诊断 sepsis 患者 28 d 内死亡的价值，采用 Z 检验对各指标曲线下面积进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

死亡组 115 例患者中男性 74 例，女性 41 例，年龄范围 18~90 岁，平均年龄 63.1 岁，其中有 1 例为中枢系统感染，5 例为软组织感染，10 例为泌尿系统感染，45 例为腹腔感染，54 例为呼吸系统感染；存活组 156 例患者中男性 90 例，女性 66 例，年龄范围 18~90 岁，平均年龄 62.7 岁，其中有 2 例为中枢系统感染，11 例为软组织感染，22 例为泌尿系统感染，52 例为腹腔感染，69 例为呼吸系统感染。两组患者性别比例经 χ^2 检验，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。两组患者年龄、血糖水平经独立样本 t 检验结果显示，两组患者年龄、血糖水平差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。两组患者住院天数、白细胞计数、C 反应蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、尿素氮、血肌酐、APACHE II 评分、SOFA 评分、降钙素原、乳酸水平等经 Mann-Whitney U 检验结果显示，两组患者住院天数、白细胞计数、C 反应蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、尿素氮、血肌酐水平差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分、降钙素原、乳酸水平均明显高于存活组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者血栓弹力图参数比较

比较两组患者凝固角（coagulation angle, Angle）、血栓最大振幅（maximum thrombus amplitude, MA），两组患者 MA 水平差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），死亡组 Angle 水平明显低于存活组（ $P < 0.05$ ）。两组患者 R 值、K 值、30 min 内估计溶解百分数（Estimated Percentage Lysis, EPL）、30 min 时溶解百分比（Percent Lysis at 30 min, LY30）、综合凝血指数（comprehensive coagulation index, CI）水平经 Mann-Whitney U 检验结果显示，两组患者 K 值、EPL、LY30 水平差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），死亡组 R 值明显高于存活组，CI 明显低于存活组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者凝血功能比较

比较两组患者抗凝血酶原 III 活性

表 1 两组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 1 Comparison of baseline data between the two groups [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$ or $M(P_{25}, P_{75})$]

基线资料	存活组 (n=156)	死亡组 (n=115)	t/Z/ χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	90/66	74/41	1.227	0.268
年龄 (岁)	63 ± 18	63 ± 15	0.213	0.831
住院天数 (d)	10.00(6.00,16.75)	8.00(4.00,16.00)	-1.589	0.112
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	11.85(6.95,16.18)	11.90(8.00,16.80)	-0.471	0.637
C 反应蛋白 (mg/L)	101.50(51.30,168.95)	90.70(37.60,178.30)	-0.764	0.445
血糖 (mmol/L)	9.02 ± 4.81	9.34 ± 4.80	0.536	0.592
天门冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	33.00(20.00,68.75)	39.00(23.00,92.00)	-1.293	0.196
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	34.00(17.25,78.00)	34.00(15.00,82.00)	-0.207	0.836
尿素氮 (mmol/L)	11.09(6.01,18.37)	9.20(5.23,18.00)	-1.211	0.226
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	80.00(53.25,162.75)	70.00(51.00,156.00)	-1.231	0.218
APACHE II 评分	13.00(9.00,19.00)	20.00(16.00,26.00)	-6.294	<0.001
SOFA 评分	4.00(2.00,8.00)	11.00(8.00,14.00)	-9.547	<0.001
降钙素原 (ng/mL)	2.46(0.59,10.51)	6.78(2.00,23.39)	-3.761	<0.001
乳酸 (mmol/L)	1.70(1.10,2.90)	2.80(1.30,5.60)	-3.502	<0.001

表 2 两组患者血栓弹力图参数比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 2 Comparison of thrombelastogram parameters between the two groups [$\bar{x} \pm s$ or $M(P_{25}, P_{75})$]

