

# 抗凝血酶-Ⅲ获得性降低对脓毒症患者死亡风险的预测价值

孙文<sup>1</sup> 何德英<sup>1</sup> 詹丽英<sup>2</sup> 王常永<sup>2</sup> 张迪<sup>2</sup> 石昭坤<sup>2</sup> 李光<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:分析获得性抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)降低对脓毒症患者死亡风险预测的敏感度和特异度,为临床救治脓毒症患者、降低脓毒症患者死亡风险提供依据。方法:回顾性分析 2020 年 6 月—2021 年 9 月期间武汉大学人民医院重症医学科收治的 141 例脓毒症患者病历资料。根据患者预后情况分为脓毒症存活组和死亡组,比较两组患者的急性生理与慢性健康Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分、全身感染相关性器官功能衰竭评价系统(SOFA)评分、入住 ICU 时的 AT-Ⅲ值、住 ICU 期间是否行机械通气、是否输血、是否使用血管活性药、感染部位、病原菌及住 ICU 时长等。结果:141 例患者中,死亡 54 例,存活 87 例,死亡组的脓毒症患者的 AT-Ⅲ值及住 ICU 时间明显低于生存组患者,APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)等均显著高于生存组,对上述有统计学意义的单因素纳入 logistic 回归模型中进行多因素分析发现只有 AT-Ⅲ值及住 ICU 时间差异有统计学意义,作 ROC 曲线发现 AT-Ⅲ诊断脓毒症患者死亡风险高的阈值为 $\leq 42.5\%$ 。结论:获得性 AT-Ⅲ降低可作为脓毒症患者预后判断的有效指标,当脓毒症患者的 AT-Ⅲ下降至 42.5%及以下时,提示患者病死率明显升高。

**[关键词]** 脓毒症;抗凝血酶-Ⅲ;死亡风险;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2022.02.009

**[中图分类号]** R459.7 **[文献标志码]** A

## Predictive value of acquired antithrombin-Ⅲ reduction on risk of mortality in patients with sepsis

SUN Wen<sup>1</sup> HE Deying<sup>1</sup> ZHAN Liying<sup>2</sup> WANG Changyong<sup>2</sup>  
ZHANG Di<sup>2</sup> SHI Zhaokun<sup>2</sup> LI Guang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Department of Geriatrics, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, 400021, China; <sup>2</sup> Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University)

Corresponding author: LI Guang, E-mail: 9620594@qq.com

**Abstract Objective:** To explore the predictive value of acquired AT-Ⅲ reduction on risk of mortality in patients with sepsis and provide a basis for clinical treatment of sepsis patients and reduction of risk of death in patients with sepsis. **Methods:** One hundred and forty one patients with sepsis treated in the Department of Critical Medicine of Wuhan University People's Hospital from June 2020 to September 2021 were enrolled for the retrospective analysis. According to the patient's prognosis, patients were divided into sepsis survival group and death group. The APACHE Ⅱ score, SOFA score, AT-Ⅲ value at ICU, access to mechanical ventilation during resi-

<sup>1</sup> 重庆市中医院老年病科(重庆,400021)

<sup>2</sup> 武汉大学人民医院重症医学 I 科

通信作者:李光,E-mail:9620594@qq.com

[11] Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Current Controversies in the Evaluation of Low-Risk Chest Pain with Risk Stratification Aids. Part 2[J]. J Emerg Med, 2017, 52(1): 43-51.

[12] Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency department patients with acute chest pain for early discharge[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2015, 8(2): 195-203.

[13] 高瑛子,高传玉. 颈动脉硬化与冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(9): 942-944.

[14] Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences[J]. Atherosclerosis, 2013, 227(2): 193-200.

[15] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-

thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification[J]. Atherosclerosis, 2017, 263: 412-419.

[16] 宋昌鹏,王德昭,胡宏宇等. 高分辨率磁共振评价冠状动脉粥样硬化患者的颈动脉斑块特征[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(1): 38-42.

