

• 呼吸系统疾病的实验室检测专题 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 12. 008

# 基于凝血参数对高龄重症肺炎患者死亡的预测价值及预测模型构建<sup>\*</sup>

韩凤霞<sup>1,2</sup>, 黄柏勇<sup>1</sup>, 李 欢<sup>1</sup>, 马 瑞<sup>1</sup>, 问子莹<sup>1</sup>, 宁晓暄<sup>1△</sup>

1. 空军军医大学第一附属医院老年病科, 陕西西安 710032; 2. 中国人民解放军联勤保障部队  
第九四〇医院内分泌科, 甘肃兰州 730050

**摘要:**目的 探讨凝血参数对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的预测价值, 并建立列线图预测模型以指导临床实践。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月空军军医大学第一附属医院老年病科收治的 282 例高龄(≥80 岁)重症肺炎患者作为研究对象, 根据 28 d 内生存结局将所有研究对象分为死亡组和存活组, 比较死亡组和存活组活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)水平的差异。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的影响因素。基于多因素 Logistic 回归及 XGBoost 模型筛选危险因素构建列线图预测模型, 并评估模型的区分度、一致性和临床应用价值。**结果** 282 例高龄重症肺炎患者 28 d 内病死率为 40. 07%(113/282)。死亡组 APTT、PT、TT 均长于存活组, CURB-65、序贯器官衰竭(SOFA)评分及白细胞计数(WBC)、碱性磷酸酶、尿素氮、D-D 水平均高于存活组, 而血小板计数、FIB、血红蛋白(Hb)、清蛋白水平均低于存活组, 差异均有统计学意义( $P<0. 05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, APTT、FIB、SOFA 评分、WBC、Hb 均为高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的影响因素( $P<0. 05$ )。ROC 曲线分析结果显示, APTT、FIB 预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的曲线下面积分别为 0. 690、0. 644。预测模型的决策曲线及校准曲线显示, 预测模型具有较高的区分度、准确性, 有显著的临床实用性。**结论** 凝血参数异常与高龄重症肺炎患者预后密切相关, APTT、FIB、SOFA 评分、WBC、Hb 均为高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的影响因素, 基于影响因素构建的列线图预测模型可为预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡提供早期临床干预指导。

**关键词:**凝血参数; 高龄; 重症肺炎; 预后不良; 预测模型  
**中图法分类号:**R563. 1; R446. 1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)12-1622-07

## Predictive value of coagulation parameters for death in elderly patients with severe pneumonia and construction of a prediction model<sup>\*</sup>

HAN Fengxia<sup>1,2</sup>, HUANG Boyong<sup>1</sup>, LI Huan<sup>1</sup>, MA Rui<sup>1</sup>, WEN Ziyang<sup>1</sup>, NING Xiaoxuan<sup>1△</sup>

1. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Endocrinology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of coagulation parameters for 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia, and to establish a nomogram prediction model to guide clinical practice. **Methods** A total of 282 elderly patients (≥80 years old) with severe pneumonia admitted to the Department of Geriatrics of the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from January 2019 to December 2022 were selected as the research objects. According to the 28 d survival outcome, all subjects patients were divided into the death group and the survival group. The differences of activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) levels between the death group and the survival group were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of each index for the death of elderly patients with severe pneumonia within 28 d. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia. A nomogram prediction model was constructed based on multivariate Logistic regression and XGBoost model to screen risk factors, and the discrimination, consistency and clinical applica-

<sup>\*</sup> **基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82270715);空军军医大学第一附属医院学科助推计划(XJZT23XG27、XJZT18MDT11);陕西省卫生健康科研创新能力提升计划(2025TD-11)。  
**作者简介:**韩凤霞,女,主治医师,主要从事老年重症肺炎方面的研究。 <sup>△</sup> **通信作者:**E-mail:ningxx01@fmmu. edu. cn。

tion value of the model were evaluated. **Results** The 28 d mortality of 282 elderly patients with severe pneumonia was 40.07% (113/282). APTT, PT and TT in the death group were longer than those in the survival group, CURB-65 and sequential organ failure assessment (SOFA) score, white blood cell count (WBC), alkaline phosphatase (ALP), urea nitrogen and D-D levels were higher than those in the survival group, while platelet count, FIB, hemoglobin (Hb) and albumin levels were lower than those in the survival group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that APTT, FIB, SOFA score, WBC and Hb were all influencing factors for 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of APTT and FIB for 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia were 0.690, 0.644 respectively. The decision curve and calibration curve of the prediction model showed that the prediction model had high discrimination and accuracy, which had significant clinical practicability. **Conclusion** Abnormal coagulation parameters are closely related to the prognosis of elderly patients with severe pneumonia. APTT, FIB, SOFA score, WBC and Hb are all influencing factors for 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia. The nomogram prediction model based on influencing factors can provide early clinical intervention guidance for predicting 28 d mortality in elderly patients with severe pneumonia.

