

TAT、sTM 和 t-PAIC 对脓毒症患者凝血功能紊乱的评估价值

许小英¹ 岳熊² 冉晓丽² 德吉康卓² 阿卜杜合力力·麦合木提²

阿丽米热·艾尼江² 其米宗巴²

¹ 兰州大学第一医院医学检验中心, 甘肃兰州 730000; ² 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000

通信作者: 许小英, Email: xiaoying.1123@163.com

【摘要】 目的 评估分子标志物凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、可溶性血栓调节蛋白(sTM)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂复合物(t-PAIC)在脓毒症患者弥散性血管内凝血(DIC)早期诊断中的价值。**方法** 选择2023年7月至9月兰州大学第一医院重症监护病房(ICU)收治的30例血流感染致脓毒症DIC患者作为脓毒症DIC组;随机选择同期30例未合并DIC的血流感染致脓毒症患者作为脓毒症组。收集患者的一般资料和降钙素原(PCT)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC),以及传统凝血指标〔活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体〕和新凝血指标(TM、TAT、t-PAIC)水平;将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选脓毒症患者发生 DIC 的独立危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 TM、TAT、t-PAIC 及 3 者联合检测对脓毒症患者发生 DIC 的诊断价值。**结果** 共纳入 60 例脓毒症患者,其中脓毒症 DIC 组与脓毒症组性别、年龄、PCT、PLT 和 WBC 水平比较差异均无统计学意义。传统凝血指标方面,脓毒症 DIC 组 PT 水平显著低于脓毒症组, Fib 水平显著高于脓毒症组(均 $P < 0.05$),两组 APTT 和 D-二聚体水平比较差异均无统计学意义;新凝血指标方面,脓毒症 DIC 组的 TAT、sTM 和 t-PAIC 水平均显著高于脓毒症组(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, TAT、sTM 是脓毒症患者发生 DIC 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, TAT、sTM 和 t-PAIC 3 者联合检测对诊断脓毒症患者发生 DIC 有一定价值, ROC 曲线下面积(AUC)为 0.735;当截断值为 0.73 时,其敏感度为 100.0%, 特异度为 43.3%。**结论** 新凝血指标 TAT、sTM 和 t-PAIC 有助于早期预测脓毒症 DIC 的发生。

【关键词】 脓毒症; 凝血功能紊乱; 凝血酶-抗凝血酶复合物; 组织纤溶酶原激活物-溶酶原激活物抑制剂复合物; 可溶性血栓调节蛋白

基金项目: 国家自然科学基金(82360800); 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSQN2024-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.004

The value of thrombin-antithrombin complex, soluble thrombomodulin and tissue-plasminogen activator-inhibitor complex in the evaluation of coagulation dysfunction in patients with sepsis

Xu Xiaoying¹, Yue Xiong², Ran Xiaoli², Deji Kangzhuo², Abdu Helili Mai Hemuti², Alimige Ainijiang², Qimi Zumba²

¹Center of Laboratory Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²The First Clinical College of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Xu Xiaoying, Email: xiaoying.1123@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of molecular markers of thrombin-antithrombin complex (TAT), soluble thrombomodulin (sTM), tissue-plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) in the early diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) in sepsis patients. **Methods** Thirty patients diagnosed with DIC secondary to hemoinfect-induced sepsis were selected as the DIC group in the intensive care unit (ICU) of the First Hospital of Lanzhou University from July to September 2023. Thirty patients with sepsis caused by bloodstream infection without DIC were randomly selected as the sepsis group. General data and procalcitonin (PCT), platelet count (PLT), white blood cell count (WBC), the levels of traditional clotting indexes activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib), D-dimer and new clotting indexes (TM, TAT, t-PAIC) were collected. The indicators with statistical significance in univariate analysis were included in multivariate Logistic regression analysis to screen the independent risk factors for DIC in sepsis patients. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the diagnostic value of TM, TAT, t-PAIC and their combination in the occurrence of DIC in sepsis patients. **Results** A total of 60 patients with sepsis were included. There was no significant difference in gender, age, PCT, PLT and WBC between the DIC group and the sepsis group. In terms of traditional coagulation indexes, the PT level in sepsis DIC group was significantly lower than that in sepsis group, and the Fib level was significantly higher than that in sepsis group (both $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in APTT and D-dimer levels between the two groups. In terms of new coagulation indexes, TAT, sTM and t-PAIC levels in sepsis DIC group were

