

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.04.008

血栓标志物联合炎症指标评估肿瘤并发脓毒性休克的效能^{*}赖媛媛¹, 何振业², 王宇婷¹, 丘享享¹, 蔡信坚¹, 林嘉欣¹, 寒 冰¹, 吴宗勇¹, 齐 军^{1△}1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院
检验科, 广东深圳 518116; 2. 深圳市华中科技大学协和深圳医院妇科, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨血栓标志物[包括凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)与组织型纤溶酶原激活剂-抑制物复合物(t-PAI.C)]及相关炎症指标[包括白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)与白细胞计数(WBC)]诊断肿瘤并发脓毒性休克的价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院就诊的 74 例肿瘤并发脓毒症患者为研究对象,按照脓毒症 3.0 诊断标准将 74 例患者分为脓毒症组 54 例和脓毒性休克组 20 例。比较两组血栓标志物及炎症指标水平。采用多因素 Logistic 回归分析肿瘤并发脓毒性休克的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对肿瘤并发脓毒性休克的诊断价值。结果 脓毒症组 TM、t-PAI.C、PCT 水平明显低于脓毒性休克组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将 TM、t-PAI.C 与 PCT 纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,仅 t-PAIC 水平升高为肿瘤并发脓毒性休克的独立危险因素($OR = 1.19, 95\%CI 1.08 \sim 1.30, P < 0.05$),患者 t-PAIC 水平每增加 1 ng/mL,肿瘤并发脓毒性休克的风险增加至 1.19 倍。TM、t-PAI.C、PCT 及 3 项指标联合检测诊断肿瘤并发脓毒性休克的曲线下面积分别为 0.64、0.88、0.77 与 0.90,其诊断肿瘤并发脓毒性休克的灵敏度分别为 70.0%、85.2%、86.6%与 88.9%,特异度分别为 60.0%、84.0%、56.0%与 84.0%。结论 TM、t-PAI.C、PCT 联合检测诊断脓毒性休克的效能优于单一指标,能更准确地诊断肿瘤患者发生脓毒性休克,从而协助临床进行干预治疗。

关键词:肿瘤; 脓毒症; 血栓标志物; 炎症指标; 组织型纤溶酶原激活剂-抑制物复合物

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)04-0467-04

Thrombus markers combined with indicators of inflammation to analyze tumor complicated with sepsis shock^{*}LAI Yuanyuan¹, HE Zhenye², WANG Yuting¹, QIU Xiangxiang¹, CAI Xinjian¹,
LIN Jiaxin¹, HAN Bing¹, WU Zongyong¹, QI Jun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences Shenzhen Center, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 2. Department of Gynecology, Union Shenzhen Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** To investigate thrombus markers [including thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PIC), thrombomodulin (TM) and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAI.C)] and indicators of inflammation [including interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and white blood cell count (WBC)] in diagnosing tumor complicated with sepsis shock. **Methods** A total of 74 cancer patients with sepsis who were admitted to National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences Shenzhen Center from January 2022 to June 2023 were selected as the research objects. According to the diagnostic criteria of sepsis 3.0, the 74 patients were divided into sepsis group (54 cases) and septic shock group (20 cases). The levels of thrombus markers and inflammatory indicators were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of tumor complicated with septic shock. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of each index for tumor complicated with septic shock. **Results** The levels of TM, t-PAI.C and PCT in sepsis group were significantly lower than those in septic

^{*} 基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201812062)。

作者简介:赖媛媛,女,主管技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: qijun5610@126.com。

shock group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that only the increase of t-PAI. C level was an independent risk factor for tumor complicated with septic shock ($OR = 1.19, 95\% CI 1.08 - 1.30, P < 0.05$). When the level of t-PAIC increased by 1 ng/mL, the risk of tumor complicated with septic shock increased to 1.19 times. The sensitivity of TM, t-PAI. C, PCT and their combination in the diagnosis of septic shock in cancer patients were 70.0%, 85.2%, 86.6% and 88.9%, and the area under curve of these indicators were 0.64, 0.88, 0.77 and 0.90 respectively, the specificities were 60.0%, 84.0%, 56.0% and 84.0% respectively. **Conclusion** The predictive effect of combined detection of TM, t-PAI. C and PCT in the diagnosis of septic shock is better than that of single index, which can more accurately diagnosis for septic shock in cancer patients and assist clinical intervention treatment.

