

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.038

基于血栓弹力图指导下低分子肝素治疗脓毒症相关性凝血病的临床研究*

韦艳萍¹ 胡军涛^{2Δ} 黄雪敏³ 唐丽萍⁴ 廖帅¹ 黄勤英¹ 陆虹合¹ 韦童¹ 汤展宏²
(1 广西医科大学附属武鸣医院重症医学科 广西 南宁 530199; 2 广西医科大学第一附属医院重症医学科 广西 南宁 530021;
3 贺州广济医院重症医学科 广西 贺州 530000; 4 南宁市第一人民医院肾内科 广西 南宁 530022)

摘要 目的:探讨血栓弹力图(TEG)指导下低分子肝素治疗脓毒症相关性凝血病(SIC)的有效性和安全性,以及TEG与预后的关系。**方法:**选取2021年1月至2023年6月广西医科大学附属武鸣医院、广西医科大学第一附属医院及贺州广济医院收治的SIC患者185例。收集SIC患者的临床资料,根据是否抗凝分为抗凝组和非抗凝组。抗凝组根据TEG R值分为高凝组和正常凝血组。对比三组治疗后的临床指标。随访28 d,根据预后情况分为死亡组和存活组。比较死亡组和存活组临床指标、凝血指标。受试者工作特征(ROC)曲线分析脓毒症SIC患者28 d内死亡的预测价值。**结果:**高凝组及正常凝血组28 d内死亡率低于非抗凝组($P<0.05$)。高凝组与正常凝血组弥散性血管内凝血(DIC)发病率低于非抗凝组($P<0.05$)。存活组机械通气、血液净化、脓毒性休克、DIC、多脏器功能障碍综合征(MODS)比例低于死亡组($P<0.05$)。存活组低分子肝素抗凝比例、低分子肝素抗凝时间高于死亡组($P<0.05$)。死亡组的序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分高于存活组,重症监护室(ICU)住院时间长于存活组($P<0.05$)。存活组与死亡组在K值、血栓最大振幅(MA)、综合凝血指数(CI)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间-国际标准化比值(PT-INR)、纤维蛋白原(FIB)对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC分析结果显示,K值、APACHE II评分、SOFA评分预测SIC患者28 d死亡的曲线下面积(AUC)分别为0.653、0.727、0.730,联合检测预测的AUC为0.813,高于各指标单独检测。**结论:**基于TEG指导下可有助于识别SIC患者的凝血状态并指导临床抗凝治疗。同时TEG(K值)联合APACHE II评分、SOFA评分对SIC患者28 d死亡具有较高的预测价值。

关键词:脓毒症血症;脓毒症相关性凝血病;血栓弹力图;低分子肝素;预测价值

中图分类号:R631.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)14-2794-07

Clinical Study of Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Sepsis-Associated Coagulopathy Based on Thrombelastogram Guidance*

WEI Yan-ping¹, HU Jun-tao^{2Δ}, HUANG Xue-min³, TANG Li-ping⁴, LIAO Shuai¹, HUANG Qin-ying¹,

LU Hong-he¹, WEI Tong¹, TANG Zhan-hong²

(1 Department of Intensive Care Unit, Wuming Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530199, China;

2 Department of Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China;

3 Department of Intensive Care Unit, Hezhou Guangji Hospital, Hezhou, Guangxi, 530000, China;

4 Department of Nephrology, The First People's Hospital of Nanning, Nanning, Guangxi, 530022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of thrombelastogram (TEG) guidance low molecular weight heparin in the treatment of sepsis-associated coagulopathy (SIC), and the relationship between TEG and prognosis. **Methods:** 185 SIC patients admitted to the Wuming Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University and Hezhou Guangji Hospital from January 2021 to June 2023 were selected. The clinical data of SIC patients were collected, and patients were divided into anticoagulant group and non-anticoagulant group according to whether they were anticoagulant. The anticoagulation group was divided into hypercoagulable group and normal coagulation group according to the R value of TEG. The clinical indexes in three groups after treatment were compared. After 28 days of follow-up, the patients were divided into death group and survival group according to the prognosis. The clinical indexes and coagulation indexes in death group and survival group were compared. The predictive value of death within 28 days in sepsis SIC patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The mortality rate within 28 days in hypercoagulable group and normal coagulation group was lower than that in non-anticoagulant group ($P<0.05$). The incidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in hypercoagulable group and normal coagulation group was lower than that in non-anticoagulation group ($P<0.05$). The proportion of mechanical ventilation, blood purification, septic shock, DIC and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in survival group was lower than that in death group ($P<0.05$). The proportion of low