[17] 任静,翁萍,吐尔逊纳依·纳孜尔等. 颈动脉斑块积分对冠状动脉病变的预测价值[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(9): 882-885.

[18] Yur'eva EA, Sukhorukov VS, Murashov AN, et al. Biochemical indicators of atherogenic and protective activity of xydiphone in experimental animals[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 153(4): 459-462.

(收稿日期:2021-08-18)

dence in ICU, whether to accept blood transfusion, application of vascular active drugs, infection site, pathogens and ICU duration were compared. **Results:** Of the 141 enrolled patients with sepsis, 54 died and 87 survived, the AT-III value and residence time in ICU of sepsis patients in the death group were significantly lower than those in the survival group, and the APACHEII score, SOFA score, PT, APTT, total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and so on were significantly higher than those in the survival group. Multivariate logistic regression was used to analyze the statistically significant single factors and found that there were statistical differences of the AT-III value and ICU length of stay between the two groups. ROC curve analysis showed that the HIGH threshold for the death risk of patients diagnosed with sepsis was found to be  $\leq 42.5\%$ . **Conclusion:** The reduction of acquired AT-III can be used as an effective indicator of prognosis in patients with sepsis, and AT-III under 42.5% in patients with sepsis may indicate increased mortality rate.

**Key words** sepsis; antithrombin-III; risk of death; prognosis

脓毒症是机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍的一系列综合征<sup>[1]</sup>,其治疗涉及多个系统,是导致患者住院和死亡的重要原因之一。美国的一项研究发现,2017 年全球脓毒症发病率估计为 4870 万例,与脓毒症相关的死亡人数为 1.1 亿人,占全球死亡人数的 19.7%<sup>[2]</sup>;平均每年全球确诊脓毒症的患者大约有 3150 万人,其中死亡人数高达 530 万例<sup>[3]</sup>。在 ICU 中,脓毒症是常见的导致患者死亡的疾病之一,其病死率高达 35% 以上<sup>[4]</sup>;脓毒症不仅病死率高,其治疗费用也极其昂贵,造成沉重的经济负担,据统计,2013 年美国近 130 万脓毒症患者的总费用约为 236 亿美元,并且每年以 11.5% 的速度递增<sup>[5]</sup>。抗凝血酶(antithrombin, AT)是由肝脏产生的一种糖蛋白,可灭活凝血系统中的数种酶类,根据其分子结构可分为 AT-I、AT-II、AT-III、AT-IV 等多种类型,其中 AT-III 值的变化会导致凝血功能异常,但同时也与肾功能情况密切相关,AT-III 值过高或过低均可导致肾功能的损害,且适当的 AT-III 值有助于减少对对比剂肾损害<sup>[6-7]</sup>。有研究发现<sup>[8]</sup>,重组 AT 能对脓毒症大鼠具有明显保护作用,能显著改善脓毒症大鼠的微循环,并保护血管。但到目前为止,仍未发现有关 AT-III 与脓毒症病死率相关的报道。本研究回顾性分析 171 例脓症患者临床数据资料,旨在分析 AT-III 与脓症患者病死率的相关关系,判断病情预后,为临床救治脓症患者提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2020 年 6 月—2021 年 9 月期间武汉大学人民医院重症医学科住院治疗 171 例脓毒症患者的临床资料,根据排除标准排除 30 例,最终符合本研究纳入标准 141 例。

纳入标准:①年龄  $> 18$  岁且  $< 80$  岁;②符合 2016 年国际脓毒症指南关于脓毒症 3.0 诊断的标准<sup>[9]</sup>。排除标准:①合并免疫系统疾病、结缔组织疾病及先天性免疫缺陷疾病的脓症患者;②连续服用抗血小板聚集药物、抗凝药物 7 d 及以上的脓

