

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.008

论著·临床研究

## 败血症新生儿血栓调节蛋白和D-二聚体的变化及意义

郝玲 王娜

(河北医科大学第一医院儿科, 河北 石家庄 050031)

**[摘要]** **目的** 观察败血症新生儿血栓调节蛋白(TM)和D-二聚体(DD)的变化,探讨二者在败血症新生儿病情评估及预后判断中的意义。**方法** 将56例败血症新生儿进行新生儿危重病例评分,分为极危重组(13例)、危重组(22例)和非危重组(21例),在入院初期及恢复期采空腹静脉血,应用酶联免疫吸附试验测定血浆TM,应用免疫比浊法测定血浆DD。26例健康新生儿作为对照组。比较各组血浆TM和DD的差异及败血症新生儿治疗前后二者的变化。**结果** 败血症极危重组、危重组、非危重组新生儿血浆TM水平分别为 $25.5 \pm 6.6$ 、 $17.3 \pm 4.7$ 、 $13.3 \pm 2.8$   $\mu\text{g/L}$ ,较对照组的 $9.8 \pm 2.7$   $\mu\text{g/L}$ 明显升高( $P < 0.01$ )。败血症极危重组、危重组新生儿血浆DD水平分别为 $744 \pm 262$ 、 $436 \pm 147$   $\mu\text{g/L}$ ,较对照组的 $205 \pm 61$   $\mu\text{g/L}$ 明显升高( $P < 0.01$ )。非危重组、危重组、极危重组3组血浆TM和DD水平依次升高( $P < 0.05$ )。治疗后(恢复期)患儿血浆TM和DD水平显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。血浆TM和DD水平与新生儿危重评分均呈明显负相关(分别 $r = -0.428$ 、 $-0.363$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 检测败血症新生儿的血浆TM和DD水平有助于评估病情危重程度及预后。  
[中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 841-844]

**[关键词]** 败血症; 血栓调节蛋白; D-二聚体; 新生儿

### Changes in plasma thrombomodulin and D-dimer levels and their clinical significance in neonates with sepsis

HAO Ling, WANG Na. Department of Pediatrics, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China (Email: haolingyanh@sohu.com)

**Abstract: Objective** To observe changes in plasma thrombomodulin (TM) and D-dimer (DD) levels in neonates with sepsis, and to investigate their significance in evaluating the patients' condition and prognosis. **Methods** Fifty-six neonates with sepsis were classified into extremely critical ( $n=13$ ), critical ( $n=22$ ) and non-critical groups ( $n=21$ ) based on neonatal critical illness score (NCIS). Fasting venous blood samples were collected on admission and in the recovery phase. Plasma TM and D-dimer levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay and immune turbidimetry, respectively. Twenty-six healthy neonates were selected as the control group. Plasma TM and D-dimer levels were compared between groups, and the changes after treatment were determined. **Results** Plasma TM levels in the extremely critical, critical and non-critical groups were  $25.5 \pm 6.6$ ,  $17.3 \pm 4.7$  and  $13.3 \pm 2.8$   $\mu\text{g/L}$  respectively, significantly higher than in the control group ( $9.8 \pm 2.7$   $\mu\text{g/L}$ ) ( $P < 0.01$ ). Plasma D-dimer levels in the extremely critical and critical groups were  $744 \pm 262$  and  $436 \pm 147$   $\mu\text{g/L}$  respectively, also significantly higher than in the control group ( $205 \pm 61$   $\mu\text{g/L}$ ) ( $P < 0.01$ ). The extremely critical group had significantly higher plasma TM and DD levels than the critical group ( $P < 0.05$ ), and the critical group had significantly higher plasma TM and DD levels than the non-critical group ( $P < 0.05$ ). All patients showed significant decreases in plasma TM and DD levels in the recovery phase after treatment ( $P < 0.01$ ). Plasma TM and DD levels were significantly negatively correlated with NCIS ( $r = -0.428$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = -0.363$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Determination of plasma TM and DD levels may be helpful in evaluating severity and prognosis in neonates with sepsis.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 841-844]

