

不同严重程度脓毒症患者血栓弹力图特点及预测价值

陈培莉 宁宁 马丽 赵冰 盛慧球 毛恩强
上海市交通大学医学院附属瑞金医院急诊科

【摘要】目的 探讨血栓弹力图在脓毒症患者病情严重程度以及预后等方面的相关性以及预测价值。**方法** 回顾性分析 2013.1.1-2019.12.31 期间于上海市交通大学附属瑞金医院急诊 ICU 及急诊内科病房收治的 147 例脓毒症患者, 入院 24 小时内行炎症指标及血栓弹力图检测, 同时行 APECHE II 评分, 根据 APACHE II 评分分为轻症组和重症组, 观察不同组间血栓弹力图的差异; 在脓毒症患者中分为死亡组和存活组, 评价对脓毒症患者预后的判断价值。**结果** 重度的脓毒症较轻度的脓毒症其 α 角减小 ($P=0.015$)、K 时间延长 ($P=0.015$), 最大血块强度增强 ($P=0.045$)。脓毒症死亡组的 K 时间明显大于存活组的 K 时间。当 K 时间 ≥ 2.2 min 时 (敏感度为 77.27%, 特异度为 95.2%) 脓毒症发生死亡的风险最大 ($P < 0.0001$) ; **结论** 重度脓毒症患者表现明显的低凝状态, K 时间对脓毒症患者的预后具有预判价值。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性休克; 血栓弹力图; 凝血功能障碍; 弥漫性血管内凝血; 全身炎症反应综合征; 序贯器官衰竭评分; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

基金项目: 上海市自然科学基金 (21ZR1440400)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.009

Characteristics of thrombelastography in patients with different severity of sepsis and their value in assessment of prognosis

Chen Peili, Ning Ning, Ma Li, Zhao Bing, Sheng Huiqiu, Mao Enqiang

Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Mao Enqiang, Email: maoeq@yeah.net

【Abstract】Objective To investigate the correlation and predictive value of thromboelastography (TEG) in the severity and prognosis of patients with sepsis. **Methods** Clinical data of 147 patients with sepsis admitted to Intensive Care Unit (ICU) of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2013 to December 2019 were retrospectively analyzed. Inflammation indicators and TEGt were performed within 24 h after admission, and APACHE II score was evaluated. According to APACHE II score, the patients were divided into the mild group and severe group. TEG indicators were compared between the two groups. Patients with sepsis were divided into the death group and survival group to assess the value of TEG for prognosis of patients with sepsis. **Results** Compared with patients with mild sepsis, patients with severe sepsis had lower α angle ($P=0.015$), longer K time ($P=0.015$), and higher maximum amplitude ($P=0.045$). The K time of the death group was significantly longer than that of the survival group. When K time ≥ 2.2 min (sensitivity 77.27% and specificity 95.2%), the risk of sepsis death was the highest ($P<0.001$). **Conclusions** Patients with severe sepsis show marked hypocoagulability, and K time has predictive value for the prognosis of patients with sepsis.

【Key Words】 Sepsis; Septic shock; Thrombelastography; Coagulation disorders; Disseminated intravascular coagulation; Systemic inflammatory response syndrome; Sequential organ failure assessment

score; Acute physiology and chronic health evaluation II score

Fund Program: Shanghai Natural Science Foundation of China (21ZR1440400)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.009

脓毒症是感染引起的表现为宿主全身炎症反应的一种致命的临床综合征,全球病死率极高,在病程发展过程中,随着血管内皮受损,凝血系统被广泛激活,消耗大量凝血因子,从而导致机体微血管内广泛的发生凝血,形成微血栓,最终造成弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。因此,理解炎症和微血栓形成之间的关联可预防疾病的发生和提早干预。除了目前临床常规凝血实验的检测外,血栓弹力图(thrombelastography, TEG)作为评估重症患者凝血功能的常规工具,已在脓毒症性 DIC、创伤性凝血病、新型冠状病毒肺炎等危重症中得到了广泛的应用^[1-2]。本研究通过对脓毒症患者早期血栓弹力图进行监测,探讨脓毒症患者凝血功能的早期变化以及与其严重程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013.1.1-2019.12.31 期间于上海交通大学附属瑞金医院急诊 ICU 及急诊内科病房收治的行 TEG 检测的脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准 采用 2016 年 SSC 拯救脓毒症指南标准^[3]进行脓毒症的诊断,同时符合存在临床感染以及存在脏器功能衰竭的 SOFA 评分 ≥ 2 的患者诊断为脓毒症;年龄 ≥ 18 且 ≤ 85 岁的患者,满足急性起病,出现临床症状至入院时间 ≤ 7 d,入院 24 d 内行炎症指标及 TEG 检测,同时行 APECHE II 评分予以入组。