毒症患者。根据患者此次发病是否出现死亡,将所有患者分为脓毒症死亡组和脓毒症生存组。

### 1.2 资料收集

收集患者的性别、年龄、入 ICU 时的体温、APACHE II 评分、SOFA 评分、入住 ICU 时的 AT-III 值、PT、APTT、D-二聚体、总胆红素及直接胆红素、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、血气分析中的乳酸值、感染部位、病原菌、住 ICU 期间是否行机械通气及通气时间、是否输注血液制品(红细胞、血浆、血小板、冷沉淀等)、是否出血、是否出现休克及血管活性药的使用、是否出现死亡及入住 ICU 的时长等。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 对数据进行统计分析,使用 Graphpad 7.0 绘制分析图,Shapiro-Wilk 检验用于评估所有连续变量的正态性,连续正态分布变量数据以  $\bar{X} \pm S$  表示,并使用两独立样本  $t$  检验进行组间比较;分类变量用数字和百分比描述,并使用  $\chi^2$  检验进行比较。非正态分布数据使用中位数和四分位数  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,并进行非参数检验(Mann-Whitney  $U$  检验)分析。将单因素分析有意义的因素纳入 logistic 回归模型中进行多因素分析,并对有意义的因素进行综合分析画出 ROC 曲线,结合生存时间进行 Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

纳入研究的 141 例患者中,死亡 54 例,存活 87 例。两组患者的入科体温、性别、入科时所查降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、肌酐、肝酶、动脉氧分压及乳酸等相关指标均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但死亡组患者的年龄、入科时的 APACHE II 评分、SOFA 评分、PT、APTT、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)等均显著高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且死亡组与生存组相比,入科时所查 AT-III 值显著低于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表1 存活组及死亡组患者入科时的基线资料

基线资料	存活组(87例)	死亡组(54例)	<i>t/Z</i>	$\bar{X} \pm S$ <i>P</i>
年龄/岁	59.29±12.65	63.63±11.46	2.053	0.042
性别/例			2.67	0.102
男	51	39		
女	36	15		
入科体温/℃	36.92±0.74	36.74±0.6	-1.474	0.143
APACHE II评分	13.51±5.56	17.8±6.21	4.257	<0.001
SOFA评分	5.59±2.71	8.81±3.64	6.017	<0.001
PCT/(ng·mL <sup>-1</sup> )	15.12±20.2	16.41±27.09	0.321	0.748
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	126.47±47.67	120.23±53.11	-0.724	0.471
PT/s	14.3±4.32	18.46±11.93	2.956	0.004
APTT/s	32.69±7.57	39.05±14.75	3.375	0.001
二聚体/(mg·L <sup>-1</sup> )	9.82±15.7	15.24±20.19	1.781	0.077
Cr/(μmol·mL <sup>-1</sup> )	171.69±170.34	185.33±214.02	0.418	0.676
ALT/(IU·L <sup>-1</sup> )	71.06±216.37	97.93±217.12	0.716	0.475
AST/(IU·L <sup>-1</sup> )	100.09±335.91	220.8±665.43	1.426	0.156
TBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )	24.22±27.2	50.7±82.36	2.769	0.006
DBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )	13.35±18.55	34.13±58.89	3.06	0.003
PO <sub>2</sub> /mmHg <sup>a)</sup>	117.15±42.09	105.57±58.79	-1.36	0.176
AT-III/%	60.84±18.09	51.00±24.59	-2.73	0.007
Lac/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.18±4.64	3.46±3.52	1.741	0.084

注:<sup>a)</sup>1 mmHg=0.133 kPa。

## 2.2 患者住院期间其他数据的对比

对纳入患者住院期间是否出现血栓栓塞事件、是否出现出血情况、是否输血、是否使用血管活性药、机械通气时间(MV时间)等数据,再次进行统计分析发现:两组患者在是否出血栓塞事件及是否出现出血事件等方面均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但死亡组使用升压药的比例明显高于生存组( $P < 0.001$ ),死亡组输注成分血的比例亦明显高于生存组( $P = 0.019$ ),死亡组MV时间明显长于生存组( $P < 0.001$ ),且死亡组患者住ICU时间明显短于生存组( $P = 0.001$ ),上述4组数据对比均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