**Key words:** Sepsis; Thrombomodulin; D-dimer; Neonate

[收稿日期] 2013-04-10; [修回日期] 2013-05-09

[基金项目] 河北省卫生厅 2010 年医学科学研究重点课题计划 (项目编号: 20100251)。

[作者简介] 郝玲, 女, 硕士, 副主任医师, 副教授。

新生儿败血症是新生儿期的危重病症，是导致新生儿死亡的重要原因之一。重症感染可导致炎性介质和细胞因子释放，激活机体凝血系统，损害机体内皮细胞并导致血小板活化消耗，而凝血过程中所生成的各种凝血因子，可反过来促进炎症反应的发生<sup>[1]</sup>。了解败血症新生儿凝血功能改变，对于判断病情严重程度有一定价值，更有助于指导治疗。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)可作为内皮细胞损伤的标志，D-二聚体(D-dimer, DD)含量变化可作为体内高凝状态的可靠指标。目前血浆TM和DD在新生儿败血症中的变化及作用研究尚少。本研究通过观察败血症新生儿血浆TM和DD的变化，探讨其对新生儿败血症病情判断、预后评估、指导治疗的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

研究对象为2010年6月至2012年3月我院新生儿重症监护病房收治的56例败血症新生儿，均符合2003年全国新生儿感染暨危重病学术研讨会上制定的诊断标准<sup>[2]</sup>，其中男33例，女23例；胎龄37~42周；体重2280~4050g；入院时日龄2~11d。所有研究病例均除外其他可能引起凝血功能紊乱的疾病，如新生儿窒息、新生儿感染性肺炎、血液系统疾病等。56例患儿中，血培养阳性24例，血培养阴性、临床诊断新生儿败血症32例。根据新生儿危重病例评分法(草案)<sup>[3]</sup>对56例败血症新生儿入院24h内进行评分并分组，>90分为非危重组，70~90分为危重组，<70分为极危重组。其中极危重组13例，危重组22例，非危重组21例。另设健康对照组(26例)，为我院产科同期出生的健康新生儿，性别、胎龄、体重、日龄与败血症组比较差异无统计学意义。本研究经我院伦理委员会批准，相关检查获患儿家长知情同意。

### 1.2 血浆TM和DD的检测

败血症组在入院初及恢复期(有效抗感染治疗10d左右)采集空腹股静脉血2mL，置入枸橼酸钠抗凝管，混匀后，3000r/min离心20min，分离血浆待测。对照组采血1次，2mL，处理同上。血浆TM采用酶联免疫吸附试验测定，血浆DD采用免疫比浊法定量测定，试剂盒均为法国STAGO公司产品，操作方法严格按试剂盒使用说明书进行。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。各组

测定结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用SNK-*q*检验；两组间比较采用两独立样本*t*检验；治疗前后比较采用配对*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。相关分析采用Pearson相关分析。

## 2 结果

### 2.1 各组新生儿血浆TM水平比较

败血症极危重组、危重组、非危重组和对照组4组间血浆TM水平比较差异有统计学意义(*F*=29.326, *P*<0.001)，其中极危重组、危重组、非危重组血浆TM水平均显著高于对照组(*P*<0.05)，极危重组、危重组血浆TM水平均显著高于非危重组(*P*<0.05)，极危重组血浆TM水平显著高于危重组(*P*<0.05)。见表1。

### 2.2 各组新生儿血浆DD水平比较

败血症极危重组、危重组、非危重组和对照组4组间血浆DD水平比较差异有统计学意义(*F*=39.098, *P*<0.001)，其中极危重组、危重组血浆DD水平均显著高于对照组(*P*<0.05)，非危重组血浆DD水平与对照组比较差异无统计学意义(*P*=0.072)，极危重组、危重组血浆DD水平均显著高于非危重组(*P*<0.05)，极危重组血浆DD水平显著高于危重组(*P*<0.05)。见表1。

表1 各组新生儿血浆TM和DD水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)

组别	<i>n</i>	TM	DD
对照组	26	9.8 ± 2.7	205 ± 61
非危重组	21	13.3 ± 2.8 <sup>a</sup>	242 ± 74
危重组	22	17.3 ± 4.7 <sup>a,b</sup>	436 ± 147 <sup>a,b</sup>
极危重组	13	25.5 ± 6.6 <sup>a,b,c</sup>	744 ± 262 <sup>a,b,c</sup>
<i>F</i> 值		29.326	39.098
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

a: 与对照组比较, *P*<0.05; b: 与非危重组比较, *P*<0.05; c: 与危重组比较, *P*<0.05

### 2.3 败血症病原确诊组与临床诊断组血浆TM和DD水平的比较

病原确诊组与临床诊断组血浆TM水平比较差异无统计学意义(*t*=1.357, *P*=0.181)；两组血浆DD水平比较差异亦无统计学意义(*t*=1.618, *P*=0.111)。见表2。

