

# 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍

钟声健 张春宝 胡军涛 汤展宏

530021 广西壮族自治区南宁,解放军第三〇三医院重症医学科(钟声健、张春宝);530021 广西壮族自治区南宁,广西医科大学第一附属医院重症医学科(胡军涛、汤展宏)

通讯作者:汤展宏,Email:tangzhanhong139@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013

**【摘要】 目的** 比较血栓弹力图(TEG)与常规凝血试验在脓症患者中的检测结果,探讨 TEG 对监测脓毒症凝血功能障碍的价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 6 月至 2015 年 6 月广西医科大学第一附属医院重症医学科 92 例脓毒症患者的临床资料,并根据序贯器官衰竭评分(SOFA)分为 SOFA $\geq$ 12 分组(47 例)和 SOFA $<$ 12 分组(45 例);另选 35 例同期非脓毒症且凝血功能正常的患者作为对照。取静脉血检测常规凝血指标、血常规、D-二聚体、降钙素原(PCT),并同时进行了 TEG 检测,比较 3 组间各指标的差异,采用 Spearman 秩相关法分析脓症患者 SOFA 与各项检测指标的相关性。**结果** 在常规凝血试验指标中,D-二聚体水平随着患者病情加重而逐渐升高,非脓毒症组、脓毒症 SOFA $<$ 12 分组和 $\geq$ 12 分组分别为 0.523(0.273, 0.928)、0.863(0.673, 4.221)、4.118(2.420, 5.653)mg/L( $Z=25.163, P=0.000$ );SOFA $\geq$ 12 分组血小板计数(PLT)明显低于 SOFA $<$ 12 分组和非脓毒症组[ $\times 10^9/L$ : 28.6(12.8, 48.9)比 257.3(152.6, 339.8)、182.0(118.0, 229.0),均  $P<0.01$ ];而 3 组间凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)比较差异均无统计学意义,未能提示脓症患者凝血状态改变。TEG 参数中,凝血反应时间(R 值)和血块生成时间(K 值)在脓毒症 SOFA $<$ 12 分组低于非脓毒症组[R 值(min): 4.4(3.6, 6.1)比 6.3(6.0, 6.7),  $P<0.01$ ;K 值(min): 1.1(1.0, 1.5)比 1.5(1.3, 1.8),  $P<0.05$ ],在 SOFA $\geq$ 12 分组则高于非脓毒症组[R 值(min): 7.0(5.7, 8.7)比 6.3(6.0, 6.7),  $P>0.05$ ;K 值(min): 4.2(3.4, 7.1)比 1.5(1.3, 1.8),  $P<0.01$ ];血块生成率( $\alpha$  角)、最大宽度值(MA 值)、凝血综合指数(CI 值)在 SOFA $<$ 12 分组均高于非脓毒症组[ $\alpha$  角( $^{\circ}$ ): 73.3(68.5, 74.7)比 66.8(62.2, 69.0),  $P<0.01$ ;MA 值(mm): 71.7(61.9, 73.3)比 60.3(58.2, 63.8),  $P<0.01$ ;CI 值: 3.1(-0.1, 3.9)比 0.9(-0.4, 1.3),  $P<0.05$ ],而在 SOFA $\geq$ 12 分组则低于非脓毒症组[ $\alpha$  角( $^{\circ}$ ): 48.1(36.6, 53.0)比 66.8(62.2, 69.0),  $P<0.01$ ;MA 值(mm): 37.8(30.0, 45.7)比 60.3(58.2, 63.8),  $P<0.01$ ;CI 值: -5.6(-8.4, -3.6)比 0.9(-0.4, 1.3),  $P<0.01$ ],提示 TEG 各指标可反映脓毒症病程进展中的高凝和低凝状态改变。PCT 值在非脓毒症组及脓毒症 SOFA $<$ 12 分组和 $\geq$ 12 分组分别为 0.27(0.05, 1.80)、0.68(0.10, 10.00)、41.10(4.24, 100.00) $\mu g/L$ ( $Z=195.475, P=0.000$ ),提示随病情加重其感染严重程度增加。相关性分析结果显示,脓症患者 SOFA 评分与 PLT、 $\alpha$  角、MA 值、CI 值呈明显负相关( $r$  值分别为 -0.853、-0.833、-0.881、-0.859,均  $P=0.000$ ),与活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、R 值、K 值和 PCT 呈明显正相关( $r$  值分别为 0.381、0.561、0.587、0.831、0.775,  $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),而与 PT、纤维蛋白原(FBG)、INR 无相关性( $r_1=0.211, P_1=0.233, r_2=-0.252, P_2=0.142, r_3=0.248, P_3=0.148$ )。**结论** TEG 能更有效地监测脓症患者凝血功能改变,识别高凝、低凝状态,客观评价病情严重程度,指导临床风险评估。