**Key words:** coagulation paramete; advanced age; severe pneumonia; poor prognosis; prediction model

重症肺炎是一种常见的呼吸系统疾病,其发病率和病死率随着年龄增长而上升。高龄患者出现肺功能改变、肺重塑和再生能力减弱、肺顺应性降低、对感染的防御能力减弱等生理变化均增加了进展为重症肺炎的风险<sup>[1]</sup>。加之老年人常伴有多种慢性基础疾病,如心血管疾病、糖尿病等,进一步削弱其免疫力,导致感染后病情恶化,早期症状不典型,容易漏诊或误诊,导致预后不良。凝血系统与感染关系密切,感染诱发的炎症反应可产生大量炎症介质和细胞因子,并激活凝血系统,导致凝血功能异常<sup>[2]</sup>,这种异常的凝血状态不仅促进了血栓形成,还可能加剧肺部损伤,形成恶性循环。随着全球人口老龄化加剧,预计到 2050 年,全球 80 岁及以上的老年人口将翻倍,达 4.26 亿,这一趋势提示高龄肺部感染患者增多将对公共卫生体系构成巨大威胁。在重症肺炎的预测指标中,常见的有 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、乳酸等<sup>[3]</sup>。CRP 作为一种非特异性急性时相反应蛋白,其水平在发生炎症反应时迅速升高,但受多种因素的影响,在非感染性疾病中 CRP 水平也明显升高;PCT 虽然能反映炎症反应,在细菌感染时其水平升高,但不能指导临床抗凝药物使用;IL-6 作为细胞因子风暴的始动因子参与了多种病理、生理过程,但无病原学特异性;乳酸水平反映组织缺氧状况,但其水平升高并非特异性,也可能与其他非感染性疾病相关,这些局限性提示需寻找更准确和特异的预测工具。在临床实践中,凝血指标与感染密切相关,易于获取,而且能够指导临床抗凝药物使用。本研究通过对空军军医大学第一附属医院收治的高龄( $\geq 80$  岁)重症肺炎患者进行凝血参数的回顾性分析,探讨了这些参数对其 28 d 内死亡的预测价值,并

建立了包含凝血参数的预测模型,旨在为临床治疗决策提供早期参考依据,以便更早期地识别高风险患者,并采取相应的预防和治疗措施。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月空军军医大学第一附属医院老年病科收治的 282 例高龄( $\geq 80$  岁)重症肺炎患者作为研究对象,从医院电子病历系统收集所有患者入院 24 h 内的凝血参数、其他实验室检测结果,以及人口学特征和慢性病等资料。纳入标准:(1)年龄 $\geq 80$  岁;(2)符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》<sup>[4]</sup>中重症肺炎的诊断标准;(3)所有研究对象均根据实际病情接受规范治疗。排除标准:(1)入院前 4 周内 有输血史或因急性血栓栓塞性疾病使用抗凝剂或溶栓治疗的患者;(2)既往长期服用华法林、维生素 K 拮抗剂或其他引起凝血功能异常药物的患者;(3)既往合并失代偿性肝硬化,合并急/慢性肝、肾衰竭及血液系统或免疫系统疾病,当前正在化疗或放疗的恶性肿瘤或终末期癌症患者;(4)新型冠状病毒感染患者。本研究经空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(KY20232105-C-1 号)。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集所有研究对象临床资料,包括年龄、性别、合并基础疾病[糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾脏疾病(CKD)等]。同时记录患者入院时的疾病评分,包括 CURB-65 评分和序贯器官衰竭(SOFA)评分;入院 24 h 内生命体征(呼吸、心率);凝血参数[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)等];其他实验室指标,包括白细胞计数

