

重症肺炎患儿血浆纤维蛋白单体与 D-二聚体水平分析

黄彩芝, 莫丽亚, 张新萍, 邓永超, 李爱国, 杨娟

湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007

摘要: **目的** 探讨重症肺炎患儿血浆纤维蛋白单体(FM)与 D-二聚体(DD)水平变化及其临床价值。 **方法** 选取重症肺炎患儿 81 例, 根据是否合并弥散性血管内凝血(DIC)将患儿分为重症肺炎未合并 DIC 组(55 例)与重症肺炎合并 DIC 组(26 例), 另选择 30 例健康儿童作为正常对照组。检测并比较各组的血浆 FM 和 DD 水平。 **结果** 三组间 FM 和 DD 水平差异均有统计学意义($P=0.000$)。重症肺炎未合并 DIC 组与重症肺炎合并 DIC 组的 FM 和 DD 水平均高于正常对照组($P<0.001$); 重症肺炎合并 DIC 组血浆 FM 和 DD 水平更高于重症肺炎未合并 DIC 组, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。重症肺炎患儿中, 合并 DIC 组的 FM 和 DD 异常率均明显高于未合并 DIC 组, 差异有统计学意义($P=0.025$ 、 0.000); 重症肺炎未合并 DIC 组患儿中, FM 异常率明显高于 DD 异常率, 差异有统计学意义($P=0.000$), 而重症肺炎合并 DIC 组患儿中, FM 异常率与 DD 异常率比较差异无统计学意义($P=0.234$)。重症肺炎患儿的血浆 FM 和 DD 水平呈正相关($r=0.48$, $P=0.000$)。 **结论** 重症肺炎患儿体内存在高凝状态与继发性纤溶亢进, 纤维蛋白单体和 D-二聚体可作为早期诊断重症肺炎患儿高凝状态及 DIC 的敏感指标。

关键词: 重症肺炎; 纤维蛋白单体; D-二聚体; 凝血功能; 儿童

中图分类号: R725.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2016)09-1063-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.09.011

Plasma fibrin monomer and D-dimer levels in children with severe pneumonia

HUANG Cai-zhi, MO Li-ya, ZHANG Xin-ping, DENG Yong-chao, LI Ai-guo, YANG Juan

Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan 410007, China

Abstract: **Objective** To study the changes of plasma fibrin monomer (FM) and D-dimer (DD) levels and their clinical values in children with severe pneumonia. **Methods** Eighty-one children with severe pneumonia were divided into disseminated intravascular coagulation (DIC) group and non-DIC group according to the occurrence of DIC, and 30 healthy children served as the control group. Plasma FM and DD levels were detected, and then compared among the groups. **Results** There were statistically significant differences in the plasma FM and DD levels among the three groups ($P=0.000$). The plasma FM and DD levels were significantly higher in the DIC group and non-DIC group than in the control group ($P<0.001$), higher in the DIC group than in the non-DIC group ($P<0.001$). Among the children with severe pneumonia, the abnormal rates of FM and DD were significantly higher in the DIC group than in the non-DIC group ($P=0.025$ and $P=0.000$ respectively). Among the children with severe pneumonia in the non-DIC group, the abnormal rate of FM was significantly higher than that of DD ($P=0.000$), while among those in the DIC group, no statistically significant difference was found ($P=0.234$). Plasma FM level was positively correlated with the plasma DD level in the children with severe pneumonia ($r=0.48$, $P=0.000$). **Conclusions** There exist hypercoagulation and secondary hyperfibrinolysis in children with severe pneumonia. Fibrin monomer and D-dimer could be considered as the sensitive indicators in the early diagnosis of hypercoagulation and DIC in children with severe pneumonia

Key words: Severe pneumonia; Fibrin monomer; D-dimer; Coagulation function; Children

儿童重症肺炎时由于感染以及缺氧、酸中毒等损伤血管内皮细胞, 容易发生凝血纤溶功能障碍, 引起弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[1]并导致多器官功能障碍的发生, 甚至危及患儿生命。因此早期判断重症肺炎患儿是否发生凝血