**【关键词】** 血栓弹力图; 脓毒症; 序贯器官衰竭评分; 血小板; D-二聚体

**基金项目:**广西壮族自治区自然科学基金(2012GXNSFBA276036);国家临床重点专科建设项目(2011-873)

**Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis** Zhong Shengjian, Zhang Chunbao, Hu Juntao, Tang Zhanhong

Department of Critical Care Medicine, 303rd Hospital of PLA, Nanning 530021, Guangxi, China (Zhong SJ, Zhang CB); Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China (Hu JT, Tang ZH)

Corresponding author: Tang Zhanhong, Email: tangzhanhong139@sina.com

**【Abstract】 Objective** To compare the results of thrombelastography (TEG) and the conventional coagulability test in patients with sepsis, and to discuss the value of TEG in monitoring blood coagulation dysfunction in patients with sepsis. **Methods** The clinical data of 92 adult patients with sepsis admitted to Department of Critical Care Medicine of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University were retrospectively analyzed. The patients were divided into sequential organ failure assessment (SOFA) score  $\geq$  12 group ( $n = 47$ ) and SOFA  $<$  12 group ( $n = 45$ ). Thirty-five

non-sepsis adult patients with normal coagulation function served as control group. The venous blood was collected for conventional blood coagulation test and routine examination of blood, D-dimer, procalcitonin (PCT), and TEG, and the differences were compared among three groups. Correlations between SOFA and various indexes of patients with sepsis were analyzed by Spearman rank correlation method. **Results** As shown in the results of the conventional blood coagulation test, D-dimer was gradually increased with the aggravation of the disease, the values in non-sepsis, SOFA < 12, and SOFA  $\geq$  12 groups were 0.523 (0.273, 0.928), 0.863 (0.673, 4.221), and 4.118 (2.420, 5.653) mg/L respectively ( $Z = 25.163$ ,  $P = 0.000$ ). Platelet count (PLT) in SOFA  $\geq$  12 group was significantly lower than that of the SOFA < 12 group and non-sepsis group [ $\times 10^9/L$ : 28.6 (12.8, 48.9) vs. 257.3 (152.6, 339.8), 182.0 (118.0, 229.0), both  $P < 0.01$ ]. There was no significant difference in prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) among three groups, and it indicated that the conventional blood coagulation test might not respond quickly to the change in coagulation status of sepsis patients. As shown in the results of TEG, the values of reaction time (R value) and kinetics time (K value) in SOFA < 12 group were lower than those of the non-sepsis group [R value (minutes): 4.4 (3.6, 6.1) vs. 6.3 (6.0, 6.7),  $P < 0.01$ ; K value (minutes): 1.1 (1.0, 1.5) vs. 1.5 (1.3, 1.8),  $P < 0.05$ ], while they were higher in SOFA  $\geq$  12 group than those of the non-sepsis group [R value (minutes): 7.0 (5.7, 8.7) vs. 6.3 (6.0, 6.7),  $P > 0.05$ ; K value (minutes): 4.2 (3.4, 7.1) vs. 1.5 (1.3, 1.8),  $P < 0.01$ ]. The  $\alpha$  angle, maximum amplitude (MA) and coagulation index (CI) in SOFA < 12 group were higher than those of the non-sepsis group [ $\alpha$  angle ( $^\circ$ ): 73.3 (68.5, 74.7) vs. 66.8 (62.2, 69.0),  $P < 0.01$ ; MA (mm): 71.7 (61.9, 73.3) vs. 60.3 (58.2, 63.8),  $P < 0.01$ ; CI: 3.1 (-0.1, 3.9) vs. 0.9 (-0.4, 1.3),  $P < 0.05$ ], while they were lower in SOFA  $\geq$  12 group than those of the non-sepsis group [ $\alpha$  angle ( $^\circ$ ): 48.1 (36.6, 53.0) vs. 66.8 (62.2, 69.0),  $P < 0.01$ ; MA (mm): 37.8 (30.0, 45.7) vs. 60.3 (58.2, 63.8),  $P < 0.01$ ; CI: -5.6 (-8.4, -3.6) vs. 0.9 (-0.4, 1.3),  $P < 0.01$ ]. The above results indicated that TEG could distinguish quickly the hypercoagulability and hypocoagulability status in septic patients. PCT in non-sepsis, SOFA < 12, and SOFA  $\geq$  12 groups were 0.27 (0.05, 1.80), 0.68 (0.10, 10.00), 41.10 (4.24, 100.00)  $\mu\text{g/L}$  respectively ( $Z = 195.475$ ,  $P = 0.000$ ), which indicate the severity of infectious disease. Correlation analysis results showed that SOFA score was negatively correlated with PLT,  $\alpha$  angle, MA, and CI ( $r$  value was -0.853, -0.833, -0.881, and -0.859, respectively, all  $P = 0.000$ ), and it was positively correlated with activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer, R value, K value, and PCT ( $r$  value was 0.381, 0.561, 0.587, 0.831, 0.775, respectively,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and non correlations was founded with PT, fibrinogen (FBG), and INR ( $r_1 = 0.211$ ,  $P_1 = 0.233$ ;  $r_2 = -0.252$ ,  $P_2 = 0.142$ ;  $r_3 = 0.248$ ,  $P_3 = 0.148$ ). **Conclusions** TEG can effectively monitor the change in coagulation in patients with sepsis, and distinguish the hypercoagulable and hypocoagulable state. TEG may be a valuable tool to evaluate degree and risk of sepsis objectively.

