

凝血酶原时间对脓毒症患者病情严重程度判断及预后评估的价值研究

白欢¹ 沈玲¹ 静亮² 刘为勇¹ 孙自鏞¹ 唐宁¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科,湖北武汉 430030; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院重症医学科,湖北武汉 430030

通信作者:唐宁, Email: tonyjesus@126.com

【摘要】目的 探讨凝血酶原时间(PT)在脓毒症患者病情严重程度判断及预后评估中的预测价值,并与其他常规凝血指标比较。**方法** 回顾性纳入2019年1月1日至12月31日华中科技大学同济医学院附属同济医院重症监护病房(ICU)收治的302例脓毒症患者作为研究对象。收集患者人口学及基本临床资料,入ICU首日PT、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)、抗凝血酶(AT)、血小板计数(PLT)等常规凝血指标,序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)等病情评分,并记录ICU住院期间脓毒性休克、弥散性血管内凝血(DIC)等临床事件发生情况,观察28d预后。分别根据是否发生脓毒性休克及28d预后分组,比较上述指标在不同组别间的差异。采用Spearman相关法分析常规凝血指标与SOFA评分和APACHE II评分的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),分析常规凝血指标对脓毒性休克及28d死亡的预测效能,并进一步根据PT最佳截断值进行危险分层,比较不同危险分层下主要临床及终点事件的差异;采用Kaplan-Meier生存曲线比较不同危险分层下28d累积生存率。采用多因素Logistic回归法分析PT延长是否为脓毒性休克及28d死亡的独立危险因素。**结果** 302例患者中,120例发生脓毒性休克,182例未发生;28d死亡75例,存活227例。脓毒性休克组与脓毒症组相比以及死亡组与存活组相比,均表现为PT、APTT、TT更长,D-二聚体、FDP更高,FIB、AT、PLT更低;相关分析显示,常规凝血指标中PT、PLT与SOFA评分相关性较好(r 值分别为0.503、-0.524,均 $P < 0.01$),PT与APACHE II评分相关性较好($r = 0.407$, $P < 0.01$)。ROC曲线分析显示,PT对脓毒性休克及28d死亡均有最佳预测效能,ROC曲线下面积(AUC)及95%可信区间(95%CI)分别为0.831(0.783~0.879)、0.739(0.674~0.805),最佳截断值分别为16.8s、16.3s,敏感度分别为64.2%、72.0%,特异度分别为89.0%、70.9%;基于PT水平危险分层显示,与 $PT \leq 16.5$ s组($n = 199$)相比, $PT > 16.5$ s组($n = 103$)28d病死率、脓毒性休克和DIC发生率、SOFA及APACHE II评分均更高;Kaplan-Meier生存分析显示, $PT > 16.5$ s组28d累积生存率显著低于 $PT \leq 16.5$ s组(52.43%比86.93%;Log-Rank检验: $\chi^2 = 49.428$, $P < 0.001$)。多因素Logistic回归分析显示, $PT > 16.5$ s为脓毒性休克及28d死亡的独立危险因素[模型一(纳入SOFA评分):优势比(OR)及95%CI分别为6.003(3.040~11.855)、4.842(2.114~11.089);模型二(纳入APACHE II评分):OR及95%CI分别为7.675(4.007~14.702)、5.160(2.258~11.793)]。**结论** 与其他常规凝血指标相比,PT对脓毒症患者病情严重程度判断及预后评估均具有潜在的最佳预测价值,入ICU首日 $PT > 16.5$ s的脓毒症患者进展为脓毒性休克及短期死亡的风险更高。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 重症监护病房; 凝血酶原时间; 预后

基金项目: 国家科技重大专项传染病监测研究(2017ZX10103005-007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210614-00876

Study on the value of prothrombin time for predicting the severity and prognosis of septic patients

Bai Huan¹, Shen Ling¹, Jing Liang², Liu Weiyong¹, Sun Ziyong¹, Tang Ning¹

¹Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China; ²Department of Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: Tang Ning, Email: tonyjesus@126.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive efficacy of prothrombin time (PT) with regarding for the severity and prognosis of septic patients, along with comparing with other routine coagulation parameters. **Methods** A retrospective analysis was conducted. The clinical data of 302 septic patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) of Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 1 to December 31 in 2019 were enrolled. Demographic and basic clinical data were collected. Laboratory data, including PT, activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-dimer, fibrin (fibrinogen) degradation product (FDP), antithrombin (AT), platelet count (PLT) at ICU admission were recorded, and sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score within 24 hours of admission to ICU were also collected. What's more, some major clinical events, such as septic shock, disseminated intravascular coagulation (DIC), etc. during ICU stay were also monitored. A follow-up 28 days observation of prognosis was