### 2.4 败血症新生儿治疗前后血浆TM和DD水平的比较

非危重组、危重组均无死亡病例，极危重组13例中有4例死亡。因此，52例患儿数据纳入统计。

治疗后患儿血浆 TM 水平显著下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 ( $t=3.593, P<0.001$ ); 治疗后血浆 DD 水平亦显著下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 ( $t=4.118, P<0.001$ )。见表 3。

表 2 败血症病原确诊组与临床诊断组血浆 TM 和 DD 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	TM	DD
病原确诊组	24	22.0 ± 8.1	485 ± 234
临床诊断组	32	19.1 ± 6.7	378 ± 254
t 值		1.357	1.618
P 值		0.181	0.111

表 3 败血症新生儿治疗前后血浆 TM 和 DD 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	n	TM	DD
治疗前	52	19.1 ± 6.2	386 ± 192
治疗后	52	10.5 ± 3.4	236 ± 95
t 值		3.593	4.118
P 值		<0.001	<0.001

### 2.5 败血症新生儿血浆 TM 和 DD 水平与新生儿危重评分的相关性

血浆 TM 水平与新生儿危重评分呈明显负相关 ( $r=-0.428, P<0.01$ ); 血浆 DD 水平与新生儿危重评分亦呈明显负相关 ( $r=-0.363, P<0.01$ )。

## 3 讨论

新生儿败血症发病率为 0.1%~1%, 极低出生体重儿可高达 16.4%, 长期住院者可高达 30%<sup>[4]</sup>。我国 2005 年较大规模流行病学调查显示, 住院新生儿败血症发生率约 5%<sup>[5]</sup>。新生儿具有高细菌易感性, 一旦发生败血症, 病情迅速恶化, 新生儿败血症极易发生弥漫性血管内凝血 (DIC), 并与病情的危重程度成正比。DIC 早期表现隐匿, 待临床发现患儿出现出血栓塞和休克时, 已进入 DIC 后期, 错过治疗的最佳时机。DIC 在新生儿重症监护病房发病率为 7.8%, 若没有及时给予积极有效的治疗, 病死率极高<sup>[6]</sup>。由于 DIC 病程进展快, 临床上常难以明确分期, 到发现时已失去早期治疗的时机, 也增加了治疗的难度, 若能早期发现凝血障碍并及时治疗, 可及时有效地控制病情进展, 减少病死率<sup>[7]</sup>。

TM 是内皮细胞表面的凝血酶膜受体, 通过与凝血酶结合后, 激活蛋白 C 发挥抗凝作用, 当血管内皮受损时, 内皮细胞表面的 TM 可被水解或脱落于血中, 引起血浆中浓度上升<sup>[8]</sup>。因此, 测定血

浆 TM 水平可敏感地评估疾病的血管内皮损伤和病情的严重性。Lin 等<sup>[9]</sup>指出内皮细胞损伤在脓毒症患者进展为 DIC, 甚至死亡的过程中起了重要作用, TM 可用于监控脓毒症患者 DIC 的发生及评估病情的严重程度。

本研究中, 56 例败血症新生儿通过新生儿危重病例评分分组, 观察各组血浆 TM 水平。结果显示, 非危重组、危重组、极危重组 3 组血浆 TM 水平依次升高, 均高于对照组, 差异具有统计学意义, 说明败血症患儿凝血功能受影响, 血浆 TM 水平升高, 且随着病情进展而逐渐升高。研究结果还显示, 血浆 TM 水平与新生儿危重评分呈明显负相关 ( $r=-0.428, P<0.01$ ), 说明血浆 TM 与新生儿败血症严重程度有关, 患儿病情越重, 血浆 TM 水平越高, 提示血浆 TM 对评价新生儿败血症病情状况及预后具有重要价值, 是 DIC 和器官衰竭的预警指标, 改善凝血功能对新生儿败血症的治疗有一定意义。李颖等<sup>[10]</sup>研究认为通过低分子肝素治疗能有效提高脓毒症患儿机体的抗凝能力, 改善凝血功能紊乱, 使病情缓解更明显。姜毅<sup>[4]</sup>推荐活性蛋白 C 可用于重度新生儿败血症的辅助治疗。TM 具有抗炎和抗凝的双重作用, 应用重组可溶性 TM 治疗脓毒症患者, 表现出了优于肝素的巨大潜力<sup>[11]</sup>。Levi 等<sup>[11]</sup>指出, 针对合并 DIC 的脓毒症患者, 给予重组可溶性 TM 治疗, 可以促进凝血功能的改善和衰竭器官的恢复。

