

脓毒症凝血病的诊断及生物标志物研究进展

刘怡雯 李旭

作者单位: 510515 广东广州, 南方医科大学南方医院急诊科

通信作者: 李旭, Email: mylx99@smu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.04.001

【摘要】 现有研究认为, 脓毒症凝血病(SIC)是由感染早期形成的免疫血栓失调发展而来, 血栓与炎症在体内相互作用, 形成恶性循环, 共同导致疾病走向恶化。SIC 在患者所处疾病的不同阶段具有不同的特征, 反映在临床中主要为凝血相关指标的差异。确定患者所处的凝血病阶段可以帮助医生为患者制定精确的治疗方案。目前关于 SIC 的早期诊断在国际上有不同的标准, 使用不同标准诊断 SIC 的特异度和敏感度各不相同。目前也有用于 SIC 早期诊断的新型生物指标物, 目的在于能够早期、精确地诊断患者凝血病所处的阶段, 以便临床进行精准治疗。基于临床对 SIC 诊断与治疗的需求, 该文从 SIC 的病理生理机制、为什么要早期识别 SIC、SIC 及弥散性血管内凝血(DIC)的诊断标准和早期识别 SIC 的相关前沿指标等方面, 综述了 SIC 与炎症免疫的相互作用机制、常用国际诊断标准的优缺点以及可能有价值的未来预后指标, 以期能够对 SIC 的诊疗进行梳理、归纳和总结。

【关键词】 脓毒症凝血病; 诊断; 生物标志物

Diagnosis of sepsis-induced coagulopathy and research advances in biomarkers

Liu Yiwen, Li Xu. Department of Emergency Medicine, Southern Medical University Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: Li Xu, Email: mylx99@smu.edu.cn

【Abstract】 Objective Currently, it has been known that sepsis-induced coagulopathy (SIC) develops from the immunothrombosis which happens at the early stage of sepsis. Thrombosis and inflammation interact in the body and form a vicious cycle, jointly leading to the deterioration of the disease. SIC has different characteristics at different stages of the disease, which is reflected in the differences of coagulation-related indicators in clinical practice. Determining the stage of coagulopathy that the patient is in could assist doctors in providing precise treatment for each patient. At present, there are different diagnostic criteria for the early diagnosis of SIC. When using different criteria to diagnose, the specificity and sensitivity are varied. Currently, there are also researches on detecting new biological markers for SIC, with the aim of being able to diagnose the stage of intravascular coagulation early and precisely, so that corresponding treatments could be carried out in clinical practice. This review is about the inflammatory-immune interaction mechanisms of SIC, the advantages and disadvantages of commonly used international diagnostic criteria, and potential future prognostic indicators, focusing on four aspects such as the pathophysiological mechanisms of SIC, the importance of early recognition, diagnostic criteria for SIC and disseminated intravascular coagulation (DIC), and related cutting-edge indicators for early recognition of SIC. The aim is to organize, summarize and provide insights into the diagnosis and treatment of SIC based on clinical needs.

【Key words】 Sepsis-induced coagulopathy; Diagnosis; Biological marker

根据《第三版国际脓毒症和脓毒性休克定义共识(Sepsis-3)》, 脓毒症被定义为宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。作为急危重症医学科常见的全身性感染性综合征, 脓毒症严重威胁患者生命健康, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2020 年公布的数据显示, 脓毒症死亡患者数约占全球死亡患者总数的 20%, 并且在第三世界国家具有更高的发病率和病死率, 高难度

的诊疗和高昂的治疗费用造成了严重的医疗负担, 使脓毒症成为严重的社会公共卫生安全问题。

在脓毒症复杂多变的病理生理过程中, 凝血系统功能障碍值得引起医护人员的重视。在脓毒症的发生发展中, 机体凝血系统的平衡被打破, 在感染、炎症、免疫等因素的参与和干扰下, 凝血与抗凝血机制失衡, 导致全身凝血酶产生、抗凝活性受损和纤维蛋白溶解受到抑制^[2], 这一现象被称为脓毒症

凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)。有研究显示, 24% 的脓毒症患者发生 SIC,而在脓毒性休克患者中,这一比例高达 66%^[3]。如果不能在早期识别并采取相应的治疗措施, SIC 进一步发展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),此时患者凝血系统严重紊乱,全身多器官内微血栓形成,成为器官功能衰竭的重要启动因素之一。过度消耗的凝血系统导致广泛出血和多器官功能衰竭,最终使患者走向不良结局^[4]。

SIC 是脓毒症的主要并发症之一,常与 DIC 相提并论,相较于 DIC 存在血小板、凝血因子和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等凝血物质的严重消耗, SIC 的诊断和治疗侧重于脓毒症凝血功能障碍的非显性时期,以全身性炎症反应和凝血系统激活为特征,但尚未发生大量凝血物质的消耗。当脓毒症患者进入 DIC 时期,病情往往已到达难以挽回的地步。因此,正确灵敏地评估 SIC 能够帮助临床医生早期识别和干预这一严重的并发症。

1 SIC 的病理生理机制

SIC 的启动涉及炎症反应和凝血系统之间的相互作用^[5]。脓毒症时入侵机体的病原体糖蛋白、膜组分和核酸分子片段被称为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs);宿主细胞在受到损伤或应激状态下从细胞内释放出来的或细胞表面表达发生改变而被免疫系统识别的内源性分子被称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs);两者可以被单核巨噬细胞等细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, prRs),如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)等识别,刺激细胞内信号转导通路激活,释放多种炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)等,同时也释放大量组织因子,成为脓毒症凝血功能紊乱的主要组织因子来源^[6]。中性粒细胞也因受到炎症介质的激活而发挥杀菌作用并释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),在局部捕获和杀伤病原体,同时也进一步加剧炎症和组织损伤,从而提供了凝血过程中血小板黏附和聚集的框架^[7]。

炎症因子的大量释放加上内毒素等细菌产物的作用可大量激活血小板,被激活的血小板通过表面的糖蛋白相互连接聚集,形成血小板血栓,募集并吸附大量的凝血因子,也为后续的凝血过程提供磷脂

表面^[8]。在脓毒症中外源性凝血占主要地位,其中单核细胞释放的组织因子是主要的凝血启动因子,形成少量凝血酶后,启动内源性凝血途径,导致大量凝血酶的生成,可活化 FIB 转化为纤维蛋白,纤维蛋白交联进而形成血栓的基础框架。

机体抗凝系统在病原体的破坏和炎症介质的作用下,抗凝作用被削弱,无法与凝血反应形成正常的平衡^[9]。组织因子的过度表达超过了机体正常的抗凝能力,凝血酶生成过多,主要抗凝物质抗凝血酶Ⅲ被大量消耗,IL-1 等炎症介质也降低了抗凝血酶与凝血酶的亲和性,削弱机体的抗凝功能。脓毒症时由于内皮细胞受损,凝血酶调节蛋白表达下降,使凝血酶激活蛋白质 C 系统受到抑制,进一步削弱了机体的抗凝功能。

机体凝血与纤溶系统的失衡也在脓毒症中发挥了重要作用,纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)由血管内皮细胞产生,通过结合组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)将其灭活, t-PA 对纤溶酶原的激活受到抑制。PAI-1 水平在脓毒症期间显著升高,纤溶酶原不能被有效激活为纤溶酶,凝血过度激活形成的纤维蛋白凝块无法被及时降解,造成纤维蛋白不断积累,加剧了血栓的形成。在这一过程中,炎症介质、血小板、凝血因子和免疫细胞相互作用,都推动体内凝血系统被过度激活。

在 SIC 早期,血液循环中形成的微血栓作为血管内骨架,与其间存在的先天免疫细胞一起帮助机体识别、限制和杀伤入侵的病原体,这一过程被称为免疫血栓形成^[10],在疾病初期成为一个有利因素。然而随着炎症的进一步加重和免疫系统的破坏,凝血紊乱走向不可控的时期,在这一过程中,炎症介质、血小板、凝血因子和免疫细胞相互作用,都推动体内凝血系统过度激活。