## 2.3 Logistic回归分析

对单因素分析有意义的因素进入多因素logistic模型进行回归分析,最终入选的变量有2个,分别是AT-III以及MV时间。表3为多因素logistic回归分析变量中的差异性,可见多因素logistic回归分析中仅AT-III以及MV时间在存活组和死亡组中差异具有统计学意义。表4为AT-III预测脓毒症患者的风险阈值为42.5%,AT-III<42.5%的脓毒症患者死亡风险明显增高。图1为两组之间的AT-III ROC曲线,预测脓毒症患者病死率的敏感度(44.44%)和特异度(86.21%),由图可知,用

AT-III来预测脓毒症患者的死亡特异度尚可,但敏感度稍低。图2为根据全部收集的脓毒症患者根据AT-III的不同比值分为4组:<20%,20%~40%,40%~60%,>60%,统计15d的病死率,可见4组之间AT-III越低,患者病死率越高,<20%的脓毒症患者15d生存率为0。

表2 存活组及死亡组患者住院期间其他数据的对比  
例,  $\bar{X} \pm S$ 

项目	存活组 (87例)	死亡组 (54例)	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
是否栓塞			0.006	0.936
否	84	52		
是	3	2		
是否出血			0.044	0.834
否	78	49		
是	9	5		
是否用血管活性药			12.89	<0.001
否	62	22		
是	25	32		
MV时间/d	0.49±1.71	2.26±2.69	4.77	<0.001
住ICU时间/d	6.49±3.84	4.31±3.99	-3.24	0.001

表 3 多因素 logistic 回归分析变量中的差异性

变量	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	OR(95%CI)
年龄	-0.004	0.014	0.1	1	0.751	1(0.97~1.02)
ApII 评分	0.019	0.047	0.163	1	0.686	1.02(0.93~1.12)
SOFA 评分	0.108	0.099	1.196	1	0.274	1.12(0.92~1.35)
PT	0.009	0.039	0.059	1	0.808	1.01(0.94~1.09)
APTT	-0.015	0.025	0.341	1	0.56	0.99(0.94~1.04)
TBIL	-0.03	0.024	1.607	1	0.205	0.97(0.93~1.02)
DBIL	0.045	0.035	1.637	1	0.201	1.05(0.98~1.12)
MV 时间	0.385	0.123	9.728	1	0.002	1.47(1.15~1.87)
是否用血管活性药	0.365	0.465	0.618	1	0.432	1.44(0.58~3.58)
AT-III	-0.024	0.009	6.859	1	0.009	0.98(0.96~0.99)
是否输血	0.023	0.448	0.003	1	0.959	1.02(0.43~2.46)

注:分类变量以第一分类为参比类别。

表 4 AT-III ≤42.5%与脓毒症患者的病死率明显相关

变量	诊断阈值/%	P	AUC	SE	95%CI	敏感度/%	特异度/%	约登指数
AT-III	≤42.5	0.0036	0.648	0.051	0.564~0.727	44.44	86.21	0.3065