1.1.2 排除标准 符合以下任意一项予以排除:妊娠、哺乳期者;有血液系统疾病(包括急性白血病、溶血性贫血、血友病、再生障碍性贫血、骨髓纤维化、先天性或获得性凝血因子缺乏等);抗凝药物或抗血小板药物治疗中;处于严重创伤或外科手术后 24 h;自身免疫性疾病;肝硬化;恶性肿瘤个人史或正在接受放化疗及靶向治疗的恶性肿瘤患者。

1.2 观察指标

患者入院 24 h 内留取静脉血,行血生化以及 TEG 的检测,TEG 检测用含 0.3 mL 109 mmol

/L 枸橼酸钠抗凝管抽取入组患者全血 1 管,全血用于 TEG 检测,采用血栓弹力图凝血分析仪(TEG $\odot$ 5000TEG)及其试剂盒(批号, HMO4061)(美国 Haemonetics 公司),检测内容包括: α 角、综合凝血指数、K 时间、最大血块强度(maximum amplitude, MA)以及 R 时间五个指标。根据 24 h 内临床指标最差值计算 APACHE II 及 SOFA 评分。患者入院后接受脓毒症规范治疗,并记录患者 28 d 院内病死率、重症转化率等相关数据。

1.3 研究方法

根据 APACHE II 评分系统得分情况分为轻症组和重症组^[4]:轻症组(≤ 13 分)、重症组(> 13 分)进行病程分级,观察不同组间凝血功能指标的差异;观察脓毒症患者死亡组与存活组之间 TEG 的差异,从而判断 TEG 对预后的判断价值。

本研究为回顾性观察性单中心研究,已通过上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会伦理审查,同意患者豁免知情同意进行临床研究。编号(2020)临伦审第(398)号。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件以及 MedCalc 20 软件进行数据统计分析。正态分布的计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的计量数据则采用中位数(四分位数间距) $[M(Q_R)]$ 表示。不同预后两组患者间的数据比较采用成组 t 检验(正态分布)或者非参数检验(偏态分布)。比较不同严重程度的脓毒症患者的 TEG 的差异以及 TEG 对脓毒症患者死亡预后的判断价值比较采用两样本秩和检验 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。TEG 对脓毒症死亡预后的评估采用绘制受试者工作特征曲线(ROC)。

2 结果

2.1 基本情况

共纳入符合入组标准患者共 147 例,其中男性 82 例,女性 65 例;年龄(58.3 ± 17.6)岁;按照 APECHE II 评分将患者分为轻、重两组,轻度脓毒症组共 38 例;重度脓毒症组 109 例,重度脓毒症组中死亡 22 例;轻度与重度脓毒症组中,在性别、

感染部位以及平均住院天数方面均差异无统计学意义；而轻度组在年龄方面比重度组年龄小，差异有统计学意义，见表 1。

表 1 轻度与重度脓毒症患者一般资料比较

Table 1 Comparison of demographic characteristics between mild and severe sepsis patients

指标	脓毒症	轻度	重度	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
例数 (n)	147	38	109		
男 (n, %)	82(55.8)	21(55.3)	61(56.0)	0.006	0.94
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	58.3 $\pm$ 17.6	47.5 $\pm$ 19.1	62.1 $\pm$ 15.5	3.915	0.001
感染部位 (n, %)					
呼吸	60(40.8)	12(31.6)	48(44.0)		
消化	53(36.1)	19(50.0)	34(31.2)		
泌尿道	19(12.9)	2(5.3)	17(15.6)	6.602	0.159
中枢	3(2)	1(2.6)	2(1.8)		
其他	12(8.2)	4(10.5)	8(7.3)		
平均住院天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	26.4 $\pm$ 19.7	22.7 $\pm$ 16.7	27.5 $\pm$ 24.0	1.352	0.247
死亡 (n)	22	0	22		

