

血清 D-二聚体对新生儿早发脓毒症预后的预测价值

王义¹ 杨雪峰¹ 田家豪² 陆莉¹ 李晓娟³

¹ 西安交通大学附属儿童医院(西安市儿童医院)新生儿重症医学科, 陕西西安 710003; ² 西安交通大学医学部基础医学院, 陕西西安 710061; ³ 西安市未央区张家堡社区卫生服务中心, 陕西西安 710018
通信作者: 李晓娟, Email: 68781909@qq.com

【摘要】目的 分析血清 D-二聚体对新生儿早发脓毒症患儿预后的预测价值。**方法** 收集 2015 年 4 月至 2020 年 4 月入住西安交通大学附属儿童医院新生儿重症医学科的 189 例临床诊断为新生儿早发脓毒症患儿的人口学资料及入院 8 h 内的临床实验室指标; 以入院 7 d 死亡为终点事件。将 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L 的 61 例患儿作为观察组, D-二聚体 < 0.50 mg/L 的 128 例患儿作为对照组。比较对照组与观察组患儿以及各组内不同预后患儿的白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、儿科危重症死亡危险评分(PRISM III)、国际血栓形成与止血学会(ISTH)显性弥散性血管内凝血(DIC)评分的差异。采用受试者工作特征曲线(ROC)和 ROC 曲线下面积(AUC)并联合 Logistic 回归分析 D-二聚体对新生儿早发脓毒症预后的预测价值; 根据最佳截断值绘制 7 d Kaplan-Meier 生存曲线。**结果** 189 例患儿中 7 d 死亡 42 例, 病死率为 22.22%。观察组患儿的母源性感染、窒息史、羊水污染、脐带/胎盘病变、胎膜早破发生率以及革兰阴性(G⁻)菌阳性率均明显高于对照组[母源性感染: 34.43% (21/61) 比 9.38% (12/128), 窒息史: 34.43% (21/61) 比 11.72% (15/128), 羊水污染: 26.23% (16/61) 比 8.59% (11/128), 脐带/胎盘病变: 24.59% (15/61) 比 10.94% (14/128), 胎膜早破: 29.51% (18/61) 比 9.38% (12/128), G⁻菌阳性率: 27.87% (17/61) 比 9.38% (12/128), 均 $P < 0.05$]。观察组患儿 WBC、PCT、Lac、PT、APTT、PRISM III 评分、CRP 等均明显高于对照组[WBC ($\times 10^9/L$): 24.2 (4.4, 29.4) 比 21.2 (19.1, 28.4), PCT (ng/L): 67.3 $\pm$ 40.4 比 37.8 $\pm$ 25.1, Lac (mmol/L): 8.7 $\pm$ 7.2 比 2.3 $\pm$ 1.1, PT (s): 47.5 $\pm$ 12.2 比 36.6 $\pm$ 32.0, APTT (s): 85.1 $\pm$ 49.6 比 64.3 $\pm$ 29.8, CRP (mg/L): 67.8 $\pm$ 23.1 比 41.4 $\pm$ 19.6, PRISM III (分): 19.5 $\pm$ 6.3 比 10.6 $\pm$ 2.1, 均 $P < 0.05$]; Fib、PLT、Hb、ISTH 显性 DIC 评分均明显低于对照组[Fib (g/L): 1.5 $\pm$ 1.2 比 2.4 $\pm$ 0.8, PLT ($\times 10^9/L$): 154.4 $\pm$ 57.9 比 189.1 $\pm$ 29.4, Hb (g/L): 168.9 $\pm$ 49.9 比 181.5 $\pm$ 52.3, ISTH 显性 DIC 评分(分): 5.1 $\pm$ 1.6 比 6.1 $\pm$ 2.7, 均 $P < 0.05$]。两组内不同预后患儿比较, 死亡组的 APTT、PT、PCT、Lac、D-二聚体、CRP、PRISM III 评分均明显高于存活组, 而 WBC、Fib、PLT、Hb、ISTH 显性 DIC 评分均明显低于存活组。ROC 曲线联合 Logistic 回归分析结果显示, D-二聚体预测新生儿早期脓毒症患儿预后的 AUC 为 0.967, 95% 可信区间(95%CI)为 0.793 ~ 0.971, 截断值为 4.98 mg/L, 敏感度为 88.70%, 特异度为 81.20%; Kaplan-Meier 生存曲线显示, 随着 D-二聚体水平升高, 患儿的死亡风险也随之增加。D-二聚体 ≥ 4.98 mg/L 组 7 d 病死率明显高于 D-二聚体 < 4.98 mg/L 组[48.98% (21/49) 比 15.00% (21/140), $P < 0.05$]。**结论** D-二聚体水平升高对新生儿早发脓毒症的不良预后具有较好的预测价值。

