

## · 论著 ·

## 血栓前体蛋白测定在严重脓毒症中的临床意义

张红松 李培杰 陈天铎 杨兰 董晨明

**【摘要】 目的** 评价血浆血栓前体蛋白(TPP)浓度变化在严重脓毒症中的意义。**方法** 应用酶联免疫技术测定 22 例严重脓毒症患者 TPP 浓度及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血激酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体含量,并与 10 例一般感染组、8 例正常对照组进行比较。同时动态观察严重脓毒症患者收入重症监护治疗病房(ICU)后第 1、3 和 5 d 各项凝血指标,及与感染相关器官衰竭评分系统(SOFA)、简化急性生理评分系统 II (SAPS II)、Marshall 多器官功能障碍综合征评分进行相关性分析。**结果** ①严重脓毒症组 TPP 浓度与 D-二聚体含量阳性率显著高于一般感染组和正常对照组( $P$  均 $<0.05$ ),而 PT、APTT、Fib 在 3 组间差异均无显著性( $P$  均 $>0.05$ )。②严重脓毒症死亡患者的 TPP 浓度持续升高,与 SOFA、SAPS II、Marshall 评分呈正相关。**结论** TPP 可作为严重脓毒症预后及早期高凝状态的诊断指标;与 PT、APTT、Fib、D-二聚体相比具有更高的敏感性和特异性。

**【关键词】** 血栓前体蛋白; 严重脓毒症; 高凝状态

**Clinical significance of detection of thrombus precursor protein in severe sepsis** ZHANG Hong-song, LI Pei-jie, CHEN Tian-duo, YANG Lan, DONG Chen-ming. Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou Emergency Center of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the significance of the changes in plasma thrombus precursor protein (TPP) in severe sepsis. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used in the determination of plasma TPP in 22 patients with severe sepsis group. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrin (Fib), D-Dimer were also determined and the values were compared with those obtained from 10 patients with infection and 8 healthy normal controls. At the same time, scores of sepsis related organ failure assessment (SOFA), simplified acute physiology score (SAPS II), Marshall criteria were made respectively in patients with severe sepsis on 1, 3, 5 days after admission to the ICU. Analysis of correlation between TPP and scores was done. **Results** ① The concentration of TPP and positive rate of D-Dimer in severe sepsis were obviously higher than that in the ordinary infection group and normal control group (all  $P < 0.05$ ). But there were no differences in levels of PT, APTT, and Fib among three groups. ② The concentration of TPP rose continuously in nonsurvivors due to severe sepsis, and it was positively correlated with scores of SOFA, SAPS II, Marshall criteria. **Conclusion** TPP levels showed a higher specificity and sensitivity in detecting hypercoagulability state in severe than D-Dimer, PT, APTT, Fib assay. It can be used as a diagnostic and prognostic parameter for early hypercoagulability states and outcome of severe sepsis.

**【Key words】** thrombus precursor protein; severe sepsis; hypercoagulability state

在脓毒症中,病原微生物通过多种途径激活凝血系统,从而使抗凝/促凝动态平衡被打破,血液处于高凝状态,纤维蛋白原(Fib)转变为可溶性纤维蛋白,即血栓前体蛋白(TPP),进一步可转变为不溶性纤维蛋白,导致微血栓形成和组织微循环障碍,使脓毒症进一步发展为严重脓毒症、脓毒症休克。本研究拟通过动态观察 22 例严重脓毒症患者的 TPP 变化,以明确其判断严重脓毒症血液高凝状态和预后的价值。

基金项目:甘肃省自然科学基金暨中青年科技基金资助项目 (ZS991-A23-074-Y)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院,急救中心

作者简介:张红松(1970-),男(汉族),河北省衡水市人,硕士研究生,主治医师(Email:jjjiuyish@163.com)。

## 1 资料与方法

**1.1 对象:**①严重脓毒症组 22 例患者中男 12 例,女 10 例;年龄 18~72 岁,平均(45±20)岁;化脓性胆管炎 6 例,支气管肺炎 6 例,肠梗阻 5 例,肝脓肿 3 例,化脓性阑尾炎 1 例,急性肾盂肾炎 1 例。②一般感染组 10 例为存在感染而未发生脓毒症的患者。③正常对照组 8 例均来自门诊体检者。3 组间在性别、年龄方面比较差异无统计学意义,有可比性。凡有肿瘤,严重肝、肾疾病,近期使用过激素、免疫抑制剂者,孕妇均被排除。采用简化急性生理评分系统 II (SAPS II)、感染相关器官衰竭评分系统(SOFA)、Marshall 多器官功能障碍综合征(MODS)评分作为判断 MODS 的指标。