2.2 不同严重程度脓毒症患者凝血功能的差异

应用非参数秩和检验发现，不同严重程度间的脓毒症患者的 TEG 指标中 α 角、K 时间以及最大血块强度之间差异有统计学意义。即重度的脓毒症较轻度的脓毒症其 α 角减小、K 时间明显延长，最大血块强度增强，见表 2 及图 1。

表 2 轻度与重度脓毒症患者的 TEG 差异 [$M(Q_R)$]

Table 2 Diversity of TEG between mild and severe sepsis patients [$M(Q_R)$]

组别	α 角 ($^\circ$)	综合凝血指数 (CI)	K 时间 (min)	最大血块强度	R 时间 (min)
轻度组	74.1 (6.7)	2.8 (2.0)	0.7 (0.2)	66.4 (9.60)	5.1(1.5)
重度组	71.9 (9.6)	2.1 (2.8)	1.4 (0.3)	71.8 (11.1)	5.0(1.7)
Z 值	-2.438	-1.691	2.426	2.007	-1.104
P 值	0.015	0.091	0.015	0.045	0.917

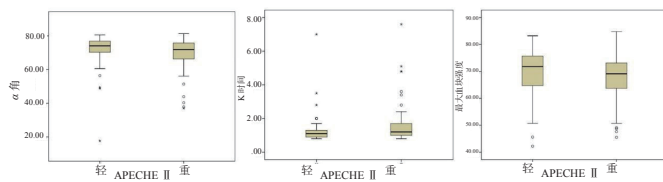


图 1 不同严重程度脓毒症患者 α 角、K 时间和最大血块强度的差异

Fig 1 The difference of α angle, K time and maximum amplitude in patients with different severity of sepsis

2.3 死亡组与存活组的 TEG 差异

在对脓毒症患者死亡组与存活组的 TEG 研究分析中发现，K 时间在存活组与死亡组之间差异有统计学意义 ($P=0.0001$)，即可判定脓毒症死亡组的 K 时间明显大于存活组的 K 时间。而其余指标

包括 α 角、综合凝血指数、最大血块强度以及 R 时间在两组间差异无统计学意义，见表 3。

表 3 脓毒症患者死亡组与存活组的 TEG 差异 [$M(Q_R)$]

Table 3 Diversity of TEG between the death group and survival group [$M(Q_R)$]

组别	α 角 ($^\circ$)	CI	k 时间	最大血块强度 (min)	R 时间 (min)
存活组 (n=125)	72.1(9.2)	2.1(2.75)	1.2(0.7)	67.5(11.2)	5.1(1.8)
死亡组 (n=22)	71.4(8.2)	2.3(3.9)	3.4(2.6)	69.5(11.2)	4.9(1.7)
Z	-0.027	-0.014	-6.101	-0.508	-1.095
P 值	0.978	0.989	0.0001	0.612	0.274

2.4 TEG 对脓毒症患者预后的评估价值

通过受试者曲线用 K 时间对脓毒症的死亡组进行评估发现，当 K 时间 ≥ 2.2 min 时（此时敏感度为 77.27%，特异度为 95.2%；曲线下面积为 0.907，95%CI 为 0.848-0.949）时，可判断脓毒症发生死亡的风险最大，诊断存在统计学意义 ($P<0.01$)，见图 2。

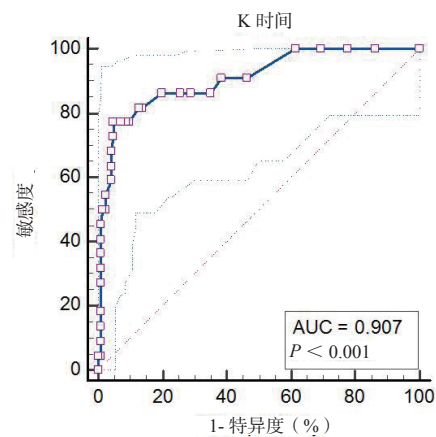


图 2 K 时间用于判断脓毒症患者死亡的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve of k time for prediction of mortality

3 讨论

脓毒症患者的凝血功能异常是一个动态且复杂的过程，脓毒症的患者有倾向于发生血栓型弥散性血管内凝血 (DIC) 的风险，其可由病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 引起系统性炎症及内皮损伤，继而形成大量凝血酶活化、抗凝及纤溶活性抑制，最终导致广泛微血栓形成及多器官功能衰竭^[5-6]。而整个过程的发生是迅速的，且临床症状隐蔽，