* 基金项目:广西壮族自治区卫健委自筹经费科研课题(Z-A20220788)

作者简介:韦艳萍(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:重症感染,E-mail: opinzi11@163.com

Δ 通讯作者:胡军涛(1980-),男,博士,主任医师,研究方向:重症感染,E-mail: hujuntao80@126.com

(收稿日期:2024-01-21 接受日期:2024-02-17)

molecular weight heparin anticoagulation and the time of low molecular weight heparin anticoagulation in survival group were higher than those in death group ($P<0.05$). The sequential organ failure assessment (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score in death group were higher than those in survival group, and the intensive care unit (ICU) hospitalization time was longer than that in survival group ($P<0.05$). The K value, maximum amplitude (MA), comprehensive coagulation index (CI), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) and fibrinogen (FIB) were compared between survival group and death group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of ROC analysis showed that, the area under the curve (AUC) of K value, APACHE II score and SOFA score in predicting 28 d death of SIC patients was 0.653, 0.727 and 0.730 respectively, the AUC predicted by combined detection was 0.813, which was higher than that of each index alone. **Conclusion:** Base on TEG guidance can help to identify the coagulation status of SIC patients and guide the clinical anticoagulation therapy. And TEG (K value) combine with APACHE II score and SOFA score has a high predictive value for 28 d death in SIC patients.

Key words: Sepsis; Sepsis-associated coagulopathy; Thrombelastogram; Low molecular weight heparin; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)14-2794-07

前言

脓毒症和脓毒性休克是急危重症医学面临的重要临床问题,全世界每年脓毒症发病人数超过 4890 万,其中约 1100 万的患者死亡^[1,2]。一项研究显示,在 DIC 患者中,严重脓毒症弥散性血管内凝血(DIC)的发生率为 46.8%,合并严重脓毒症 DIC 的患者病死率为 38.4%,病死率几乎是合并严重脓毒症患者的 2 倍,高于无 DIC 的患者^[3]。2019 年 ISTH 的科学标准化委员会推出了脓毒症相关凝血病(SIC)评分系统^[4],该评分系统提示当总分 ≥ 4 分时,即可诊断为脓毒症相关性凝血病(SIC)。研究发现,显性 DIC 患者基本符合 SIC 诊断标准,并且 SIC 发生于显性 DIC 之前可更早被识别^[5,6]。相关研究表明,脓症患者采用抗凝治疗具有较好的疗效^[7],但目前全球尚未就 SIC 及 DIC 的抗凝治疗方式和效果达成一致。一些学者提出 SIC 评分 ≥ 4 分为抗凝启动时机得到广泛重视及应用^[8,9]。目前,SIC 的治疗方法主要以抗凝为主,其中抗凝治疗药物主要以低分子肝素最为常用。然而并非所有 SIC 患者均适合抗凝治疗,因为低凝状态的 DIC 患者同样符合 SIC 诊断标准,但此类 DIC 患者往往不适合进行抗凝治疗。因血栓弹力图(TEG)可实时评估凝血过程,是一种高度灵敏的检测方法,目前 TEG 在凝血疾病中对凝血状态的评估有着重要作用^[10]。因此,本研究探讨基于 TEG 指导低分子肝素治疗 SIC 的有效性和安全性以及与预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 1 月至 2023 年 6 月广西医科大学附属武鸣医院、广西医科大学第一附属医院及贺州广济医院收治的 SIC 患者 185 例,根据是否抗凝分为抗凝组(102 例)和未抗凝组(63 例),抗凝组再根据 TEG 值分为高凝组 56 例(TEG R 值 < 4 min)和正常凝血组 66 例(TEG R 值 $4 \text{ min} \leq \text{TEG R} \leq 10$ min)。三组临床资料组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合脓毒症和脓毒性休克的最新诊断的标