(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、碱性磷酸酶(ALP)、清蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)等]。

**1.2.2 分组** 以高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡作为研究的主要终点事件,根据患者 28 d 内生存结局分为死亡组和存活组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的影响因素。使用 XGBoost 机器学习方法筛选变量,依据沙普利加法解释(SHAP)值将纳入的变量按照重要性进行排序。采用多因素 Logistic 回归和 XGBoost 模型筛选危险因素构建预测模型并使用 R 4.3.1 软件制作列线图。使用 Bootstrap 自抽样法对预测模型进行内部验证并计算一致性指数(C-index)。模型的校准度采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验校准曲线评价。临床适用性使用决策分析(DCA)曲线评估。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 存活组和死亡组一般资料比较** 死亡组 113 例,存活组 169 例。存活组和死亡组年龄、性别、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、合并 CKD 患者比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 存活组和死亡组疾病评分、入院 24 h 内生命体征及实验室指标水平比较** 死亡组 APTT、PT、TT 均长于存活组,CURB-65、SOFA 评分及 WBC、ALP、BUN 及 D-D 水平均高于存活组,而 PLT、FIB、Hb、

ALB 水平均低于存活组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。死亡组和存活组呼吸、心率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 各项指标对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的预测价值** 以存活组作为阴性样本、死亡组作为阳性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,CURB-65 评分、SOFA 评分、WBC、Hb、PLT、ALP、BUN、PT、APTT、FIB、TT 预测高龄老年重症肺炎患者 28 d 内死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.679、0.797、0.621、0.759、0.602、0.593、0.696、0.644、0.690、0.644、0.609,最佳截断值分别为 2.5 分、3.5 分、 $10.875 \times 10^9/L$ 、10.95 g/dL、 $136.5 \times 10^9/L$ 、102.5 U/L、13.64  $\mu\text{mol/L}$ 、12.55 s、33.05 s、3.255 g/L、16.85 s。见表 3。

**2.4 多因素 Logistic 回归分析高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的影响因素** 采用逐步后退法选取 CURB-65 评分( $>2.5$  分=1, $\leq 2.5$  分=0)、SOFA 评分( $>3.5$  分=1, $\leq 3.5$  分=0)、WBC( $>10.785 \times 10^9/L$ =1, $\leq 10.785 \times 10^9/L$ =0)、Hb( $\leq 10.95$  g/dL=1, $>10.95$  g/dL=0)、PLT( $>136.5 \times 10^9/L$ =1, $\leq 136.5 \times 10^9/L$ =0)、ALP( $>102.5$  U/L=1, $\leq 102.5$  U/L=0)、BUN( $>13.64 \mu\text{mol/L}$ =1, $\leq 13.64 \mu\text{mol/L}$ =0)、PT( $>12.55$  s=1, $\leq 12.55$  s=0)、APTT( $>33.05$  s=1, $\leq 33.05$  s=0)、FIB( $\leq 3.255$  g/L=1, $>3.255$  g/L=0)、TT( $>16.85$  s=1, $\leq 16.85$  s=0)作为自变量,高龄重症肺炎患者 28 d 内是否死亡(是=1,否=0)作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,SOFA 评分 $>3.5$  分、WBC $>10.785 \times 10^9/L$ 、APTT $>33.05$  s 均为高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ );Hb $>10.95$  g/dL、FIB $>3.255$  g/L 均为高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 存活组和死亡组一般资料比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ 或  $n(\%)$ ]

| 组别         | <i>n</i> | 年龄(岁)              | 性别         |           | 基础疾病      |            |           |           |
|------------|----------|--------------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
|            |          |                    | 男          | 女         | 糖尿病       | 高血压        | 冠心病       | CKD       |
| 存活组        | 169      | 90.00(86.00,92.50) | 140(82.84) | 29(17.16) | 58(34.32) | 103(60.95) | 97(57.40) | 46(27.22) |
| 死亡组        | 113      | 91.00(87.00,94.00) | 97(85.84)  | 16(14.16) | 36(31.86) | 77(68.14)  | 75(66.37) | 38(33.63) |
| $Z/\chi^2$ |          | -1.856             |            | 0.455     | 0.185     | 1.518      | 2.293     | 1.330     |
| <i>P</i>   |          | 0.063              |            | 0.500     | 0.667     | 0.218      | 0.130     | 0.249     |