performed. The patients were divided into the septic shock group and the non-septic shock group according to the occurrence of septic shock, and they were divided into the survival group and the non-survival group according to the 28-day prognosis. The differences in terms of above parameters between each two groups were compared. Spearman correlation method was used to analyze the correlation between routine coagulation parameters and SOFA score or APACHE II score. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to determine the predictive efficacy of each routine coagulation parameter with regarding to predict septic shock and 28-day mortality. Based on the cut-off value of PT, the septic patients were divided into two risk stratifications, and then the major clinical and end point outcome were compared. Kaplan-Meier survival curve analysis was applied to investigate the difference of the 28-day cumulated survival rate based on the different risk stratifications of PT level. Finally, multivariate Logistic regression analysis was used to explore whether prolonged PT level was an independent risk factor for septic shock and 28-day mortality. **Results** The 302 patients were all enrolled, including 120 patients with septic shock and 182 patients without. Seventy-five patients died within 28 days, while 227 survived. Comparing with the non-septic shock group or the survival group, the septic shock group or the non-survival group patients both had longer PT, APTT and TT, higher D-dimer, FDP and lower PLT, FIB and AT. Correlation analysis revealed that PT and PLT were better correlated with SOFA score (r values were 0.503 and -0.524, both $P < 0.01$), and PT was better correlated with APACHE II score ($r = 0.407$, $P < 0.01$). ROC curve analysis showed that PT had the most powerful predictive efficacy for septic shock and 28-day mortality. The area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval (95%CI) were 0.831 (0.783-0.879) and 0.739 (0.674-0.805), respectively. The cut-off value were 16.8 s and 16.3 s, respectively, with the sensitivity of 64.2%, 72.0% and the specificity of 89.0%, 70.9%, respectively. Risk stratification based on PT level revealed that the patients with PT > 16.5 s ($n = 103$) had higher rate of 28-day mortality, incidence of septic shock and DIC, and score of SOFA and APACHE II comparing to those with PT \leq 16.5 s ($n = 199$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 28-day cumulative survival rate was significantly lower in the patients with PT > 16.5 s than those with PT \leq 16.5 s (52.43% vs. 86.93%; Log-Rank test: $\chi^2 = 49.428$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that PT > 16.5 s was an independent risk factor both for septic shock and 28-day mortality [model 1 (enrolled SOFA score): odds ratio (OR) and 95%CI were 6.003 (3.040-11.855), 4.842 (2.114-11.089); model 2 (enrolled APACHE II score): OR and 95%CI were 7.675 (4.007-14.702), 5.160 (2.258-11.793)]. **Conclusions** Compared with other routine coagulation parameters, PT has the potential best predictive value for evaluating the severity of sepsis and the prognosis. When a patient is diagnosed with sepsis and has a result of PT longer than 16.5 s at ICU admission, the patient may have a higher risk of progression to septic shock and short-term death.

【Key words】 Sepsis; Septic shock; Intensive care unit; Prothrombin time; Prognosis

Fund program: National Mega Project on Major infectious Disease Prevention of China (2017ZX10103005-007)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20210614-00876

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1],具有发病率高、病死率高的特点^[2-3],是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者首要死因^[4]。脓毒症的发生发展与转归往往伴随凝血功能异常,“炎-凝交互”在脓毒症凝血紊乱过程中扮演了重要角色^[5-7]。大量文献报道,脓毒症患者凝血功能紊乱与不良预后相关^[8-12];然而反映凝血功能紊乱的凝血指标对预后的预测效能如何、孰优孰劣,鲜见报道。本研究从常规凝血指标入手,旨在寻找预测效能最佳的指标,并探讨其在脓毒症患者病情严重程度判断及预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2019 年 1 月 1 日至 12 月 31 日本院 3 个院区重症医学科收治的 302 例脓毒症患者作为研究对象。病例诊断均参照 2016 年脓毒症及脓毒性休克诊断标准^[1]。排除年龄 < 18 岁, ICU 住院时间 < 72 h, 手术及外伤等因素导致脓毒症, 存在已知的严重免疫缺陷性疾病或处于妊娠及哺乳期, 入 ICU 前已进行抗凝、溶栓或输血治疗等, 或临床结局不明者。本研究符合医学伦理学要求, 经医院伦理

委员会批准(审批号:TJ-IRB20210953),所有治疗和检测均获得过研究对象或其直系亲属的知情同意。

1.2 数据收集:通过医院电子病历系统及实验室信息系统数据库,收集患者人口学特征、基础疾病、感染部位、入 ICU 首日常规凝血指标、病情评分、ICU 住院期间临床处置及临床事件等。所有数据收集工作均由 2 名经验丰富的实验室技术人员完成,并由 1 名 ICU 医生对存在偏差的数据进行审查与校正。

1.3 分组方法:根据 ICU 住院期间是否发生脓毒性休克分为脓毒症组和脓毒性休克组,根据 28 d 预后分为存活组和死亡组。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,并使用 GraphPad Prism 6.0 软件绘图。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,偏态分布计量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示。正态分布且方差齐性的数据间比较采用 t 检验,偏态分布数据间比较采用 Mann-Whitney U 检验,构成比间的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),

分析常规凝血指标对脓毒症患者发生脓毒性休克及 28 d 死亡的预测效能,并根据截断值进行基于凝血酶原时间(prothrombin time,PT)水平的危险分层。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 PT 水平危险分层下的累积生存率。采用多因素 Logistic 回归法分析 PT 延长是否为脓毒性休克及 28 d 死亡的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学及临床基线资料:共 302 例患者纳入分析,其中男性 197 例,女性 105 例;年龄最小 18 岁,最大 93 岁,中位年龄 59(48,68)岁。