血浆 DD 是纤溶酶被激活后, 降解交联纤维蛋白多聚体 (XLFP) 的释放产物, 其免疫活性片段能反映 XLFP 血浆浓度。当纤维蛋白单体形成交联纤维蛋白时, 由于纤溶酶降解 XLFP 而释放 DD, 故 DD 既能反映凝血过程, 又能反映纤溶亢进, 是高凝状态和纤溶亢进理想的分子标志物, 而且 DD 是纤维蛋白降解产物中的最小片段, 是 FDP 的前体, 是凝血功能紊乱的早期灵敏指标<sup>[12-13]</sup>。武万良等<sup>[14]</sup>的研究表明, 凝血过程异常与脓毒症患儿病情严重程度密切相关, 危重组患儿血浆 DD 较非危重组患儿明显升高, 而且血浆 DD 值越高提示病情越危重, 预后不良。王凡等<sup>[15]</sup>认为, 筛查重症新生儿凝血功能指标, 对早期干预、防止 DIC 的发生尤为重要, 其研究结果显示, 血浆 DD 水平越高, 疾病危重程度越高。本研究中极危重组、危重组血浆 DD 水平均显著高于对照组, 且非危重组、危重组、极危重组 3 组血浆 DD 水平依次升高, 与文献报道一致<sup>[14-15]</sup>, 说明凝血系统失调在新生儿败血症发病及病情进展中起着重要作用。本研究结果还显示, 败血症组新生儿血浆 DD 水平与危重

评分呈明显负相关 ( $r=-0.363$ ,  $P<0.01$ ), 说明血浆 DD 水平越高, 病情越严重。提示血浆 DD 水平在一定程度上反映了败血症新生儿病情严重程度, 有利于指导治疗和评估预后。

本研究非危重组、危重组均无死亡病例, 极危重组 13 例中有 4 例死亡, 其发病初期血浆 TM 及 DD 水平均升高显著, TM 值均在  $30 \mu\text{g/L}$  以上, DD 值均在  $1000 \mu\text{g/L}$  以上, 提示血浆 TM 和 DD 水平愈高, 病情愈危重, 预后不佳。

总之, 血浆 TM 和 DD 异常表达与新生儿败血症发病及发展密切相关, 有望成为评估败血症新生儿的病情严重程度及预后的参考指标, 并可为临床抗凝干预时机的选择提供依据。

#### [参 考 文 献]

[1] 王平, 曾晓辉, 唐莲. 急性感染患儿危重病例评分与凝血功能紊乱的关系 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(6): 521-523.  
[2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.  
[3] 中华医学会急诊学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会急诊学组, 新生儿学组. 新生儿危重病例评分法(草案) [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(1): 42-43.  
[4] 姜毅. 新生儿败血症诊疗进展 [J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(2): 69-72.

[5] 王政力, 余加林. 新生儿败血症诊断新进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 236-241.  
[6] 李世芳, 赵淑艳, 马晓花, 张环. 危重新生儿凝血指标与危重评分的临床分析 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(14): 89-90.  
[7] Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation [J]. J Clin Exp Hematop, 2011, 51(2): 67-76.  
[8] Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation [J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1): 107-125.  
[9] Lin SM, Wang YM, Lin HC, Lee KY, Huang CD, Liu CY, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 683-689.  
[10] 李颖, 曲东, 李杰. 低分子肝素改善脓毒症凝血功能临床疗效观察 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6): 453-455.  
[11] Levi M, Van der Poll T. Thrombomodulin in sepsis [J]. Minerva Anesthesiol, 2012, 79(3): 294-298.  
[12] 李丹丹, 马聪. D 二聚体检测的临床应用进展 [J]. 血栓与止血学, 2011, 17(3): 138-144.  
[13] 孙乐科, 万建华, 徐建强. 新生儿窒息早产患儿凝血功能改变 [J]. 实用临床医学, 2011, 12(8): 83-86.  
[14] 武万良, 李凤侠, 向磊. 脓毒症患儿的凝血功能检测 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(1): 24-33.  
[15] 王凡, 徐丁, 豆莉, 韩亚梅. 新生儿出生第 1 天凝血指标与危重评分相关性研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(4): 242-244.

( 本文编辑: 邓芳明 )