

文章编号 1006-8147(2020)02-0145-04

论著

血小板联合 D-二聚体对脓毒症预后的评估价值

余信¹, 蒋佳维¹, 许华², 王勇强²

(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市第一中心医院重症医学科, 天津市急救医学研究所, 天津 300192)

摘要 目的:探讨血小板(PLT)联合 D-二聚体(D-D)对脓毒症预后的评估价值。方法:收集 2016 年 1 月到 2019 年 3 月在天津市第一中心医院重症监护病房(ICU)的脓毒症病例 214 例,记录收住 24 h 内 PLT 和 D-D 等数据,根据 28 d 预后分为生存组和死亡组,分别比较生存组和死亡组 PLT 和 D-D 差异,用 Logistic 回归分析确定脓毒症预后独立危险因素,构建 PLT 联合 D-D 的新组合,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估 PLT 联合 D-D 对脓毒症预后的判断价值。结果:(1)与生存组比较,死亡组 PLT 降低($t=8.167, P<0.01$),D-D 升高($t=-8.924, P<0.01$),差异均具有统计学意义。(2)Logistic 回归分析显示 PLT、D-D 为脓毒症预后的独立危险因素。(3)PLT 联合 D-D 评估脓毒症 28 d 预后的曲线下面积(AUC)为 0.872,大于单独使用 PLT、D-D 的 AUC(0.804, 0.788),并且 PLT 联合 D-D 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于单独指标。结论:PLT、D-D 是评价脓毒症预后的独立危险因素;PLT 联合 D-D 判断脓毒症预后的能力大于单一指标,具有更高的临床价值。

关键词 脓毒症;血小板;D-二聚体;联合指标;预后

中图分类号 R631

文献标志码 A

Prognostic value of platelet combined with D-dimer in sepsis

YU Xin¹, JIANG Jia-wei¹, XU Hua², WANG Yong-qiang²

(1.The First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Critical Care Unit, Tianjin First Central Hospital, Tianjin Institute of Emergency Medicine, Tianjin 300192, China)

Abstract Objective: To evaluate the prognostic value of platelet (PLT) combined with D-dimer (D-D) in sepsis. **Methods:** 214 cases of sepsis in intensive care unit(ICU) of Tianjin First Center Hospital from January 2016 to March 2019 were collected. The data of PLT and D-D in 24 h were recorded. According to the prognosis of 28 d, they were divided into survival group and death group. The differences of PLT and D-D between survival group and death group were compared, and the independent risk factors of sepsis prognosis were determined by Logistic regression analysis. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn, and the prognostic value of PLT and D-D in sepsis were evaluated after established a new combination of PLT and D-D. **Results:** (1) Compared with survival group, PLT in death group decreased($t=8.167, P<0.01$), D-D increased($t=-8.924, P<0.01$). The differences were statistically significant. (2) Logistic regression analysis showed that PLT and D-D were independent risk factors for sepsis prognosis. (3) The area under the curve(AUC) of 28 d prognosis of sepsis assessed by PLT combined with D-D was 0.872, which was larger than that of AUC(0.804, 0.788) using PLT and D-D alone, and the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PLT combined with D-D were higher than those of individual indicators. **Conclusion:** PLT and D-D are independent risk factors for evaluating the prognosis of sepsis. PLT combined with D-D is more effective than single index in judging the prognosis of sepsis and has higher clinical value.

Key words sepsis; platelet; D-dimer; combining biomarkers; prognosis

脓毒症(sepsis)是宿主对感染反应失衡并造成脏器损害的威胁生命的疾病^[1],是全世界范围内收住重症监护病房(intensive care unit, ICU)最常见的疾病之一^[2]。炎症反应、免疫失调、血管内皮屏障破坏及凝血与抗凝失衡是脓毒症的常见病理生理改变^[3]。凝血与抗凝失衡作为脓毒症的发病机制之一,通过凝血系统的激活、抗凝途径的下调及纤维蛋白溶解障碍发挥作用,失调的出-凝血可能导致弥散性

血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),并形成微血管血栓,造成组织低灌注,甚至引起多器官功能障碍,极大增加患者死亡风险^[4]。血小板(platelet, PLT)和 D-二聚体(D-dimer, D-D)是 ICU 常用的监测危重患者的出-凝血指标之一,国内外均有文献报道 PLT、D-D 是判断脓症患者预后的指标^[5-8]。Kim 等^[9]认为使用多个标志物较单个标志物能提高实验结果的分类精度。赵永祯和李春盛^[10]指出生物指标联合较单一指标对脓毒症和重度脓毒症具有更好的诊断效果,那么将 PLT 和 D-D 联合是否会帮助临床医师更好判断脓毒症病情及预后?

