

· 临床研究 ·

血流细菌感染致脓毒症患者血清炎症因子与凝血指标的变化

韩锦 高劲松 王青伟 黄伟 裴静波

[摘要] 目的 探究血流细菌感染致脓毒症患者血清炎症因子与凝血指标的变化。方法 选取63例血流细菌感染致脓毒症患者为研究对象,按照血培养结果分为革兰阳性菌血流感染组(G+菌血流感染组)22例和革兰阴性菌血流感染组(G-菌血流感染组)41例,并随机选取同期50例健康体检者作为对照组。比较各组降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)水平、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶Ⅱ(ATⅡ)、血栓弹力指标最大振幅(MA)及凝血综合指数(CI)水平。结果 G-菌血流感染组的血清炎症因子PCT水平、CRP水平明显高于G+菌血流感染组和对照组,G+菌血流感染组的血清炎症因子PCT水平、CRP水平明显高于对照组(LSD-*t*分别=3.47、6.92、5.86、7.02、7.24、7.97,*P*均<0.05)。G-菌血流感染组的D-D水平、PT、APTT、TT、MA明显高于G+菌血流感染组和对照组,而FIB、ATⅡ、CI明显低于G+菌血流感染组和对照组(LSD-*t*分别=6.94、5.68、3.74、2.75、6.32、2.96、3.06、4.02;9.26、8.95、7.92、7.95、7.95、6.25、8.74、8.46,*P*均<0.05);G+菌血流感染组的D-D水平、PT、APTT、TT、MA明显高于对照组,而FIB、ATⅡ、CI明显低于对照组(LSD-*t*分别=8.96、7.96、6.83、7.06、7.03、5.38、8.36、7.90,*P*均<0.05)。G+菌血流感染组和G-菌血流感染组中的重症脓毒症患者的PCT、CRP、D-D、PT、APTT、TT、MA水平均高于非重症患者,而FIB、ATⅡ、CI水平则低于非重症患者(*t*分别=2.18、2.63、8.17、4.93、12.02、7.68、5.02、2.17、4.63、3.97;4.01、9.18、9.00、6.19、13.50、10.78、4.63、3.90、6.19、4.62,*P*均<0.05)。结论 血清炎症因子PCT、CRP以及凝血指标D-D、PT、APTT、TT、FIB、ATⅡ、MA、CI的水平与血流细菌感染致脓毒症患者病情严重程度相关。

[关键词] 血流细菌感染; 脓毒症; 血清炎症因子; 凝血指标

Changes of serum inflammatory factors and coagulation parameters in patients with sepsis caused by bloodstream bacterial infection HAN Jin, GAO Jingsong, WANG Qingwei, et al. ICU, Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311200, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum inflammatory factors and coagulation indexes in patients with sepsis caused by bloodstream bacterial infection. **Methods** Sixty-three patients with sepsis caused by bloodstream bacterial infection were selected as research objects. According to the results of blood culture, they were divided into 22 cases of Gram-positive bacterial bloodstream infection group and 41 cases of Gram-negative bloodstream infection group, and randomly selected 50 healthy physical examination as the control group. Compare the levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), D-dimer (DD), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), antithrombin II (AT II), maximum amplitude of thrombus elasticity index (MA), and coagulation composite index (CI) levels. **Results** The serum inflammatory factor PCT and CRP levels in the Gram-negative bacterial bloodstream infection group were significantly higher than those in the Gram-positive bacterial bloodstream infection group and the control group, and the serum inflammatory factor PCT and CRP levels in the Gram-positive bacteria bloodstream infection group were significantly higher than those in the control group (LSD-*t* = 3.47, 6.92, 5.86, 7.02, 7.24, 7.97, *P*<0.05). The levels of DD, PT, APTT, TT, and MA in the Gram-negative bacterial bloodstream infection group were significantly higher than those in the Gram-positive bacteria bloodstream infection group and the control group, while FIB, AT II, and CI were significantly lower than those in the Gram-positive bacteria bloodstream infection group and the control group, while FIB, AT II, and CI were significantly lower than those in the Gram-positive bacteria bloodstream infection group and the control group, while