**[Key words]** Thrombelastography; Sepsis; Sequential organ failure assessment; Platelets; D-dimer

**Fund program:** Natural Science foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China (2012GXNSFBA276036); National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2011-873)

脓毒症是住院危重症患者的主要死因,病死率很高,其病理改变涉及过度炎症反应、凝血紊乱、免疫抑制和细胞凋亡,而过度炎症反应和凝血紊乱之间的交互作用已被认为是脓毒症最根本的病理改变<sup>[1-2]</sup>。脓毒症疾病进程中凝血功能障碍的出现及其是否能被纠正是影响患者转归的独立因素<sup>[3]</sup>。有效监测凝血功能变化,在脓毒症早期及时发现凝血功能紊乱,有助于评估患者的病情、危险分层和预后,并及时干预<sup>[4]</sup>。Sivula等<sup>[5]</sup>发现,血栓弹力图(TEG)在评价脓毒症患者凝血功能障碍方面具有潜在的临床价值。本研究通过比较TEG与传统凝血试验的结果,探讨应用TEG评估脓毒症患者凝血功能障碍的临床价值,为临床准确监测脓毒症诱发的凝血功能障碍以寻找更有效的方法提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及分组:**采用回顾性研究方法,选取

2013年6月至2015年6月广西医科大学第一附属医院重症医学科脓症患者92例,以35例同期住院的非脓毒症且凝血功能正常者作为对照。脓症患者按序贯器官衰竭评分(SOFA)分为SOFA  $\geq$  12分组和SOFA < 12分组。

**1.1.1 入选标准:**年龄 $\geq$ 18岁;脓毒症诊断符合2001年华盛顿国际脓毒症定义会议制定的标准<sup>[6]</sup>。

**1.1.2 排除标准:**①慢性肝肾功能不全;②肝硬化;③血液系统疾病;④恶性肿瘤;⑤血栓栓塞性疾病;⑥孕产妇;⑦有先天性凝血功能紊乱;⑧年龄<18岁;⑨住院前1周使用过抗凝剂者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并得到医院伦理委员会的批准,所有检测均已获得患者和(或)家属的知情同意。

**1.2 观察指标及方法**

**1.2.1 常规凝血试验:**脓症患者确诊后立即取静

脉血行常规凝血试验,检测血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FBG)、D-二聚体以及降钙素原(PCT);非脓毒症组患者检测相同指标。

**1.2.2 SOFA评分:**根据入选对象的呼吸、凝血、肝脏、循环、神经、肾脏功能情况记录SOFA评分。

**1.2.3 TEG检测:**用美国Haemoscope公司提供的TEG 5000型凝血分析仪及TEG检测盒,检测凝血反应时间(R值)、血块生成时间(K值)、血块生成率( $\alpha$ 角)、最大宽度值(MA值)、凝血综合指数(CI值)等。用TEG每日检测全血标本,检测前常规应用凝血分析仪的质量控制液(质控液)进行质控检查。

