

创伤性凝血病患者外周APC、vWF、D-D水平变化与凝血功能及预后的相关性分析

杨秋林 吴锋 吴彬彬 张小文 吴湘军

[摘要] 目的 研究创伤性凝血病(TIC)患者外周活化蛋白C(APC)、血管性假血友病因子(vWF)、D-二聚体(D-D)水平变化与凝血功能及预后的相关性。方法 选取92例TIC患者作观察组,另选取同时期入院无创伤者92例作为对照组,比较两组的APC、vWF及D-D水平以及活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)等指标变化。Pearson相关性分析APC、vWF、D-D与凝血功能相关关系;logistic分析TIC加重的影响因子,生存分析TIC患者的预后状况。结果 观察组患者的APC、vWF、D-D水平、PT、APTT、INR均高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=19.57、20.83、41.26、50.16、40.08、25.87, P 均 <0.05)。Pearson相关性分析显示,TIC患者APC与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.75、0.69、0.64, P 均 <0.05),vWF与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.82、0.77、0.76, P 均 <0.05);D-D与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.93、0.90、0.84, P 均 <0.05);logistic分析显示,APC、vWF、D-D是TIC加重的影响因素(OR 分别=0.25、0.95、0.96, P 均 <0.05)。TIC患者的2年生存率为90.22%。结论 APC、vWF、D-D与TIC患者预后的凝血功能有着相关性,可作为临床TIC患者检测、监护的指标,对患者病情加重的预测具有参考意义。

[关键词] 创伤性凝血病; D-二聚体; 血管性假血友病因子; 活化蛋白C; 凝血功能; 预后

Correlation analysis of APC, vWF, D-D with coagulation function and prognosis in patients with trauma-induced coagulopathy YANG Qiulin, WU Feng, WU Binbin, et al. Department of Intensive Care Unit, Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324000, China.

[Abstract] **Objective** To study the relationship between the levels of peripheral activated protein C (APC), von willebrand factor (vWF), D-dimer (D-D) and coagulation function and prognosis in patients with trauma-induced coagulopathy (TIC). **Methods** A total of 92 patients with TIC were selected as the observation group and 92 patients without trauma were selected as the control group. The changes of APC, vWF, D-D, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and international standard ratio (INR) were compared between two groups. The APC, vWF, D-D and coagulation function were analyzed by pearson correlation analysis, the influencing factors of TIC exacerbation were analyzed by logistic analysis, and the prognosis of TIC patients was analyzed by survival analysis. **Results** The levels of APC, vWF, D-D, PT, APTT, INR in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=19.57, 20.83, 41.26, 50.16, 40.08, 25.87, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that APC was positively correlated with TT, APTT, and INR ($r=0.75, 0.69, 0.64, P<0.05$), vWF was positively correlated with TT, APTT, and INR ($r=0.82, 0.77, 0.76, P<0.05$), D-D was positively correlated with TT, APTT, and INR ($r=0.93, 0.90, 0.84, P<0.05$), and logistic analysis showed that APC, vWF, and D-D were the influencing factors of TIC aggravation ($OR=0.25, 0.95, 0.96, P<0.05$). The 2-year survival rate of TIC patients was 90.22%. **Conclusion** There is correlation between APC, vWF and D-D and the prognosis of patients with TIC, which can be used as the indexes of clinical monitoring and monitoring of patients with TIC.

[Key words] trauma-induced coagulopathy; D-dimer; von willebrand factor; activator protein C; coagulation function; prognosis