significantly higher than those in sepsis group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TAT, sTM were independent risk factors for DIC in sepsis patients (both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that TAT, sTM, t-PAIC combined detection had certain value in diagnosis of DIC in sepsis patients, area under the curve (AUC) was 0.735; when the cut-off value was 0.73, the sensitivity was 100.0% and specificity was 43.3%. **Conclusion** TAT, sTM and t-PAIC could help to predict DIC in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Coagulation disorder; Thrombine-antithrombin complex; Tissue-plasminogen activator-inhibitor complex; Soluble thrombomodulin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82360800); Gansu Provincial Health Industry Scientific Research Project (GSWSQN2024-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.004

在脓毒症发病过程中,机体会释放大炎症因子,从而激活凝血系统,大量凝血物质被消耗后,血小板和凝血蛋白酶的耗竭可能导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[1-2]。据报道,30%~50%的脓毒症患者会并发DIC,病死率高达28%~43%^[3]。日本学者最新的一项多中心前瞻性研究证实,从全身炎症反应到脓毒症再到严重脓毒症和脓毒性休克的逐步进展过程中,DIC的发生率亦随之增加,且持续性DIC的发展与脓毒症患者多器官功能障碍的高发病率和低生存率有关^[4]。DIC可能是脓毒症患者死亡的危险因素,监测DIC的变化可以提高对脓毒症不良预后的预测能力^[5]。因此,在血流感染早期进行凝血功能评估,及时给予抗凝治疗,对于改善患者预后至关重要^[6]。然而,目前对DIC的准确诊断仍是一个挑战,传统的凝血功能检测指标,如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)等,均集中在凝血因子消耗或血小板计数上,在脓毒症伴随DIC的复杂病理生理学中,传统凝血指标对凝血功能障碍识别的敏感度不高,且未纳入针对凝血功能异常的血管内皮细胞功能指标,对指导治疗脓毒症导致DIC的临床意义尚缺乏有效性^[7]。

有研究显示,在DIC早期,血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)水平显著升高,但与多器官衰竭或预后无关^[8]。然而,组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂复合物(tissue-plasminogen activator-inhibitor complex, t-PAIC)和可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)水平在器官衰竭或预后不良的DIC患者中显著增加^[9]。这些分子标志物在诊断脓毒症相关性DIC中的价值尚未充分认识。

因此,本研究拟通过评估TAT、t-PAIC和sTM在血流感染相关脓毒症DIC患者中的变化,旨在探讨新凝血指标对脓毒症DIC诊断性能的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2023年7月至9月兰州大学第一医院重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的30例血流感染致脓毒症DIC患者作为脓毒症DIC组;随机选择同期30例未合并DIC的血流感染致脓毒症患者作为脓毒症组。

1.1.1 纳入标准:①符合2012年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南^[10]中关于脓毒症的诊断标准;②血液培养结果证实为细菌性血流感染,且为单种细菌感染;③血小板计数(platelet count, PLT) $< 100 \times 10^9/L$ 、PT ≥ 3 s,纤维蛋白原(fibrinogen, Fib) ≤ 1 g/L、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP) ≥ 10 mg/L、D-二聚体 ≥ 5 mg/L,符合以上3项任意1项即诊断为DIC,若患者入院7d内出现被诊断为DIC前期,在临床过程中未发生明显DIC的患者被诊断为非明显DIC。所有患者随访7d,筛查是否出现明显DIC。