表 2 存活组和死亡组疾病评分、入院 24 h 内生命体征及实验室指标水平比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ 或  $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别       | <i>n</i> | CURB-65 评分 | SOFA 评分      | 呼吸(次/min) | 心率(次/min) | WBC( $\times 10^9/L$ ) | Hb(g/dL)         |
|----------|----------|------------|--------------|-----------|-----------|------------------------|------------------|
| 存活组      | 169      | 2(1,3)     | 1.0(0.0,3.0) | 18(18,19) | 79(72,86) | 7.49(5.37,10.04)       | 11.81 $\pm$ 1.85 |
| 死亡组      | 113      | 3(2,4)     | 4.0(2.5,6.0) | 18(18,20) | 79(75,90) | 9.50(6.52,12.40)       | 10.16 $\pm$ 1.95 |
| $Z/t$    |          | -5.378     | -8.534       | -1.561    | -1.293    | -3.449                 | 7.179            |
| <i>P</i> |          | $<0.001$   | $<0.001$     | 0.119     | 0.196     | 0.001                  | $<0.001$         |

续表 2      存活组和死亡组疾病评分、入院 24 h 内生命体征及实验室指标水平比较[ $M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 组别         | <i>n</i> | PLT( $\times 10^9$ /L) | ALP(U/L)            | ALB(g/L)         | BUN( $\mu$ mol/L) |
|------------|----------|------------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| 存活组        | 169      | 174.00(139.00,225.00)  | 75.00(60.00,92.75)  | 33.70 $\pm$ 4.59 | 6.54(4.87,9.52)   |
| 死亡组        | 113      | 142.00(88.50,219.50)   | 83.00(63.25,110.50) | 32.35 $\pm$ 4.68 | 9.92(6.32,18.24)  |
| <i>Z/t</i> |          | −2.891                 | −2.605              | 2.393            | −5.668            |
| <i>P</i>   |          | 0.004                  | 0.009               | 0.017            | <0.001            |

| 组别         | <i>n</i> | PT(s)              | APTT(s)            | FIB(g/L)        | TT(s)              | D-D(mg/L)       |
|------------|----------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 存活组        | 169      | 11.90(11.40,12.70) | 29.90(26.35,33.55) | 3.70(2.93,4.21) | 17.70(16.60,18.80) | 1.47(0.77,2.73) |
| 死亡组        | 113      | 12.70(11.65,14.10) | 34.45(29.70,41.10) | 2.90(2.23,3.90) | 18.05(17.10,19.48) | 1.92(1.03,3.67) |
| <i>Z/t</i> |          | −3.803             | −5.496             | −4.180          | −3.178             | −2.388          |
| <i>P</i>   |          | <0.001             | <0.001             | <0.001          | 0.001              | 0.017           |

表 3      各项指标对高龄重症肺炎患者 28 d 死亡的预测价值

| 指标         | 最佳截断值                   | AUC(95%CI)         | <i>P</i> | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|------------|-------------------------|--------------------|----------|--------|--------|-------|
| CURB-65 评分 | 2.5 分                   | 0.679(0.616~0.742) | <0.05    | 74.3   | 54.4   | 0.287 |
| SOFA 评分    | 3.5 分                   | 0.797(0.741~0.854) | <0.05    | 64.4   | 85.4   | 0.498 |
| WBC        | 10.785 $\times 10^9$ /L | 0.621(0.554~0.688) | <0.05    | 42.5   | 80.5   | 0.230 |
| Hb         | 10.95 g/dL              | 0.759(0.698~0.819) | <0.05    | 77.9   | 69.8   | 0.477 |
| PLT        | 136.5 $\times 10^9$ /L  | 0.602(0.531~0.673) | <0.05    | 46.0   | 78.7   | 0.247 |
| ALP        | 102.5 U/L               | 0.593(0.523~0.663) | <0.05    | 31.0   | 87.0   | 0.180 |
| BUN        | 13.64 $\mu$ mol/L       | 0.696(0.631~0.761) | <0.05    | 42.5   | 91.7   | 0.342 |
| PT         | 12.55 s                 | 0.644(0.577~0.712) | <0.05    | 54.9   | 71.6   | 0.265 |
| APTT       | 33.05 s                 | 0.690(0.626~0.754) | <0.05    | 59.3   | 72.8   | 0.321 |
| FIB        | 3.255 g/L               | 0.644(0.576~0.711) | <0.05    | 58.4   | 71.0   | 0.294 |
| TT         | 16.85 s                 | 0.609(0.543~0.676) | <0.05    | 84.1   | 33.7   | 0.178 |