纤溶障碍并及时干预有利于缓解病情、防止 DIC 的发生及改善患儿预后。本研究观察并分析儿童重症肺炎时血浆纤维蛋白单体 (fibrin monomer, FM)、D-二聚体 (D-dimer, DD) 水平的变化, 探讨 FM 与 DD 在重症肺炎患儿凝血纤溶障碍早期诊断与病情监测中的临床价值。

基金项目: 湖南省卫生和计划生育委员会应用研究项目 (项目编号: B2015-127)

作者简介: 黄彩芝 (1976-), 女, 湖南沅江市人, 硕士, 副主任检验师, 主要从事儿童止血实验研究工作。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 6 月-2015 年 3 月入住

湖南省儿童医院儿科重症监护病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 并且符合重症肺炎诊断标准^[2] 的患儿作为研究对象。入选患儿年龄 1 月~14 岁, 完成治疗并且临床资料完整, 排除入院时已使用抗凝、止血药物, 或者合并慢性肝肾疾病、川崎病、高血压、糖尿病、原发性血液系统疾病、先天性凝血因子异常等疾病以及有家族性出凝血疾病史的患儿。DIC 的诊断按照国际血栓与止血协会制定的诊断标准^[3]。

入选重症肺炎患儿根据是否合并 DIC 将患儿分为重症肺炎未合并 DIC 组与重症肺炎合并 DIC 组。同时选择同期在本院儿保科健康体检, 年龄和男女性别比例与重症肺炎患儿相匹配的 30 例健康儿童作为正常对照组, 健康儿童均排除慢性疾病。本研究获得医院伦理委员会批准, 入选儿童均征得家长知情同意。

1.2 方法 重症肺炎患儿在入住 PICU 后 4 h 内、正常对照组于清晨空腹抽取静脉血 1.8 ml, 用 10⁹ mmol/L 枸橼酸钠溶液 1:9 抗凝, 混匀后 3 000 r/min (离心半径 10 cm) 离心 10 min, 立即检测血浆 FM 和 DD 水平。FM 和 DD 检测均采用免疫比浊法, 所用仪器为法国 STAGO Compact 全自动血凝分析仪, FM 试剂由法国 STAGO 公司提供, 正常参考值上限为 6.00 μg/ml; DD 试剂由上海太阳生物技术有限公司提供, 正常参考值上限为 0.50 μg/ml。

1.3 统计学分析 用 SPSS13.0 版软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数间距) [M(Q)] 表示, 多样本比较方差不齐或呈非正态分布时采用 Kruskal-Wallis *H* 非参数秩和检验, 组间两两比较采用秩变换后的 LSD 法。两变量之间的关系采用 Spearman 相关分析。计数资料以百分比或率表示, 采用 χ^2 检验。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 三组儿童血浆 FM 及 DD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 或 [M(Q)]

指标	正常对照组 (<i>n</i> =30)	重症肺炎未合并 DIC 组 (<i>n</i> =55)	重症肺炎合并 DIC 组 (<i>n</i> =26)	统计量	<i>P</i> 值
年龄 (月)	5.50 (17.00)	6.00 (14.00)	4.50 (9.50)	<i>H</i> =0.33	0.847
性别 (男/女)	17/13	31/24	14/12	χ^2 =0.06	0.972
FM (μg/ml)	2.80 (2.71)	13.77 (10.96) ¹⁾	100.92 (125.11) ^{1), 2)}	<i>H</i> =73.95	0.000
FM 异常 (<i>n</i> , %)	—	43 (78.18)	26 (100.00)	校正 χ^2 =5.04	0.025
DD (μg/ml)	0.27±0.07	0.36 (0.22) ¹⁾	1.03 (0.45) ^{1) 2)}	<i>H</i> =63.78	0.000
DD 异常 (<i>n</i> , %)	—	14 (25.45)	23 (88.46)	χ^2 =28.25	0.000