【关键词】 新生儿; 脓毒症; D-二聚体; 乳酸

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划面上项目(2020JM-560); 陕西省西安市儿童医院院级科研项目(2020C15)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.002

Predictive value of serum D-dimer on prognosis of neonate with early-onset sepsis Wang Yi¹, Yang Xuefeng¹, Tian Jiahao², Lu Li¹, Li Xiaojuan³

¹ Neonatal Intensive Care Unit, the Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, Shaanxi, China; ² School of Basic Medical Science, the Health Science Center (HSC) of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ³ Zhangjiapu Community Health Service Center of Weiyang District, Xi'an 710018, Shaanxi, China
Corresponding author: Li Xiaojuan, Email: 68781909@qq.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value of serum D-dimer in the prognosis of neonate with early-onset sepsis. **Methods** The 189 neonates with early-onset sepsis admitted to Neonatal Intensive Care Unit of the Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University from April 2015 to April 2020 were enrolled and their demographic data and clinical laboratory results within 8 hours after admission were collected; 7-day death after admission was taken as end event. According to the different levels of D-dimer, the patients with D-dimer ≥ 0.50 mg/L were assigned in the observation group (61 cases) and those with D-dimer < 0.50 mg/L were allowed in the control group (128 cases). The white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), serum procalcitonin (PCT), blood lactic acid (Lac), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib), platelet count (PLT), hemoglobin (Hb), pediatric risk mortality III score (PRISM III) and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) dominant disseminated intravascular coagulation (DIC) score were compared between the observation and control groups and in patients with different prognoses in each group. The predictive value of D-dimer for the prognosis of neonate with early-onset sepsis was verified by the receiver operator characteristic curve (ROC), area under ROC curve