血栓弹力图	存活组 (n=156)	死亡组 (n=115)	t/Z 值	P 值
R(min)	4.45(3.50,6.65)	7.80(4.80,10.10)	-5.847	<0.001
K(min)	1.80(1.30,3.45)	2.20(1.30,4.00)	-1.220	0.222
Angle($^{\circ}$)	62.70 ± 10.79	50.25 ± 14.81	7.644	<0.001
MA(mm)	55.44 ± 12.45	53.95 ± 13.31	0.944	0.346
EPL($\%$)	0.12 ± 0.51	0.06 ± 0.43	-1.363	0.173
LY30($\%$)	0.07 ± 0.24	0.05 ± 0.24	-0.566	0.571
CI	1.00(-0.40,1.78)	-3.60(-6.60,-0.90)	-8.162	<0.001

(antithrombin III, AT-III)、百分活动度 (percent activity, PT-ACT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT), 其 PT-ACT、TT 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 死亡组 AT-III 水平明显低于存活组 ($P<0.05$)。两组患者凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原时间比值 (prothrombin time ratio, PT-Ratio)、国际标准化比值 (international normalized ratio, PT-INR)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer, D-Di)、纤维蛋白原降解产物 (fibrinogen degradation products, FDP) 水平经 Mann-Whitney U 检验结果显示, 两组患者 PT、PT-Ratio、PT-INR、APTT、FIB、FDP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 死亡组 D-Di 水平明显高于存活组 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者 MPV/PLT 比值比较

死亡组 MPV 水平明显高于存活组 ($P<0.05$)。两组患者 PLT、MPV/PLT 水平经 Mann-Whitney U 检验结果显示, 死亡组 MPV/PLT 水平明显高于存活组, PLT 明显低于存活组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 两组患者凝血功能比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 3 Comparison of coagulation function between the two groups [$\bar{x} \pm s$ or $M(P_{25}, P_{75})$]

凝血功能	存活组 (n=156)	死亡组 (n=115)	t/Z 值	P 值
AT-III ($\%$)	76.88 ± 17.03	55.02 ± 21.90	8.902	<0.001
PT(s)	13.05(12.00,15.50)	13.70(12.00,17.90)	-1.192	0.233
PT-ACT($\%$)	70.23 ± 27.38	66.77 ± 26.52	1.043	0.298
PT-Ratio	1.15(1.04,1.37)	1.21(1.06,1.61)	-1.307	0.191
PT-INR	1.17(1.04,1.42)	1.22(1.09,1.47)	-1.448	0.148
APTT(s)	30.60(26.80,37.15)	32.20(28.00,38.80)	-1.801	0.072
FIB(g/L)	4.04(2.53,5.09)	3.73(2.53,4.90)	-1.251	0.211
TT(s)	16.58 ± 2.72	17.12 ± 4.29	1.190	0.236
D-Di ($\mu\text{g/mL}$)	1.70(0.85,3.55)	5.08(2.09,10.00)	-6.472	<0.001
FDP(mg/L)	9.10(5.30,20.33)	11.00(6.00,23.81)	-1.302	0.193

表 4 两组患者 MPV / PLT 比值比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 4 Comparison of MPV/PLT ratio between the two groups [$\bar{x} \pm s$ or $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	存活组 (n=156)	死亡组 (n=115)	t/Z/ χ^2 值	P 值
MPV(fl)	10.40 ± 1.55	11.56 ± 1.78	5.709	<0.001
PLT($10^9/L$)	160.00(111.00,211.00)	81.00(37.00,156.00)	-6.075	<0.001
MPV/PLT	0.07(0.05,0.10)	0.14(0.07,0.32)	-6.930	<0.001