2 早期识别 SIC 的重要性

SIC 中存在凝血反应与炎症相互促进的恶性循环。在感染最初期,机体通过微血栓的方式招募和激活先天免疫系统,微血栓与免疫细胞相互作用,在空间上限制病原体的扩散,同时通过微血栓内的中性粒细胞等对细菌进行杀伤。然而当炎症反应与凝血反应产生相互放大的作用时即进入恶性循环,微血栓的形成会影响机体器官组织的血液循环,不能早期识别凝血功能的异常,则会放任机体器官进一步缺血缺氧,发生器官功能障碍,当凝血功能严重紊

乱且炎症反应难以控制时再进行治疗,则错过了最佳治疗时机,不利于患者预后。

目前虽无大量研究证明脓毒症患者能从早期应用抗凝剂中获得较好的疗效,但仍有报告指出在脓毒症凝血功能障碍的患者中,器官循环受损者可以从早期抗凝治疗中受益。

不难理解,导致脓毒症患者不良预后的往往是因为免疫血栓形成失调,造成凝血功能亢进与纤溶抑制共同存在,因此在 SIC 的治疗中需要精准关注临床检测指标,指示患者目前在脓毒症进程中所处的阶段,强调对患者进行全面的、连续的凝血功能监测,确定合适的治疗方案,避免后续进入 DIC 阶段。同时也可以避免 SIC 患者容易出现的血栓并发症,如深静脉血栓形成、肺栓塞等。

3 DIC 与 SIC 的诊断标准

由于 SIC 病理机制的复杂性,以及疾病进展后不同阶段的变化,单一的实验室指标无法全面地描述疾病所处的阶段,为协助临床判断病情进展,指导抗凝治疗,需要一套比较全面的评分标准来判

断 SIC 进展。目前临床较熟悉的是 DIC 诊断标准,包括国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH)制定的 DIC 标准(ISTH-DIC)、日本卫生福利部(Japanese Ministry of Health and Welfare, JMW)制定的 DIC 标准(JMW-DIC)、日本急诊医学会(Japanese Association for Acute Medicine, JAAM)制定的 DIC 标准(JAAM-DIC)以及中国 DIC 诊断积分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS),上述标准大部分都包括血小板计数(platelet count, PLT)、纤维蛋白相关标志物[包括纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)和(或)D-二聚体]、FIB 和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。见表 1。

JMW-DIC 标准在 1987 年被最早提出,该标准是以基础疾病、出血情况、器官衰竭和凝血系统整体情况作为参考对 SIC 进行评估^[11]。JMW-DIC 标准通过纳入 PLT、PT、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、FIB 来描述血小板和凝血因子消耗情况,同时也通过 FDP 体现纤溶系统的激活

表 1 DIC 与 SIC 的诊断标准

指标	ISTH-DIC	JAAM-DIC	JMW-DIC ^b	CDSS	ISTH-SIC
PLT($\times 10^9/L$)	1 分:[50, 100) 2 分:<50	1 分:[80, 120)或 >30%(≤ 24 h) 2 分:<80/ >50%(≤ 24 h)	1 分:[8, 120) 2 分:[50, 80) 3 分: ≤ 50	1 分:[80, 100)(HPT-)或 <50/(HPT+)或 $\geq 50\%$ (≤ 24 h) 2 分:<80(HPT-)	1 分:(100, 150] 2 分: ≤ 100
PT 延长值(s)/ PT-INR	1 分:PT 延长值 [3, 6) 2 分: ≥ 6	1 分:PT-INR ≥ 1.2	1 分:PT-INR [1.25, 1.67) 2 分: ≥ 1.67	1 分:PT ≥ 3 或 APTT ≥ 10 2 分:PT ≥ 6	1 分:(1.2, 4] 2 分:>4
FIB (g/L)	1 分:<1		1 分:(1, 1.5] 2 分: ≤ 1	1 分:<1	
D-二聚体 (mg/L)	2 分:[2.5, 5) 3 分: ≥ 5			2 分:[5, 9) 3 分: ≥ 9	
FDP(mg/L)		1 分:[10, 25) 2 分: ≥ 25	1 分:[10, 20) 2 分:[20, 40) 3 分: ≥ 40		
SIRS 评分(分)		1 分: ≥ 3			
SOFA 评分(分)					1 分:1 2 分:2
基础疾病			√	1 分:存在导致 DIC 的原发病	
临床表现			1 分:器官衰竭 1 分:出血 ^c	1 分:不能用原发病解释的严重多发出血 1 分:不能用原发病解释的微循环障碍 1 分:广泛皮肤黏膜栓塞、灶性缺血坏死、 脱落即溃疡形成,不明原因器官功能衰竭	
总分(分) ^a	>5	>4	≥ 4 (HPT+) ≥ 7 (HPT-)	≥ 6 (HPT+) ≥ 7 (HPT-)	>4