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.006

作者单位:324000 浙江衢州,浙江衢化医院ICU

通讯作者:吴锋, Email: yangql2011@126.com

创伤性凝血病(truma-induced coagulopathy, TIC)是指严重创伤致机体应激障碍引起凝血系统

和抗凝血系统失衡的危害生命的临床多元性疾病^[1,2]。据田勇等^[3]研究,活化蛋白C(activated protein C, APC)、血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)、D-二聚体(D dimer, D-D)与TIC有着密切的关系,会导致患者凝血功能异常。本次研究将通过探讨部分活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、vWF、D-D与凝血功能及预后的相关性,分析这些指标是否具有临床参考意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年6月至2020年6月期间在浙江衢化医院ICU治疗的92例TIC患者作为观察组,其中男性60例、女性32例;年龄16~72岁,平均年龄(36.86±10.96)岁;纳入标准包括:①受试者有创伤合并出血、失血的情况;②入院时间在1d内;③无凝血功能障碍病史,未服用过抗凝药;④收缩压<70 mmHg;⑤凝血酶原时间(prothrombin time, PT)>18 s或APTT>60 s。并剔除:①患有血液系统疾病、先天性或后天获得性凝血系统异常的患者;②半年内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的患者;③恶性肿瘤、严重肝硬化等原发疾病的患者。选取同期92例入院无创伤、无凝血功能障碍者作为对照组,其中男性66例、女性26例;年龄15~50岁,平均年龄(35.34±7.34)岁。两组的性别和年龄比较,差异均无统计意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 两组患者入院1d内抽取静脉血,加入1.5 ml枸橼酸钠,分别离心获取血清及血浆。比较两组的血红蛋白、红细胞比容、体温、APC、vWF、D-D水平及APTT、PT、国际标准化比值(international standard ratio INR)等指标变化。血常规分析仪检测APC,全自动免疫分析仪分析vWF、D-D,全自动凝血分析仪分析APTT、PT、INR。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。二元logistic回归分析影响TIC的因素;Pearson相关法分析APC、vWF、D-D水平与凝血功能的相关性,Kaplan-Meier分析TIC患者血清APC、vWF、D-D水平与预后的关系。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的APC、vWF、D-D水平及APTT、PT、

INR指标比较见表1

表1 两组患者的APC、vWF、D-D水平及APTT、PT、INR指标比较

指标	观察组	对照组
血红蛋白/g/L	7.31 ± 2.11*	10.66 ± 2.54
红细胞比容/%	24.22 ± 5.32*	32.26 ± 9.46
体温(<35℃)	71(77.17)*	88(95.65)
APC/ng/ml	3.19 ± 0.97*	1.00 ± 0.47
vWF/%	175.41 ± 28.41*	105.17 ± 15.46
D-D/ng/ml	180.62 ± 27.69*	43.35 ± 15.86
PT/s	28.96 ± 3.11*	11.96 ± 0.96
APTT/s	67.01 ± 7.49*	33.30 ± 3.00
INR	1.63 ± 0.19*	1.11 ± 0.03

注:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,观察组患者的血红蛋白、红细胞比容水平低于对照组,低体温比例低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=9.85、7.58, $\chi^2=13.38$, P 均<0.05)。观察组患者的APC、vWF、D-D水平、PT、APTT、INR均高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=19.57、20.83、41.26、50.16、40.08、25.87, P 均<0.05)。

2.2 APC、vWF、D-D水平与凝血功能的相关性分析 Pearson相关性分析结果显示, TIC患者APC与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.75、0.69、0.64, P 均<0.05), vWF与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.82、0.77、0.76, P 均<0.05); D-D与TT、APTT、INR呈正相关(r 分别=0.93、0.90、0.84, P 均<0.05)。

2.3 APC、vWF、D-D水平与TIC的二元logistic回归分析见表2

表2 对TIC影响的二元logistic回归分析

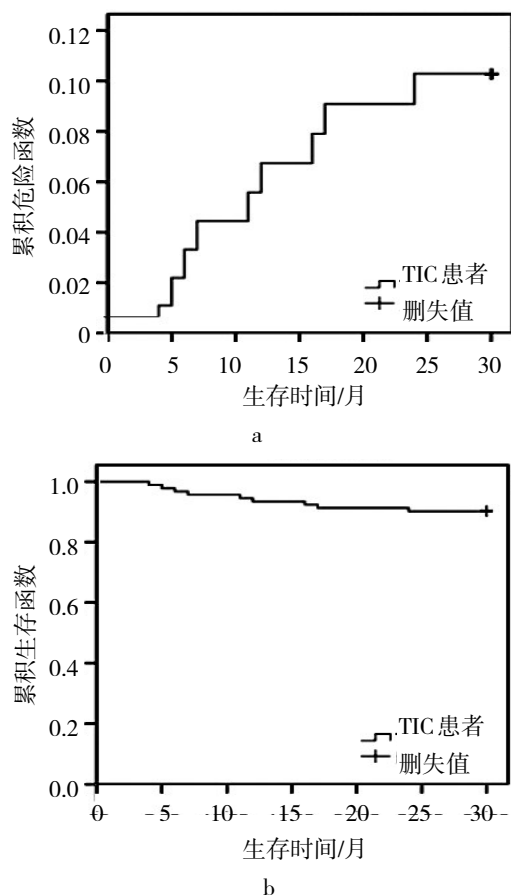
指标	B	SE	Wals χ^2	P	OR	95% CI
APC	1.40	0.43	10.79	<0.05	0.25	0.11 ~ 0.57
vWF	0.06	0.02	6.67	<0.05	0.95	0.91 ~ 0.99
D-D	0.04	0.03	1.61	<0.05	0.96	0.90 ~ 1.02
红细胞比容	-0.17	0.11	2.68	>0.05	0.84	0.68 ~ 1.04
体温	-0.68	1.81	0.14	>0.05	0.51	0.02 ~ 17.66
血红蛋白	0.38	0.28	1.89	>0.05	1.47	0.84 ~ 2.55