**1.3 统计学分析:**用SPSS 16.0统计软件分析数据。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析(ANOVA);非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 秩和检验,两两比较用Wilcoxon秩和检验,并以Bonferroni法调整检验水准 $\alpha$ ;计数资料以频数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;两变量相关性分析采用Spearman秩相关方法。以上检验的显著性水平 $\alpha$ 取0.05。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表1):**92例脓毒症患者中,男性55例,女性37例;年龄30~73岁,平均( $52.7\pm 18.1$ )岁;均为细菌感染,革兰阴性( $G^-$ )菌感染66例,革兰阳性( $G^+$ )菌感染26例;呼吸道感染58例,中枢系统感染19例,腹腔感染20例,软组织感染13例。脓毒症SOFA $\geq 12$ 分组47例,SOFA $< 12$ 分组45例;非脓毒症组35例。两个脓毒症组与非脓毒症组患者性别、年龄,以及两个脓毒症组感染类型和致病菌差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),说明资料均衡,有可比性。

表1 不同程度脓毒症与非脓毒症患者人口学资料分析及SOFA比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	SOFA评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	
		男性	女性			
非脓毒症组	35	20	15	55.3 $\pm$ 18.6	2.3(1.0, 4.6)	
SOFA $< 12$ 分组	45	28	17	55.8 $\pm$ 16.8	8.3(6.6, 11.2) <sup>a</sup>	
SOFA $\geq 12$ 分组	47	27	20	49.6 $\pm$ 19.2	16.5(13.0, 23.0) <sup>ab</sup>	
$\chi^2/F/Z$ 值				3.739	1.139	37.995
$P$ 值				0.291	0.387	0.000

注:SOFA为序贯器官衰竭评分;与非脓毒症组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与SOFA $< 12$ 分组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

**2.2 各组常规凝血试验指标比较(表2):**脓毒症SOFA $< 12$ 分组各凝血指标均较非脓毒症组升高,且随病情加重,PT、INR呈逐渐增高趋势,但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。提示常规凝血试验不能反映脓毒症早期出现的高凝状态和病情严重时的低凝状态改变。随着病情加重,D-二聚体水平呈逐渐升高趋势( $P=0.000$ ),提示病情进展出现继发性高凝和纤溶亢进状态改变。脓毒症SOFA $\geq 12$ 分组PLT水平显著低于SOFA $< 12$ 分组和非脓毒症组(均 $P<0.01$ ),提示PLT的变化可以反映脓毒症患者病情严重时的低凝状态改变。

**2.3 各组TEG变量及PCT比较(表3):**随病情加重,R值和K值在脓毒症SOFA $< 12$ 分组明显降低,而在SOFA $\geq 12$ 分组则明显增高; $\alpha$ 角、MA值、CI值在SOFA $< 12$ 分组明显升高,而在SOFA $\geq 12$ 分组则明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。提示在脓毒症诱发凝血启动过程中,TEG各指标即可早期反映凝血因子综合作用下出现的凝血酶型高凝状态、纤维蛋白原活动增强以及血栓形成风险增加;而在病情严重时仍可以反映低凝状态的改变。PCT值随病情加重呈升高趋势( $P=0.000$ ),提示随病情变化,感染的严重程度增加。

表2 不同程度脓毒症与非脓毒症患者常规凝血试验指标比较[ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	例数(例)	PT(s)	APTT(s)	FBG(g/L)	INR	PLT( $\times 10^9/L$ )	D-二聚体(mg/L)
非脓毒症组	35	11.9(11.0, 13.1)	30.1(28.6, 32.1)	5.4(4.4, 6.8)	1.1(1.0, 1.2)	182.0(118.0, 229.0)	0.523(0.273, 0.928)
SOFA $< 12$ 分组	45	12.5(11.5, 14.0)	33.7(30.9, 36.0)	6.1(5.1, 6.8)	1.2(1.0, 1.3)	257.3(152.6, 339.8)	0.863(0.673, 4.221) <sup>b</sup>
SOFA $\geq 12$ 分组	47	13.3(11.2, 18.6)	36.5(31.6, 44.7) <sup>a</sup>	4.1(2.6, 5.1) <sup>c</sup>	1.3(1.0, 1.7)	28.6(12.8, 48.9) <sup>ad</sup>	4.118(2.420, 5.653) <sup>ad</sup>
Z值		4.436	9.741	7.652	5.514	32.762	25.163
$P$ 值		0.110	0.007	0.021	0.065	0.000	0.000