1.1.2 排除标准:①合并急、慢性炎症反应;②存在慢性肝肾功能不全;③存在免疫功能缺陷,接受免疫抑制剂治疗;④合并影响凝血功能的疾病;⑤恶性肿瘤。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经兰州大学第一医院伦理审查委员会批准(审批号:LDYYLL2024-353),所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 资料收集:①一般资料:包括性别、年龄;②炎症指标和PLT:包括降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)等炎症指标和PLT;③传统凝血指标和新凝血指标:包括APTT、PT、Fib、D-二聚体等传统凝血指标和TAT、sTM和t-PAIC等新凝血指标。

1.3 统计学方法:使用SPSS 19.0统计软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用多因素Logistic回归分析影响脓毒症患者发生DIC的相关因素;绘制受试者

工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析 sTM、TAT、t-PAIC 对脓毒症患者发生 DIC 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较:脓毒症 DIC 组男性 20 例,女性 10 例;平均年龄(62.47 ± 11.42)岁;脓毒症组男性 17 例,女性 13 例;平均年龄(61.83 ± 14.32)岁。脓毒症 DIC 组与脓毒症组性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 炎症指标和 PLT 水平比较(表 1):脓毒症 DIC 组与脓毒症组 PCT、PLT 和 WBC 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 脓毒症 DIC 组与脓毒症组患者炎症指标和 PLT 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数 (例)	PCT (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)
脓毒症 DIC 组	30	37.38 ± 52.55	10.18 ± 7.32	159.10 ± 116.58
脓毒症组	30	35.01 ± 41.50	10.53 ± 8.91	116.40 ± 90.58
t 值		0.194	0.166	1.584
P 值		0.847	0.868	0.119

2.3 传统凝血指标与新凝血指标水平比较(表 2):传统凝血指标方面,脓毒症 DIC 组 PT 水平显著低于脓毒症组,Fib 水平显著高于脓毒症组(均 $P<0.05$),两组 APTT 和 D-二聚体水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);新凝血指标方面,脓毒症 DIC 组 TAT、sTM 和 t-PAIC 水平均显著高于脓毒症组(均 $P<0.05$)。

表 2 脓毒症 DIC 组与脓毒症组患者传统凝血指标和新凝血指标水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数 (例)	APTT (s)	PT (s)	Fib (g/L)	D-二聚体 (mg/L)
脓毒症 DIC 组	30	34.65 ± 9.19	14.20 ± 4.57	3.81 ± 1.30	5.65 ± 7.00
脓毒症组	30	34.73 ± 10.78	16.71 ± 4.14	2.93 ± 1.18	5.29 ± 6.09
t 值		0.031	2.232	2.749	0.212
P 值		0.975	0.030	0.008	0.833

组别	例数 (例)	TAT ($\mu g/L$)	sTM (kTU/L)	t-PAIC ($\mu g/L$)
脓毒症 DIC 组	30	6.23 ± 4.28	15.28 ± 7.98	18.03 ± 12.26
脓毒症组	30	4.15 ± 2.06	11.35 ± 5.39	12.32 ± 6.75
t 值		2.368	2.223	2.050
P 值		0.023	0.030	0.048

2.4 脓毒症患者发生 DIC 的多因素 Logistic 回归分析(表 3):将上述单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,其中 PT、Fib、TAT、sTM 和 t-PAIC 作为自变量, DIC 发生情况作

为因变量(未发生赋值为 0,发生赋值为 1),结果显示, TAT、sTM 均是影响脓毒症患者发生 DIC 的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

表 3 影响脓毒症患者发生 DIC 的多因素 Logistic 回归分析						
影响因素	β 值	χ^2 值	s_e	OR 值	P 值	95%CI
PT	-0.088	0.851	0.095	0.916	0.356	0.761 ~ 1.103
Fib	0.088	2.461	0.056	1.092	0.117	0.978 ~ 1.218
TAT	0.326	4.492	0.154	1.385	0.034	1.025 ~ 1.873
sTM	0.711	4.702	0.328	2.037	0.030	1.071 ~ 3.873
t-PAIC	0.032	0.578	0.043	1.033	0.447	0.950 ~ 1.123