2.5 影响 sepsis 患者 28 d 预后的 Logistic 回归

以 sepsis 患者 28 d 内是否发生死亡 (是 =1, 否 =0) 为因变量, 以单因素分析中有统计学意义的指标为自变量 (包括 APACHE II 评分、SOFA 评分、降钙素原、乳酸、R、Angle、CI、AT-III、D-Di、MPV/PLT), 采用条件向前法建立二元 Logistic 回归模型。结果显示 SOFA 评分、Angle、CI、AT-III、D-Di、MPV/PLT 在模型中均有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 SOFA 评分、D-Di、MPV/PLT 均为影响患者 28 d 死亡的危险因素 ($OR>1$, $P<0.05$), Angle、CI、AT-III 均为影响患者 28 d 死亡的保护因素 ($OR<1$, $P<0.05$)。构建 Logistic 回归模型公式为:

$$\ln \frac{P}{1-P} = 1.486 + 0.231x_1 - 0.051x_2 + 0.157x_3 - 0.037x_4 - 0.297x_5 + 0.070x_6$$

2.6 Sepsis 患者 28 d 预后的预测

由 ROC 曲线可知, Angle、CI、AT-III、D-Di、MPV/PLT 及五指标联合预测 sepsis 患者 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.755、0.790、0.776、0.729、0.746、0.931, 对应 P 值均小于 0.05, 说明五指标预测 sepsis 患者 28 d 预后方面具有一定价值。根据观察, 以 Angle = 58.05 $^{\circ}$ 为界值, 灵敏度和特异度分别为 68.7% 和 82.7%; 以 CI = -0.65 为界值, 灵敏度和特异度分别为 78.3% 和 78.2%; 以 AT-III = 60.5% 为界值, 灵敏度和特异度分别为 60.9% 和 84.6%; D-Di = 4.995 $\mu\text{g/mL}$ 为界值, 灵敏度和特异度分别为 53.0% 和 84.6%; MPV/PLT = 0.1801 为界值, 灵敏度和特异度

分别为 45.2% 和 96.2% ; Angle、CI、AT- III、D-Di、MPV/PLT 联合检测灵敏度和特异度分别为 83.5% 和 91.0%。各指标曲线下面积经 Z 检验结果显示, 五指指标联合预测 sepsis 患者 28 d 内死亡的曲线下面积均明显高于 Angle、CI、AT-III、D-Di、MPV/PLT 单独预测曲线下面积 ($P < 0.05$), 见图 1。

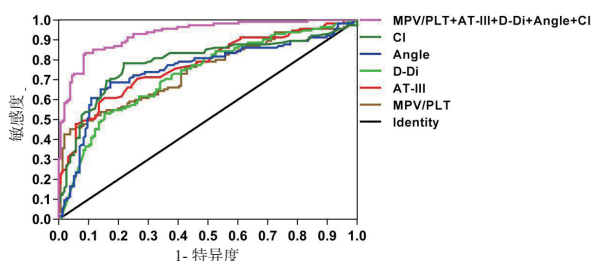


图 1 Angle、CI、AT- III、D-Di、MPV/PLT 及五指指标联合检测的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of Angle, CI, AT- III, D-Di, MPV/PLT ratio and five indexes combined detection

3 讨论

Sepsis 是患者入住重症监护室乃至死亡的主要原因。国外的一项流行病学调查显示, sepsis 的病死率已经超过心肌梗死, 也是 ICU 内非心脏患者死亡的主要原因。在美国, 20%~50% 的 sepsis 患者会因为严重的感染而致命^[6], 国内数据显示, sepsis 的病死率也在逐年上升^[7]。造成 sepsis 的原因也是多种多样, 常见原因有肺部感染、腹膜炎、泌尿系统感染、胆管炎、蜂窝织炎、脑膜炎、皮肤脓肿等。细菌、真菌、病毒以及寄生虫等都可能其致病微生物, 但并非所有的 sepsis 患者都有血培养阳性结果, 仅 45% 的 sepsis 患者可有血培养阳性结果。在 sepsis 患者体内由于炎症失衡释放大炎症因子, 例如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素和前列腺素等, 这些炎症因子将会激活外源性凝血机制, 抑制纤维蛋白溶解, 这些将会导致机体凝血和抗凝血的失衡^[8]。另外, sepsis 也会导致患者血管内皮的损伤, 使得 PLT 快速黏附, 从而引起微血栓的形成, 最终可诱导弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 的发生^[9], 而凝血功能障碍又和 sepsis 的发生发展密切相关^[10], 整个发病过程快速又隐蔽^[11], 给临床整治带来重重困难, 因此评估 sepsis 患者严重程度和预后具有重要的意义。