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.001.015

作者单位: 311200 浙江杭州, 浙江中医药大学附属江南医院重症医学科

通讯作者: 裴静波, Email: jbpei@163.com

the FIB, AT II, and CI were significantly lower than those in the G-positive bacteria bloodstream infection group and the control group ($LSD-t = 6.94, 5.68, 3.74, 2.75, 6.32, 2.96, 3.06, 4.02; 9.26, 8.95, 7.92, 7.95, 7.95, 6.25, 8.74, 8.46, P < 0.05$). DD levels, PT, APTT, TT, and MA in G-positive bacterial bloodstream infection group were significantly higher than those in the control group, while FIB, AT II, and CI were significantly lower than those in the control group ($LSD-t = 8.96, 7.96, 6.83, 7.06, 7.03, 5.38, 8.36, 7.90, 7.90, P < 0.05$). The levels of PCT, CRP, DD, PT, APTT, TT, and MA in severe sepsis patients in the G-positive bacterial bloodstream infection group and the G-negative bacterial bloodstream infection group were higher than those in the non-severe patients, while the levels of FIB, AT II, and CI were lower than non-severe patients ($t = 2.18, 2.63, 8.17, 4.93, 12.02, 7.68, 5.02, 2.17, 4.63, 3.97; 4.01, 9.18, 9.00, 6.19, 13.50, 10.78, 4.63, 3.90, 6.19, 4.62, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum inflammatory factors PCT, CRP and coagulation indicators D-D, PT, APTT, TT, FIB, AT II, MA, CI are related to the severity of sepsis in patients with bloodstream bacterial infection.

[Key words] bloodstream bacterial infection; sepsis; serum inflammatory factors; coagulation indicators

脓毒症患者易导致机体中毒、感染并易导致全身炎症反应综合征出现,有发病率高和致死率高的特征^[1]。临床重症监护患者易出现合并细菌感染,血流感染最严重且危机的影响因素之一^[2]。及时实施有效治疗措施,患者存活率可大大提升^[3]。目前临床金标准为血细菌培养,但该方法易错过患者最佳治疗时间。检测炎症因子和凝血指标,对患者确诊具有重要的临床价值^[4,5]。为此,本次研究旨在探讨血清炎症因子与凝血指标的改变情况对血流细菌感染致脓毒症的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2019年9月于浙江中医药大学附属江南医院重症医学科治疗的血流细菌感染致脓毒症患者63例为研究对象,其中男性37例、女性26例;年龄34~83岁,平均年龄(66.34 ± 8.78)岁,并根据血液培养结果的不同将患者分为革兰阳性菌血流感染组(G+菌血流感染组)22例和革兰阴性菌血流感染组(G-菌血流感染组)41例,纳入标准为:①符合2012年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南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近期末服用过免疫抑制剂以及抗炎药物。④体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$;排除标准为:①合并有急、慢性炎症性反应;②合并有其他原因引起的多器官功能障碍;③合并有免疫系统疾病;④合并有影响凝血功能的疾病;⑤恶性肿瘤患者。本次研究通过医院伦理会审批。其中G+菌血流感染组男性13例、女性9例;平均年龄(66.53 ± 8.32)岁;金黄色葡萄球菌9例、粪肠球菌8例、链球菌5例。G-菌血流感染组男性25例、女性16例;平均年龄(65.97 ± 8.94)岁;大