注: DIC 为弥散性血管内凝血, SIC 为脓毒症凝血病, ISTH 为国际血栓与止血学会, JAAM 为日本急诊医学会, JMW 为日本卫生福利部, CDSS 为中国 DIC 诊断积分系统, PLT 为血小板计数, PT 为凝血酶原时间, INR 为国际标准化比值, FIB 为纤维蛋白原, FDP 为纤维蛋白降解产物, SIRS 为全身炎症反应综合征, SOFA 为序贯器官衰竭评分, HPT 为血液系统恶性肿瘤, APTT 为活化部分凝血活酶时间; a: 诊断 DIC 或 SIC; b: 存在血液系统恶性肿瘤时, PLT 不计分; c: HPT+ 时此项不计分; 空白代表无此项

程度,从凝血和纤溶两个主要方面来综合判断 DIC 的发生,根据有无血液系统恶性疾病进行判断,在存在血液系统恶性肿瘤的情况下 > 4 分即可诊断为 DIC,否则 > 7 分诊断为 DIC。该评分标准还注意到了临床症状和器官衰竭情况,提高了对脓毒症引起的 DIC 的敏感度,但也降低了对创伤等因素引起的 DIC 的诊断率。与该情况相似的是 JAAM-DIC 评分系统,纳入全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分,总分 > 4 分即可诊断为 DIC。有研究显示,JAAM-DIC 是对 DIC 诊断敏感度最高的评分系统^[12]。

JMHW-DIC 与 JAAM-DIC 评分系统中都纳入了主观考察的计分项目,因此上述评分系统的使用不如 ISTH-DIC 标准便捷。ISTH-DIC 标准是 2001 年 ISTH 第 18 次大会上通过对 JMHW-DIC 评分标准进行修改而提出的,在这一标准中,去除了较主观的临床症状项目,4 个计分项目均为实验室易测得的临床指标,能够快速便捷地进行评分诊断。ISTH-DIC 更强调对显性 DIC 的诊断,虽然去除了对血液系统恶性疾病的考量,但有研究指出,ISTH-DIC 对血液系统疾病存在时的 DIC 诊断率与 JMHW-DIC 对 DIC 的诊断率一致性仍较高^[11]。ISTH 推荐的 DIC 评分系统纳入了 PLT、PT 延长值、FIB 和 D-二聚体等指标进行计分,评分 ≥ 5 分即可诊断为显性 DIC。ISTH-DIC 中对 PT 进行考察使用的指标是 PT 延长值,而 JMHW-DIC 与 JAAM-DIC 评分标准使用的则是 INR,可以消除不同实验室使用的检测试剂、仪器以及检测方法不同造成的检测差异,更适合不同地区之间进行对比。

中华医学会血液学分会血栓与止血学组于 2014 年起通过多中心、大样本的回顾性与前瞻性研究建立 CDSS 评分系统,与其他评分系统的不同之处在于 CDSS 评分系统整合了更多维度的数据,不仅包括传统的凝血指标,还纳入患者的病史、症状体征、实时生命体征监测数据(如心率、血压、血氧饱和度等),强调实时动态监测的原则,并且突出临床症状的重要性。除了诊断功能外,更强调临床决策支持,可以为医生提供治疗建议,如根据评分结果推荐合适的抗凝药物剂量和治疗疗程,或提示需要进一步进行哪些检查来完善诊断。同时可以在患者整个治疗过程中持续监测,及时发现病情变化并调整治疗方案。由于比较注重临床症状及动态监测,该评分系统的准确性高度依赖于输入数据的质量和