2.1.1 脓毒症组与脓毒性休克组比较(表 1):302 例患者中,ICU 住院期间发生脓毒性休克 120 例,未发生脓毒性休克 182 例。与脓毒症组相比,脓毒性休

克组患者肺部感染比例更低,腹腔感染比例更高(均 $P<0.05$);而两组年龄、性别、基础疾病及其他部位感染比例差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。在临床处置方面,脓毒性休克组中心静脉置管、气管插管/切开、留置尿管、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)比例较脓毒症组更高(均 $P<0.01$);但两组高流量氧疗比例差异无统计学意义($P>0.05$)。在临床事件方面,脓毒性休克组血栓事件、出血事件和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)发生率较脓毒症组更高(均 $P<0.05$);而两组脓毒症诱导凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。脓毒性休克组病情评分均较脓毒症组更高(均 $P<0.01$)。

表 1 ICU 住院期间是否发生脓毒性休克及不同 28 d 预后两组脓毒症患者人口学和临床基线资料比较

指标	病情严重程度分析				预后分析			
	脓毒症组 (n=182)	脓毒性休克组 (n=120)	Z/ χ^2 值	P 值	存活组 (n=227)	死亡组 (n=75)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	57(48, 67)	62(48, 69)	-1.184	0.236	57(48, 67)	64(51, 70)	-2.168	0.030
性别(例, 男性/女性)	126/56	71/49	3.230	0.072	149/78	48/27	0.067	0.796
基础疾病[例(%)]	151(83.0)	103(85.8)	0.444	0.505	191(84.1)	63(84.0)	0.001	0.977
高血压	64(35.2)	40(33.3)	0.107	0.743	76(33.5)	28(37.3)	0.371	0.543
糖尿病	40(22.0)	31(25.8)	0.598	0.439	54(23.8)	17(22.7)	1.303	0.254
心血管病	30(16.5)	29(24.2)	2.716	0.099	40(17.6)	19(25.3)	2.133	0.144
脑血管病	25(13.7)	16(13.3)	0.010	0.920	30(13.2)	11(14.7)	0.101	0.750
恶性肿瘤	6(3.3)	6(5.0)	0.550	0.458	9(4.0)	3(4.0)	Fisher 精确检验	1.000
慢性肺病	41(22.5)	21(17.5)	1.120	0.290	43(18.9)	19(25.3)	1.411	0.235
慢性肝病	23(12.6)	13(10.8)	0.224	0.636	28(12.3)	8(10.7)	0.149	0.699
慢性肾病	40(22.0)	27(22.5)	0.011	0.915	53(23.3)	14(18.7)	0.716	0.398
其他	14(7.7)	10(8.3)	0.041	0.840	16(7.0)	8(10.7)	1.009	0.315
感染部位[例(%)]								
肺部	136(74.7)	74(61.7)	5.822	0.016	156(68.7)	54(72.0)	0.286	0.593
泌尿系	15(8.2)	18(15.0)	3.394	0.065	32(14.1)	1(1.3)	Fisher 精确检验	0.001
腹腔	4(2.2)	9(7.5)	Fisher 精确检验	0.040	7(3.1)	6(8.0)	3.308	0.069
皮肤软组织	11(6.0)	4(3.3)	Fisher 精确检验	0.418	11(4.8)	4(5.3)	Fisher 精确检验	1.000
颅内	2(1.1)	1(0.8)	Fisher 精确检验	1.000	2(0.9)	1(1.3)	Fisher 精确检验	1.000
两种及以上	14(7.7)	14(11.7)	1.358	0.244	19(8.4)	9(12.0)	0.883	0.347
临床处置[例(%)]								
中心静脉置管	111(61.0)	109(90.8)	32.565	<0.001	149(65.6)	71(94.7)	Fisher 精确检验	<0.001
气管插管/切开	66(36.3)	67(55.8)	11.238	0.001	69(30.4)	64(85.3)	69.037	<0.001
高流量氧疗	74(40.7)	61(50.8)	3.028	0.082	75(33.0)	60(80.0)	50.293	<0.001
留置尿管	135(74.2)	105(87.5)	7.869	0.005	171(75.3)	69(92.0)	9.602	0.002
CRRT	42(23.1)	73(60.8)	43.722	<0.001	64(28.2)	51(68.0)	37.884	<0.001
临床事件[例(%)]								
脓毒性休克					66(29.1)	54(72.0)	43.377	<0.001
血栓事件	118(64.8)	92(76.7)	4.779	0.029	146(64.3)	64(85.3)	11.754	0.001
出血事件	46(25.3)	79(65.8)	49.039	<0.001	61(26.9)	64(85.3)	79.423	<0.001
DIC	101(55.5)	87(72.5)	8.900	0.003	125(55.1)	63(84.0)	20.084	<0.001
SIC	170(93.4)	116(96.7)	Fisher 精确检验	0.296	212(93.4)	74(98.7)	Fisher 精确检验	0.132
病情评分[分, $M(Q_L, Q_U)$] ^a								
SOFA 评分	4(3, 5)	7(6, 10)	-9.918	<0.001	4(3, 6)	8(6, 11)	-8.699	<0.001
APACHE II 评分	12(8, 16)	18(14, 23)	-7.507	<0.001	13(10, 16)	21(17, 28)	-8.546	<0.001