准-《SSC:2021 版脓毒症及脓毒性休克的国际管理指南》^[2]以及 SIC 诊断标准^[4];(2)年龄范围 18-85 岁;(3)入组患者均无出血表现;(4)患者或其家属同意参加此次研究;(5)入组患者均进行 TEG 检查。排除标准:(1)近期 3 月存在血栓、出血性疾病史者;(2)急性心脑血管疾病者;(3)处于哺乳期及妊娠期的患者;(4)先天性凝血功能异常患者;(5)有严重的肝肾衰竭患者(肝功能 Child 分级为 C 级、肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$);(6)在外院已使用过抗凝药物的患者。本研究经广西医科大学第一附属医院、广西医科大学附属武鸣医院、贺州广济医院医学伦理委员会批准。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集入组患者性别、年龄、基础疾病、入院方式、是否死亡、MAP、SIC 评分、DIC 例数、血小板(PLT)、TEG、降钙素原(PCT)、乳酸(LAC)、APACHE II 及 SOFA 评分、多脏器功能障碍综合征(MODS)、血栓最大振幅(MA)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间-国际标准化比值(PT-INR)、凝血酶原时间(PT)、综合凝血指数(CI)、D-二聚体(D-D)、凝血酶时间(TT)、机械通气、脓毒性休克、6 d/28 d 出血事件、6 d/28 d 缺血事件、ICU 住院时间、凝血时间、血液净化、低分子肝素抗凝、低分子肝素抗凝时间、活化部分凝血活酶时间(APTT)等资料。

1.3.2 TEG 检测方法 TEG 检测所用仪器为 TEG-5000 血栓弹力图仪(美国 Haemoscope 公司),采用枸橼酸钠抗凝全血。在预置温度达到 37℃的条件下,将 1 mL 全血注入试剂瓶,吸取其中 360 μL 注入测定杯。测定杯以 4° 45' 的角度和 1 周/9 s 的速度旋转,通过检测在磁场作用下金属探针接收标本形成的张力描记 TEG 曲线图,并分析得出各定量参数(R 值、K 值、 α 角、MA 值、CI 值)。

1.3.3 治疗方法 参照《SSC:2021 版脓毒症及脓毒性休克的国际管理指南》^[2]对三组患者予以基础治疗。高凝组及正常凝血组予以低分子肝素(50-100u/kg q12h 皮下注射)抗凝治疗,如连续肾脏替代治疗(CRRT)治疗予选用枸橼酸钠局部抗凝治疗。抗凝治疗终止标准:(1)主要疗效终点:患者临床症状好转、SIC 评分 < 4 分。(2)次要终点:出现危及生命的出血或出血倾向,或 TEG R 值 $> 14 \text{ min}$ 或根据 APTT $> 90 \text{ S}$ 予停用低分子肝素,以及低分子肝素相关的小血小板减少的不良反应。

表 1 三组临床资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]
Table 1 Comparison of clinical data in three groups[n(%), $\bar{x} \pm s$]

Data		Total(n=185)	Hypercoagula- ble group (n=56)	Normal coagulation group(n=66)	Non-anticoagu- lant group (n=63)	χ^2/t	P
Gender	Male	121(65.41)	34(60.71)	47(71.21)	40(63.49)	1.630	0.443
	Female	64(34.59)	22(39.29)	19(28.79)	23(36.51)		
Basic disease	Yes	138(74.59)	45(80.36)	45(68.18)	48(76.19)	2.498	0.287
	No	47(25.41)	11(19.64)	21(31.82)	15(23.81)		
Method of admission	Emergency first diagnosis	72(38.92)	25(44.64)	22(33.33)	25(39.69)	2.673	0.614
	General ward	96(51.89)	28(50.00)	36(54.55)	32(50.79)		
	The outer court transferred	17(9.19)	3(5.36)	8(12.12)	6(9.52)		
Initial DIC	Yes	44(23.78)	11(19.64)	14(21.21)	19(30.16)	2.183	0.336
	No	141(76.22)	45(80.36)	52(78.78)	44(69.84)		
Age(years old)		61.97 ± 16.06	62.29 ± 15.75	60.64 ± 16.82	63.10 ± 15.65	0.562	0.677
Mean arterial pressure (MAP)(mmHg)		81.16 ± 22.17	83.48 ± 25.27	77.53 ± 19.06	82.90 ± 22.12	0.989	0.251
Acute physiology and chronic health conditions (APACHE II)scores		20.86 ± 7.47	21.74 ± 7.94	19.58 ± 6.79	22.33 ± 7.57	1.265	0.111
Sequential organ failure assessment(SOFA)scores		10.15 ± 3.64	9.32 ± 3.35	10.31 ± 3.52	10.71 ± 3.91	1.321	0.103