因此给诊断带来了一定的挑战性。

通过常规凝血功能以及血栓弹力图 (TEG) 可以尽早期的发现脓毒症患者凝血功能的异常及其特点。TEG 自 20 世纪 80 年代中后期开始用于临床, 目前已经在急危重症领域得到了广泛的应用^[7]。相较于传统的常规凝血检测无法评估凝血的全貌, TEG 全血检测综合了凝血过程中血浆成分 (凝血因子、纤维蛋白) 和细胞组分 (血小板), 与凝血机制的三个阶段相吻合, 同时还检测了纤溶状态^[8-10]。TEG 主要检测指标有: 代表纤维蛋白原功能的 α 角及 k 时间, 代表血小板和纤维蛋白原聚集功能的最大血块强度, 代表凝血因子活性的 R 时间、以及代表纤溶功能的 30 min 时溶解度 (LY30%)。有报道称 TEG 指标的异常与疾病严重程度相关^[11-13]。

国外有研究^[14]表明, 脓毒症患者的 K 时间与非脓毒症患者相比明显延长, 同时 α 角与 MA 值明显减小, 这种在疾病初期阶段显示出的低凝状态是入院 30 d 病死率的独立危险因素。另有研究报道^[9,15]称 TEG 参数与 INR 等传统的凝血指标相比存在诊断上的优势, 本研究也发现 TEG 对脓毒症的严重程度及预后有重要的判断价值。本研究显示重症脓毒症患者较轻症患者的 α 角减小、K 时间明显延长, 最大血块强度增强。进一步通过受试者工作曲线发现 K 时间是判断脓毒症预后的十分有效的参数, 当 K 时间 ≥ 2.2 min 时, 脓毒症患者死亡的风险最高。

K 时间的长短主要受纤维蛋白原水平高低的影响, 最大血块强度主要受纤维蛋白原及血小板两个因素的影响, 其中血小板的作用 (约占 80%) 要比纤维蛋白原 (约占 20%) 大^[16-17], 血小板质量或数量的异常都会影响到最大血块强度值^[18], 因此 K 时间的延长合并最大血块强度的减少表现为低凝状态, 可能因为内毒素导致内皮细胞功能受损, 促进凝血酶活化, 激活释放各种细胞因子、凝血因子以及血管收缩物质, 从而激发血小板聚集, 消耗大量凝血底物及凝血酶, 从而表现为低凝消耗状态^[19-20]。

研究显示脓毒症的早期可出现一过性的高凝, 随着血凝块的形成, 凝血因子和纤维蛋白原被大量消耗^[21], 代表纤维蛋白原功能的 α 角减小及 K 时间延长与此有关。他人研究发现^[22], 与未休克患者相比, 发生休克的脓毒性患者早期已表现出明显的低凝状态, 同时合并血小板的消耗以及纤维蛋白

的减少。而另有研究也发现^[23-24], 处于低凝状态的脓毒症患者发生器官衰竭的概率明显升高, 与本研究发现的重度脓毒症患者 α 角减小及 K 时间延长, 及 K 时间延长患者死亡风险增加相一致。

近期有研究发现^[25], 脓毒症患者的凝血指标 INR 与其 1 年期病死率相关。本研究通过对脓毒症患者死亡组与存活组的 TEG 研究分析中发现, 脓毒症死亡组的 K 时间明显大于存活组的 K 时间, 在这当中考虑仍然是纤维蛋白原的激活, 激活血栓形成, 凝血功能启动时主要原因。目前较少研究 TEG 是否与脓毒症患者的长期生存率有关, Luo 等^[14]发现最大血块强度大于 43.65 mm 时脓毒症患者死亡风险最高, 可能原因是最大血块强度受血小板的作用影响较大, 其同样在血栓形成, 严重反应以及免疫应激方面起到了重要的作用有关。

综上所述, 本研究通过对不同严重程度以及结局的脓毒症患者的 TEG 监测发现, 重症患者的 α 角减小、K 时间明显延长, 最大血块强度增强。脓毒症死亡患者的 K 时间明显高于存活患者, 当 K 时间 ≥ 2.2 min 时, 脓毒症患者死亡的风险最高。因此, TEG 对脓毒症患者的严重程度以及预后评判方面仍有研究预测价值, 可以做到早期识别, 从而尽早调整治疗方案, 改善患者的预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈培莉: 论文撰写; 赵冰、马丽: 实验设计; 宁宁: 数据收集及整理、统计学分析; 毛恩强、盛慧球: 研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Hu YL, McRae HL, Refaai MA. Efficacy of viscoelastic hemostatic assay testing in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(6): 873-875. DOI:10.1111/ejh.13617.
- [2] Hartmann J, Ergang A, Mason D, et al. The role of TEG analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 172. DOI:10.3390/diagnostics11020172.
- [3] 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
- [4] Chen FG, Koh KF. Septic shock in a surgical intensive care: validation