Key words: tumor; sepsis; thrombus markers; indicators of inflammation; tissue plasminogen activator-inhibitor complex

脓毒症是由于机体感染反应失调引起的严重全身性炎症反应及器官功能障碍综合征,致死率超过 25%^[1-3]。肿瘤的治疗方式(如化疗、放疗及手术等)是发生脓毒症的风险因素之一。据统计肿瘤并发脓毒症患者占脓毒症患者人数的 12%,且其病死率明显高于普通脓毒症患者^[4-5]。故尽早发现肿瘤患者并发脓毒症的情况可避免延误治疗。但目前临床上仍缺乏特异性实验室指标。为此,本研究拟对 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院(以下简称本院)就诊的 74 例肿瘤并发脓毒症患者进行分析,通过检测该类患者的血栓标志物[包括凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)与组织型纤溶酶原激活剂-抑制物复合物(t-PAI. C)]及相关炎症指标[包括白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)与白细胞计数(WBC)],探讨两种指标在分析肿瘤并发脓毒性休克中的价值,为诊断肿瘤并发脓毒症提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在本院就诊的 74 例肿瘤并发脓毒症患者为研究对象。纳入标准:(1)通过病理学检查确诊肿瘤;(2)符合脓毒症或脓毒症性休克诊断标准;(3)既往无先天性凝血功能障碍与慢性肝(肾)功能不全;(4)病历资料完整。2016 年脓毒症 3.0 诊断标准^[6]:脓毒症指感染等引起全身炎症反应综合征,且序贯器官衰竭评分(SOFA) ≥ 2 分;脓毒症性休克指脓毒症患者持续低血压,在适当容量复苏后维持平均动脉压 > 65 mm Hg,血乳酸水平 > 2 mmol/L。按照脓毒症 3.0 诊断标准将 74 例患者分为脓毒症组与脓毒性休克组。脓毒症组 54 例,其中男 28 例,女 26 例;平均 (57.37 ± 10.95) 岁。脓毒性休克组 20 例,其中男 13 例,女 7 例;平均 (62.03 ± 11.28) 岁。两组研究对象的性别与年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过本院

医学伦理委员会审核批准(KYLX2023-140),且研究中所用的数据均征得患者及其家属的知情同意,并自愿签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有入组患者的静脉血,分装于 3 支采血管[分别为枸橼酸钠抗凝管、乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管及促凝管]。采用日本 Sysmex 公司 HISCL-800 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测 TAT、PIC、TM 及 t-PAI. C 水平,采用日本 Sysmex 公司 XN-9000 全自动五分类血细胞分析仪及配套试剂检测 WBC,采用罗氏诊断产品(上海)公司 cobas6000 e601 免疫分析仪及配套试剂检测 IL-6、PCT 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析肿瘤并发脓毒性休克的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对肿瘤并发脓毒性休克的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血栓标志物及炎症指标水平比较 脓毒症组 TM、t-PAI. C、PCT 水平明显低于脓毒性休克组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析肿瘤并发脓毒性休克的危险因素 将表 1、2 中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析(原值输入),结果显示,仅 t-PAIC 水平升高为肿瘤并发脓毒性休克的独立危险因素($P < 0.05$),患者 t-PAIC 水平每升高 1 ng/mL,肿瘤并发脓毒性休克的风险增加至 1.19 倍。见表 3。

2.3 各项指标诊断肿瘤并发脓毒性休克的 ROC 曲线分析 TM、t-PAI. C、PCT 及 3 项指标联合检测诊断肿瘤并发脓毒性休克的曲线下面积(AUC)分别为 0.64、0.88、0.77 与 0.90。见表 4、图 1。

表 1 两组血栓标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	TAT(ng/mL)	PIC(μ g/mL)	TM(TU/mL)	t-PAI. C(ng/mL)
脓毒症组	54	15.25(8.42,18.35)	1.65(1.29,1.98)	8.75(5.47,12.20)	14.65(8.68,17.60)
脓毒性休克组	20	17.89(15.95,19.35)	1.43(1.22,1.67)	13.24(11.25,15.96)	28.35(24.68,32.25)
<i>U</i>		−1.52	0.89	−3.25	−8.36
<i>P</i>		0.14	0.58	0.03	<0.001