1.3.4 随访及分组 对患者进行治疗后的 28 d 内的随访观察,根据患者的存活情况将患者分为存活组和死亡组。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件分析。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或单因素 ANOVA 检验;非正态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。采用 ROC 曲线分析 TEG 指导下低分子肝素治疗 SIC 患者预后的预测价值。采用多因素 Logistic 回归构建多指标联合应用的回归预测模型。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗后临床指标对比

高凝组及正常凝血组 28 d 内死亡率低于未抗凝组($P < 0.05$),高凝组与正常凝血组死亡率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高凝组与正常凝血组 DIC 发病率低于未抗凝组($P < 0.05$),高凝组与正常凝血组 DIC 发病率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者在 6/28 d 出血事件、6/28 d 缺血事件、机械通气、血液净化、MODS、脓毒性休克、ICU 住院时间、抗凝时间等资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 存活组与死亡组临床指标对比

存活组机械通气、血液净化、脓毒性休克、DIC、MODS 比例低于死亡组($P < 0.05$)。存活组低分子肝素抗凝比例、低分子肝素抗凝时间高于死亡组($P < 0.05$)。死亡组的 SOFA 评分、APACHE II 评分高于存活组,ICU 住院时间长于存活组($P < 0.$

05)。两组入院方式、性别、年龄、基础疾病、6/28 d 出血事件及 6/28 d 缺血事件比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 存活组与死亡组凝血指标的比较

存活组与死亡组在 K 值、MA、CI、PT、APTT、PT-INR、FIB 之间对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在 R 值、 α 角、TT、D-D、LAC、PCT 和 PLT 等对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 ROC 曲线对 28 d 内死亡的预测效能

以本研究死亡组为阳性样本 ($n=83$);存活组为阴性样本 ($n=102$),K 值、APACHE II 评分、SOFA 评分为预测指标进行 ROC 曲线分析,结果显示,三指标均有一定的预测效能:ROC-曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 0.653(0.331~0.966)、0.727(0.476~0.958)、0.730(0.503~0.953),构建该三因子联合应用的回归预测/评估模型。以模型值 $\ln(P/1-P) = -0.065 + 0.391 \times K \text{ 值} + 0.092 \times \text{APACHE II 评分} + 0.133 \times \text{SOFA 评分}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,结果显示,该联合应用的 ROC-AUC (0.95CI)为 0.813(0.639~0.963),较 K 值、APACHE II 评分、SOFA 评分等三指标的单独应用的预测效能明显提高。见表 5、图 1。

3 讨论

相关研究表明,脓毒症与凝血之间存在密切关系,凝血功能障碍可能在脓毒症的病理生理学中起至关重要的作用^[1]。在 SIC 的发病机制中,凝血级联反应发生局部激活是机体防御机制的重要组成部分,目的是防止致病菌传播;一旦致病菌侵入

表 2 三组治疗后临床指标对比
Table 2 Comparison of clinical indexes in three groups after treatment

Indexes	Total(n=185)	Hypercoagulable group(n=56)	Normal coagulation group(n=66)	Non-anticoagulant group(n=63)	χ^2/Z	<i>P</i>
Mechanical ventilation [n(%)]	160(86.49)	46(82.14)	56(84.85)	58(92.06)	2.732	0.255
Blood purification [n(%)]	72(38.92)	20(35.71)	31(46.97)	21(33.33)	2.868	0.238
Death [n(%)]	83(44.86)	20(35.71) ^a	22(33.33) ^a	41(65.08)	15.851	<0.001
DIC[n(%)]	97(52.43)	23(41.07) ^a	31(46.97) ^a	43(68.25)	10.011	0.007
Septic shock [n(%)]	126(68.11)	34(60.71)	45(68.18)	47(74.60)	2.633	0.268
MODS [n(%)]	144(77.84)	38(67.86)	54(81.82)	52(82.54)	4.647	0.098
6 d bleeding events [n(%)]	29(15.68)	7(12.50)	10(15.15)	12(19.05)	0.983	0.612
28 d bleeding events [n(%)]	39(21.08)	13(23.21)	13(19.70)	13(20.63)	0.237	0.888
6 d ischemic events [n(%)]	28(15.14)	8(14.29)	13(19.70)	7(11.11)	1.895	0.388
28 d ischemic events [n(%)]	35(18.50)	10(17.86)	16(24.24)	9(14.29)	2.142	0.343
ICU hospitalization time [d, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)		8.50(5.25,14.75)	9.00(5.00,19.25)	7.00(5.00,16.0)	-	0.626
Anticoagulation time [d, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)		4.00(3.00,8.75)	4.00(3.00,8.25)	-	-	0.755

Note: Compared with non-anticoagulant group, ^a*P*<0.05.