注:ICU 为重症监护病房,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,DIC 为弥散性血管内凝血,SIC 为脓毒症诱导凝血病,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II;a 代表入 ICU 24 h 内数据;空白代表无此项

表 2 ICU 住院期间是否发生脓毒性休克及不同 28 d 预后两组脓毒症患者常规凝血指标基线资料比较

指标	全体 (n=302)	病情严重程度分析				预后分析			
		脓毒症组 (n=182)	脓毒性休克组 (n=120)	Z/ χ^2/t 值	P 值	存活组 (n=227)	死亡组 (n=75)	Z/ χ^2/t 值	P 值
PT [s, M(Q _L , Q _U)]	15.6(14.4, 17.4)	14.9(14.0, 16.0)	17.7(15.9, 21.0)	-9.730	<0.001	15.3(14.2, 16.4)	17.4(15.8, 20.2)	-6.212	<0.001
>14.5 s [例(%)]	219(72.5)	107(58.8)	112(93.3)	43.295	<0.001	151(66.5)	68(90.7)	16.493	<0.001
≤14.5 s [例(%)]	83(27.5)	75(41.2)	8(6.7)			76(33.5)	7(9.3)		
APTT [s, M(Q _L , Q _U)]	46.6(40.5, 54.0)	43.6(39.2, 49.5)	51.2(44.4, 60.7)	-5.883	<0.001	46.0(40.3, 51.9)	48.6(41.2, 63.2)	-2.506	0.012
FIB [g/L, M(Q _L , Q _U)]	4.7(3.4, 6.2)	5.2(4.0, 6.5)	3.8(2.5, 5.6)	-4.993	<0.001	4.9(3.7, 6.5)	3.8(2.4, 5.7)	-3.782	<0.001
TT [s, M(Q _L , Q _U)]	16.5(15.4, 17.8)	16.3(15.2, 17.4)	17.0(15.8, 19.9)	-3.464	0.001	16.3(15.2, 17.4)	17.7(15.9, 20.3)	-4.163	<0.001
D-二聚体 [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	3.6(1.7, 8.1)	2.6(1.3, 5.4)	5.7(2.8, 13.8)	-5.910	<0.001	2.8(1.4, 7.2)	5.7(2.9, 14.9)	-4.769	<0.001
>3.0 mg/L [例(%)]	162(53.6)	78(42.9)	84(70.0)	21.425	<0.001	108(47.6)	54(72.0)	13.522	<0.001
≤3.0 mg/L [例(%)]	140(46.4)	104(57.1)	36(30.0)			119(52.4)	21(28.0)		
FDP [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	12.7(5.7, 29.0)	9.3(4.7, 19.4)	23.4(9.4, 57.7)	-5.832	<0.001	10.4(5.3, 24.8)	23.6(10.8, 64.7)	-4.674	<0.001
AT(% $\bar{x}\pm s$)	71.1±18.0	77.0±16.2	62.0±16.9	7.752	<0.001	73.9±16.5	62.3±19.7	5.020	<0.001
<80% [例(%)]	200(66.2)	99(54.4)	101(84.2)	28.656	<0.001	135(59.5)	65(86.7)	18.640	<0.001
≥80% [例(%)]	102(33.8)	83(45.6)	19(15.8)			92(40.5)	10(13.3)		
PLT [$\times 10^9/L$, M(Q _L , Q _U)]	141(74, 207)	171(107, 230)	97(47, 161)	-6.045	<0.001	153(86, 222)	105(40, 164)	-4.233	<0.001
<125 $\times 10^9/L$ [例(%)]	128(42.4)	56(30.8)	72(60.0)	25.304	<0.001	82(36.1)	46(61.3)	14.672	<0.001
≥125 $\times 10^9/L$ [例(%)]	174(57.6)	126(69.2)	48(40.0)			145(63.9)	29(38.7)		

注: PT为凝血酶原时间, APTT为活化部分凝血活酶时间, FIB为纤维蛋白原, TT为凝血酶时间, FDP为纤维蛋白(原)降解产物, AT为抗凝血酶, PLT为血小板计数

2.1.2 存活组与死亡组比较(表 1): 302 例患者中, 28 d 死亡 75 例, 存活 227 例。与存活组相比, 死亡组患者年龄更大, 泌尿系感染比例更低(均 $P < 0.05$); 而两组性别、基础疾病及其他部位感染比例差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。在临床处置方面, 死亡组中心静脉置管、气管插管/切开、高流量氧疗、留置尿管、CRRT 比例均较存活组更高(均 $P < 0.01$)。在临床事件方面, 死亡组脓毒性休克、血栓事件、出血事件和 DIC 的发生率均较存活组更高(均 $P < 0.01$); 而两组 SIC 发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。死亡组病情评分均较存活组更高(均 $P < 0.01$)。