注:SOFA为序贯器官衰竭评分,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,FBG为纤维蛋白原,INR为国际标准化比值,PLT为血小板计数;与非脓毒症组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与SOFA $< 12$ 分组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$

表3 不同程度脓毒症与非脓毒症患者 TEG 变量及 PCT 比较 [M(Q<sub>L</sub>, Q<sub>U</sub>)]

组别	例数(例)	R 值(min)	K 值(min)	α 角(°)	MA 值(mm)	CI 值	PCT(μg/L)
非脓毒症组	35	6.3(6.0, 6.7)	1.5(1.3, 1.8)	66.8(62.2, 69.0)	60.3(58.2, 63.8)	0.9(-0.4, 1.3)	0.27(0.05, 1.80)
SOFA<12 分组	45	4.4(3.6, 6.1) <sup>a</sup>	1.1(1.0, 1.5) <sup>b</sup>	73.3(68.5, 74.7) <sup>a</sup>	71.7(61.9, 73.3) <sup>a</sup>	3.1(-0.1, 3.9) <sup>b</sup>	0.68(0.10, 10.00) <sup>a</sup>
SOFA≥12 分组	47	7.0(5.7, 8.7) <sup>c</sup>	4.2(3.4, 7.1) <sup>ac</sup>	48.1(36.6, 53.0) <sup>ac</sup>	37.8(30.0, 45.7) <sup>ac</sup>	-5.6(-8.4, -3.6) <sup>ac</sup>	41.10(4.24, 100.00) <sup>ac</sup>
Z 值		14.184	38.583	38.162	39.411	37.832	195.475
P 值		0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: TEG 为血栓弹力图, PCT 为降钙素原, SOFA 为序贯器官衰竭评分, R 值为凝血反应时间, K 值为血块生成时间, α 角为血块生成率, MA 值为最大宽度值, CI 值为凝血综合指数; 与非脓毒症组比较, <sup>a</sup>P<0.01, <sup>b</sup>P<0.05; 与 SOFA<12 分组比较, <sup>c</sup>P<0.01

2.4 SOFA 评分与各变量的相关性分析(表4): 常规凝血试验指标中, SOFA 评分与 PLT 呈显著负相关(P=0.000), 与 APTT、D-二聚体呈显著正相关(P=0.025 和 P=0.000), 而与 PT、FBG、INR 均无相关性(均 P>0.05)。TEG 检测参数中, SOFA 评分与 R 值、K 值呈明显正相关, 与 α 角、MA 值、CI 值呈明显负相关(均 P=0.000), 与 PCT 呈明显正相关(P=0.000)。

表4 脓毒症患者 SOFA 评分与各变量的相关性

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
PT	0.211	0.233	R 值	0.587	0.000
APTT	0.381	0.025	K 值	0.831	0.000
FBG	-0.252	0.142	α 角	-0.833	0.000
INR	0.248	0.148	MA 值	-0.881	0.000
PLT	-0.853	0.000	CI 值	-0.859	0.000
D-二聚体	0.561	0.000	PCT	0.775	0.000

注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, FBG 为纤维蛋白原, INR 为国际标准化比值, PLT 为血小板计数, R 值为凝血反应时间, K 值为血块生成时间, α 角为血块生成率, MA 值为最大宽度值, CI 值为凝血综合指数, PCT 为降钙素原

### 3 讨论

脓毒症的病理改变复杂, 涉及大量细胞因子、炎性介质和凝血系统的活化。病原微生物及其毒素入侵机体后攻击内皮细胞, 造成内皮系统破坏, 导致抗炎与促炎反应失衡, 放大炎症和凝血过程<sup>[7]</sup>。脓毒症可诱发凝血功能紊乱, 与脓毒症的严重程度及预后密切相关, 特别是弥散性血管内凝血(DIC)的发生, 是判断严重脓毒症患者临床转归重要且独立的预测因素<sup>[8]</sup>。故临床上通过有效检测脓毒症患者凝血状态的改变, 及时指导个体化的干预治疗, 对降低病死率、缩短住院时间至关重要。