2.5 新凝血标志物对脓毒症患者发生 DIC 的诊断价值(表 4;图 1):ROC 曲线分析显示, TAT、sTM 和 t-PAIC 3 者联合检测对诊断脓毒症患者发生 DIC 有一定价值($P<0.05$), ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.735;当截断值为 0.73 时,敏感度最高,但特异度较低。

表 4 新凝血指标对脓毒症患者发生 DIC 的诊断价值						
影响因素	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	最佳 截断值	P 值
TAT	0.612	37.5	96.7	0.342	7.55	0.159
sTM	0.660	95.8	33.3	0.291	7.60	0.144
t-PAIC	0.618	87.5	30.0	0.175	5.90	0.139
3 者联合	0.735	100.0	43.3	0.433	0.73	0.003

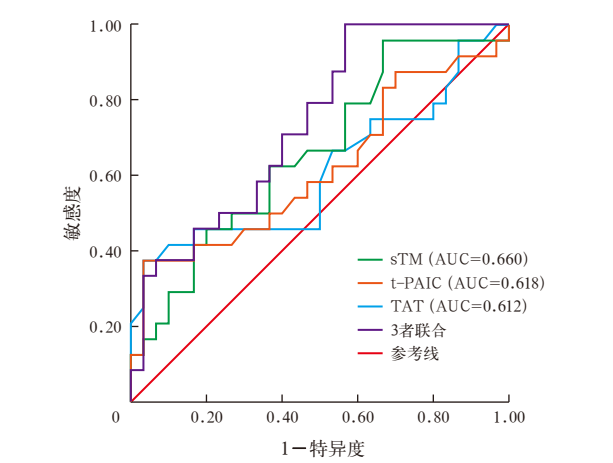


图 1 新凝血指标诊断脓毒症患者发生 DIC 的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍。据报道,美国 5 年内住院患者血流感染所致脓毒症发生率为 17.2%,其中 12.6% 的患者出现血小板减少,而这部分患者的病死率高达 22.0%^[11]。因此,凝血功能紊乱是影响脓毒症预后的关键因素,尽早识别凝血功能紊乱有助

于避免 DIC 的发生,从而降低脓毒症患者的病死率。

本研究显示,脓毒症 DIC 组与脓毒症组 PCT 和 WBC 比较差异无统计学意义,说明炎症指标与脓毒症凝血功能障碍的病理进程无明显相关性。既往研究表明,脓毒性休克组 PCT 水平较脓毒症组显著升高^[12],提示在脓毒症过程中 PCT 可通过 Rho 相关激酶(Rho-related coiled-coil kinase 1, ROCK)信号通路促进单核-巨噬细胞等浸润,导致休克等病理进展^[13],虽然 PCT 已作为初步判断是否发生脓毒症的临床常规指标,但极少作为独立指标来诊断脓毒症凝血功能障碍^[14],这与本研究的结论一致。

PLT、APTT、PT、Fib、D-二聚体作为传统凝血指标,反映部分凝血功能异常情况。有学者研究显示,PT 在脓毒症患者病情严重程度及预后评估中具有潜在的价值^[15],而 D-二聚体水平升高对新生儿早期发生脓毒症的不良预后有良好的预估作用^[16],但这些指标对凝血障碍识别的敏感度不高,且未纳入针对凝血功能异常的血管内皮细胞功能指标,在评估脓毒症所致 DIC 病情方面的作用受限^[17],这与本研究的结果一致,传统凝血指标对脓毒症 DIC 发生中无显著诊断价值。