2.2 不同组间常规凝血指标基线资料比较(表 2): 与脓毒症组相比, 脓毒性休克组 PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)更长, D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物[fibrin(fibrinogen) degradation product, FDP]更高, 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、抗凝血酶(antithrombin, AT)、血小板计数(platelet count, PLT)更低(均 $P < 0.01$); 死亡组上述指标与存活组相比也表现出相同的变化趋势(均 $P < 0.05$)。

2.3 常规凝血指标与 SOFA、APACHE II 评分的相关性(表 3): 脓症患者常规凝血指标中 PT、PLT 与 SOFA 评分相关性较好, 其中 PT 与 SOFA 评分呈显著正相关($r = 0.503, P < 0.01$), PLT 与 SOFA 评分呈

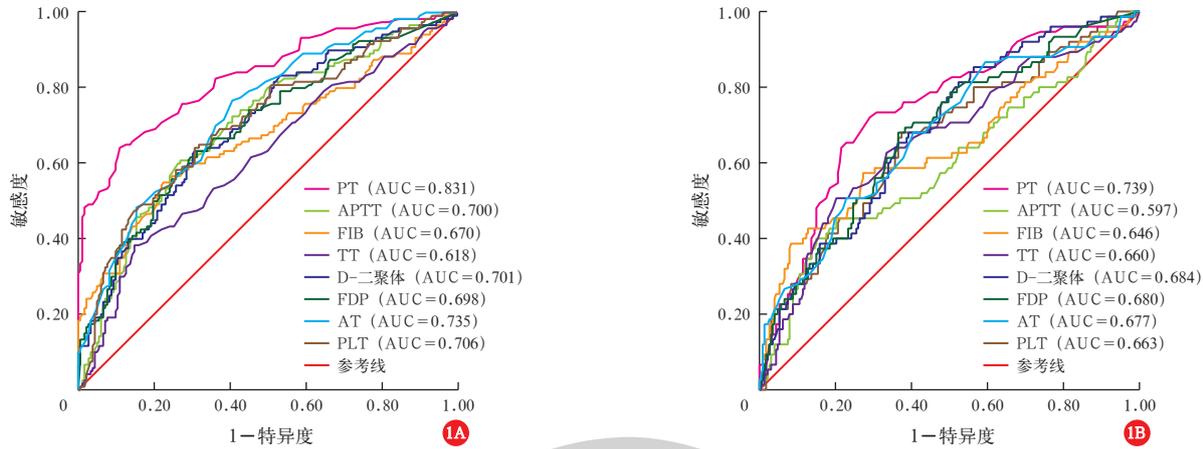
显著负相关($r = -0.524, P < 0.01$); PT 与 APACHE II 评分相关性较好, 呈显著正相关($r = 0.407, P < 0.01$)。

表 3 脓症患者入 ICU 首日常规凝血指标与 SOFA、APACHE II 评分的相关性

指标	SOFA 评分		APACHE II 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PT	0.503	<0.001	0.407	<0.001
APTT	0.311	<0.001	0.179	0.002
FIB	-0.212	<0.001	-0.143	0.013
TT	0.237	<0.001	0.064	0.264
D-二聚体	0.487	<0.001	0.275	<0.001
FDP	0.474	<0.001	0.271	<0.001
AT	-0.444	<0.001	-0.340	<0.001
PLT	-0.524	<0.001	-0.187	0.001

注: ICU为重症监护病房, SOFA为序贯器官衰竭评分, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分 II, PT为凝血酶原时间, APTT为活化部分凝血活酶时间, FIB为纤维蛋白原, TT为凝血酶时间, FDP为纤维蛋白(原)降解产物, AT为抗凝血酶, PLT为血小板计数

2.4 常规凝血指标对脓毒性休克及 28 d 死亡的预测效能(图 1; 表 4): ROC 曲线分析显示, 常规凝血指标 PT 对脓毒性休克及 28 d 死亡均具有最佳的预测效能, ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)及 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)分别为 0.831(0.783 ~ 0.879)、0.739(0.674 ~ 0.805), 最佳截断值分别为 16.8 s、16.3 s, 敏感度分别为 64.2%、72.0%, 特异度分别为 89.0%、70.9%, 阳性预测值分别为 79.4%、45.0%, 阴性预测值分别为 79.0%、88.5%。



注: ICU为重症监护病房, ROC曲线为受试者工作特征曲线, PT为凝血酶原时间, APTT为活化部分凝血活酶时间, FIB为纤维蛋白原, TT为凝血酶时间, FDP为纤维蛋白(原)降解产物, AT为抗凝血酶, PLT为血小板计数, AUC为ROC曲线下面积