(AUC) combined with Logistic regression analysis. According to the best cut-off value, the 7-day Kaplan-Meier survival curve was performed. **Results** Among the 189 newborns with early-onset sepsis, 42 died in 7 days and 7-day mortality was 22.22%. The incidence of maternal infection, history of asphyxia, amniotic fluid pollution, umbilical cord/placenta lesions, premature rupture of membranes and the positive rate of Gram negative (G^-) bacteria in the observation group were higher than those in the control group, the differences being statistically significant between the two groups [maternal infection: 34.43% (21/61) vs. 9.38% (12/128), history of asphyxia: 34.43% (21/61) vs. 11.72% (15/128), amniotic fluid pollution: 26.23% (16/61) vs. 8.59% (11/128), umbilical cord/placenta lesions: 24.59% (15/61) vs. 10.94% (14/128), premature rupture of membranes: 29.51% (18/61) vs. 9.38% (12/128), positive rate of G^- bacteria: 27.87% (17/61) vs. 9.38% (12/128), all $P < 0.05$]. Compared with the control group, the levels of WBC, PCT, Lac, PT, APTT, ISTH dominant DIC score, CRP and PRISM III score in observation group were higher [WBC ($\times 10^9/L$): 24.2 (4.4, 29.4) vs. 21.2 (19.1, 28.4), PCT (ng/L): 67.3 ± 40.4 vs. 37.8 ± 25.1 , Lac (mmol/L): 8.7 ± 7.2 vs. 2.3 ± 1.1 , PT (s): 47.5 ± 12.2 vs. 36.6 ± 32.0 , APTT (s): 85.1 ± 49.6 vs. 64.3 ± 29.8 , CRP (mg/L): 67.8 ± 23.1 vs. 41.4 ± 19.6 , PRISM III score: 19.5 ± 6.3 vs. 10.6 ± 2.1 , all $P < 0.05$]; the levels of Fib, PLT, Hb and ISTH dominant DIC score were significantly lower than those of the control group [Fib (g/L): 1.5 ± 1.2 vs. 2.4 ± 0.8 , PLT ($\times 10^9/L$): 154.4 ± 57.9 vs. 189.1 ± 29.4 , Hb (g/L): 168.9 ± 49.4 vs. 181.5 ± 52.3 , ISTH dominant DIC score: 5.1 ± 1.6 vs. 6.1 ± 2.7 , all $P < 0.05$]. Compared between the two groups with different prognosis, the levels of APTT, PT, PCT, Lac, PRISM III score, D-dimer and CPR in death group were higher than those in the survival group, while the levels of WBC, Fib, PLT, Hb and ISTH dominant DIC score were lower than those in the survival group. The results of ROC curve combined with Logistic regression analysis showed that the AUC in D-dimer predicting prognosis of sepsis was 0.967, 95% confidence interval (95%CI) was 0.793–0.971, the cut-off value was 4.98 mg/L, the sensitivity and specificity were 88.70% and 81.20% respectively; Logistic regression curve analysis showed that the risk of death was positively correlated with the D-dimer level. The 7-day mortality of the D-dimer ≥ 4.98 mg/L group was higher than that in the D-dimer < 4.98 mg/L group [42.86% (21/49) vs. 15.00% (21/140), $P < 0.05$].

Conclusion The elevation of D-dimer level has a predictive value of poor prognosis for neonate with early-onset sepsis.

【Key words】 Neonate; Sepsis; D-dimer; Lactate

Fund program: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (2020JM-651); Project of Xi'an Children's Hospital of Shaanxi Province (2020C15)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.002

新生儿脓毒症是新生儿期严重感染引起的全身炎症反应综合征,其发病率和病死率均较高,是新生儿时期患儿死亡的主要原因之一^[1]。寻找对预后具有预测价值的相关生物学标志物有利于病情评估,并可在早期对预后进行预测。既往关于新生儿脓毒症的研究主要集中在围产期高危因素或单一因素方面,且早产、胎膜早破等因素与预后的相关性已经被证实^[2-4]。新生儿早发脓毒症发病迅速,病情进展快,7 d 病死率高^[1],鉴于此,中华医学会于 2019 年采用国际通用标准^[1]依据 72 h 日龄将新生儿脓毒症分为早发型和晚发型两类。因新生儿自身凝血功能发育尚不完善,脓毒症发病早期多合并凝血功能异常而出现弥散性血管内凝血(DIC)。D-二聚体是内源性凝血途径启动和机体高凝状态的标志物,且被认为与不良预后明显相关^[4]。目前对凝血类标志物的研究在新生儿重症医学领域相对较少,本研究旨在探讨凝血指标 D-二聚体与新生儿早发脓毒症不良预后的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:纳入 2015 年 4 月至 2020 年 4 月入住西安交通大学附属儿童医院新生儿重症医学科临床诊断为新生儿早发脓毒症的 189 例患儿。排除存在严重先天性畸形、严重窒息、患有先天性肝脏或肾脏疾病、患有恶性肿瘤、药物中毒、患有先天性代

谢疾病的患者。

1.2 研究分组:将 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L 的 61 例患儿作为观察组, D-二聚体 < 0.50 mg/L 的 128 例患儿作为对照组。

1.3 治疗措施:所有入组患儿均给予规范化的系统治疗^[1],在诊断 1 h 内留取血液标本,并给予抗感染和个体化的精准液体复苏治疗。

1.4 观察指标:本研究为回顾性研究,收集入组患儿的年龄、胎龄、出生体重等人口学指标以及母亲孕产期疾病史、生产史等;同时收集入院 8 h 内的实验室指标,包括血常规〔白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)〕、炎症指标〔C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)〕、血乳酸(Lac)、凝血指标〔D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)〕以及危重症评分〔国际血栓形成与止血学会(ISTH)显性弥散性血管内凝血(DIC)评分、儿科危重症死亡危险评分(PRISM III)〕。以 7 d 内死亡为终点事件。