在脓毒症早期,机体释放大量炎症介质,促进单核细胞、中性粒细胞、组织因子、凝血酶和趋化因子聚集,炎症失调导致血管内皮损伤,血栓调节蛋白、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平升高,凝血酶活化后 TAT 水平进一步升高,而此时 PT、APTT 可处于正常水平^[18]。本研究显示,反映血管内皮细胞损伤的标志物 sTM 作为脓毒症患者发生 DIC 的独立危险因素,与脓毒症凝血功能紊乱的病情进展密切相关。随着病情进展,凝血因子和血小板大量消耗,继发性纤溶亢进^[19],反映纤溶系统活化的敏感指标血浆 t-PAIC 水平显著增加;ROC 曲线分析显示,TAT 对诊断脓毒症发生 DIC 有较高特异度,sTM 和 t-PAIC 有较高敏感度。3 者联合检测可提高诊断的敏感度,说明新凝血标志物对于早期诊断凝血功能紊乱有较高的价值,可有效评估病情严重程度,为临床诊疗提供依据。

本研究的局限性在于其为回顾性研究,纳入病例数太少,仍有待于进一步的前瞻性研究加以验证。尽管如此,本研究有助于早期预测脓毒症 DIC 的发生,帮助判断患者病情严重程度及预后,从而指导针对性治疗,以提高患者生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2003, 17 (1): 149–176. DOI: 10.1016/s0889-8588(02)00102-8.
- [2] Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (8): 586–592. DOI: 10.1056/NEJM199908193410807.
- [3] 中华医学会急诊医学分会,中华危重病急救医学杂志编辑委员会.脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组.脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J].中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.
- [4] 许伟伟,李明,崔广清,等.脓毒症抗凝治疗的意义与未来 [J].中华危重病急救医学, 2021, 33 (5): 621–625. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201126-00731.
- [5] Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis [J]. Thromb Res, 2019, 178: 182–188. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.04.025.
- [6] Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun [J]. Thromb Haemost, 1995, 74 (3): 848–852.
- [7] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation [J]. Br J Haematol, 2009, 145 (1): 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- [8] Lin SM, Wang YM, Lin HC, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (3): 683–639. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816537D8.
- [9] Okabayashi K, Wada H, Ohta S, et al. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit [J]. Am J Hematol, 2004, 76 (3): 225–229. DOI: 10.1002/ajh.20089.
- [10] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J].中华危重病急救医学, 2013, 25 (8): 501–505. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.016.
- [11] CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014 [J]. JAMA, 2017, 318 (13): 1241–1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [12] Rowland T, Hilliard H, Barlow G. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis [J]. Adv Clin Chem, 2015, 68: 71–86. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.11.005.
- [13] 陈巧霞.血清 PCT 与 CRP 对 CAP 并发脓毒症患者的病情及预后评估作用 [J].临床肺科杂志, 2018, 23 (12): 2222–2225. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.12.023.
- [14] 谢维,刘建源,王黎霖,等.脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展 [J].中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (4): 498–502. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.024.
- [15] 白欢,沈玲,静亮,等.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 [J].中华危重病急救医学, 2022, 34 (7): 682–688. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210614-00876.
- [16] 王义,杨雪峰,田家豪,等.血清 D-二聚体对新生儿早发脓毒症预后的预测价值 [J].中国中西医结合急救杂志, 2021, 38 (5): 518–522. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.002.
- [17] 李艳,刘玲,裴依菲.凝血四项联合血清 PCT、AT-Ⅲ、D-D 水平监测在脓毒症患者病情评估中的应用价值 [J].医药论坛杂志, 2019, 40 (11): 44–46.
- [18] 宋景春.脓毒症性凝血功能紊乱的精准识别 [J].中华检验医学杂志, 2023, 46 (10): 987–991. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230828-00093.
- [19] Mei H, Jiang Y, Luo LL, et al. Evaluation of the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multi-center prospective observational study [J]. Thromb Res, 2019, 173: 20–26. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.010.

(收稿日期: 2024-05-05)

(责任编辑: 张耘菲 李银平 邸美仙)