2.1 研究对象一般情况 本研究共纳入重症肺炎患儿 81 例, 其中男 45 例、女 36 例, 平均年龄 (11.60±17.15) 月, 年龄中位数 5.00 (13.00) 月 (最小 1.00 月, 最大 123.00 月); 痰培养阳性 43 例, 前三位病原依次为肺炎克雷伯菌 11 例、鲍曼不动杆菌 10 例, 肺炎链球菌 7 例。

81 例重症肺炎患儿中, 55 例为重症肺炎未合并 DIC 患儿, 男 31 例、女 24 例, 平均年龄 (10.85±11.84) 月, 中位数 6.00 (14.00) 月 (最小 1.00 月, 最大 58.00 月); 26 例为重症肺炎合并 DIC 患儿, 男 14 例、女 12 例, 平均年龄 (13.19±25.20) 月, 中位数 4.50 (9.50) 月 (最小 1.00 月, 最大 123.00 月); 入选 30 例正常对照组儿童, 男 17 例、女 13 例, 平均年龄 (11.93±14.37) 月, 中位数 5.50 (17.00) 月 (最小 1.00 月, 最大 62.00 月)。三组患儿的年龄 (*H*=0.33, *P*=0.847)、性别比例 (χ^2 =0.06, *P*=0.972) 差异均无统计学意义。

2.2 血浆 FM 与 DD 水平比较 三组间 FM 和 DD 水平差异均有统计学意义 (*H* = 73.95、63.78, *P* = 0.000); 与正常对照组相比, 重症肺炎未合并 DIC 组与重症肺炎合并 DIC 组的 FM 和 DD 水平均明显升高, 差异均有统计学意义 (*P*<0.001); 重症肺炎合并 DIC 组的水平更高于重症肺炎未合并 DIC 组, 差异也均有统计学意义 (*P*<0.001)。见表 1。

重症肺炎未合并 DIC 组与重症肺炎合并 DIC 组的 FM 异常率分别为 78.18% (43/55)、100.00% (26/26), 两者差异有统计学意义 (校正 χ^2 = 5.04, *P* = 0.025); DD 异常率分别为 25.45% (14/55)、88.46% (23/26), 两者差异有统计学意义 (χ^2 = 28.25, *P* = 0.000)。重症肺炎未合并 DIC 组患儿中, FM 异常率明显高于 DD 异常率, 差异有统计学意义 (χ^2 = 30.62, *P*=0.000); 而重症肺炎合并 DIC 组患儿中, FM 异常率与 DD 异常率比较差异无统计学意义 (校正 χ^2 = 1.42, *P*=0.234)。

注: 1) 与正常对照组比较, *P*<0.001; 2) 与重症肺炎未合并 DIC 组比较, *P*<0.001。

2.3 重症肺炎患儿 FM 与 DD 相关性分析 81 例重症肺炎患儿的血浆 FM 与 DD 水平分别为 17.78 (73.29) $\mu\text{g/ml}$ 和 0.46(0.54) $\mu\text{g/ml}$, 二者呈正相关($r=0.48, P=0.000$)。