基金项目 天津市第一中心医院科技基金(院 CM201809)

作者简介 余信(1989-),女,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信

作者:王勇强, E-mail: yongqiangwang1962@sina.com。

本文采用回顾性分析的方式进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 1 月到 2019 年 3 月收住在天津市第一中心医院 ICU 的脓毒症患者的临床资料,共纳入病例 214 例。入组标准:年龄 ≥ 18 岁;诊断符合 2016 国际脓毒症诊疗指南标准^[1],即存在感染,序贯性器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分 ≥ 2 分。排除标准:年龄 < 18 岁;存在免疫性疾病或正在使用免疫抑制剂患者;入院前 30 d 内接受抗凝治疗的患者;存在血液系统疾病患者;确诊为恶性肿瘤的患者;孕产妇。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 (1)一般指标:包括性别、年龄、既往慢性病史、感染部位等;(2)入院当天的 PLT、D-D、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)、急性生理慢性健康(APACHE II)评分、SOFA 评分等指标;(3)患者入院后均按照指南接受脓毒症规范治疗,记录患者 28 d 预后,ICU 住院时间及期间是否接受连续肾脏替代治疗(CRRT)等数据。

1.2.2 研究步骤 (1)采用回顾性分析,将入组的脓症患者根据 28 d 预后分为存活组和死亡组,比较两组间一般指标、PLT、D-D、PT、APTT、Fbg、APACHE II 评分、SOFA 评分、ICU 住院时间及治疗措施的差异;(2)选取单因素分析对预后有影响的指标进行多因素 Logistic 回归分析,寻找影响脓症患者预后的独立危险因素;(3)绘制 PLT、D-D、PLT 联合 D-D 的受试者工作特征(ROC)曲线,比较 3 项指标对脓毒症预后的评估价值。

1.3 统计学方法 使用 SPSS20.0 软件进行数据分析,服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$],采用非参数秩和检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;若 $P < 0.05$,则纳入单因素 Logistic 回归方程分析其对预后的影响,若 $P < 0.05$,纳入多因素 Logistic 回归方程分析其对预后的影响;绘制 ROC 曲线,分析 PLT、D-D、PLT 联合 D-D 对脓症患者 28 d 预后的预测能力; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入脓症患者 214 例,两组性别构成、高血压、冠心病、感染部位构成、PT、APTT、Fbg、ICU 住院时间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);死亡组 PLT 计数低于生存组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),死亡组 APACHE II 评分、SOFA

评分、糖尿病例数、D-D、CRRT 例数均高于生存组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 生存组与死亡组基本情况比较[$\bar{x} \pm s, M(Q_R)$]

Tab 1 Comparison between survival group and death group

[$\bar{x} \pm s, M(Q_R)$]	生存组	死亡组	$t/\chi^2/Z$	P
项目				
例数/例	122	92	/	/
年龄/岁	66.5 \pm 17.8	69.4 \pm 15.4	-1.384	0.168
男/例(%)	80(65.6)	61(66.3)	0.012	0.911
APACHE II 评分/分	14(7)	20(9)	-8.787	0.000
SOFA 评分/分	8(5)	10(4)	-4.139	0.000
基础疾病				
高血压/例(%)	27(22.1)	15(16.3)	1.129	0.288
糖尿病/例(%)	18(14.8)	29(31.5)	8.604	0.003
冠心病/例(%)	17(13.9)	12(13.0)	0.036	0.850
感染部位				7.786
呼吸系统/例(%)	60(49.2)	55(59.8)	/	/
消化系统/例(%)	22(18.0)	20(21.7)	/	/
泌尿生殖系统/例(%)	16(13.1)	3(3.3)	/	/
其他/例(%)	24(19.7)	14(15.2)	/	/
实验室检查				
PLT/($\times 10^9/L$)	167.4 \pm 84.5	81.4 \pm 63.7	8.167	0.000
D-D/($\mu g/L$)	3583.1 \pm 2207.2	6804.5 \pm 3073.2	-8.924	0.000
PT/s	13.7 \pm 6.2	13.1 \pm 4.9	0.877	0.381
APTT/s	37.5 \pm 11.6	40.4 \pm 15.3	-1.557	0.121
Fbg/(g/L)	3.3 \pm 1.6	3.0 \pm 1.5	1.103	0.271
治疗措施				
CRRT/例(%)	15(12.3)	22(23.9)	4.616	0.032
ICU 住院时间/d	12.4 \pm 5.0	11.1 \pm 5.9	1.712	0.088