由表2可见, APC、vWF、D-D是TIC加重的影响因素(OR 分别=0.25、0.95、0.96, P 均<0.05)。

2.4 TIC患者生存分析见图1

由图1可见,回访调查TIC患者及家属预后的状况,在92例患者当中,死于凝血病患者9例,无删

失值,2年内生存率为90.22%,死亡率9.78%,与国际TIC患者死亡率(10%)接近。



注:a为危险函数,b为生存函数

图1 TIC患者的生存分析

3 讨论

创伤是导致凝血病的一个重要因素,正常情况下,人体凝血块的形成与分解呈现一种动态平衡的状态^[4,5],而发生严重创伤时将会破坏内皮系统,致机体血液大量流失,从而导致TIC的发生^[6]。早期纠正能够显著降低患者的器官功能障碍和死亡风险,APC、vWF、D-D作为预防及诊断TIC的重要指标,对TIC的研究具有重大意义^[7,8]。APC是一种内源性抗凝蛋白,当机体出现出血状态时活化负反馈调节,起到抑制凝血和促进纤溶的作用^[9,10]。内皮细胞损伤时,vWF增高,提高血小板在受损区域的汇集程度,形成血小板屏障,同时会激发凝血物质生成作用于受损部位^[11]。D-D是通过纤维蛋白原凝固,转变降解形成,是TIC患者检测的一项重要指标^[12]。D-D升高表明过度激活凝血和纤溶系统,是评估过度纤维蛋白溶解活性的重要指标^[13]。本次研究结果显示,TIC患者体内外周血APC、vWF、D-D水平在

明显高于无损伤人群(P 均 <0.05),APC、vWF、D-D与各凝血因子具有极高的相关性,与田勇等^[3]的研究结果一致。林青伟等^[14]的研究通过对比TIC患者PT、APTT、INR等指标,发现存活与死亡TIC患者体内的PT、INR差异性不显著($P>0.05$),但APTT的差异性显著($P<0.05$),说明APTT对于监测TIC患者具有医学意义,能够通过监测TIC患者APTT提高医生的注意力,一定程度上降低了死亡率。本次研究通过检测APC、vWF、D-D同样对预测TIC患者加重及死亡具有参考价值,且根据二元logistic回归分析,同样证明了APC、vWF、D-D的水平是TIC加重的影响因素。

TIC凝血功能在国际上的诊断并未作统一标准,根据文献报道的指标就包括有APTT、PT和INR,但各医疗机构的参考水平不同,并未有更为确切的范围去衡量这些指标^[15]。临床研究表明,人体发生严重碰撞导致机体出血损伤会引起血液血红蛋白含量降低,红细胞比容降低,人体温下降的状况。本次研究结果显示,血红蛋白、红细胞比容、体温虽有明显差异,却并非导致TIC患者病情加重的因素。本次研究的生存分析表明,TIC患者预后的死亡率为9.78%,接近国际统计出的TIC患者死亡率,说明患者的预后效果有待进一步改善。但本次研究仍有不足之处,本次研究只说明了APC、vWF、D-D是TIC患者疾病加重的因素,但并未对TIC进行分析,故可进一步与全球TIC死亡率比较,确定TIC患者预后状况。

综上所述,APC、vWF、D-D与凝血功能具有极高相关性,是TIC加重的影响因素,能够作为患者预后的指标,对TIC患者监护具有重要意义。

参考文献

- 1 Stettler GR, Moore EE, Nunns GR, et al. Effects of blood components and whole blood in a model of severe trauma-induced coagulopathy[J]. J Surg Res, 2020, 259(5): 55-61.
- 2 梁伟东,李莹莹,张英俭,等.严重多发伤并发急性创伤性凝血病的临床特征[J].中国医药科学,2019,9(3):163-165.
- 3 田勇,卜瑞红,解彦格,等.乌司他丁对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响[J].中国临床研究,2018,31(3):369-372.
- 4 易亚辉,谭曦舒,易辉,等.连续性肾脏替代治疗联合低分子肝素应用于创伤性凝血病合并急性呼吸窘迫综合征患