1.5 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经西安交通大学附属儿童医院医学伦理委员会批准(审批号:20210002),所有检测和治疗均获得患儿监护人的知情同意。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用 Whitney-Mann U 检验;分类资料采用 χ^2 检验。变量预测性评价行受试者工作特征曲线(ROC)与 ROC 曲线下面积(AUC)联合 Logistic 回归分析,累积生存率行 Kaplan-Meier 生存曲线分析及 Log-Rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料(表 1):共纳入 189 例新生儿早发脓毒症患儿,其中男性 105 例,女性 84 例;7 d 死亡 42 例,病死率为 22.22%。观察组与对照组患儿性别、生产方式比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);观察组胎龄 < 28 周、28 ~ 32 周、体质量 $\leq 1\,000$ g、1 001 ~ 1 500 g 患儿构成比均明显高于对照组,而足月(≥ 37 周)和正常体质量($\geq 2\,501$ g)构成比均明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组围产期易感因素及病原菌分布特征(表 2):观察组母源性感染、窒息史、脐带/胎盘病变、胎膜早破、羊水污染比例均明显高于对照组(均 $P < 0.05$);引起新生儿早发脓毒症的病原菌中,革兰阴性(G^-)菌比例明显高于革兰阳性(G^+)菌($P < 0.05$)。

2.3 两组临床实验室指标比较(表 3):观察组患儿 WBC、APTT、PT、PCT、CRP、Lac 水平以及 PRISM III 评分均明显高于对照组(均 $P < 0.05$),而 PLT、Fib、水平以及 ISTH 显性 DIC 评分均明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同 D-二聚体水平两组新生儿早发脓毒症患儿的基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		胎龄〔例(%)〕			
		男性	女性	<28 周	28~32 周	32~37 周	≥37 周
对照组	128	71	57	2(1.56)	14(10.94)	47(36.72)	65(50.78)
观察组	61	34	27	6(9.84)	15(24.59)	23(37.71)	17(27.86)
χ ² 值		0.001		Fisher 精确检验	5.928	0.017	8.830
P 值		0.972		0.015	0.015	0.895	0.003

组别	例数 (例)	出生体质量〔例(%)〕				生产方式〔例(%)〕	
		≤1 000 g	1 001~ 1 500 g	1 501~ 2 500 g	≥2 501 g	顺产	剖宫产
对照组	128	2(1.56)	12(9.37)	45(35.16)	69(53.91)	53(41.41)	75(58.59)
观察组	61	5(8.19)	14(22.95)	21(34.43)	21(34.43)	30(49.18)	31(50.82)
χ ² 值		Fisher 精确检验		6.418	0.010	7.969	1.014
P 值		0.036		0.011	0.922	0.005	0.314

注:对照组 D-二聚体 < 0.50 mg/L,观察组 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L

2.4 两组内不同预后患儿的临床指标比较(表 4):在对照组和观察组内分别比较,死亡组患儿 WBC、APTT、PT、PCT、CRP、Lac、PRISM III 评分均明显高于存活组(均 $P < 0.05$),而 PLT、Hb、Fib、ISTH 显性 DIC 评分均明显低于存活组(均 $P < 0.05$)。

2.5 D-二聚体对新生儿早发脓毒症患儿预后的预测价值(图 1~2):D-二聚体预测新生儿早发脓毒症预后的 AUC 为 0.967, 95% 可信区间(95%CI)为 0.793 ~ 0.971, 截断值为 4.98 mg/L, 敏感度为 88.70%, 特异度为 81.20%; Logistic 回归曲线显示,随着 D-二聚体水平升高,患儿死亡风险也随之增加($P < 0.05$)。