#### 3.1 TEG 评估高凝状态的价值: 血浆源性的常规

凝血试验是目前临床评价凝血功能的主要方法, 评估患者凝血状态时, PT、APTT 低于正常下限值, 综合 FBG、PLT 水平升高, 可考虑患者存在高凝状态或血栓栓塞性疾病。有文献报道, 由于常规凝血试验的局限性, 不能完全真实反映全血中细胞成分交互作用、凝血酶生成等因素对凝血功能的影响, 特别是脓毒症诱发的高凝状态不易被发现<sup>[9-10]</sup>。本资料也显示, 脓毒症 SOFA<12 分组 PT 不低于正常值, APTT<23 s 者仅占 6.7%(3/45); 且 SOFA<12 分组 PT、INR、APTT、FBG、PLT 均较非脓毒症组呈升高趋势, 但差异均无统计学意义, 未能提示脓毒症患者凝血状态的变化。

D-二聚体作为一种纤维蛋白溶解后的特异性降解产物, 可反映机体高凝状态与继发性纤溶亢进平衡<sup>[11]</sup>。研究表明, D-二聚体有助于急诊脓毒症患者的危险分层<sup>[12]</sup>。占志刚和李春盛<sup>[13]</sup>对 766 例脓毒症患者的研究证实, D-二聚体>0.664 mg/L 是脓毒症患者 28 d 病死率的独立预测指标。王晓冬等<sup>[14]</sup>的研究结果显示, 危重症手足口病患儿死亡组 D-二聚体水平明显高于存活组, 提示监测 D-二聚体有助于评估手足口病的病情发展。本研究亦发现, 随着脓毒症患者的病情严重程度增高, D-二聚体水平显著升高, 且与 SOFA 评分呈明显正相关。

TEG 检测可床边即时记录全血样本纤维蛋白聚合过程中黏弹性指标的连续变化, 反映凝血不同阶段血浆成分、细胞成分对凝血的影响, 定性、定量分析, 综合评估凝血过程的全貌<sup>[15]</sup>。De Pietri 等<sup>[16]</sup>研究表明, TEG 检测在用于评估高凝状态改变方面非常有价值, 并能够有效指导管理临床抗凝治疗。Mendez-Angulo 等<sup>[17]</sup>证实, TEG 有助于鉴别脓毒症模型动物凝血状态的变化, 以 MA 值表现更为显著。本组资料显示, SOFA<12 分组 MA 值>70.0 mm 者占 71.1%(32/45), CI 值>+3.0 者占 60.0%(27/45);

SOFA < 12 分组 R 值、K 值较非脓毒症组显著减小,  $\alpha$  角、MA 值、CI 值显著增高,提示在脓毒症初期,TEG 能有效检测出脓毒症诱导的临床高凝状态,与 Gonano 等<sup>[18]</sup>的结论完全相符。但在 Daudel 等<sup>[10]</sup>对 30 例重症加强治疗病房(ICU)成年脓毒症患者的研究中未能证实上述结论,考虑与该研究中应用大剂量 6% 羟乙基淀粉(130/0.4)进行液体容量复苏有关,此类容量复苏法可导致血液稀释和凝血系统偏向低凝,从而掩盖了机体真实的凝血状态<sup>[19]</sup>。

**3.2 TEG 评估低凝状态的价值:**本组资料显示,在常规凝血指标方面,PLT 随着病情加重而显著下降,3 组间差异有统计学意义。脓毒症 SOFA  $\geq$  12 分组 PT 延长者占 34.0% (16/47), APTT 延长者占 38.3% (18/47); SOFA  $\geq$  12 分组 PT、APTT、INR 与 SOFA < 12 分组和非脓毒症组比较虽呈增高趋势,但仅 APTT 与非脓毒症组差异有统计学意义。De Pietri 等<sup>[16]</sup>认为,即使常规凝血试验提示低凝,实际上患者仍可能处于正常的凝血状态,且 TEG 能有效监测。Velik-Salchner 等<sup>[20]</sup>研究表明,TEG 可有效监测脓毒症诱发的凝血功能改变。Adamzik 等<sup>[21]</sup>的多因素分析显示,TEG 参数出现病理性结果(K 值 < 3.1 min, M 值 > 55.0 mm,  $\alpha$  角 > 57.5°)是严重脓症患者死亡的独立危险因素,较急性生理学评分 II (SAPS II) 与 SOFA 评分能更好地预测患者 30 d 存活率。

本组资料显示,随着病情加重,  $\alpha$  角、MA 值、CI 值均显著减小, K 值显著升高;脓毒症 SOFA  $\geq$  12 分组 MA 值 < 50.0 mm 者占 85.1% (40/47),中位数为 37.8 (30.0, 45.7)mm, CI < -3.0 者占 83.0% (39/47),中位数为 -5.6 (-8.4, -3.6),且 TEG 各变量相比常规凝血指标与 SOFA 评分有更好的相关性,提示 TEG 能准确地反映出患者的低凝状态及危险分层,以 MA 和 CI 值的变化尤为显著。