表 3 存活组和死亡组临床指标的比较
Table 3 Comparison of clinical indexes between survival group and death group

Indexes	Death group (n=83)	Survival group (n=102)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>	
Gender [n(%)]	Male	59(71.08)	62(60.78)	2.146	0.143
	Female	24(28.92)	40(39.22)		
Age(years old, n(%))	≥65	42(50.60)	55(53.92)	0.202	0.653
	<65	41(49.40)	47(46.08)		
Method of admission [n(%)]	Emergency treatment	29(34.94)	43(42.16)	1.218	0.544
	General ward	45(54.22)	51(50.00)		
Basic disease[n(%)]	Outer court	9(10.84)	8(7.84)		
	Yes	67(80.72)	71(69.61)	2.983	0.084
Mechanical ventilation [n(%)]	No	16(19.28)	31(30.39)		
	Yes	82(98.79)	78(76.47)	19.514	<0.001
Blood purification [n(%)]	No	1(1.20)	24(23.53)		
	Yes	43(51.81)	29(28.43)	10.519	0.001
DIC[n(%)]	No	40(48.19)	73(71.57)		
	Yes	64(77.11)	36(35.29)	32.217	<0.001
Septic shock [n(%)]	No	19(22.89)	66(64.71)		
	Yes	69(83.13)	57(55.88)	15.645	<0.001
MODS[n(%)]	No	14(16.87)	45(44.12)		
	Yes	77(92.77)	67(65.69)	19.461	<0.001
6 d bleeding events [n(%)]	No	6(7.23)	35(34.31)		
	Yes	16(19.28)	13(12.75)	1.477	0.224
	No	67(80.72)	89(87.25)		

28 d bleeding events [n(%)]	Yes	21(25.30)	18(17.65)	1.611	0.204
	No	62(74.70)	84(82.35)		
6 d ischemic events [n(%)]	Yes	12(14.46)	16(15.69)	0.054	0.817
	No	71(85.54)	86(84.31)		
28 d ischemic events[n(%)]	Yes	15(18.07)	20(19.61)	0.07	0.791
	No	68(81.93)	82(80.39)		
Low molecular weight heparin anticoagulation [n(%)]	Yes	42(50.60)	80(78.43)	15.781	<0.001
	No	41(49.40)	22(21.57)		
ICU hospitalization time[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]		12.00(6.00,22.00)	7.00(4.00,12.00)	-3.044	0.002
Time of low molecular weight heparin anticoagulation [d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]		0.00(0.00,3.75)	4.00(3.00,6.00)	-3.915	<0.001
SOFA scores(scores, $\bar{x} \pm s$)		11.67± 3.58	8.89± 3.19	5.512	<0.001
APACHE II scores(scores, $\bar{x} \pm s$)		24.06± 7.62	18.33± 6.30	5.488	<0.001

表4 存活组和死亡组凝血指标的比较

Table 4 Comparison of coagulation indexes between survival group and death group

Groups	Death group(n=83)	Survival group(n=102)	t/Z	P
R[min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.8(3.4,6.6)	4.35(3.2,7.0)	-0.73	0.465
K[min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.0(1.2,3.5)	1.55(1.1,2.39)	-2.423	0.015
α angle [deg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	67.60(54.6,72.3)	69.55(60.1,74.55)	-1.442	0.149
MA(mm, $\bar{x} \pm s$)	58.932± 17.24	63.97± 13.34	4.95	0.027
CI($\bar{x} \pm s$)	0.36± 5.43	1.02± 3.55	4.73	0.031
PT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	16.70(14.6,19.9)	15.15(13.86,16.40)	-4	<0.001
APTT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	44.50(36.9,51.7)	40.75(33.28,47.58)	-2.722	0.006
PT-INR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.41(1.25,1.71)	1.27(1.2,1.43)	-3.624	<0.001
FIB[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.55(2.49,4.95)	4.42(3.12,5.78)	-2.476	0.013
TT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	17.0(14.6,19.3)	17(14.9,19.63)	-0.131	0.896
PCT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	9.96(1.59,35.11)	8.45(1.68,23.47)	-0.509	0.610
D-D[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.48(1.4,6.67)	3.07(1.44,6.44)	-0.69	0.494
LAC[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.8(2.0,7.0)	2.9(1.7,5.63)	-1.839	0.066
PLT[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	102(62,180)	19.3(72,164.5)	-1.159	0.246