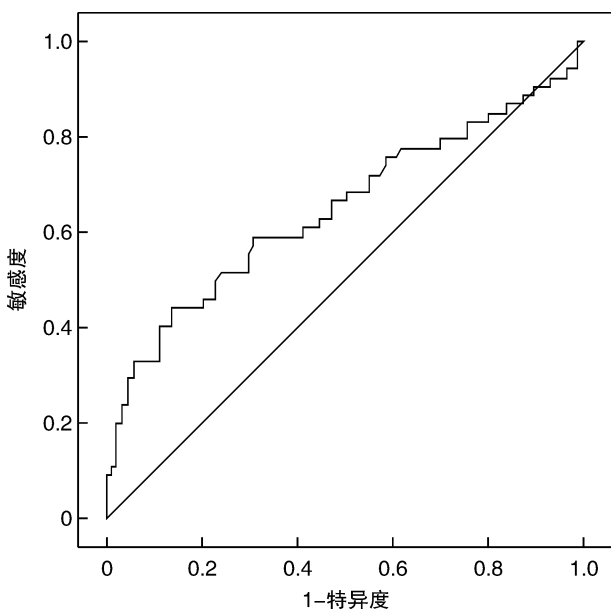


图 1 AT-III 的 ROC 曲线

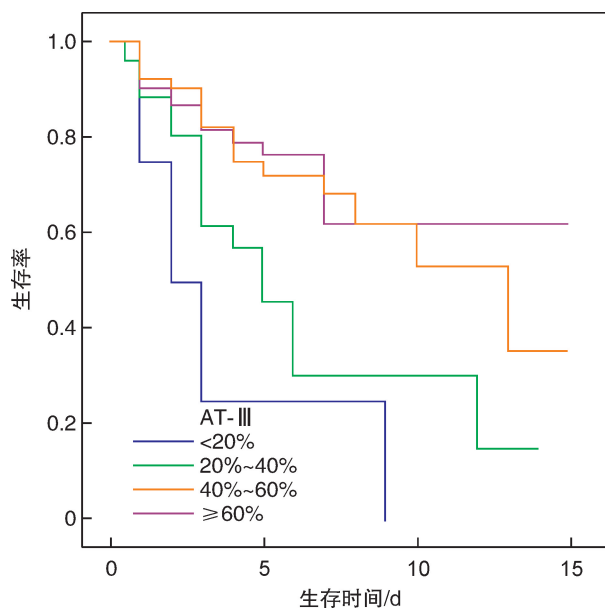


图 2 脓毒症患者 AT-III 相关的生存曲线

### 3 讨论

有研究发现,中国成年人脓毒症的病死率整体较高、预后较差,给国家和患者造成沉重的经济负担<sup>[10-11]</sup>。但本研究中脓毒症的病死率明显高于文献报道,可能与本院收治的脓毒症患者年龄大、合并其他基础疾病(如肿瘤、糖尿病等)更多相关。本研究发现脓毒症患者的死亡与 APACHE II 评分、SOFA 评分、是否使用血管活性药、是否输血、住 ICU 时长等因素明显相关,也从侧面证实了既往诸多研究成果,同时我们发现脓毒症患者是否出现死亡还与入院时初测 AT-III 值成明显负相关,经统计分析发现 AT-III 值与脓毒症患者的死亡风险密切

相关,且 AT-III 值 ≤42.5% 可作为脓毒症患者死亡的独立预测因子。

尽管 AT-III 值 ≤42.5% 可作为脓毒症患者死亡的独立预测因子,但导致脓毒症患者死亡的主要原因需考虑患者合并存在的其他疾病,如急性冠脉综合征、多器官功能衰竭等,因此 AT-III 值作为脓毒症患者死亡预测的敏感度有待进一步研究。血小板作为凝血系统的重要成员,但在两组患者的基线资料中未提及,首先考虑的原因是血小板计数作为 SOFA 评分的重要内容,而 SOFA 评分作为本研究的十分重要的对比数据,且纳入标准中已经排除近 1 周服用抗血小板聚集药物的患者。