血小板与脓毒症有必然的联系,它可参与机体先天性免疫机制,是细胞介导的免疫效应细胞的补充,除可发挥止血作用外,还能聚集于感染部位,参与诱导炎症和抗感染,并且其含有的抗菌蛋白能通过内含体样的空泡吞噬细菌和病毒并与  $\alpha$  颗粒融合,使颗粒蛋白作用于病原体,加速体内病原体的清除<sup>[22]</sup>。在感染性相关疾病中,细菌、病毒、真菌均可不同程度地引起血小板减少,其中以细菌与血小板减少的相关性更强,尤其是 G<sup>-</sup> 杆菌<sup>[23-24]</sup>。血小板不仅能反映脓毒症危重患者的病情与预后,而且

血小板的结构和功能改变与感染性疾病的关系也已受到广泛关注,新近对其功能的研究可能将影响脓毒症中抗感染药物的研发<sup>[25]</sup>。TEG 指标中的 MA 值受血小板数量和质量的共同影响,PLT 减少和(或)功能下降在 TEG 检测中都可敏感地表现为 MA 值降低。Ostrowski 等<sup>[26]</sup>的一项前瞻性研究结果证实,MA 值下降的低凝状态是严重脓症患者 28 d 高病死率的独立预测因素。

此外,本研究还发现,脓症患者 PCT 水平与 SOFA 评分呈明显正相关。国内其他研究也显示,PCT 可反映脓毒症患者的病情变化,对脓毒症具有早期诊断价值<sup>[27-28]</sup>。提示 PCT 作为一种对反映全身细菌感染具有较高的敏感度和特异性的新型生物标志物,可帮助临床医师判断脓症患者病情严重程度。Adamzik 等<sup>[29]</sup>在 56 例成年脓毒症和 52 例手术后患者的研究中证实,严重脓毒症早期可出现凝血功能改变,并且与 PCT、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)相比,TEG 参数可能对严重脓毒症的判断更有意义。

综上所述,我们认为临床单纯依靠传统常规凝血试验已不能完全有效评估脓症患者凝血紊乱,结合 TEG 会更有助于准确评价患者凝血状态、危险分层,指导临床进行风险评估和治疗。

**本研究存在的局限性:**① 仅为回顾性临床研究;② 未细化各部位感染诱发凝血功能改变的差异;③ 未能连续监测各项凝血指标的动态变化,并根据其变化结果分析与脓毒症危险分层及预后的关系。因此,仍需要大规模前瞻性研究加以证实,后续的研究需监测脓症患者各项凝血参数的动态变化,并进一步探讨 TEG 在指导脓毒症综合治疗中的价值。

#### 参考文献

- [1] Wenzel RP. Treating sepsis [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (13): 966-967. DOI: 10.1056/NEJMp020096.
- [2] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (5): 1244-1250. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9.
- [3] 曾文美,毛璞,黄勇波,等.脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.  
Zeng WM, Mao P, Huang YB, et al. Analyses of factors affecting prognosis of patients with sepsis and evaluation of their predicting values [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
- [4] 张平,王庆树,李志军,等.血必净注射液对脓症患者凝血功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.010.