完整性。如果临床数据录入不及时、不准确或存在缺失值,则可能会导致评分结果出现偏差。

上述 4 个标准中, JMHW-DIC、JAAM-DIC 诊断项目中都包含器官衰竭评分,尤其是 JAAM-DIC 通过 SIRS 评分进行评估,更适用于感染性 DIC 的诊断,并且 JMHW-DIC 评分系统自制定以来至今仍在使用,临床经验充足,使用率较高。而 ISTH-DIC 评分系统相对日本的两个评分系统更关注实验室指标,对创伤、孕产等引起的 DIC 也有普适性,对评估显性 DIC 的敏感度更高,在国际上具有较高的认可度和权威性,被广泛用于全球范围内的 DIC 诊断。CDSS 评分系统自制定以来临床使用案例较少,主要由于使用该系统需要一定的时间和技术成本,且没有其他标准便捷,但其动态监测及临床价值更高,因此适合配合其他评分系统共同评估 DIC。

即使使用上述评分系统中诊断敏感度最高的 JAAM-DIC 评分标准,仍有不少诊断为无 DIC 的患者发生迟发性 DIC,表明上述诊断标准均有可能漏诊早期阶段的 DIC。能够早期诊断处于非显性阶段的 DIC 对 SIC 患者十分重要,有研究显示,能够在 DIC 代偿期即 SIC 早期进行针对 DIC 的治疗可能使患者受益^[13]。针对上述问题,ISTH 和欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)已发布了 SIC 的诊断标准和治疗指南^[14]。该标准相较于 ISTH-DIC 标准加入了序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)作为一项计分指标,弥补了 ISTH-DIC 在诊断感染性 DIC 方面敏感度较低的缺陷,同时,将 PLT 和 PT 延长值的计分阈值放宽,以期更灵敏地在早期诊断 SIC。在 SIC 患者中可能存在高凝和低凝两种状态,早期由于感染导致炎症,损伤内皮细胞,形成免疫血栓,体内凝血系统激活超过抗凝及纤溶系统,患者整体呈现高凝状态,PLT 也可能由于体内严重的炎症而不发生降低反而轻度升高。当高凝状态耗竭凝血因子,而纤溶系统被广泛激活后,机体进入低凝状态。SIC 指标虽然可以在较早期对脓毒症患者凝血异常进行预测,但不能较好地地区分高凝和低凝状态,仍需结合其他临床症状或寻求其他指标进行判断,进而指导临床治疗。同时由于本评分标准是以欧美人群为样本进行评估制定的,其中以 $PLT < 150 \times 10^9/L$ 为减少标准,符合欧美人群的 PLT 特征,而中国人群则是以 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 为减少标准,所以,目前已有研究认为应将中国 SIC 诊断标准中的 PLT 数值调整到

$< 100 \times 10^9/L$ [14]。目前已有研究显示, SIC 诊断标准对脓毒症患者死亡的预测敏感度高于 ISTH-DIC 诊断标准 [15]。

4 早期诊断 SIC 的生物学标志物

上述诊断标准对于 SIC 的诊断仍然存在不够便捷和灵敏度与特异度不足的缺陷, 目前关于能够准确在早期诊断 SIC 的独立生物标志物方面也有不少研究。

4.1 NETs NETs 是中性粒细胞在受到感染或炎症刺激时释放的一种细胞外纤维网状结构, 是对微生物感染的先天免疫应答的一部分。受刺激的中性粒细胞被激活, 染色质发生解聚, 随后被释放到细胞外 [16]。NETs 的主要成分包括中性粒细胞颗粒蛋白、无细胞 DNA 和组蛋白。病原体入侵时, NETs 中的 DNA 纤维可以作为支架, 为凝血因子的聚集和相互作用提供工作平台。NETs 中抗菌蛋白在发挥杀菌作用的同时, 其中的某些蛋白水解酶可以激活细胞因子, 如 IL-1 β 、TNF- α 等, 这些炎症介质又会进一步刺激内皮细胞和其他免疫细胞, 促使组织因子等凝血相关因子的表达, 形成炎症-凝血的恶性循环。目前关于 NETs 的检测大多围绕髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)-DNA 复合物、循环游离 DNA (circulating cell-free DNA, cfDNA)、中性粒细胞弹性酶和瓜氨酸化组蛋白进行。