表 2 两组炎症指标水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	PCT(ng/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)
脓毒症组	54	365.58(289.65,452.65)	0.95(0.74,1.23)	12.52(10.58,14.23)
脓毒性休克组	20	409.54(342.25,462.23)	5.24(3.56,7.88)	12.98(9.65,15.23)
<i>U</i>		−2.52	−7.52	−1.23
<i>P</i>		0.07	<0.001	0.21

表 3 多因素 Logistic 回归分析肿瘤并发脓毒性休克的危险因素

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
TM	0.05	0.05	0.89	0.34	1.05	0.95~1.16
t-PAI. C	0.17	0.05	12.56	<0.001	1.19	1.08~1.30
PCT	0.19	0.12	2.46	0.12	1.21	0.98~1.55

表 4 TM、t-PAI. C、PCT 单独及联合诊断肿瘤并发脓毒性休克的效能

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>	AUC 的 95%CI
TM	0.64	70.0	60.0	0.04	0.51~0.78
t-PAI. C	0.88	85.2	84.0	<0.001	0.80~0.96
PCT	0.77	86.6	56.0	<0.001	0.65~0.88
TM+t-PAI. C+PCT	0.90	88.9	84.0	<0.001	0.81~0.98

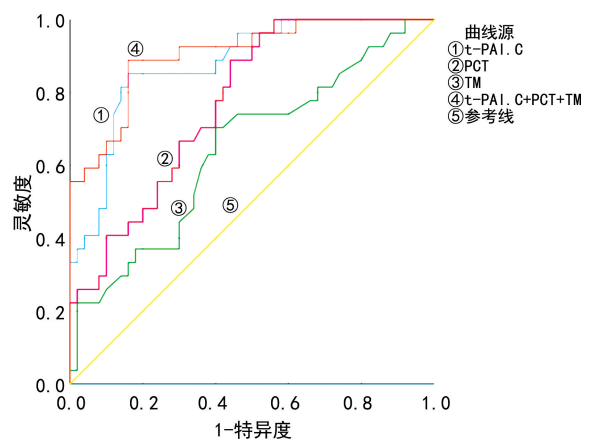


图 1 各项指标诊断肿瘤并发脓毒性休克的 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症病例以每年 8.7 倍的速度迅速增长,其病死率为 30%~50%,而脓毒性休克病死率更高,为 50%~60%^[7]。肿瘤患者由于接受治疗后,免疫力下降,导致其较其他疾病患者更容易发生脓毒症。因此,寻找特异性实验室指标为预防及治疗肿瘤并发脓毒症提供临床依据,对降低病死率,改善预后尤为

重要。

TAT 是机体凝血系统被激活后所产生的凝血酶与迅速等量结合的抗凝血酶所形成的复合物^[8]。PIC 是机体凝血系统被激活后所产生的纤溶酶与迅速等量结合的 α_2 -抗纤溶酶所形成的复合物^[9]。TM 是血管内皮细胞膜上的调节蛋白,当血管内皮损伤时会释放入血^[10]。tPAI. C 是在血管内皮细胞损伤同时释放的 t-PA 与 PAI-1 结合形成的复合物,t-PAI. C 可反映血管内皮损伤和纤溶系统进展^[11]。IL-6 是一种反映机体炎症的多生物活性的细胞因子,它具有催化和放大炎症反应、毒性作用的功能,是细胞因子风暴的重要成员之一^[12]。PCT 是一种具有抗炎作用的非甾体类降钙素前体物质,同 IL-6 一样,对炎症反应具有放大效应,当受到炎症有关细胞因子的诱导后,PCT 水平可明显持续升高^[13]。当机体受到病原体的侵袭时,WBC 会应激性升高。以上指标均是临床判断感染的传统筛查指标^[14]。