肠埃希菌9例、肺炎克雷伯杆菌15例、铜绿假单胞菌6例、鲍曼不动杆菌7例、洋葱伯克霍尔德菌4例。同时,随机选取同期50例健康体检者作为对照组,其中男性30例、女性20例;年龄35~82岁,平均年龄(67.21 ± 8.54)岁。三组患者的性别、年龄比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 方法 采用全自动血培养仪(由美国BD公司生产)进行血细菌培养^[6],再通过全自动细菌鉴定和药敏分析系统(由美国BD公司生产)得出检查结果后接受抗菌药物治疗^[7],在脓毒症患者进入ICU病房后当日进行空腹外周静脉采血检测,抽取5 ml肘静脉血,取3 ml以2 000 r/min的速度离心10 min,收集上清液,采用全自动凝血分析仪(由美国IL公司生产)分析检测凝血指标,严格按照试剂盒说明进行操作^[8]。

1.3 检测指标 所有患者在手术前测定患者炎症因子水平,包括降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP);凝血指标包括D-二聚体(D-Dimer, D-D)、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)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和抗凝血酶Ⅱ(antithrombin, AT II)活性水平^[9]。采用血栓弹力图仪检测血栓弹力指标最大振幅(maximum amplitude, MA)及凝血综合指数(coagulation index, CI)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用方差分析和两两比较LSD- t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清炎症因子水平比较见表1

表1 各组患者血清炎症因子水平比较

组别	n	PCT/ng/L	CRP/mg/L
G+菌血流感染组	22	1.75 ± 0.31 [#]	87.62 ± 22.35 [#]
G-菌血流感染组	41	2.26 ± 0.35 [#]	118.01 ± 19.73 [#]
对照组	50	0.33 ± 0.21	24.69 ± 16.90

注: *: 与G-菌血流感染组比较, $P < 0.05$; #: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见, 三组患者PCT、CRP水平比较, 差异均有统计学意义(F 分别=9.14、7.19, P 均 < 0.05)。两两比较, G-菌血流感染组的血清炎症因子PCT、CRP水平明显高于G+菌血流感染组和对照组, G+菌血流感染组的血清炎症因子PCT、CRP水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义(LSD- t 分别=3.47、6.92、5.86、7.02、7.24、7.97, P 均 < 0.05)。

2.2 不同病情严重程度患者血清炎症因子水平比

表3 各组患者凝血指标水平比较

组别	D-D/ng/L	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/s	AT II /%	MA/mm	CI/mg/L
G+菌血流感染组	648.09 ± 88.94 [#]	18.81 ± 1.99 [#]	57.60 ± 6.11 [#]	21.76 ± 1.77 [#]	1.92 ± 0.55 [#]	83.93 ± 17.35 [#]	51.26 ± 3.42 [#]	-2.39 ± 0.42 [#]
G-菌血流感染组	732.61 ± 80.42 [#]	29.41 ± 1.92 [#]	61.41 ± 6.14 [#]	22.51 ± 2.04 [#]	1.66 ± 0.50 [#]	75.91 ± 16.73 [#]	65.94 ± 5.74 [#]	-2.95 ± 0.54 [#]
对照组	209.76 ± 76.41	11.49 ± 2.14	26.65 ± 5.27	13.52 ± 2.13	4.19 ± 0.72	119.79 ± 16.29	33.28 ± 4.29	-0.23 ± 0.49

注: *: 与G-菌血流感染组比较, $P < 0.05$; #: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 三组凝血指标D-D、PT、APTT、TT、FIB、AT II、MA、CI水平比较, 差异均有统计学意义(F 分别=7.87、8.66、6.19、6.00、5.56、8.99、7.83、8.25, P 均 < 0.05)。两两比较, G-菌血流感染组的D-D水平、PT、APTT、TT、MA明显高于G+菌血流感染组和对照组, 而FIB、AT II、CI明显低于G+菌血流感染组和对照组(LSD- t 分别=6.94、5.68、3.74、2.75、6.32、

较 G+菌血流感染组按照病情严重程度分为9例非重症患者、13例重症患者; G-菌血流感染组按照病情严重程度分为16例非重症患者、25例重症患者。两组不同病情严重程度的血清炎症因子PCT、CRP比较见表2。