已有研究证明, NETs 形成增加与脓毒症诱导的 DIC 发生率和病死率显著相关, 使其可能成为评估 SIC 患者凝血状态的新型生物标志物 [17]。

4.2 可溶性纤维蛋白单体 (soluble fibrin monomer, sFM) sFM 是 FIB 在凝血酶作用下转变为纤维蛋白这一过程的中间产物。在正常的生理性凝血中, 纤维蛋白单体可以在血管受到损伤时交联聚合成网状结构, 网罗血小板、红细胞等形成血栓, 修复血管壁。而在病理凝血状态下, 凝血系统被过度激活, 由于大量凝血酶的生成, 导致纤维蛋白单体的产生速度远远超过其聚合或清除速度, 使血液中的 sFM 浓度升高。这些过量的纤维蛋白单体可在血管内形成微血栓, 阻塞微血管, 导致器官功能障碍。

4.3 可溶性内皮蛋白 C 受体 (soluble endothelial protein C receptor, sEPCR) sEPCR 是内皮蛋白 C 受体 (endothelial protein C receptor, EPCR) 的一种可溶形式。EPCR 是一种跨膜糖蛋白, 主要存在于内皮细胞表面, sEPCR 是 EPCR 的胞外区部分, 经蛋白水解酶作用从内皮细胞表面脱落而进入血液循环,

结构保留了与蛋白 C 等分子结合的功能位点。在正常生理状态下, EPCR 与蛋白质 C 结合, 将蛋白质 C 呈递给凝血酶-血栓调节蛋白复合物, 从而大大增强凝血酶对蛋白质 C 的激活效率, 活化后的蛋白质 C 则发挥着重要的抗凝作用。在脓毒症状态下, 由于炎症和内皮细胞受损严重, EPCR 脱落增加, 导致 sEPCR 产生增多, 而 sEPCR 会与 EPCR 竞争性结合蛋白质 C, 使其抗凝作用减弱, 抗凝功能的破坏造成脓毒症高凝状态进一步恶化。同时, sEPCR 还可与中性粒细胞表面受体结合, 影响中性粒细胞的趋化、黏附和活化。由于 sEPCR 的上述作用, sEPCR 的检测有可能成为用于 SIC 早期诊断的一个新型检测指标 [18]。

4.4 可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM) 血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是一种存在于血管内皮细胞表面的糖蛋白, 主要由内皮细胞合成并分泌, 其表面存在凝血酶结合位点及与蛋白质 C 相互作用的区域。而 sTM 是 TM 的一种可溶形式, 在生理凝血过程中, TM 与凝血酶结合后可以改变凝血酶的底物特性, 结合后的凝血酶-TM 复合物能够激活蛋白质 C, 活化的蛋白质 C 通过灭活凝血因子 V 和 VIII 抑制凝血过程。sTM 同样具有与凝血酶结合的能力, 在一定程度上发挥抗凝作用, 参与调节体内的凝血-抗凝平衡。在脓毒症中, 由于炎症介质刺激内皮细胞, 大量 TM 脱落形成 sTM。高水平的 sTM 一方面可以反映机体凝血与抗凝血紊乱, 另一方面也反映了内皮细胞的损伤程度。当患者病情持续恶化时, 抗凝系统被“耗竭”, sTM 的浓度也出现下降。因此, sTM 水平变化可作为脓毒症患者病情评估和预后判断的一个新型指标。