在本研究确定了 Angle、CI 和 AT- III 是 sepsis 患者 28 d 死亡的独立保护因素, 而 D-Di 和 MPV/PLT 是 sepsis 患者 28 d 内死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析出这 5 种指标在预测 sepsis 患者的

28 d 内全因死亡风险方面具有较高的 AUC 值, 并且在同时联合这 5 种指标时, AUC 价值将大大增加。因此推测 Angle、CI 和 AT- III 这三种指标水平越低和 D-Di 和 MPV/PLT 这 2 种指标水平越高, sepsis 患者入院 28 d 内全因死亡风险越大, 并且在同时联合这五种指标时诊断价值将会大大增加。

TEG 是血液凝固动态变化的指标, 既往研究表明 TEG 参数可被用于检测 sepsis 患者凝血功能的变化^[12], 及时纠正凝血功能障碍可以改善 sepsis 患者的预后^[13-14]。在 TEG 指标方面, Angle 角反映了 PLT 的凝聚能力, 当 Angle 角减小时, 提示患者血液呈低凝状态, 有出血倾向。本研究中 sepsis 死亡组患者的 Angle 值低于 sepsis 存活组患者, 而有研究也发现^[15], 处于低凝状态的 sepsis 患者发生器官衰竭的概率明显升高, 这表明低凝状态在 sepsis 死亡患者中很常见。Luo 等^[16] 为了进一步确定 TEG 与 sepsis 患者长期存活的关系, 对 sepsis 患者进行了 2 年的随访, 并进行 ROC 曲线生存分析。分析显示, Angle 角可以预测 sepsis 患者的 2 年生存率。CI 体现了样本在各个条件下凝血的综合状态, 本研究发现 sepsis 死亡组患者的 CI 较 sepsis 生存组患者明显降低。此外, sepsis 通过激活炎症介质和血管内皮细胞损伤导致凝血功能障碍。大量证据表明, 炎症不仅可以启动凝血系统, 而且凝血也可以显著影响炎症^[17]。本研究对比了 sepsis 死亡患者与存活患者的常规凝血指标, 结果发现仅 AT- III 和 D-Di 是 sepsis 死亡发生的危险因素。AT- III 是一种丝氨酸蛋白酶抑制物, 可抑制凝血酶生成, 其水平降低可发生血栓^[18]。Matsubara 等^[19] 研究发现 AT- III 水平的降低与 sepsis 患者的病死率的增加显著相关。D-Di 是一种可溶性纤维蛋白降解产物, 它是血栓分解所产生的。以往的研究已经表明 D-Di 作为凝血和抗凝血失衡的重要标志物, 可被用于检测 DIC 的发生^[20]。Sepsis 患者在早期即可出现 PLT 及相关参数的变化^[21]。Oh 等^[22] 研究表明, 严重 sepsis 急性期较高的 MPV/PLT 与 28 天病死率相关。MPV/PLT 可能是 sepsis 早期的有效“警报系统”。黄鑫等^[23] 发现与存活组和健康组患者相比, 尿源性 sepsis 患者的 MPV/PLT 水平明显升高。本研究结果也显示 MPV/PLT 越高, 患者病死率越高, 这表明 MPV/PLT 水平能够反映 sepsis 患者病情的严重程度并有益于预后的判断。本研究中 TEG 指标中 Angle 角和 CI 反应 sepsis 死亡组患者处于低凝状态, 而常规凝血功能中 AT- III