表2 不同病情严重程度的血清炎症因子比较

组别	n	PCT/ng/L	CRP/mg/L
G+菌血流 重症	13	1.95 ± 0.33 [*]	105.62 ± 22.12 [*]
感染组 非重症	9	1.42 ± 0.28	61.29 ± 23.90
G-菌血流 重症	25	2.55 ± 0.32 [*]	137.84 ± 22.21 [*]
感染组 非重症	16	1.78 ± 0.36	83.30 ± 21.68

注: *: 与同组内非重症患者比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, G+菌血流感染组和G-菌血流感染组中的重症脓毒症患者的PCT和CRP水平均高于非重症患者, 差异均有统计学意义(t 分别=2.18、2.63; 4.01、9.18, P 均 < 0.05)。

2.3 各组凝血指标水平比较见表3

2.96、3.06、4.02; 9.26、8.95、7.92、7.95、7.95、6.25、8.74、8.46, P 均 < 0.05); G+菌血流感染组的D-D水平、PT、APTT、TT、MA明显高于对照组, 而FIB、AT II、CI明显低于对照组(LSD- t 分别=8.96、7.96、6.83、7.06、7.03、5.38、8.36、7.90, P 均 < 0.05)。

2.4 不同病情严重程度患者凝血指标水平比较见表4

表4 不同病情严重程度的凝血指标比较

组别	D-D/ng/L	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/s	AT II /%	MA /mm	CI/mg/L
G+菌血流 重症	788.91 ± 92.29 [*]	20.03 ± 1.98 [*]	67.35 ± 5.89 [*]	23.76 ± 2.07 [*]	1.76 ± 0.60 [*]	71.34 ± 18.78 [*]	54.29 ± 3.75 [*]	-2.54 ± 0.44 [*]
感染组 非重症	529.66 ± 85.83	16.91 ± 1.82	43.26 ± 6.14	18.52 ± 1.98	2.19 ± 0.66	102.41 ± 20.75	48.63 ± 3.28	-2.19 ± 0.39
G-菌血流 重症	812.25 ± 97.32 [*]	21.74 ± 2.21 [*]	69.10 ± 6.15 [*]	24.50 ± 1.87 [*]	1.64 ± 0.62 [*]	75.53 ± 20.12 [*]	70.38 ± 6.14 [*]	-3.24 ± 0.58 [*]
感染组 非重症	594.01 ± 88.49	18.13 ± 2.06	47.89 ± 6.07	19.01 ± 2.22	2.22 ± 0.63	109.61 ± 19.91	61.25 ± 5.39	-2.73 ± 0.39

注: *: 与同组内非重症患者比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见, G+菌血流感染组和G-菌血流感染组中的重症脓毒症患者D-D、PT、APTT、TT、MA水

平均高于非重症患者, 而FIB、AT II、CI水平则低于非重症患者, 差异均有统计学意义(t 分别=8.17、

4.93、12.02、7.68、5.02、2.17、4.63、3.97; 9.00、6.19、13.50、10.78、4.63、3.90、6.19、4.62, P均<0.05)。

3 讨论

全世界的住院患者中每年约有25%死于感染,未能够进行及时有效的救治而发展成为脓毒症^[10]。血流细菌感染导致的脓毒症病情恶化快,病死率极高,其中革兰阴性菌感染更为严重。临床血流细菌感染致脓毒症及时明确病原菌种类,并准确选择临床抗菌药物,可明显提高治疗效果。血流细菌感染导致的脓毒症发病机制复杂、涉及各项病变,如机体炎症反应、免疫系统功能衰退和凝血功能降低等^[11]。为此,脓症患者进行早期评估和检测相关生物标记物,对于辅助诊断和评估病情有重要的参考价值。