图1 入ICU首日常规凝血指标预测脓毒症患者发生脓毒性休克(A)及28d死亡(B)的ROC曲线

表4 入ICU首日常规凝血指标对脓毒症患者发生脓毒性休克及28d死亡的预测效能

指标	脓毒性休克						28 d 死亡					
	AUC (95%CI)	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)	AUC (95%CI)	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)
PT	0.831 (0.783 ~ 0.879)	16.8	64.2	89.0	79.4	79.0	0.739 (0.674 ~ 0.805)	16.3	72.0	70.9	45.0	88.5
APTT	0.700 (0.639 ~ 0.761)	48.6	60.8	73.1	59.8	73.9	0.597 (0.517 ~ 0.676)	53.2	45.3	79.7	42.5	81.5
FIB	0.670 (0.605 ~ 0.735)	3.9	55.0	77.5	61.7	72.3	0.646 (0.567 ~ 0.725)	2.7	38.7	91.6	60.4	81.9
TT	0.618 (0.552 ~ 0.683)	18.1	38.3	85.2	63.0	67.7	0.660 (0.586 ~ 0.735)	17.7	50.7	79.7	45.2	83.0
D-二聚体	0.701 (0.641 ~ 0.761)	4.4	63.3	69.2	57.6	74.1	0.684 (0.617 ~ 0.750)	2.4	85.3	43.6	33.3	90.0
FDP	0.698 (0.637 ~ 0.759)	14.5	63.3	68.7	57.1	74.0	0.680 (0.610 ~ 0.749)	14.3	68.0	63.4	38.1	85.7
AT	0.735 (0.678 ~ 0.791)	73.5	76.7	59.3	55.4	79.4	0.677 (0.605 ~ 0.749)	62.5	50.7	77.1	42.2	82.5
PLT	0.706 (0.645 ~ 0.766)	130	64.2	69.2	57.9	74.6	0.663 (0.591 ~ 0.735)	132	68.0	62.6	37.5	85.5

注: ICU为重症监护病房, PT为凝血酶原时间, APTT为活化部分凝血活酶时间, FIB为纤维蛋白原, TT为凝血酶时间, FDP为纤维蛋白(原)降解产物, AT为抗凝血酶, PLT为血小板计数, AUC为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI为95%可信区间

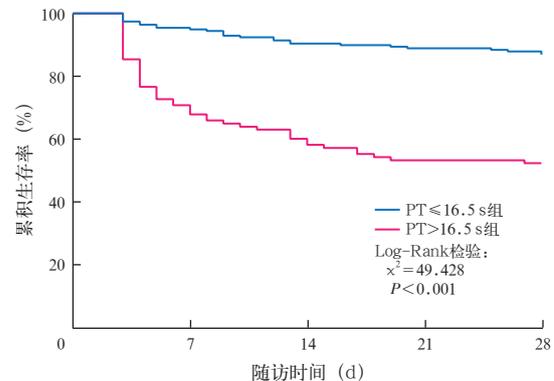
2.5 基于PT水平危险分层的主要临床及终点事件比较(表5): 结合PT预测脓毒症患者发生脓毒性休克及28d死亡ROC曲线分析得到的最佳截断值, 取中间值16.5s作为脓毒症患者危险分层新的截断值, 并将脓毒症患者分为PT≤16.5s组和PT>16.5s组。与PT≤16.5s组相比, PT>16.5s组患者28d病死率、脓毒性休克和DIC发生率, 以及病情评分均更高(均P<0.01)。

表5 基于PT水平危险分层两组脓毒症患者主要临床及终点事件比较

指标	PT≤16.5s组 (n=199)	PT>16.5s组 (n=103)	χ ² /Z值	P值
28d病死率[%(例)]	13.1(26)	47.6(49)	43.295	<0.001
脓毒性休克[%(例)]	42(21.1)	78(75.7)	84.565	<0.001
DIC[%(例)]	107(53.8)	81(78.6)	17.867	<0.001
SOFA评分 [分, M(Q _L , Q _U)]	4(3, 6)	7(5, 10)	-7.888	<0.001
APACHE II评分 [分, M(Q _L , Q _U)]	13(8, 17)	17(14, 23)	-6.346	<0.001

注: PT为凝血酶原时间, DIC为弥散性血管内凝血, SOFA为序贯器官衰竭评分, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II

2.6 不同PT水平危险分层下的28d累积生存率(图2): 为了明确不同PT水平危险分层的脓毒症患者28d累积生存情况, 进一步绘制Kaplan-Meier生存曲线分析显示, PT>16.5s组28d累积生存率显著低于PT≤16.5s组(52.43%比86.93%; Log-Rank检验: χ²=49.428, P<0.001)。