- Zhang PP, Wang QS, Li ZJ, et al. Effects of Xuebijing injection on blood coagulation in patients with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (3): 198–200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.010.
- [ 5 ] Sivula M, Pettila V, Niemi TT, et al. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009, 20 (6): 419–426. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832a76e1.
- [ 6 ] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [ 7 ] 郑贵军, 孙茜, 李银平. 炎症、内皮、凝血与脓毒症 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 573–576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.020.
- Zheng GJ, Sun Q, Li YP. Inflammation, endothelium, coagulation in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (9): 573–576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.020.
- [ 8 ] Saracco P, Vitale P, Scolfaro C, et al. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment [J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3 (4): e30. DOI: 10.4081/pr.2011.e30.
- [ 9 ] Bluth MH, Kashuk JL. Whole blood thromboelastometry: another Knight at the Roundtable? [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (6): 1021. DOI: 10.1186/cc10569.
- [ 10 ] Daudel F, Kessler U, Folly H, et al. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (2): R42. DOI: 10.1186/cc7765.
- [ 11 ] 吴红军, 李荣霞, 李毅, 等. 重症急性胰腺炎血浆 D-二聚体变化的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (11): 658–661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.006.
- Wu HJ, Li RX, Li Y, et al. Plasma D-dimer changes and prognostic implication in severe acute pancreatitis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (11): 658–661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.006.
- [ 12 ] Goebel PJ, Williams JB, Gerhardt RT. A pilot study of the performance characteristics of the D-dimer in presumed sepsis [J]. *West J Emerg Med*, 2010, 11 (2): 173–179.
- [ 13 ] 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]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (3): 135–139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.03.004.
- Zhan ZG, Li CS. Prognostic value of D-dimer in patients with sepsis in emergency department: a prospective study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (3): 135–139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.03.004.
- [ 14 ] 王晓冬, 霍习敏, 徐梅先, 等. 手足口病危重症凝血功能监测的意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 26–30. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.007.
- Wang XD, Huo XM, Xu MX, et al. The significance of monitoring blood coagulation function in children with severe hand, foot and mouth disease [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (1): 26–30. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.007.
- [ 15 ] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40 (2): 119–123. DOI: 10.1016/j.transci.2009.01.019.
- [ 16 ] De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, et al. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27 (7): 608–616. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328334df31.
- [ 17 ] Mendez-Angulo JL, Mudge M, Zaldivar-Lopez S, et al. Thrombelastography in healthy, sick non-septic and septic neonatal foals [J]. *Aust Vet J*, 2011, 89 (12): 500–505. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2011.00854.x.
- [ 18 ] Gonano C, Sitzwohl C, Meitner E, et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (6): R160. DOI: 10.1186/cc5098.
- [ 19 ] Haisch G, Boldt J, Krebs C, et al. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92 (3): 565–571. DOI: 10.1097/00000539-200103000-00003.
- [ 20 ] 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 Coagul Fibrinolysis*, 2009, 20 (1): 41–46. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32831be9ad.
- [ 21 ] Adamzik M, Langemeier T, Frey UH, et al. Comparison of thrombelastometry with simplified acute physiology score II and sequential organ failure assessment scores for the prediction of 30-day survival: a cohort study [J]. *Shock*, 2011, 35 (4): 339–342. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318204bfff.
- [ 22 ] 孙振朕, 朱科明, 邓小明. 血小板和中性粒细胞在脓毒症中作用机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (8): 502–504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.08.019.
- Sun ZZ, Zhu KM, Deng XM. Advances in the study of role of platelets and neutrophils in pathogenesis of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2011, 23 (8): 502–504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.08.019.
- [ 23 ] Arif SH, Ahmad I, Ali SM, et al. Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2012, 28 (3): 147–151. DOI: 10.1007/s12288-011-0118-7.
- [ 24 ] 高延民, 刘红云, 张驰, 等. 感染相关性血小板减少症 273 例临床分析 [J]. *血栓与止血学*, 2014, 20 (4): 159–163. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2014.04.003.
- Gao YM, Liu HY, Zhang C, et al. Analysis of thrombocytopenia in the stage of infection: a report of 273 cases [J]. *Chin J Thromb Hemostasis*, 2014, 20 (4): 159–163. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2014.04.003.
- [ 25 ] 向琪. 血小板在脓毒症中的研究进展 [J]. *血栓与止血学*, 2013, 19 (1): 44–45. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2013.01.016.
- Xiang Q. Research Progress of Platelets In Sepsis [J]. *Chin J Thromb Hemostasis*, 2013, 19 (1): 44–45. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2013.01.016.
- [ 26 ] Ostrowski SR, Windelov NA, Ibsen M, et al. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study [J]. *J Crit Care*, 2013, 28 (3): 317.e1–11. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.003.
- [ 27 ] 赵松, 李文雄, 王小文, 等. 动态监测 ICU 脓毒症患者血清降钙素原水平的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20 (16): 2413–2415.
- Zhao S, Li WX, Wang XW, et al. Serum procalcitonin level in patients with sepsis in ICU: clinical significance of its dynamic monitoring [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2010, 20 (16): 2413–2415.
- [ 28 ] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 298–301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.011.
- Liu HL, Liu GH, Ma QB. Value of procalcitonin in the early diagnosis of sepsis in Department of Emergency [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (5): 298–301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.011.
- [ 29 ] Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (5): R178. DOI: 10.1186/cc9284.

(收稿日期: 2015-12-12)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)