**1.2 严重脓毒症的诊断标准<sup>[1]</sup>:**由感染引起的全身

炎症反应综合征(SIRS),有临床感染的表现且获得微生物学证据。同时符合如下 6 个指标中的 2 个或 2 个以上指标:①低氧血症:吸空气时  $60 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ );②少尿:无血容量不足,  $40 \text{ ml/h} \leq \text{尿量} < 60 \text{ ml/h}$ , 连续 2 h 或以上;③血浆乳酸(Lac)  $> 200 \text{ mg/L}$ ;④血小板计数  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  且 Fib 正常;⑤兴奋或嗜睡;⑥空腹血糖  $> 6.4 \text{ mmol/L}$ 。

**1.3 标本采集及检测方法:**严重脓毒症组均于入院后第 1、3 和 5 d 清晨采集静脉血 2.7 ml, 置于含 0.3 ml 枸橼酸钠抗凝的试管中, 血液与抗凝剂比值为 9:1, 采血后 0.5 h 内以  $1\ 500 \sim 2\ 000 \text{ r/min}$  离心 15 min 并分离血浆, 储存于  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱中待用。同时采血标本测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血激酶时间(APTT)、Fib、D-二聚体及肝、肾功能和 Lac。用酶联免疫吸附测定法(ELISA)定量测定 TPP, 试剂盒购于美国生物遗传公司, 参考范围:  $\text{TPP} \leq 6.1 \text{ mg/L}$  为正常值。PT、APTT、Fib 测定均采用血凝仪。D-二聚体采用免疫比浊法测定,  $> 500 \text{ ng/L}$  定为阳性。

**1.4 统计学分析:**计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 数据为正态分布时组间比较采用  $t$  检验, 百分率比较采用  $\chi^2$  检验, 相关分析采用 Pearson 的相关分析, 应用 SPSS8.0 软件包进行统计处理。

## 2 结果

**2.1 3 组患者入院第 1 d 各项凝血指标的比较(表 1):**3 组患者间 PT、APTT、Fib 相比差异均无

显著性( $P$  均  $> 0.05$ ), 而严重脓毒症组 TPP、D-二聚体与一般感染组、正常对照组相比差异均有显著性( $P$  均  $< 0.05$ ), 一般感染组与正常对照组相比差异无显著性( $P$  均  $> 0.05$ )。一般感染组中有 1 例患者 D-二聚体呈阳性。

**2.2 严重脓毒症亚组分析(表 2):**严重脓毒症组中死亡亚组与存活亚组各项指标在第 1 d 差异均无显著性( $P$  均  $> 0.05$ )。在第 3 d 和第 5 d 死亡亚组与存活亚组 PT、APTT、Fib 相比, 差异仍无显著性( $P$  均  $> 0.05$ ), 但 D-二聚体、TPP 在死亡亚组中逐渐升高, 存活亚组中逐渐降低, 第 3 d 和第 5 d 两组相比差异均有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。第 3 d 和第 5 d 存活亚组中分别有 4 例和 2 例 D-二聚体呈阳性。

**2.3 TPP 与 SOFA、SAPS I、Marshall 评分的相关性分析:**入 ICU 后第 1、3 和 5 d, 死亡亚组 TPP、SOFA、SAPS I、Marshall 持续性升高, 存活亚组则持续性降低。TPP 与 SOFA、SAPS I、Marshall 评分呈明显正相关( $r_1 = 0.907, P < 0.05; r_2 = 0.917, P < 0.05; r_3 = 0.881, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

脓毒症病理生理过程为促炎、抗炎等细胞因子的失控性释放, 导致机体血管内皮细胞损伤, 血小板、凝血、纤溶及体内抗凝系统等功能失调, 血液处于高凝状态, 纤维蛋白大量沉积, 微血管内凝血, 导致各系统器官功能不全或功能衰竭<sup>[2-4]</sup>。如何及早识别脓毒症患者的高凝状态, 寻找敏感而特异的生化指标已成为危重症医学的一个研究热点。本研究对