注: PT为凝血酶原时间

图2 基于PT水平危险分层两组脓毒症患者28d Kaplan-Meier生存曲线

表 6 脓毒症患者发生脓毒性休克和 28 d 死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	脓毒性休克模型一		脓毒性休克模型二		指标	28 d 死亡模型一		28 d 死亡模型二	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值		OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
男性	1.023(0.493 ~ 2.123)	0.952	1.084(0.544 ~ 2.159)	0.819	年龄	1.026(1.001 ~ 1.052)	0.041	1.007(0.980 ~ 1.035)	0.597
PT>16.5 s	6.003(3.040 ~ 11.855)	<0.001	7.675(4.007 ~ 14.702)	<0.001	PT>16.5 s	4.842(2.114 ~ 11.089)	<0.001	5.160(2.258 ~ 11.793)	<0.001
合并心血管病	1.822(0.825 ~ 4.024)	0.138	1.410(0.664 ~ 2.993)	0.371	泌尿系感染	0.041(0.004 ~ 0.376)	0.005	0.042(0.004 ~ 0.460)	0.009
肺部感染	1.390(0.519 ~ 3.726)	0.513	1.274(0.520 ~ 3.125)	0.596	腹腔感染	1.412(0.239 ~ 8.343)	0.703	1.720(0.295 ~ 10.020)	0.546
泌尿系感染	2.421(0.660 ~ 8.876)	0.182	2.057(0.612 ~ 6.908)	0.243	中心静脉置管	2.052(0.537 ~ 7.848)	0.293	1.458(0.383 ~ 5.544)	0.580
腹腔感染	1.836(0.300 ~ 11.225)	0.511	2.992(0.559 ~ 16.020)	0.201	气管插管/切开	6.401(1.812 ~ 22.619)	0.004	5.400(1.430 ~ 20.389)	0.013
中心静脉置管	2.726(1.080 ~ 6.881)	0.034	2.662(1.100 ~ 6.441)	0.030	高流量氧疗	1.582(0.501 ~ 4.999)	0.434	1.559(0.470 ~ 5.169)	0.468
气管插管/切开	1.206(0.419 ~ 3.474)	0.729	1.412(0.509 ~ 3.915)	0.508	留置尿管	0.610(0.165 ~ 2.255)	0.459	0.712(0.191 ~ 2.659)	0.712
高流量氧疗	0.508(0.181 ~ 1.427)	0.199	0.588(0.219 ~ 1.579)	0.292	CRRT	2.216(0.958 ~ 5.130)	0.063	2.417(1.048 ~ 5.573)	0.038
留置尿管	0.873(0.352 ~ 2.164)	0.769	0.898(0.377 ~ 2.143)	0.809	SOFA 评分	1.286(1.100 ~ 1.504)	0.002		
CRRT	1.500(0.729 ~ 3.088)	0.271	2.269(1.170 ~ 4.402)	0.015	APACHE II 评分			1.157(1.072 ~ 1.249)	<0.001
SOFA 评分	1.462(1.261 ~ 1.696)	<0.001							
APACHE II 评分			1.090(1.030 ~ 1.153)	0.003					

注: PT 为凝血酶原时间, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 模型一和模型二分别为纳入 SOFA 评分或 APACHE II 评分的多因素 Logistic 回归分析模型; 空白代表无此项

2.7 PT 预测脓毒性休克及 28 d 死亡的 Logistic 回归分析(表 6):多因素 Logistic 回归分析显示, PT>16.5 s 为脓毒症患者发生脓毒性休克及 28 d 死亡的独立危险因素(均 $P<0.01$)。

3 讨论

脓毒性休克是脓毒症的一类子集, 与普通脓毒症相比, 病情更为严重、凶险, 病死率极高, 院内病死率可达 40% 以上^[1]。当前对脓毒症的治疗尚缺少可靠、有效的干预手段^[13], 故而寻找疾病早期可反映病情严重程度及预后的指标, 是对患者进行有效分级诊疗、节约医疗资源、改善预后的关键。

脓毒症的病理生理过程往往伴随不同程度的凝血异常。既往大部分研究都是基于回顾性的观察总结, 鲜见系统性分析研究, 常规凝血指标预测效能如何尚不明确, 临床实际应用价值有限。本研究旨在从常规凝血指标入手, 寻找预测效能最佳的指标, 确定预测截断值, 并系统探讨其在脓毒症病情严重程度判断及预后评估中的价值。

本研究中, PT 较其他常规凝血指标表现出更优的预测效能, 其原因在于: “炎-凝交互” 在脓毒症凝血紊乱中扮演重要角色^[5-7], 而组织因子(tissue factor, TF) 在“炎-凝交互” 中处于中心位置, 并充当重要“桥梁”, 是炎症诱导凝血激活的关键启动因子^[5-6]。病原体入侵机体后, 通过病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP) 及损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP) 途径激活单核/巨噬细胞, 同时高表达、活化 TF, 活化的 TF 不断募集、激活循环中的 VII 因子

(factor VII, FVII) 为 FVII a, 并与 FVII(a) 形成 TF-FVII(a) 复合物, 完成外源性凝血激活过程; TF-FVII(a) 复合物亦可激活血小板, 诱导蛋白酶激活受体(protease-activated receptor, PAR) 介导的信号通路, 从而使其释放更多的促炎细胞因子, 进一步加剧炎症反应过程, 形成恶性循环。在此过程中, 参与外源凝血途径的凝血因子(如 FVII 等) 被不断消耗, 同时炎症反应过程及微血管血栓所致的组织灌注障碍亦会累及、损伤肝脏, 肝脏是 FVII 等绝大多数凝血因子合成的主要场所^[14], 从而导致 FVII 等凝血因子合成减少。FVII 是 PT 所反映的外源性凝血途径的关键因子, 在脓毒症时消耗增加、合成减少, 最终导致 PT 延长。PT 延长与炎症失控、凝血紊乱及器官功能障碍密切相关, 是预测脓毒症病情严重程度及预后的良好指标, 与本研究结论一致。