3 讨论

纤维蛋白单体(FM)是凝血酶有限水解纤维蛋白原而形成的,FM 反映了凝血酶的活性,正常人血液中仅有微量 FM 或不存在 FM,血液中 FM 水平升高提示凝血酶生成导致纤维蛋白原向纤维蛋白转换,继而引起继发性纤溶的初发阶段,是疾病进程中凝血系统被激活及血液高凝状态的敏感指标^[4-6],并且 FM 仅来自于血管内,其增高是弥漫性血管内纤维蛋白形成的早期信号,是即将发生血栓的标志物。DD 是纤溶酶作用于交联纤维蛋白而产生的一种特异性纤维蛋白降解产物,是目前公认的诊断 DIC 和 DIC 早期状态最有意义的分子标志物^[7],它的生成或增加反映了凝血和纤溶系统的激活^[8],但它只能间接反映血栓的形成,是血栓发生后的标志物。由于纤维蛋白原在凝血酶的作用下先生成 FM,同时 FM 形成纤维蛋白多聚物,并在活化的 XⅢ因子和稳定的纤维蛋白聚合酶的作用下,FM 多聚物之间紧密相连,最后由纤溶酶降解成 DD 和纤维蛋白降解产物,因此 FM 反映的是凝血发生的早期状态,而 DD 在交联的纤维蛋白形成之后继发纤溶时出现,二者存在时序差异,这种病理特征有助于联合应用 D-二聚体和 FM 判断血栓性疾病的进程或治疗效果。本研究显示,重症肺炎患儿,不论是否合并 DIC,其 FM 和 DD 水平均明显升高,并且这两个指标同步增高呈正相关,表明重症肺炎患儿由于病原微生物及其毒素、炎症介质、低氧等引起机体微血管内皮损伤,激活血小板并释放出多种凝血活性物质^[9],使患儿体内存在高凝状态,同时亦提示凝块形成之后几乎立即发生了继发性纤溶;而在重症肺炎合并 DIC 患儿中血浆 FM 和 DD 水平更明显高于未合并 DIC 的重症肺炎患儿,表明血浆 FM 和 DD 水平变化与患儿的病情严重程度相关联。

本研究中还发现,合并 DIC 的重症肺炎患儿的 FM 和 DD 异常率均明显高于未合并 DIC 者,表明 FM 和 DD 随着凝血纤溶紊乱的加重及 DIC 的发生,其异常率随之增加,FM 和 DD 的动态监测可反映重症肺炎

患儿的凝血功能障碍严重程度及其病情的进展变化。合并 DIC 的 26 例重症肺炎患儿 FM 水平全部异常,而 DD 有 3 例表现为正常水平,另外在未合并 DIC 的重症肺炎患儿中,FM 的异常率明显高于 DD,说明 FM 较 DD 更能早期提示凝血障碍,在重症肺炎患儿高凝状态特别是 DIC 的早期诊断中具有更高的敏感性,与文献报道一致^[10]。

本研究结果表明,重症肺炎患儿体内存在高凝状态与继发性纤溶亢进,纤维蛋白单体和 D-二聚体可作为早期诊断重症肺炎患儿高凝状态及 DIC 的敏感指标,对重症肺炎患儿宜尽早进行 FM、DD 等止凝血功能分子标志物的监测,以早期诊断 DIC 并进行抗凝治疗,对预防 DIC 向多器官功能障碍进展及降低患儿死亡率具有重要的意义。

参考文献

- [1] O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation[J]. Top Companion Anim Med, 2012, 27(2): 46-52.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 83-90.
- [3] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation[J]. Brit J Haematol, 2009, 145(1): 24-33.
- [4] Toh JM, Ken-Dror G, Downey C, et al. The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(8): 839-843.
- [5] Takahashi D, Takahashi Y, Matsui M, et al. Evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns[J]. Pediatr Int, 2013, 55(2): 151-156.
- [6] 姜志凤, 宗玮芳, 徐叶, 等. 不同妊娠期正常孕妇及产科早期 DIC 患者 PT、APTT、TT、FIB、D-D、FM 变化的探讨[J]. 检验医学, 2011, 26(2): 111-113.
- [7] Wada H, Hamada T, Okamoto K, et al. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC[J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 691-694.
- [8] 梁剑琦, 邹志. D-二聚体和 FDP 检测对心脑血管疾病的诊断参考价值探讨[J]. 实用预防医学, 2013, 20(10): 1269-1271.
- [9] 邓骥. 重症肺炎患儿血小板计数监测及其与预后的关系[J]. 实用预防医学, 2012, 19(1): 79-80.
- [10] Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, et al. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in disseminated intravascular coagulation[J]. Korean J Lab Med, 2011, 31(3): 143-147.

收稿日期: 2016-02-27