表 4      多因素 Logistic 回归分析高龄重症肺炎患者 28 d 死亡的影响因素

| 变量         | $\beta$ | <i>SE</i> | <i>WaldX</i> <sup>2</sup> | <i>OR</i> (95%CI)  | <i>P</i> |
|------------|---------|-----------|---------------------------|--------------------|----------|
| CURB-65 评分 | 0.067   | 0.208     | 0.104                     | 1.069(0.712~1.607) | 0.747    |
| SOFA 评分    | 0.451   | 0.110     | 16.714                    | 1.570(1.265~1.949) | <0.001   |
| WBC        | 0.147   | 0.057     | 6.671                     | 1.158(1.036~1.294) | 0.010    |
| Hb         | −0.488  | 0.104     | 21.919                    | 0.614(0.500~0.753) | <0.001   |
| PLT        | 0.004   | 0.003     | 1.163                     | 1.004(0.997~1.010) | 0.281    |
| ALP        | 0.006   | 0.005     | 1.624                     | 1.006(0.997~1.016) | 0.203    |
| BUN        | −0.006  | 0.040     | 0.023                     | 0.994(0.919~1.075) | 0.878    |
| PT         | 0.059   | 0.090     | 0.427                     | 1.060(0.890~1.264) | 0.513    |
| APTT       | 0.072   | 0.031     | 5.259                     | 1.074(1.010~1.142) | 0.022    |
| FIB        | −0.574  | 0.192     | 8.990                     | 0.563(0.387~0.820) | 0.003    |
| TT         | 0.011   | 0.105     | 0.010                     | 1.011(0.822~1.243) | 0.919    |
| 常数         | −0.263  | 2.530     | 0.011                     | —                  | 0.917    |

注：—表示无数据。

**2.5 基于 XGBoost 模型的 SHAP 摘要图模型特征重要性排序** SHAP 值解释的 XGBoost 模型变量筛选将所有研究变量纳入 XGBoost 机器学习以得到最

佳参数的模型,并依据 SHAP 值将纳入的变量按照重要性大小进行排序,SHAP 值在模型中的权重前 5 位的变量从高到低依次为 Hb、SOFA 评分、WBC、FIB

和 APTT,重要性依次为 1.563、1.534、0.958、0.707 和 0.631;排在前 5 位的变量与多因素 Logistic 回归模型纳入的变量相同。见图 1。