值得关注的是, 被寄予厚望的常规凝血指标, 如 APTT、D-二聚体、PLT、AT、FIB 等, 在本研究中对预测脓毒性休克及 28 d 死亡虽有一定的预测价值, 但并未表现出较优的预测效能, 其原因可归为以下几个主要方面: APTT 所反映的内源性凝血途径的关键因子 FVIII, 除肝脏外, 主要在内皮细胞中合成^[14], 脓毒症早期的炎症反应过程中 FVIII 往往存在应激性升高; 此外, APTT 易受肝素、狼疮抗凝物等的干扰^[15], 从而影响 APTT 的预测效能。D-二聚体为纤溶酶水解交联纤维蛋白后形成的特异性降解产物, 可反映体内凝血激活与继发纤溶的共同效应^[16]。脓症患者大多表现为纤溶抑制状态^[5-7], D-二聚体生成不良, 最终损耗了 D-二聚体的预测效

能。PLT正常参考值范围过宽 $[(125 \sim 350) \times 10^9/L]$ ；此外，在促炎细胞因子的作用下，体内促血小板生成素水平显著增加，理论上可刺激巨核系祖细胞增殖分化，促进巨核细胞成熟，进而引起血小板的应激性生成增多^[17]，从而影响了PLT对脓毒症预后的预测效能。基于此，有学者提出，密切监测PLT短期的动态变化能更好地预测ICU脓毒症患者预后^[18]。AT为凝血酶的主要抑制物，是机体最重要的生理性抗凝物质^[19]。脓毒症时，凝血酶大量生成，AT继发性消耗，是导致AT减少的主要原因，AT减少间接反映凝血的广泛激活，与不良预后相关；但循环中AT水平受影响因素较多，如肝脏的合成功能、内皮细胞通透性等，从而可能损耗AT的预测效能^[11, 19]。FIB亦称为凝血因子I，主要在肝脏中合成，是纤维蛋白的前体物质，为凝血酶的主要作用底物^[14]。脓毒症时，循环中FIB水平下降往往提示凝血酶大量生成、凝血紊乱及急性肝损伤，与不良预后相关^[11]。但FIB属于急性时相反反应蛋白，脓毒症炎症反应初期往往存在应激性升高^[20]，损耗了FIB的预测效能。

脓毒症的发生发展与转归往往伴随着凝血功能的异常，轻者仅伴随轻微血小板减少和(或)亚临床型凝血激活(高凝状态)，重者则伴随失控的系统性凝血激活、微血管血栓的大量沉积，最终导致血小板与凝血因子的大量消耗，发生DIC^[6, 21]。本研究结果显示，约94.7%的脓毒症患者ICU住院期间发生SIC，另有约62.3%的患者满足DIC的诊断标准，再次验证了凝血激活广泛存在于脓毒症中；此外，病情更重的脓毒性休克组及预后不良的死亡组患者在DIC、血栓及出血事件发生率上均较脓毒症组或存活组更高，提示对脓毒症患者凝血功能的有效管理将有助于改善预后。

本研究最大的局限性在于其回顾性属性，纳入的病例样本量有限，而且可能存在选择性偏倚，仍然有待于开展进一步的前瞻性研究加以验证。尽管如此，本研究结果初步表明，常规凝血指标对判断脓毒症患者病情严重程度及评估预后均具有一定的应用价值，其中PT具有潜在的最佳预测效能，入ICU首日PT >16.5 s的脓毒症患者进展为脓毒性休克及短期死亡的风险更高。临床医师需特别关注脓毒症患者入ICU首日PT检查结果，并对PT >16.5 s者的病情进行全面综合考虑，尽早采取必要合理的临床干预及护理措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [4] Horak J, Martinkova V, Radej J, et al. Back to basics: recognition of sepsis with new definition [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (11): 1838. DOI: 10.3390/jcm8111838.
- [5] Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (9): 1392-1408. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.
- [6] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis [J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [7] Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9 (1): 19. DOI: 10.1186/s13613-019-0499-6.
- [8] Benediktsson S, Frigyesi A, Kander T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61 (7): 790-796. DOI: 10.1111/aas.12918.
- [9] 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): 764-772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520.
- [10] Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis [J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30 (9): 1991-1999. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.04.033.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [14] 王振义, 李家增, 阮长耿, 等. 血栓与止血基础理论与临床 [M]. 3版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 83.
- [15] Ng VL. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations [J]. *Clin Lab Med*, 2009, 29 (2): 253-263. DOI: 10.1016/j.cll.2009.05.002.
- [16] Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 69: 1-46. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.
- [17] Folman CC, Linthorst GE, van Mourik J, et al. Platelets release thrombopoietin (Tpo) upon activation: another regulatory loop in thrombopoiesis? [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83 (6): 923-930. DOI: 10.1055/s-0037-1613944.
- [18] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对ICU脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 301-306. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20190909-00069.
- [19] Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of antithrombin III and tissue factor pathway in the pathogenesis of sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (2): 255-265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002.
- [20] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (6): 448-454. DOI: 10.1056/NEJM199902113400607.
- [21] Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, et al. Coagulopathy of acute sepsis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41 (6): 650-658. DOI: 10.1055/s-0035-1556730.

(收稿日期: 2021-06-14)