表 1 3 组患者入院后第 1 d 各项凝血指标比较

Table 1 Comparison on markers of severe sepsis, ordinary infection, normol control on the first day of admision to ICU

| 组别     | 例数<br>(例) | PT<br>( $\bar{x} \pm s, s$ ) | APTT<br>( $\bar{x} \pm s, s$ ) | Fib<br>( $\bar{x} \pm s, g/L$ ) | D-二聚体<br>[%(例/例)] | TPP<br>( $\bar{x} \pm s, mg/L$ ) |
|--------|-----------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 严重脓毒症组 | 22        | $11.5 \pm 2.1$               | $33.8 \pm 3.5$                 | $3.33 \pm 0.56$                 | 73(16/22)*        | $6.17 \pm 2.90^*$                |
| 一般感染组  | 10        | $11.8 \pm 1.7$               | $34.2 \pm 3.1$                 | $3.22 \pm 0.31$                 | 20(2/10)          | $2.52 \pm 0.43$                  |
| 正常对照组  | 8         | $12.1 \pm 1.5$               | $34.4 \pm 2.6$                 | $3.27 \pm 0.34$                 | 0(0/8)            | $2.46 \pm 0.27$                  |

注:与一般感染组及正常对照组比较; \*  $P < 0.05$

表 2 严重脓毒症组亚组各项凝血指标及病情评分比较

Table 2 Comparison on markers and scores of nosurvival subgroup and survival subgroup

| 组别   | 例数<br>(例) | 时间    | PT<br>( $\bar{x} \pm s, s$ ) | APTT<br>( $\bar{x} \pm s, s$ ) | Fib<br>( $\bar{x} \pm s, g/L$ ) | D-二聚体<br>[%(例/例)]     | TPP<br>( $\bar{x} \pm s, mg/L$ ) | SOFA<br>( $\bar{x} \pm s, 分$ ) | SAPS I<br>( $\bar{x} \pm s, 分$ ) | Marshall<br>( $\bar{x} \pm s, 分$ ) |
|------|-----------|-------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 死亡亚组 | 8         | 第 1 d | $12.2 \pm 1.3$               | $33.9 \pm 3.6$                 | $3.45 \pm 0.34$                 | 100(8/8)              | $6.2 \pm 3.3$                    | $3.12 \pm 1.03$                | $13.2 \pm 2.4$                   | $2.34 \pm 1.21$                    |
|      | 8         | 第 3 d | $12.1 \pm 1.5$               | $34.0 \pm 3.2$                 | $3.40 \pm 0.41$                 | 100(8/8) <sup>#</sup> | $7.3 \pm 2.9^{\#}$               | $7.32 \pm 1.42$                | $27.9 \pm 4.2$                   | $6.75 \pm 2.19$                    |
|      | 8         | 第 5 d | $11.6 \pm 1.7$               | $33.6 \pm 3.7$                 | $3.53 \pm 0.54$                 | 100(8/8) <sup>#</sup> | $8.6 \pm 3.1^{\#}$               | $12.32 \pm 1.54$               | $41.4 \pm 4.6$                   | $11.31 \pm 2.76$                   |
| 存活亚组 | 14        | 第 1 d | $12.0 \pm 1.2$               | $34.1 \pm 2.9$                 | $3.41 \pm 0.42$                 | 57(8/14)              | $5.8 \pm 2.1$                    | $3.14 \pm 1.22$                | $12.5 \pm 1.9$                   | $2.26 \pm 1.06$                    |
|      | 14        | 第 3 d | $12.3 \pm 0.9$               | $33.8 \pm 3.7$                 | $3.36 \pm 0.36$                 | 29(4/14)              | $3.7 \pm 1.8$                    | $2.15 \pm 0.65$                | $10.2 \pm 2.3$                   | $1.95 \pm 0.89$                    |
|      | 14        | 第 5 d | $11.9 \pm 1.1$               | $34.2 \pm 3.2$                 | $3.20 \pm 0.39$                 | 14(2/14)              | $3.4 \pm 1.1$                    | $1.87 \pm 0.59$                | $8.4 \pm 1.8$                    | $1.78 \pm 0.72$                    |