表5 ROC 曲线分析 SIC 患者 28 d 内死亡的预测效能

Table 5 ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of death within 28 days in SIC patients

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold value	Sensitivity	Specificity	Youden index	Accuracy
K value	0.653	1.8 min	0.651	0.637	0.288	0.643
APACHE II score	0.727	20 score	0.687	0.725	0.412	0.708
SOFA score	0.730	10 score	0.747	0.706	0.453	0.724
Combination	0.813	3.8	0.807	0.775	0.582	0.789

血流并全身扩散,可引起弥漫性凝血病,导致大量微血栓形成导致 SIC^[12]。凝血系统活化和纤维蛋白溶解抑制是 SIC 的病理生理主要表现。凝血激活和炎症反应是机体防御感染的两个重要反应,二者机制并不独立,而是以一种复杂而同步的方式进行相互作用^[3]。然而,并不是所有的 SIC 患者均适合抗凝治疗,

处于低凝状态的 DIC 患者同样符合 SIC 诊断,但这类低凝的 DIC 患者往往不适合抗凝治疗,SIC 评分 ≥4 分为抗凝启动时机的观点也可能会面临适应范围过广的情况。因 TEG 可实时评估凝血过程全貌,一种高度灵敏的检测方法,目前 TEG 在凝血疾病中对凝血状态的评估有着重要作用。

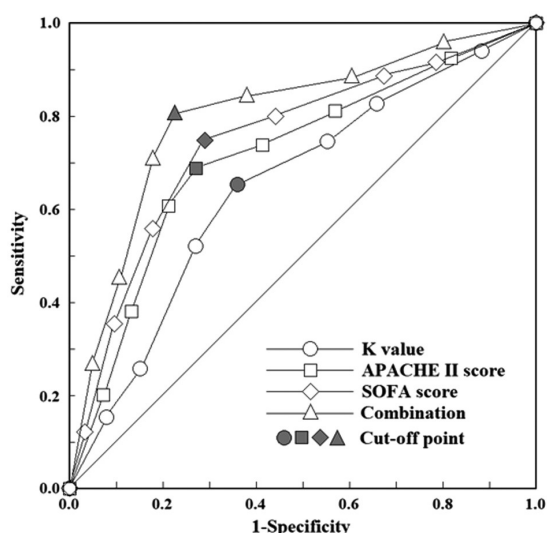


图1 SIC患者28d内死亡的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of death within 28 days in SIC patients

低分子肝素是普通肝素解聚后的硫酸氨基葡聚糖片断。具有起效快、生物利用度高、药效持久、半衰期长、免疫活性以及低出血风险等特点,广泛应用于临床的抗凝治疗中。低分子肝素对比普通肝素,其抗FXa作用更强,抗凝血酶作用相对较弱,具有更好的抗血栓作用,且出血副作用减小;而普通肝素容易引起出血的主要原因是具有强大的抗凝血酶功能所致。另外,低分子肝素兼有免疫调节作用,可通过抑制补体激活,降低免疫炎症反应;与抗磷脂抗体结合,避免血管内皮损伤,抑制NK细胞功能,抑制中性粒细胞吞噬、趋化作用,调节各种蛋白酶等作用^[14,15]。相对于其他的抗凝剂如:抗凝血酶、组织因子途径抑制因子、纤溶酶原激活物等,肝素类抗凝药因价廉、疗效肯定。相关研究表明肝素使用与脓毒症生存率之间存在良好的相关性^[16,17]。