表 2 不同 D-二聚体水平两组新生儿早发脓毒症患儿的围产期易感因素及病原菌分布特征

组别	例数 (例)	围产期情况[例(%)]					病原菌分布[例(%)]		
		母源性感染	窒息史	脐带/胎盘病变	胎膜早破	羊水污染	G^- 菌	G^+ 菌	真菌
对照组	128	12(9.38)	15(11.72)	14(10.94)	12(9.38)	11(8.59)	12(9.38)	2(1.56)	0(0)
观察组	61	21(34.43)	21(34.43)	15(24.59)	18(29.51)	16(26.23)	17(27.87)	6(9.84)	2(3.28)
χ^2 值		17.321	13.810	5.928	12.540	10.491	10.881	Fisher 精确检验	Fisher 精确检验
P 值		0.000	0.000	0.015	0.000	0.001	0.001	0.841	0.103

注:对照组 D-二聚体 < 0.50 mg/L,观察组 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L; G^- 为革兰阴性, G^+ 为革兰阳性

表 3 不同 D-二聚体水平两组新生儿早发脓毒症患儿的临床实验室指标比较

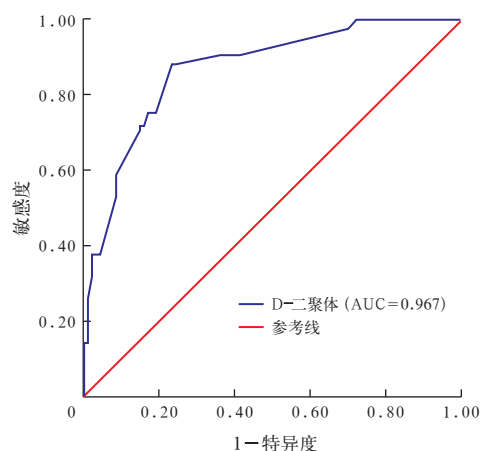
组别	例数 (例)	血常规			凝血指标($\bar{x} \pm s$)			炎症指标($\bar{x} \pm s$)		Lac	危重症评分(分, $\bar{x} \pm s$)	
		WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	PLT [$\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$]	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	APTT (s)	PT (s)	Fib (g/L)	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)	(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ISTH 显性 DIC 评分	PRISM III 评分
对照组	128	21.2(19.1, 28.4)	189.1 $\pm$ 29.4	181.5 $\pm$ 52.3	64.3 $\pm$ 29.8	36.6 $\pm$ 32.0	2.4 $\pm$ 0.8	37.8 $\pm$ 25.1	51.5 $\pm$ 20.4	2.3 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 2.7	10.6 $\pm$ 2.1
观察组	61	24.2(4.4, 29.4)	154.4 $\pm$ 57.9	168.9 $\pm$ 49.4	85.1 $\pm$ 49.6	47.5 $\pm$ 12.2	1.5 $\pm$ 1.2	67.3 $\pm$ 40.4	67.8 $\pm$ 23.1	8.7 $\pm$ 7.2	5.1 $\pm$ 1.6	19.5 $\pm$ 6.3
Z/t 值		6.289	5.537	1.637	3.596	2.565	6.425	6.161	4.916	9.803	2.573	14.571
P 值		0.000	0.001	0.103	0.048	0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000

注:对照组 D-二聚体 < 0.50 mg/L,观察组 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L; WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, Hb 为血红蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, Fib 为纤维蛋白原, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, Lac 为血乳酸, ISTH 为国际血栓形成与止血学会, DIC 为弥散性血管内凝血, PRISM III 为儿科危重症死亡危险评分