注:与存活亚组同时时间点比较; <sup>#</sup>  $P < 0.05$

TPP 浓度在严重脓毒症中的变化及其与病情严重程度和预后价值的关系进行了初步探讨。

TPP 是高分子质量的可溶性纤维蛋白多聚体, 是不溶性纤维蛋白的直接前体。TPP 的形成由凝血酶作用于 Fib 开始, 凝血酶先后从 Fib 分子  $\alpha$  链上切割掉纤维蛋白肽 A, 从  $\beta$  链上切割掉纤维蛋白肽 B, 最终形成了 desAABB 聚合体。聚合反应不断进行时, 可溶性纤维蛋白多聚体(即 TPP) 转化为不溶性纤维蛋白而成为血栓的一部分。TPP 是血栓形成的直接前体, 是整个血液系统活化的直接证据和活化结果, 从而更直接地反映了血液的高凝状态。有研究表明它的敏感性及特异性高于 D-二聚体、凝血酶原 F1+2 片段、凝血酶-抗凝血酶复合物等其他分子标志物, 是反映血液高凝状态的较好指标<sup>[5]</sup>。TPP 在弥散性血管内凝血(DIC)、急性心肌梗死(AMI)以及深部静脉血栓形成(DVT)等疾病中明显升高<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示: 常规凝血指标 PT、APTT、Fib 在正常对照组、一般感染组、严重脓毒症组间均无显著差异, 这 3 项指标敏感性低, 特异性差, 反映脓毒症高凝状态的价值不大。D-二聚体升高提示凝血酶、纤溶酶活性增加, 其阳性率在严重脓毒症组与一般感染组有明显差异, 严重脓毒症存活亚组在入院后第 3 d 和第 5 d 分别为 29% 和 14%, 其敏感性为 84%, 特异性为 57%, 说明 D-二聚体敏感性高, 而特异性低, 在高凝状态诊断中易误诊。TPP 在正常对照组与一般感染组间差异不明显, 严重脓毒症组与一般感染组及正常对照组间则差异明显, 其敏感性为 91%, 特异性为 82%, 提示 TPP 的敏感性及特异性均高, 不易造成误诊和漏诊。

另外, 本研究还就 TPP 与脓毒症的严重程度及

预后关系进行探讨。结果显示, 严重脓症患者入院第 1 d 存活亚组与死亡亚组 TPP 差异无显著性, 而第 3 d 和第 5 d 两组差异有显著性, 提示 TPP 持续升高可反映脓毒症的严重程度, 可能有助于脓毒症的危重分层。SOFA、SAPS II、Marshall 评分为国内外近年常用的评价危重病、尤其是脓毒症病情严重程度与预后的方法<sup>[7,8]</sup>。本组研究结果显示, TPP 与 SOFA、SAPS II、Marshall 评分呈正相关, 提示 TPP 升高可用来判断脓毒症的预后。

综上, 本研究结果提示 TPP 可反映严重脓毒症的高凝状态, 并可判断病情的严重程度及预后。这为严重脓毒症抗凝与溶栓提供了一定的理论基础。

#### 参考文献:

- 1 Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. The ACCP/SCCM College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101: 1644 - 1655.
- 2 袁修学. 凝血抑制剂替代疗法: 治疗脓毒症的新突破[J]. 内科急危重症杂志, 2002, 8: 46 - 47.
- 3 Scherer R U, Spangenberg P. Procoagulant activity in patients with isolated head trauma[J]. Crit Care Med, 1998, 26: 149.
- 4 陶晓根, 承韶辉, 赵劲松, 等. 蛋白 C 系统与脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 53 - 55.
- 5 Lacapra S, Arkel Y S, Ku D H. The use of thrombus precursor protein, D - dimer, prothrombin fragment 1, 2, and thrombin antithrombin in the exclusion of proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 11: 371 - 377.
- 6 Paidas M J, Arkel Y S, Ku D H, et al. Markers of the increase in thrombin production in multiple gestation(Abstract)[C]. 第十八届国际血栓形成与止血法学术会议, Paris France, 2001. 2262, 2993, 3018.
- 7 梁建业. 多脏器功能失常综合征或多器官衰竭患者病情评分系统[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 626 - 630.
- 8 梁建业. 第 3 代危重患者病情评价系统——APACHE II、SAPS II 和 MPM II [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 249 - 253.

(收稿日期: 2004-09-05 修回日期: 2005-03-12)

(本文编辑: 李银平)

### 欢迎订阅 2005 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一, 由《中西医结合实用临床急救》杂志更名), 是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊, 已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊, 64 页, 国际通用 16 开大版本, 80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2005 年的订阅手续, 邮发代号: 6-93, 定价: 每期 6.9 元, 全年 41.4 元。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、“em120.com 危重病急救在线”及国家中医药管理局“中国传统医药信息网”(http://www.Medicine China.com)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议, 并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清, 不同意者论文可不投本刊。

(期刊编辑部)