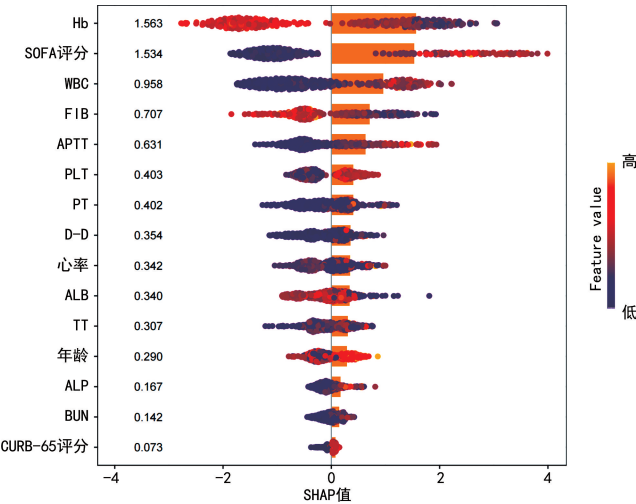


图 1 基于 XGBoost 模型的 SHAP 摘要图模型特征重要性排序

**2.6 高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的列线图预测模型的构建及验证** 多因素 Logistic 回归分析和 XG-Boost 机器学习中共同筛选出 5 项独立危险因素,即 Hb、SOFA 评分、WBC、FIB、APTT,进行多重共线性检验,纳入回归模型变量的方差膨胀因子(VIF)均 $<5$  ( $P<0.05$ ),不存在多重共线性。以死亡组作为阳性样本,基于 2 种方法筛选出的 5 项独立危险因素绘制列线图预测模型。见图 2。结果显示,列线图预测模型预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的 AUC 为 0.903(95%CI:0.867~0.940),灵敏度、特异度分别为 80.5%、84.0%。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示  $P=0.613$ ,提示模型拟合良好。采用 Bootstrap 自由抽样法对原始数据进行 1 000 次重复抽样,进行样本内部验证,计算校正 C-index 为 0.897,校准曲线显示该预测模型具有良好的校准度和区分度,见图 3;DCA 曲线显示该模型能很好地预测高龄重症肺炎患者 28 d 内的死亡情况,具有良好的临床实用性,高于 Hb、SOFA 评分、WBC、FIB、APTT 等单项指标的临床获益,见图 4。

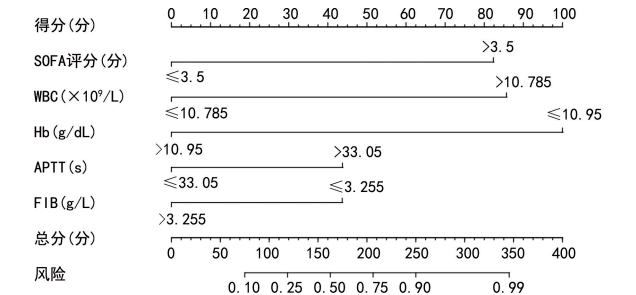


图 2 高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的列线图预测模型

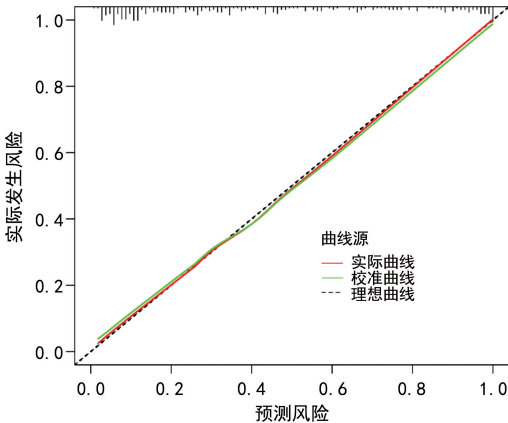


图 3 预测模型的校准曲线

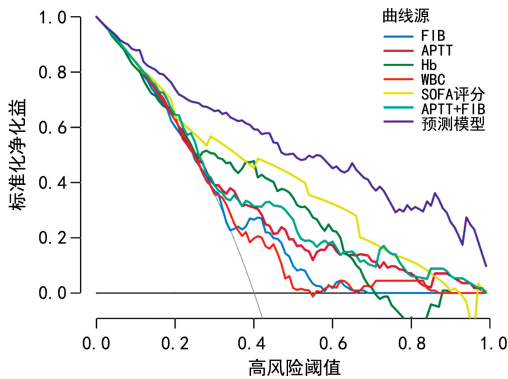


图 4 各项指标及预测模型预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的 DCA 曲线

3 讨 论

重症肺炎是肺部感染进一步加重而导致剧烈的肺部和全身炎症反应,致使组织细胞缺氧、气体交换严重受损,随着病情发展而进展为脓毒症和呼吸、循环系统功能障碍。高龄患者由于脏器的储备功能下降,机体的免疫力较差,发病隐匿,随年龄依赖的肺部解剖和贮备功能变化导致咽反射受损、黏液纤毛功能下降、发热反应受损等,就诊时通常表现为重症肺炎<sup>[5-6]</sup>。本研究报道的高龄重症肺炎患者病死率为 40.07%(113/282),与既往文献报道的老年重症肺炎病死率高达 30%~65%一致<sup>[7]</sup>。既往有研究证实,年龄是重症肺炎患者 28 d 内预后不良的影响因素<sup>[8-9]</sup>。高龄患者由于生理机能减退和器官功能降低,加之免疫功能减退削弱了对感染的免疫反应,导致其在感染后更易出现疾病快速恶化,常因就诊和治疗不及时进展为多器官功能障碍综合征,具有较高的发病率和病死率。

凝血激活是宿主对组织损伤和/或首次接触病原体时初始反应的重要组成部分,包括血小板活化、黏附和聚集,以及纤维蛋白沉积和成熟<sup>[10]</sup>。有证据表明,感染与凝血系统激活密切相关,严重感染始于局部炎症反应,导致炎症介质在全身释放,炎症细胞通过诱导组织因子、下调血栓调节蛋白和上调纤溶酶原激活物抑制剂促进凝血激活<sup>[11]</sup>,而参与内皮细胞损伤凝血蛋白酶激活反过来可以通过细胞表面跨膜的蛋