表 4 不同预后两组新生儿早发脓毒症患儿的临床指标比较

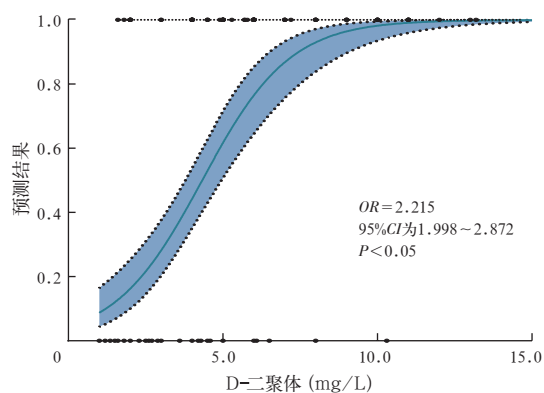
组别	预后	例数 (例)	血常规			凝血指标($\bar{x} \pm s$)			炎症指标($\bar{x} \pm s$)		Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	危重症评分(分, $\bar{x} \pm s$)	
			WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	APTT (s)	PT (s)	Fib (g/L)	PCT (ng/L)	CRP (mg/L)		ISTH 显性 DIC 评分	PRISM III 评分
对照组	死亡	18	19.8(17.2, 25.7) ^a	136.9 $\pm$ 46.1 ^a	110.7 $\pm$ 43.4 ^a	102.1 $\pm$ 25.3 ^a	73.7 $\pm$ 19.6 ^a	1.2 $\pm$ 0.5 ^a	68.0 $\pm$ 23.7 ^a	61.5 $\pm$ 27.6 ^a	10.0 $\pm$ 5.9 ^a	4.0 $\pm$ 1.4 ^a	21.9 $\pm$ 4.6 ^a
	存活	110	13.3(11.1, 20.3)	161.4 $\pm$ 94.2	191.3 $\pm$ 68.1	69.3 $\pm$ 24.7	23.0 $\pm$ 19.7	2.6 $\pm$ 1.4	27.4 $\pm$ 14.5	41.4 $\pm$ 19.6	3.2 $\pm$ 1.0	6.8 $\pm$ 3.2	10.2 $\pm$ 6.4
观察组	死亡	24	20.4(16.2, 21.6) ^a	140.9 $\pm$ 38.4 ^a	129.3 $\pm$ 32.1 ^a	149.4 $\pm$ 15.9 ^a	85.5 $\pm$ 22.2 ^a	1.0 $\pm$ 0.7 ^a	78.4 $\pm$ 20.3 ^a	74.9 $\pm$ 22.6 ^a	9.7 $\pm$ 5.9 ^a	3.6 $\pm$ 1.3 ^a	23.7 $\pm$ 3.5 ^a
	存活	37	15.2(7.3, 24.8)	155.3 $\pm$ 74.9	188.4 $\pm$ 56.7	79.3 $\pm$ 21.1	57.6 $\pm$ 22.0	1.7 $\pm$ 1.0	25.4 $\pm$ 11.3	46.5 $\pm$ 27.4	3.7 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 3.1	12.8 $\pm$ 5.8

注: 对照组 D-二聚体 <0.50 mg/L, 观察组 D-二聚体 ≥ 0.50 mg/L; WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, Hb 为血红蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, Fib 为纤维蛋白原, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, Lac 为血乳酸, ISTH 为国际血栓形成与止血学会, DIC 为弥散性血管内凝血, PRISM III 为儿科危重症死亡危险评分; 与存活组比较, ^a $P<0.05$



注: ROC 为受试者工作特征曲线,
AUC 为受试者工作特征曲线下面积

图 1 D-二聚体预测新生儿早发脓毒症患儿预后的 ROC 曲线



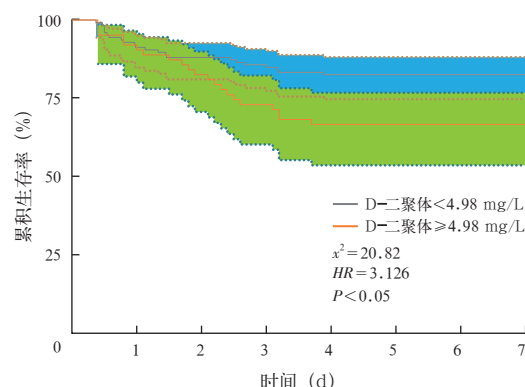
注: 纵坐标中 1 表示死亡, 0 表示存活;
OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 D-二聚体预测新生儿早发脓毒症患儿预后的 Logistic 回归趋势