- 者的临床效果[J].中国医药,2021,16(7):1052-1056.
- 5 汪艳,沈翠芬,夏森林,等.大量输血治疗方案对严重多发伤患者凝血功能的影响[J].全科医学临床与教育,2017,15(6):670-672.
 - 6 王君,白颖,周宁.创伤性凝血病发生的危险因素及其对多发创伤患者预后的影响[J].临床急诊杂志,2018,19(2):113-116.
 - 7 文科,林哲绚,韩溟.急性创伤性凝血病:分子机制及诊疗进展[J].创伤外科杂志,2018,20(1):72-76.
 - 8 刘双岭,孔菲,刘刚,等.脑出血后脑损伤病理机制的研究进展[J].医学综述,2020,26(14):2807-2813.
 - 9 江珊,俞晓飞.基于脑出血后小胶质细胞极化及细胞自噬活动探讨中医药干预发挥的抗损伤-促修复双重作用机制的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(2):346-352.
 - 10 马宏宇,敖杨坤,李嵩,等.小胶质细胞在脑出血中的作用研究进展[J].中国脑血管病杂志,2020,17(2):92-97.
 - 11 徐鹏翔,李强,许琼冠,等.类表皮生长因子域7促进颅脑损伤模型大鼠脑微循环的修复与重建[J].中国组织工程研究,2019,23(35):5619-5625.
 - 12 陈静,童新元.凝血因子、抗凝血酶、PLG、vWF及凝血象检测结果与TEG常用参数间的相关性研究[J].临床输血与检验,2021,23(3):345-349.
 - 13 檀飞,彭晨,毛俊超,等.护理团队主导模式在救治骨科急性创伤性凝血病中的应用[J].广西医学,2020,42(23):3129-3132.
 - 14 林青伟,宋景春,曾庆波,等.严重创伤患者不同时相凝血功能紊乱的临床特征[J].解放军医学杂志,2019,44(12):1030-1034.
 - 15 李泽荣,李伟,朱深政,等.急性创伤性凝血病患者CRP、APC及D-D水平及意义[J].中国急救复苏与灾害医学,2020,15(7):824-827.

(收稿日期 2021-01-13)

(本文编辑 高金莲)

(上接第17页)

- 7 潘斌,邓志海,洪余德,等.URG11在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J].中华实验外科杂志,2014,31(12):2661-2663.
- 8 Liu ZL, Wu J, Wang LX, et al. Knockdown of upregulated gene 11 (URG11) inhibits proliferation, invasion, and β -catenin expression in non-small cell lung cancer cells [J]. Oncol Res, 2016, 24(3):197-204.
- 9 Peng W, Zhang J, Liu J. URG11 predicts poor prognosis of pancreatic cancer by enhancing epithelial-mesenchymal transition-driven invasion[J]. Med Oncol, 2014, 31(7):64.
- 10 Du U, Xa L, Sun S. URG11 promotes gastric cancer growth and invasion by activation of beta-catenin signaling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(3):621-635.
- 11 Sun C, Zhang G, Cheng S, et al. URG11 promotes proliferation and induced apoptosis of LNCaP cells[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(5):2075-2085.
- 12 Zhang G, Zhu F, Han G, et al. Silencing of URG11 expression inhibits the proliferation and epithelial-mesenchymal transition in benign prostatic hyperplasia cells via the RhoA/ROCK1 pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1):391-398.
- 13 孟涛,李玉霞,李卫华,等.shRNA干扰URG11表达对骨肉瘤细胞恶性表型影响[J].青岛大学学报(医学版),2019,55(6):634-638.
- 14 张芬,余建琴,张怀念.KRAS基因沉默介导MAPK1/MAPK3信号通路对乳头状甲状腺癌上皮间质转化的分子机制研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(5):473-479.
- 15 Zhao YL, Yuan BQ, Shen GS. Mechanism of RET gene mediated EGFR signaling pathway on epithelial mesenchymal transition, proliferation and apoptosis of papillary thyroid carcinoma cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(15):8036-8047.

(收稿日期 2021-05-12)

(本文编辑 葛芳君)