- of multiorgan and APACHE II scores in predicting outcome[J]. *Ann Acad Med Singap*, 1994, 23(4): 447-451.
- [1] Hu YL, McRae HL, Refaai MA. Efficacy of viscoelastic hemostatic assay testing in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(6): 873-875. DOI:10.1111/ejh.13617.
 - [5] Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms[J]. *Blood*, 2022, 139(13): 1973-1986. DOI:10.1182/blood.2020007208.
 - [6] Levi M, Poll TV. Coagulation in patients with severe sepsis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(1): 9-15. DOI:10.1055/s-0034-1398376.
 - [7] Cannon JW, Dias JD, Kumar MA, et al. Use of thromboelastography in the evaluation and management of patients with traumatic brain injury: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(9): e0526. DOI:10.1097/CCE.0000000000000526.
 - [8] Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R30. DOI:10.1186/cc13721.
 - [9] Bhattacharyya A, Tewari P, Gupta D. Comparison of thromboelastography with routine laboratory coagulation parameters to assess the hemostatic profile and prognosticate postoperative critically ill patients[J]. *Ann Card Anaesth*, 2021, 24(1): 12-16. DOI:10.4103/aca.ACA_162_19.
 - [10] Yao RQ, Ren C, Ren D, et al. Development of septic shock and prognostic assessment in critically ill patients with coronavirus disease outside Wuhan, China[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(4): 293-298. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.04.007.
 - [11] Terada R, Ikeda T, Mori Y, et al. Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery-a pilot prospective observational study in Japan[J]. *Transfusion*, 2019, 59(11): 3525-3535. DOI:10.1111/trf.15523.
 - [12] Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(58): 1-228, v-vi. DOI:10.3310/hta19580.
 - [13] 刘慧强, 曾庆波, 宋景春, 等. 血栓弹力图与 Centuryclo 凝血仪监测重症患者凝血功能比较研究 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4): 387-389. DOI:10.16680/j.1671-3826.2019.04.21.
 - [14] Luo CZ, Hu HB, Gong J, et al. The value of thromboelastography in the diagnosis of Sepsis-induced coagulopathy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620951847. DOI:10.1177/1076029620951847.
 - [15] 王莉, 李波, 王泉, 等. 分析急性重症创伤患者凝血功能障碍与病情严重程度及预后的关系 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6): 826-828. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.017.
 - [16] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry[J]. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27(2): 81-90. DOI:10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x.
 - [17] Zheng R, Pan H, Wang JF, et al. The association of coagulation indicators with in-hospital mortality and 1-year mortality of patients with sepsis at ICU admissions: a retrospective cohort study[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504: 109-118. DOI:10.1016/j.cca.2020.02.007.
 - [18] 陈晨松, 方俊杰, 陈乾峰, 等. 早期血小板计数动态变化对脓毒症患者预后的预测价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(5): 665-671. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.05.017.
 - [19] Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry[J]. *J Trauma*, 2009, 67(1): 125-131. DOI:10.1097/TA.0b013e31818b2483.
 - [20] 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. DOI:10.1177/0885066618773679.
 - [21] Prakash S, Verghese S, Roxby D, et al. Changes in fibrinolysis and severity of organ failure in sepsis: a prospective observational study using point-of-care test: ROTEM[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(2): 264-270. DOI:10.1016/j.jcrc.2014.10.014.
 - [22] Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2 Suppl): S35-S42. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181e9e31d.
 - [23] Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(2): 341-348. DOI:10.1097/01.ccm.0000153520.31562.48.
 - [24] Yin J, Chen Y, Huang JL, et al. Prognosis-related classification and dynamic monitoring of immune status in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(3): 185-191. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.004.
 - [25] Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1): 77-85. DOI:10.1007/s00134-014-3552-9

(收稿日期 : 2022-04-22)

(本文编辑 : 何小军)