和 D-Di 仅可以看出血栓形成的风险,因此在评估 sepsis 患者发生凝血功能障碍时不能单纯依靠常规凝血功能检测,多指标联合监测明显提高了预测 sepsis 患者预后的特异度。此外,还发现凝血功能异常与 SOFA 评分密切相关,提示凝血功能异常和器官功能障碍在 sepsis 患者中相互作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 印明珠:研究设计、数据收集及整理、统计学分析、论文撰写;燕宪亮、孙明:研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Eisen DP, Leder K, Woods RL, et al. Effect of aspirin on deaths associated with sepsis in healthy older people (ANTISEPSIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled primary prevention trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(2): 186-195. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30411-2.
- [2] Sônego F, Castanheira FV, Ferreira RG, et al. Paradoxical roles of the neutrophil in sepsis: protective and deleterious[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 155. DOI:10.3389/fimmu.2016.00155.
- [3] 庄天时, 燕宪亮. 胱抑素 C 联合降钙素原对脓毒症预后的预测价值[J]. *中国医刊*, 2021, 56(2): 147-149. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2021.02.010.
- [4] Butkiewicz AM, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, et al. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopenic indices in healthy women and men[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(2): 199-204. DOI:10.1016/j.thromres.2005.06.021.
- [5] 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. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [6] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554. DOI:10.1056/NEJMoa022139.
- [7] Liao XL, Du B, Lu MZ, et al. Current epidemiology of sepsis in mainland China[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(17): 324. DOI:10.21037/atm.2016.08.51.
- [8] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): E5376. DOI:10.3390/ijms20215376.
- [9] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241. DOI:10.1111/jth.13911.
- [10] Yao RQ, Ren C, Ren D, et al. Development of septic shock and prognostic assessment in critically ill patients with coronavirus disease outside Wuhan, China[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(4): 293-298. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.04.007.
- [11] 陈培莉, 宁宁, 马丽, 等. 不同严重程度脓毒症患者血栓弹力图特点及预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(8): 1066-1070. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.009.
- [12] Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R30. DOI:10.1186/cc13721.
- [13] Velik-Salchner C, Streif W, Innerhofer P, et al. Endotoxemia-induced changes in coagulation as measured by rotation thrombelastometry technique and conventional laboratory tests: results of a pilot study on pigs[J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2009, 20(1): 41-46. DOI:10.1097/MBC.0b013e32831be9ad.
- [14] Baratto F, Michielan F, Meroni M, et al. Protein C concentrate to restore physiological values in adult septic patients[J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(9): 1707-1712. DOI:10.1007/s00134-008-1140-6.
- [15] Yin J, Chen Y, Huang JL, et al. Prognosis-related classification and dynamic monitoring of immune status in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(3): 185-191. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.004.
- [16] Luo CZ, Hu HB, Gong J, et al. The value of thromboelastography in the diagnosis of sepsis-induced coagulopathy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 107602962095184. DOI:10.1177/1076029620951847.
- [17] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 38-44. DOI:10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [18] Sakuragawa N. Regulation of thrombosis and hemostasis by antithrombin[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 557-562. DOI:10.1055/s-2007-996136.
- [19] Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, et al. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model[J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 17-23. DOI:10.1016/j.thromres.2019.07.002.
- [20] Weitz JL, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: d-dimer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2411-2420. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- [21] 陈晨松, 方俊杰, 陈乾峰, 等. 早期血小板计数动态变化对脓毒症患者预后的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(5): 665-671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.05.017.
- [22] Oh GH, Chung SP, Park YS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe Sepsis[J]. *Shock*, 2017, 47(3): 323-330. DOI:10.1097/SHK.0000000000000718.
- [23] 黄鑫, 张泓, 翁云龙, 等. 平均血小板体积血小板计数及两者比值对尿源性脓毒症预后的预测价值[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(11): 1081-1085. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.11.010.

(收稿日期: 2022-04-04)

(本文编辑: 何小军)