感染源的控制及抗感染是治疗SIC的首要措施。研究表明抗凝治疗可改善脓毒症的预后,但对抗凝治疗的有效性及其安全性仍存在争议,这些争议的原因主要是抗凝时机及抗凝群体的不同、抗凝药不同导致的研究结果的差异。本研究结果表明,高凝组和正常凝血组的死亡比例低于未抗凝组,且低分子肝素抗凝治疗未增加出血风险,与肝素应用脓毒症治疗的多项研究结果一致^[18-20]。另外,本研究进一步对存活组及死亡组进行分析比较,结果显示,存活组应用低分子肝素抗凝治疗率明显高于死亡组,且存活组抗凝时间长于死亡组,同时,本研究结果提示SIC患者的死亡跟多种因素相关,如死亡组的APACHE II评分、SOFA评分、脓毒性休克、DIC发病率、MODS、机械通气及血液净化率更高于存活组。提示低分子肝素抗凝治疗及抗凝时长与患者预后相关,且未增加出血风险。这可能是得益于在SIC恰当病程阶段给予合理的抗凝治疗,可有效抑制病理性血栓形成,阻断凝血功能进一步恶化,降低的DIC发生率,间接降低器官功能损害严重程度,从而改善SIC患者预后^[21,22]。因此,根据TEG R值分层管理,在SIC高凝期与正常凝血期(即非低凝期)予低分子肝素抗凝治疗是安全且有效的;尤其在低凝期抗凝治疗疗效最佳,且未增加出血风险。同时,在SIC非低凝期应用低分子肝素抗凝治疗可有效阻断疾病进展为显性DIC,降

低DIC发病率,从而改善SIC患者预后。

本研究结果显示,与存活组相比,TEG指标K值在死亡组明显增高,而死亡组MA值显著低于存活组,提示死亡组低凝状态更为显著、出血风险明显增高,低凝状态在死亡的脓毒症患者中很常见,提示SIC早期高凝状态的存在并不能预测患者的预后,但低凝与死亡率增加相关,与既往研究结果一致^[23]。本研究还发现凝血功能异常与SOFA评分、APACHE II评分密切相关,提示脓毒症患者的凝血障碍和器官功能障碍密切相关,国内外均有类似的研究结果^[24,25]。本研究通过ROC曲线分析结果显示,K值、APACHE II评分、SOFA评分单独检测预测的AUC为0.653、0.727、0.730,上述三指标联合检测预测的AUC为0.813,提示联合检测预测的AUC大于各指标单独检测。TEG K值联合APACHE II评分、SOFA评分对SIC患者28d死亡具有一定预测作用。

综上所述,基于TEG指导下低分子肝素治疗SIC疗效较好,能显著降低死亡发生率和DIC发病率,联合检测TEG(K值)、APACHE II评分、SOFA评分对SIC患者28d死亡发生具有一定预测价值。本研究也有一定局限性,如:本研究病例数较少,且未能动态监测各项凝血指标变化,后续将开展进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [2] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [3] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132 (5): 1238-1245.
- [4] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994.
- [5] Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(2): 203-212.
- [6] Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (7): 643-649.
- [7] 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.
- [8] 宋景春,张伟,张磊,等.重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(02): 107-117.
- [9] Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey [J]. *BMJ Open*, 2017, 9(9): e017046.
- [10] Bui-Thi HD, Kien To Gia. Coagulation profiles in patients with sepsis/septic shock identify mixed hypo-hypercoagulation patterns