2.2 脓症患者预后危险因素的 Logistic 回归分析 选取表 1 中死亡组与生存组间差异有统计学意义的危险因素进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示 APACHE II 评分、SOFA 评分、糖尿病、PLT、D-D、CRRT 均与患者的预后相关(均 $P < 0.05$),具体情况见表 2。选择 APACHE II 评分、SOFA 评分、糖尿病、PLT、D-D、CRRT 纳入回归方程,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、D-D 是评价脓症患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.01$),见表 2。

2.3 比较 APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、D-D、PLT 联合 D-D 对脓症患者 28 d 预后的判断价值 绘制 ROC 曲线比较 APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、D-D、PLT 联合 D-D 预测脓症患者 28 d 病死率的能力,结果显示 PLT 联合 D-D 的 AUC (0.872)高于 APACHE II 评分的 AUC,阳性预测值和阴性预测值均高于单独指标,见图 1 及表 3。

表 2 评价脓毒症预后的单/多因素 Logistic 回归分析
Tab 2 Univariate/multivariate Logistic regression analysis for evaluating the prognosis of sepsis

因素	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
APACHE II 评分	1.302	1.210~1.401	0.000	1.293	1.180~1.418	0.000
SOFA 评分	1.174	1.082~1.275	0.000	1.302	1.141~1.485	0.000
糖尿病	0.376	0.193~0.732	0.004	0.423	0.136~1.315	0.137
PLT	0.984	0.979~0.989	0.000	0.985	0.978~0.992	0.000
D-D	1.020	1.014~1.025	0.000	1.016	1.008~1.025	0.000
CRRT	0.446	0.217~0.918	0.028	0.944	0.261~3.416	0.930

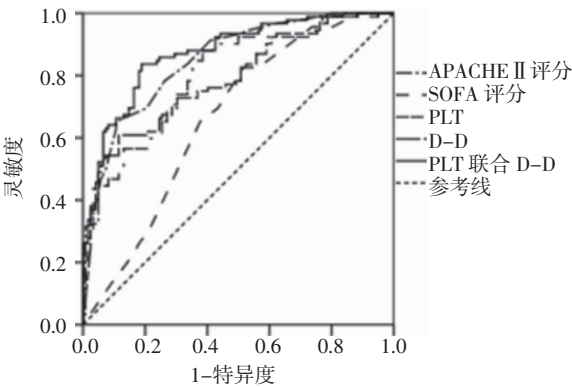


图 1 APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、D-D、PLT 联合 D-D 的 ROC 曲线
Fig 1 ROC curve of APACHE II score, SOFA score, PLT, D-D, PLT combined with D-D

表 3 PLT、D-D、PLT 联合 D-D 评估脓毒症 28d 预后的比较
Tab 3 Comparison of 28-day prognosis of sepsis assessed by PLT, D-D and PLT combined with D-D

变量	AUC	95%CI	截断值	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
PLT 联合 D-D	0.872	0.825~0.920	/	85.7	86.1	82.3	88.9
PLT	0.804	0.745~0.863	127.5	84.8	64.8	64.5	85.0
D-D	0.788	0.726~0.850	5 663.2	60.9	85.5	80.0	75.0

3 讨论

脓毒症时随着内皮细胞受损和大量炎症介质的释放,PLT 和凝血因子被广泛激活,诱发凝血级联反应,微循环中大量微血栓形成,造成 PLT 和凝血因子被大量消耗,同时造成继发性纤溶系统激活,产生大量纤溶酶,导致纤溶亢进,纤维蛋白降解产物增加,凝血反应与抗凝反应的失衡增加脓毒症患者的死亡风险^[3-4]。

PLT 属于无核细胞,在止血和凝血过程中发挥着重要作用^[11]。PLT 计数减少在脓毒症中很常见,患者在 ICU 住院期间发病率可达 20%~40%^[12],Claushuis 等^[13]和 Thiery-Antier 等^[14]认为 PLT 减少是其过度活化和消耗的结果。脓毒症期间血小板减少的发生增加死亡风险,因此,PLT 计数被纳入 ICU 疾病严重程

度评分系统中,如 SOFA 评分和多器官功能障碍评分(multiple organ dysfunction score,MODS)^[15]。本研究表明 PLT 预测脓毒症 28 d 预后的 AUC 与灵敏度尚可,但是特异度欠佳,易对病情造成误判。