2.6 生存曲线(图 3): 根据 D-二聚体最佳截断值, 将患者分为 D-二聚体 ≥ 4.98 mg/L 组和 D-二聚体 < 4.98 mg/L 组, D-二聚体 ≥ 4.98 mg/L 组 7 d 病死率明显高于 D-二聚体 < 4.98 mg/L 组[42.86% (21/49) 比 15.00% (21/140), $P<0.05$]。

3 讨论

新生儿脓毒症是威胁新生儿生命的疾病之一^[2],



注: HR 为风险比

图 3 不同 D-二聚体水平两组新生儿早发脓毒症患儿的 Kaplan-Meier 生存曲线

其临床表现多样, 缺乏特异性, 病情进展迅速, 尤其新生儿早发脓毒症患儿, 病情多呈急进性加重过程, 可以快速出现休克、DIC 等, 甚至造成死亡^[1-3]。因此, 寻找对评估预后具有指导意义的相关指标, 早期对预后进行预测, 降低其危害一直是新生儿临床医师关注的焦点。有研究表明, 炎症指标检测有助于评估新生儿脓毒症的病情严重程度^[4-5]。对于凝血系统异常的新生儿脓毒症预后预测已有初步研究^[6]。

D-二聚体是纤维蛋白单体与凝血因子 XIII 交联后经纤溶酶水解所产生的降解产物, 是特异性的纤溶过程标志物。脓毒症在发生过程中通过启动炎症反应机制而对血管内皮细胞造成损伤, 引起组织因子过多释放, 继而导致机体凝血和纤溶机制紊乱, 造成微血栓形成, 引起 D-二聚体水平升高与 Fib 水平降低, 然而损伤的内皮细胞又进一步刺激了炎症细胞的活化, 加重炎症反应^[7-8]。对抗凝血酶的研究显示, D-二聚体水平与脓毒症的严重程度及 DIC 患者的病死率相关^[6-10]。

本研究显示, D-二聚体水平与患者的凝血功能、死亡风险以及炎症状态均有明显相关性, D-二聚体水平早期升高, 尤其是浓度 ≥ 4.98 mg/L 的患者, 72 h

内死亡的发生率要明显高于 D-二聚体 <4.98 mg/L 组。王绪松等^[10]研究显示, D-二聚体水平升高是脓毒症患者死亡的独立危险因素,而本研究中 D-二聚体预测脓毒症及脓毒性休克患儿不良预后的敏感度、特异度均高于既往关于成人患者的相关研究^[11],这可能与新生儿缺乏凝血因子以及肝脏功能不健全有一定关系,但是仍反映出 D-二聚体水平对脓毒症及脓毒性休克不良预后有较高的预测价值。既往研究表明, D-二聚体水平与儿童危重症评分(PCIS)和 PRISM III 评分以及 PCT 水平有相关性^[12-13]。有研究显示,脓毒症组血清 D-二聚体水平高于非脓毒症组,死亡组血清 D-二聚体水平高于存活组^[14],这与本研究结果基本一致。

D-二聚体是包括脓毒性休克^[14-15]在内的各种危重症不良预后的标志物,也是 ISTH 显性 DIC 评分的组成部分。凝血系统活化通常基于内皮损伤和随后的血管外组织因子暴露。本研究也显示,观察组的 PLT、Fib 等凝血标志物及凝血指标 APTT、PT 均出现相应变化,与先前研究结果一致^[16],但未确定这些生物标志物与脓毒症患者病死率之间的关系。炎症与凝血反应密切相关,不仅能导致凝血因子被启动和激活,同时能放大凝血反应,而凝血又显著影响炎症反应,特别是通过白细胞和血小板活性的协同作用^[17-18]。脓毒症时机体内免疫应答造成血管内皮损伤、组织因子暴露,从而进一步造成凝血系统的瀑布反应,最终导致炎症状态下的血流瘀滞,局部微循环功能丧失,引起器官功能障碍,甚至造成患者死亡,而凝血系统的激活是导致脓毒症并发症和器官衰竭的基础^[17-19]。先前已有研究证实,脓毒症炎症指标〔如 PCT、CRP 和白细胞介素-6(IL-6)〕与脓毒症患者住院和 1 个月病死率的升高独立相关^[11-12, 16, 20-21]。但对于炎症-血栓状态的研究相对较少,有研究表明, D-二聚体、Fib 和 PLT 等血栓生物标志物是脓毒症患者短期不良预后的预测因子^[22-24]。炎症与血栓形成之间的分子和细胞联系支持了血栓-炎症状态的概念,也与脓毒症的严重程度和预后相关^[16, 24]。