革兰阳性菌血流感染组的血清炎症因子PCT和CRP明显低于革兰阴性菌血流感染组,革兰阴性菌血流感染相对于革兰阳性菌血流感染更为严重,严重损害患者身体健康。PCT是由甲状腺C细胞、肠道神经内分泌细胞合成并分泌的新型炎症标记物,编码基因位于人11号染色体上,健康人血清中PCT含量极少,一旦机体发生感染,尤其是脓毒症状态时,血清中PCT含量可显著增加。CRP是由肝脏细胞合成的临床应用比较成熟的炎症因子,当机体出现感染以及炎症损伤时,CRP水平可明显升高,表明重症患者身体炎症反应更为激烈。革兰阴性菌为脓毒症的主要致病菌,有脂多糖附着在其细胞壁,通过将巨噬细胞和单核细胞激活,合并和释放血清炎症因子,进而导致机体炎症反应。MA为正在形成的血凝块的最大强度或硬度,及血凝块形成的稳定性,能够反映血小板功能和纤维蛋白原的浓度。CI是对整个凝血过程进行评价的指标,能够反映机体的低凝或高凝状态。结果提示重症脓毒症组患者的APTT和PT时间,D-D水平明显高于非重症脓毒症组,MA和CI水平明显低于非重症脓毒症组。提示在重症脓症患者中存在凝血激活状态。各组凝血功能指标差异显著,与张俊峰等^[12]的研究结果相一致。脓症患者出现炎症反应将会分泌炎症因子诱导机体促凝反应,损害机体抗凝途径,进而破坏机体凝血功能^[13],使得凝血指标D-D、FIB、AT II等出现不同程度的变化,说明凝血指标也可反映脓症患者病情严重程度。

综上所述,血清炎症因子PCT、CRP以及凝血指标D-D、PT、APTT、TT、FIB、AT II、MA、CI的水平在

血流细菌感染所致的脓症患者出现不同程度的变化,且与患者病情严重程度紧密联系,可以通过早期联合检查实现辅助诊断脓毒症以及评估患者病情。

参考文献

- 1 王绍鸣,张才明.细菌性血流感染致脓症患者血清PCT、CRP及内毒素水平变化及临床意义[J].解放军医药杂志,2018,30(1):53-55,63.
- 2 Lukas P, Durila M, Jonas J, et al. Evaluation of thromboelastometry in sepsis in correlation with bleeding during invasive procedures[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(6):993-997.
- 3 许晓兰,许鹏,於江泉,等.各炎症因子在细菌性血流感染所致脓毒症早期诊断中的价值[J].医学理论与实践, 2015, 28(24):17-19+22..
- 4 Adamik B, Gozdzik W, Jakubczk D, et al. Coagulation abnormalities identified by thromboelastometry in patients with severe sepsis: the relationship to endotoxemia and mortality[J]. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017, 28(2):163-170.
- 5 郭嘉仲,陈娟,万吉云,等.脓症患者凝血功能指标变化及其对预后的预测效能[J].山东医药,2019,59(27):56-58.
- 6 刘阳桦,吴敏.细菌性血流感染所致脓症患者凝血-炎症生物标志物水平变化的临床意义[J].中国病原生物学杂志,2017,12(03):270-273.
- 7 李韶华,王新,李亚妮,等.美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子与凝血指标的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(11):2050-2053.
- 8 Yang S, Qi H, Kan K, et al. Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis[J]. Shock, 2017, 47(2):132-139.
- 9 赵磊,盛博,李丽娟,等.血流感染脓症患者炎症因子水平与疾病严重程度相关性研究[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(17):3841-3844.
- 10 徐克前,周新,府伟灵,等.临床生物化学与检验[M].北京:人民卫生出版社,2012:166-168.
- 11 Pellegrini P, Strambi A, Zipoli C, et al. Acidic extracellular pH neutralizes the autophagy-inhibiting activity of chloroquine[J]. Autophagy, 2014, 10(4):562-571.
- 12 张俊峰,苏绍红.血流感染所致脓症患者血清中炎症因子、凝血指标的水平变化及临床意义[J].实用预防医学, 2018, 25(5):617-620.
- 13 曹莉.脓毒症对心血管损害的病理生理学机制研究现状[J].内科,2019,14(1):43-46.

(收稿日期 2019-10-25)

(本文编辑 蔡华波)