活化因子 X Ⅲ 交联后,再被活化的纤溶酶水解产生特异的降解产物称为“纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products,FDP)”,而 D-D 则是纤维蛋白降解产物之一,其质量浓度的增加反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进^[16]。Shorr 等^[17]认为,D-D 升高增加脓毒症发生急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)风险,使得脓毒性病死率提高,并且与 FDP 相比,D-D 更能反映脓毒症的病情。脓毒症期间 D-D 以及其他与凝血相关的生物标志物显著增加,尤其发生 DIC 时^[7],但是 PLT 联合 D-D 评价脓毒症预后的方面的文章鲜有报道。

鉴于脓毒症复杂的病理生理学机制,仅仅根据某一种生物标志物评估整体病情的方式显然有失偏颇,通过多种生物指标联合检测似乎更能够全面地判断病情,从而实施更为个体化的精准治疗^[18]。本研究通过 ROC 曲线分析显示 PLT 联合 D-D 的 AUC(0.872)与 APACHE II 评分的 AUC(0.850)相似,并高于 SOFA 评分的 AUC(0.664)以及 PLT、D-D 单独的 AUC(0.804、0.788),表明 PLT 联合 D-D 预测脓症患者 28 d 预后的能力高于单一指标。PLT 联合 D-D 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值较使用单一指标均有提高,有效地弥补使用单一指标的不足,有利于临床医师更准确地把握脓毒症患者的病情及预后。关于 PLT 联合 D-D 评价脓毒症预后的效能大于单一指标,可能与以下两个方面有关:一方面,PLT 和 D-D 做为监测出-凝血的指标之一,反映了出-凝血过程的不同阶段,联合该两项指标可以更全面地监测脓毒症时凝血系统改变情况;另一方面,PLT 除了在止血和血栓过程发挥重要作用外,严重感染时,活化的血小板释放大量的炎症因子,参与炎症反应的调控,并且通过表达包括 Toll 样受体(Toll like receptors,TLRs)在内的多种介质活化免疫细胞,影响宿主免疫应答^[19]。因此,PLT 联合 D-D 是从凝血、炎症、免疫多方面评估脓毒症病情,显然要比单一指标更具优势。此外,本研究通过单因素及多因素 Logistic 回归分析显示 APACHE II 评分、SOFA 评分、PLT、D-D 是评价脓症患者预后的独立危险因素。

综上,本研究认为 PLT 和 D-D 是评价脓毒症预后的独立危险因素,PLT 联合 D-D 评价脓毒症预

后的能力大于单一指标,这两项指标实际操作过程中简便易得,能够帮助临床医师更好的用于判断脓毒症患者预后,从而指导下一步治疗。当然,不足之处在于本研究为单中心、回顾性的观察性研究,研究过程中容易产生偏倚,以后的研究中需要采取多中心、大样本、前瞻性研究进一步探讨 PLT 联合 D-D 联合评估脓毒症预后的价值。

参考文献:

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801
- [2] Marik P E. Early management of severe sepsis: concepts and controversies[J]. Chest, 2014, 145(6):1407
- [3] Hotchkiss R S, Moldawer L L, Opal S M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16045
- [4] Tsao C M, Ho S T, Wu C C. Coagulation abnormalities in sepsis[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2015, 53(1):16
- [5] Cato L D, Wearn C M, Bishop J, et al. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns[J]. Burns, 2018, 44(2):288
- [6] 张德厚, 陈义坤, 刘大东. 脓毒症患者早期血小板功能变化及预后分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(1):28
- [7] Rodelo J R, De la Rosa G, Valencia M L, et al. D-Dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(9):1991
- [8] 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓毒症患者预后价值的前瞻性研究[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(3):135
- [9] Kim S, Huang Y. Combining biomarkers for classification with co-variate adjustment[J]. Stat Med, 2017, 36(15):2347
- [10] 赵永祯, 李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3):153
- [11] Greco E, Lupia E, Bosco O, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): pii: E2200
- [12] Drews R E, Weinberger S E. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(2 Pt 1):347
- [13] Claushuis T A, van Vught L A, Scicluna B P, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. Blood, 2016, 127(24):3062
- [14] Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock?[J]. Crit Care Med, 2016, 44(4):764
- [15] Larkin C M, Santos-Martinez M J, Ryan T, et al. Sepsis-associated thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 2016, 141:11
- [16] 急诊临床应用专家共识组 D-二聚体检测.“D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8):827
- [17] Shorr A F, Thomas S J, Alkins S A, et al. D-Dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients[J]. Chest, 2002, 121(4):1262
- [18] Biron B M, Ayala A, Lomas-Neira J L. Biomarkers for sepsis: what is and what might be?[J]. Biomark Insights, 2015, 10(Suppl 4):7
- [19] 钟林翠. 脓毒症时血小板的功能改变及抗血小板治疗的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(2):196

(2019-06-23 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现 3 次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部