本研究结果发现,脓毒症组 TM、t-PAI. C、PCT 水平明显低于脓毒性休克组,差异有统计学意义($P<$

0.05),提示 TM、t-PAI.C 与 PCT 可用于区分肿瘤患者并发脓毒症或是脓毒性休克。脓症患者易发生内皮功能损伤,持续的低灌注和炎症因子刺激,导致内皮屏障功能严重损伤,从而发生脓毒性休克^[15]。TM 与 t-PAI.C 均是反映内皮细胞功能的指标,当患者出现脓毒性休克时,TM 与 t-PAI.C 水平均明显升高。有研究结果显示,PCT 水平与脓毒症严重程度呈正相关($P<0.05$)^[16],与本研究 PCT 可用于区分肿瘤患者并发脓毒症或是脓毒性休克的结论一致。本研究将 TM、t-PAI.C 与 PCT 纳入多因素 Logistic 回归分析,发现仅 t-PAI.C 水平升高为肿瘤并发脓毒性休克的独立危险因素($P<0.05$),患者 t-PAI.C 水平每升高 1 ng/mL,肿瘤并发脓毒性休克的风险增加至 1.19 倍。t-PAI.C 诊断肿瘤并发脓毒性休克的 AUC 为 0.88,而 TM 与 PCT 的 AUC 仅为 0.64 与 0.77,说明 t-PAI.C 在评估肿瘤并发脓毒性休克方面有较高的准确性。且其诊断脓毒性休克的灵敏度高达 85.2%,特异度高达 84.0%。说明 t-PAI.C 较 TM 与 PCT 更能极早反映肿瘤患者脓毒症严重程度。这与钟林翠等^[17]的研究结论一致。本研究将 TM、t-PAI.C 与 PCT 三者联合检测发现其评估肿瘤并发脓毒性休克的 AUC 为 0.90,其诊断肿瘤并发脓毒性休克的灵敏度为 88.9%,特异度为 84.0%,说明 3 项指标联合检测诊断肿瘤并发脓毒性休克的效能优于 t-PAI.C,可提高诊断肿瘤并发脓毒性休克的灵敏度。

综上所述,TM、t-PAI.C 与 PCT 可用于鉴别诊断脓毒症与脓毒性休克,其中 t-PAI.C 水平升高是肿瘤并发脓毒性休克的危险因素,且有较好的评估脓毒性休克的效能,TM、t-PAI.C 与 PCT 联合检测能更准确地诊断肿瘤并发脓毒性休克,具有较好的特异度和灵敏度。

参考文献

[1] THOMPSON K B, KRISPINSKY L T, STARK R J. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies [J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 11.

[2] PRESCOTT H C, ANGUS D C. Post sepsis morbidity [J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 91.

[3] MUSTAFIC S, BRKIC S, PRNJAVORAC B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2018, 15(2): 93-100.

[4] WILLIAMS M D, BRAUN L A, COOPER L M, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care [J]. *Crit Care*, 2004, 8(5): R291-R298.

[5] HENSLEY M K, DONNELLY J P, CARLTON E F, et al. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(10): 1310-1316.

[6] 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.

[7] COOPER A J, KELLER S P, CHAN C, et al. Improvements in sepsis associated mortality in hospitalized patients with cancer versus those without cancer. A 12-year analysis using clinical data [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(4): 466-473.

[8] ROBERTSON L, YEOH S E, STANSBY G, et al. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD010837.

[9] GRAZIOLI S, PACIARONI M, AGNELLI G, et al. Cancer-associated ischemic stroke: a retrospective multicentre cohort study [J]. *Thromb Res*, 2018, 165: 33-37.

[10] DONKIN R, FUNG Y L. Investigating age appropriate coagulation reference intervals to support patient blood management in the elderly: a verification study [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(4): 545-550.

[11] 蒋冬雪, 翟志敏. TAT、PIC、TM、t-PAIC 四种分子标志物在弥散性血管内凝血早期诊断中的价值 [J]. *中国科学技术大学学报*, 2020, 50(4): 474-478.

[12] CHOUSTERMAN B G, SWIRSKI F K, G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.

[13] JAIN S, SINHA S, SHARMA S K, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 458.

[14] 龙敏, 张玉琴, 岳煜, 等. 黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤疗效研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(3): 329-333.

[15] FANG Y Y, LI C S, SHAO R, et al. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: a prospective observational study [J]. *Thromb Res*, 2018, 171: 149-154.

[16] PIERRAKOS C, VELISSARIS D, BISDORFF M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 287.

[17] 钟林翠, 宋景春, 姜峻, 等. 应用组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物评价脓毒症严重程度的临床价值 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(11): 1176-1180.