本研究在一定程度上揭示了 D-二聚体对新生儿早发脓毒症患者预后的预测价值,在凝血标志物层面解释了血栓-炎症状态与预后的相关性。但为单中心研究,且纳入样本量较少,病原学监测结果阳性率偏低,可能对结果产生一定的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. *Pediatrics*, 2012, 129 (5): 1006-1015. DOI: 10.1542/peds.2012-0541.
- [2] 陈洁, 余加林. 新生儿早发型败血症预后不良的预测因素 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22 (2): 146-151. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.012.
- [3] 赵亮, 朱永杰, 赵振江. 动脉血乳酸水平与新生儿感染性休克严重程度及预后的相关性 [J]. *中国实用医刊*, 2019, 46 (23): 56-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.23.015.
- [4] 杨志明, 黄瑞文, 廖镇宇. 降钙素原、超敏 C-反应蛋白、白细胞计数对新生儿脓毒症早期诊断的临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (4): 217-220. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.008.
- [5] 杨春燕, 刘凤敏, 韩梅盈, 等. NT-proBNP 在早期评估脓毒症新生儿心功能障碍中的意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 711-715. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191122-00065.
- [6] Lu Q, Duan H, Yu J, et al. 凝血和血小板指标可预测新生儿脓毒症 [J]. 罗红敏, 译. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (5): 422.
- [7] Semeraro F, Ammolto CT, Caironi P, et al. Low D-dimer levels in sepsis: good or bad? [J]. *Thromb Res*, 2019, 174: 13-15. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.12.003.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57 (4): 252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [9] Ryu JA, Yang JH, Lee D, et al. Clinical usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0138150. DOI: 10.1371/journal.pone.0138150.
- [10] 王绪松, 庞春玉, 陈绵平. 血清 PCT、sTREM-1 及 D-二聚体水平对脓毒症患者预后评估的价值 [J]. *中国急救医学*, 2019, 39 (10): 949-952. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.006.
- [11] 吴枫, 李燕华, 高玉雷, 等. 蛋白 C 活性联合 D-二聚体在脓毒症和脓毒性休克患者病情评估中的预测价值研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25 (3): 229-233. DOI: 1006-8147(2019)03-0229-05.
- [12] 齐英征, 多力坤·木扎帕尔. 降钙素原和 D-二聚体对全身炎症反应综合征患儿病情预后的判断价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16 (4): 384-388. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.04.015.
- [13] 黄彩芝, 莫丽亚, 邓永超, 等. 抗凝血酶 III、D-二聚体和血小板检测在儿童脓毒症中的价值 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31 (6): 530-532. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.06.009.
- [14] 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.
- [15] Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, et al. Fibrin-related markers in patients with septic shock: individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106 (6): 1228-1230. DOI: 10.1160/TH11-07-0489.
- [16] Prucha M, Bellington G, Zazula R. Sepsis biomarkers [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 97-103. DOI: 10.1016/j.cca.2014.11.012.
- [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] Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res*, 2012, 129 (3): 290-295. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
- [19] de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112 (4): 666-677. DOI: 10.1160/TH14-02-0126.
- [20] 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.
- [21] Schuetz P, Mueller B. The role of immune and metabolic biomarkers for improved management of sepsis patients [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10 (9): 1255-1262. DOI: 10.1586/1744666X.2014.932250.
- [22] 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.
- [23] Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, et al. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (1): S28-S31. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.014.
- [24] Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, et al. Sepsis-associated thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 11-16. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.022.

(收稿日期: 2021-01-12)