4.5 凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 与纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物 (plasmin- $\alpha 2$ -plasmin inhibitor complex, PIC) TAT 是凝血酶与抗凝血酶 III 以 1:1 比例结合形成的一种复合物, 两者结合高度特异且十分紧密, TAT 的形成速度、数量与凝血酶的生成量是直接相关的。在脓毒症早期, TAT 水平明显升高可以反映凝血系统激活的状态。PIC 是由纤溶酶与 $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物 ($\alpha 2$ -plasmin inhibitor, $\alpha 2$ -PI) 结合形成的复合物。在纤溶酶发挥作用后, 纤溶酶与 $\alpha 2$ -PI 迅速结合形成 PIC, 从而调节纤溶过程。在 DIC 早期阶段, 凝血系统激活后会相继激活纤溶系统, 引起纤溶酶生成增加, 导致 PIC 水平升高。因此, 检测 PIC

有助于 DIC 等疾病的早期诊断,能帮助医生判断患者的纤溶状态,合理调整治疗方案。目前也可用 TAT/PIC 比值来反映凝血紊乱中凝血系统与纤溶系统的动态情况。当 TAT/PIC > 5 时,认为凝血酶生成大于纤溶系统激活,机体处于高凝状态。

综上所述,早先的 DIC 诊断标准或普遍的凝血相关检测不能准确灵敏地对 SIC 进行早期诊断。SIC 患者先高凝后出血的特点需要临床医师能够早期诊断,尽早干预,以期获得较好的预后。同时,也需要更准确的诊断标准或检测指标来指示 SIC 患者当时所处的疾病阶段,便于医生在不同的阶段采取有针对性的治疗措施。

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 C S, SEYMOUR C W, 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 李晋,王燕,曾亚薇,等.脓毒症相关凝血功能紊乱与免疫反应相关机制的研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(12):1519-1523. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723.
- 3 WILLIAMS B, ZOU L, PITTET J F, et al. Sepsis-induced coagulopathy: a comprehensive narrative review of pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and management strategies [J]. Anesth Analg, 2024, 138 (4): 696-711. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006888.
- 4 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].实用检验医师杂志,2017,9(3):129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
- 5 van der POLL T, HERWALD H. The coagulation system and its function in early immune defense [J]. Thromb Haemost, 2014, 112 (4): 640-648. DOI: 10.1160/TH14-01-0053.
- 6 IBA T, LEVI M, LEVY J H. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis [J]. J Thromb Haemost, 2022, 20 (11): 2475-2484. DOI: 10.1111/jth.15852.
- 7 DENNING N L, AZIZ M, GURIEN S D, et al. DAMPs and NETs in sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2536. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- 8 GAERTNER F, MASSBERG S. Blood coagulation in immuno-thrombosis: at the frontline of intravascular immunity [J]. Semin Immunol, 2016, 28 (6): 561-569. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.010.
- 9 栾樱译,祝筱梅,姚咏明.关于脓毒症的发生机制与识别和干预[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):513-516. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00441.
- 10 ENGELMANN B, MASSBERG S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
- 11 WADA H, GABAZZA E C, ASAKURA H, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC [J]. Am J Hematol, 2003, 74 (1): 17-22. DOI: 10.1002/ajh.10377.
- 12 TAKEMITSU T, WADA H, HATADA T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2011, 105 (1): 40-44. DOI: 10.1160/TH10-05-0293.
- 13 THACHIL J, IBA T. Designing the diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. Juntendo Iji Zasshi, 2023, 69 (6): 463-465. DOI: 10.14789/jmj.JMJ23-0038-P.
- 14 宋景春,丁仁戡,吕奔,等.脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识(2024版)[J].解放军医学杂志,2024,49(11):1221-1236. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1189.2024.0918.
- 15 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. DOI: 10.1055/s-0038-1676610.
- 16 MANETA E, AIVALIOTI E, TUAL-CHALOT S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1144229. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1144229.
- 17 LI Y T, LI H X, WANG Y Q, et al. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 10760296231195089. DOI: 10.1177/10760296231195089.
- 18 DUCROS E, MIRSHAHI S S, FAUSSAT A M, et al. Soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) is likely a biomarker of cancer-associated hypercoagulability in human hematologic malignancies [J]. Cancer Med, 2012, 1 (2): 261-267. DOI: 10.1002/cam4.11.

(收稿日期:2024-10-10)

(本文编辑:郜文)