- based on rotational thromboelastometry: A prospective observational study[J]. *Thromb Res*, 2023, 227(7): 51-59.
- [11] 唐永军, 姚丽丹, 张煜华, 等. 脓毒症患者发生凝血功能紊乱的临床特征及预后影响因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 268-273.
- [12] 王暄. 脓毒症相关凝血功能障碍的发病机制及诊断进展 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(4): 523-529.
- [13] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [14] 骆强, 卿山林, 田中, 等. 局部枸橼酸抗凝与低分子肝素抗凝对行 CRRT 治疗脓毒症患者疗效及对凝血功能的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(2): 56-59.
- [15] 王海军, 邢学忠, 曲世宁, 等. 低分子肝素抗凝治疗脓毒症合并弥散性血管内凝血或凝血病的疗效分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(10): 1197-1200.
- [16] 施静诗, 林延挺. 应用低分子肝素辅助治疗脓毒症患者的临床效果观察[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(21): 3664-3666.
- [17] 李娜, 柴彦, 张振宇. 低相对分子质量肝素对脓毒症患者的凝血功能和肾功能的影响[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(1): 69-70, 74.
- [18] Peng JC, Nie F, Li YJ, et al. Favorable Outcomes of Anticoagulation With Unfractionated Heparin in Sepsis-Induced Coagulopathy: A Retrospective Analysis of MIMIC-III Database [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8(1): 773339.
- [19] 黄佳佳. 早期普通肝素治疗对脓毒症凝血病患者预后的影响[D]. 广东:汕头大学, 2023.
- [20] Zhang Z, Yan T, Ren D, et al. Low-molecular-weight heparin therapy reduces 28-day mortality in patients with sepsis-3 by improving inflammation and coagulopathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(6): 1157775.
- [21] 王思佳, 薛明明, 宋振举, 等. 脓毒症抗凝治疗策略应用现状: 一项多中心横断面调查[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(3): 397-403.
- [22] 李俊玉, 王雅慧, 王娜. 抗凝治疗可以改善高凝脓毒症患者的脏器功能[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(3): 213-217.
- [23] 贺志高, 肖凌, 陶文, 等. 基于 DIC 评分早期分层抗凝对改善脓毒症预后的有效性和安全性研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(3): 414-417.
- [24] 杨明月, 杨小娟, 景佩, 等. 凝血功能联合 APACHE II 及 SOFA 评分对血流感染患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12): 1434-1439.
- [25] 李俊玉, 刘慧珍, 王雅慧, 等. 血栓弹力图对脓毒症诱发凝血病的诊断及预后评估作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(11): 1653-1658.

(上接第 2793 页)

- [10] 马吉祥, 马龙, 杜志兴, 等. 免疫检查点抑制剂治疗胃癌的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2023, 49(2): 67-73, 79.
- [11] 余超群, 潘成文. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18): 2612-2616.
- [12] 白红松, 胡林军, 谢成明, 等. 化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌的安全性及近期疗效观察 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(5): 338-341, 349.
- [13] 李路桥, 沙慧子, 邹征云. IBI310 联合信迪利单抗治疗黑色素瘤致以胆红素升高为特征的严重免疫相关性肝炎一例及文献复习[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 1021-1024.
- [14] 邵思论, 翟玥, 赵贺. AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(6): 985-989.
- [15] 杨剑, 万成乐, 金雷. CA72-4、CA19-9、CA125、CA50 医学参考值范围及其对胃癌早期诊断价值的研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1150-1153.
- [16] 杨璨, 陈思雨, 李俊燕, 等. 血清 SCC-Ag、CEA 及 NSE 水平在腺癌及鳞状细胞癌鉴别诊断中的应用 [J]. *贵州医药*, 2023, 47(1): 113-114.
- [17] 苏利萍, 陈静, 朱波, 等. XELOX 和 FOLFOX4 新辅助化疗方案治疗局部晚期胃癌的安全性和有效性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 538-542.
- [18] 李远军, 邢娟, 吴翰昌, 等. 奥沙利铂联合替吉奥(SOX)与奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)治疗中国进展期胃癌患者的 Meta 分析 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, (5): 56-60.
- [19] 王冬慧, 荀玉芳, 高晓鹏, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群及 NLR 对进展期胃癌免疫治疗疗效的预测价值分析 [J]. *国际消化病杂志*, 2023, 43(4): 280-284.
- [20] 王晓丽, 王燕, 宋诸臣, 等. 外泌体 lncRNA-MIR100HG/miR-100 表达变化与胃癌临床病理特征、无疾病进展生存率的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(12): 2305-2309, 2357.
- [21] 沈仕俊, 甘平, 王园园, 等. PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(13): 2363-2368.
- [22] 韦炜, 蒋敬庭, 吴昌平. 胃癌中 PD-L1 的表达及 PD-1/PD-L1 抑制剂应用研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(5): 363-365.
- [23] 朱小坚, 骆晨, 朱正明. 晚期胃癌中 PD-1/PD-L1 的表达及其单抗治疗的临床现状[J]. *现代免疫学*, 2019, 39(1): 52-57.
- [24] 李赞, 李勇, 巩平, 等. 髓源性免疫抑制细胞与晚期胃癌化疗疗效及预后的关系[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(2): 235-237.
- [25] 叶妮, 陈卫昌. 免疫抑制性细胞 Treg 和 MDSCs 与胃癌临床病理特征关系的研究[J]. *胃肠病学*, 2015(4): 210-213.
- [26] 智路路, 魏盈, 魏静祎, 等. 信迪利单抗致免疫相关性胃炎 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(2): 136-138.