脓毒症可引起肝功能异常,且凝血因子多由肝脏合成,故凝血功能多间接反映部分肝功能情况,有研究发现 AT-Ⅲ 值降低会明显增加出血风险<sup>[12]</sup>,但暂未发现 AT-Ⅲ 值降低增加脓毒症患者死亡风险的有力证据。本研究发现脓毒症患者 AT-Ⅲ 值都有或多或少的降低,经统计后发现脓毒症患者 AT-Ⅲ 值与死亡风险明显相关,脓毒症患者 AT-Ⅲ  $\leq 42.5\%$  时,其死亡风险显著增加,且 AT-Ⅲ  $\leq 20\%$  时,病死率接近 100%,同时在研究中发现死亡组血液检查中的 PT、APTT、TBIL、DBIL 等均显著高于生存组,且上述指标均能直接或间接反映肝功能情况,因此在针对脓毒症患者的治疗中早期加强肝功能的保护,可降低病死率。结合数据发现死亡组的 D-二聚体及乳酸均明显高于生存组,但经统计两组数据发现差异无统计学意义,首先的原因需考虑样本量不足所致。同时有研究发现<sup>[13]</sup>,在 ICU 接受治疗的脓毒症患者中有超过一半的患者会出现弥漫性血管内凝血(DIC)。王曼等<sup>[14]</sup>通过对脓毒症患者抗凝过程中分别监测血栓弹力图(TEG)及部分活凝血酶时间(APTT)发现早期抗凝治疗对脓毒症相关凝血障碍是有效且安全的。AT-Ⅲ 能显著改善微循环,保护血管,因此 AT-Ⅲ 降低的脓毒症患者出现 DIC 的风险则更高,但行抗凝治疗可能增加出血风险,目前相关研究较少,有待进一步研究。张鑫等<sup>[15]</sup>通过检测脓毒症患者血浆钙网蛋白(CRT)水平来判断其与脓毒症患者预后的关系发现,CRT 水平与脓毒症患者病情的严重程度呈正相关,CRT 水平越高则脓毒症患者预后越差,因此可联合 CRT 水平等指标综合判断脓毒症患者预后情况以便提前干预。

综上所述,针对脓毒症患者的治疗,应在常规抗感染、补液、保护脏器功能等基础上进一步加强对肝功能的保护,密切关注凝血功能情况,尤其是 AT-Ⅲ,通过本研究发现脓毒症患者的 AT-Ⅲ 降低程度与其疾病的严重程度及死亡风险密切相关且与 AT-Ⅲ 值呈负相关,AT-Ⅲ 值越低意味着脓毒症患者预后情况越差,死亡风险越高,AT-Ⅲ  $\leq 42.5\%$  作为脓毒症患者预后的独立预测因子。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Manjappachar NK, Cuenca JA, Ramirez CM, et al. Outcomes and Predictors of 28-Day Mortality in Patients With Hematologic Malignancies and Septic Shock Defined by Sepsis-3 Criteria[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(1): 45-53.
- [2] Chee SS, Jawaid M, Alothman OY, et al. Effects of Nanoclay on Mechanical and Dynamic Mechanical Properties of Bamboo/Kenaf Reinforced Epoxy Hybrid Composites[J]. Polymers (Basel), 2021, 13(3): 395.
- [3] 郭伟,李平,陈翠,等.脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(9): 758-762.
- [4] Mayeux PR, MacMillan-Crow LA. Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury[J]. Pharmacol Ther, 2012, 134(2): 139-155.
- [5] Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, et al. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level[J]. Crit Care Med, 2018, 46(12): 1889-1897.
- [6] Lu Z, Wang F, Liang M. SerpinC1/Antithrombin Ⅲ in kidney-related diseases[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(9): 823-831.
- [7] Lu Z, Cheng D, Yin J, et al. Antithrombin Ⅲ Protects Against Contrast-Induced Nephropathy [J]. EBio-Medicine, 2017, 17(2): 101-107.
- [8] Iba T, Levy JH, Aihara K, et al. Newly Developed Recombinant Antithrombin Protects the Endothelial Glycocalyx in an Endotoxin-Induced Rat Model of Sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 176.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [10] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [11] Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(7): 1071-1080.
- [12] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin Ⅲ for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 505-520.
- [13] Hayakawa M, Saito S, Uchino S, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013[J]. J Intensive Care, 2016, 12(4): 44.
- [14] 王曼,谭奕东,温福铭,等.不同监测方法指导下的脓毒症凝血功能障碍患者的肝素抗凝治疗研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(2): 87-91.
- [15] 张鑫,李小石,周国平,等.血浆钙网蛋白水平与脓毒症患者预后的关系[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(6): 456-460.

(收稿日期:2021-11-15)