白酶受体影响炎症反应活动,炎症反应和凝血之间的错综复杂关系,可能对严重感染和相关全身炎症反应导致的微血管衰竭,以及多器官衰竭的发病机制产生重大影响。发生重症肺炎期间,病原体引起血管壁损伤和胶原暴露,启动内源性凝血途径;同时导致多种炎症因子和内毒素释放,激活过度的炎症反应使血管内皮细胞受损,导致组织因子释放,启动外源性凝血途径,并占据炎症反应凝血过程的重要地位。凝血在肺炎中起到双刃剑的作用,凝血系统早期可影响炎症细胞的聚集和迁移,从而限制炎症反应扩散<sup>[12]</sup>;随着炎症反应失衡,凝血因子被消耗,多种原因介导凝血系统过度激活,使凝血系统紊乱进展为弥散性血管内凝血(DIC),严重时可导致多器官功能衰竭<sup>[13-14]</sup>。

APTT、TT、PT、FIB、D-D 是临床常用的凝血功能指标,APTT 是内源性凝血较灵敏的指标,反映血浆凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ水平;TT 主要反映 FIB 转化为纤维蛋白的时间;PT 反映血浆凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ水平,如果延长超过 3 s,可能提示外源性凝血因子缺乏;FIB 参与了机体凝血、止血过程,是形成血栓的重要分子,反映内源性和外源性凝血系统共同途径凝血因子Ⅰ水平;D-D 可反映体内高凝状态和纤溶亢进。由于衰老本身也与某些凝血因子水平升高和天然抗凝因子减少有关,随着年龄增长,机体对凝血反应过程中的级联反应调节能力明显降低,凝血因子增加、血管内皮细胞功能障碍等多方面原因导致老年人处于高凝状态<sup>[15]</sup>。有证据表明,随着年龄增长,FIB 水平升高,凝血酶生成增多,凝血因子消耗增加,纤维蛋白溶解活化增强,老年患者往往具有高凝状态,与年轻人的实验室结果比较,老年人的 PT、APTT 更长,一些凝血因子,如 FIB 及凝血因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ均与年龄呈线性相关<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,死亡组 CURB-65、SOFA 评分均高于存活组,存在明显的凝血参数异常,且与疾病预后相关。死亡组 APTT、PT、TT 均长于存活组,D-D 水平高于存活组,而 PLT、FIB 水平均低于存活组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),与陈方榕<sup>[17]</sup>研究结论一致,由此提示凝血参数的异常变化与疾病的严重程度密切相关,且在疾病预后评估中具有重要价值。PLT 也可用于评估疾病的预后不良,考虑与发生重症肺炎时疾病导致血小板被破坏、出现过度消耗及血小板生成被抑制有关,与张黎蕾等<sup>[18]</sup>和郭教群等<sup>[19]</sup>研究结论一致。重症感染时体内的过度炎症反应导致微血管内血栓形成增加,由于毛细血管通透性增加,形成体内高凝状态及严重微循环障碍,导致 D-D 水平进行性升高<sup>[20-21]</sup>。发生重症肺炎时,体内纤溶酶原系统被激活、肺泡促凝血反应加重、纤维蛋白水平明显升高,导致血液呈高凝状态。陈绵聪等<sup>[22]</sup>和白淑荣等<sup>[23]</sup>研究发现,FIB 水平升高提示患者预后不良。有研究提示,发生重症肺炎时,引起的全身炎症

反应使体内白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子水平明显升高<sup>[24]</sup>,激活了凝血级联反应,而凝血对炎症反应出现反向调节后,出现激活的凝血成分与机体内的细胞受体相互作用,从而引发促炎或抗炎作用,导致机体凝血-抗凝-纤溶系统失调,更易导致 DIC 发生。虽然 FIB 水平随着年龄增长而升高,但是由于氧化应激等原因,FIB 中负责稳定蛋白质结构的二硫键出现结构变化,对纤维蛋白凝块的结构和形成产生负面影响,导致老年人 FIB 的分子结构和功能发生变化<sup>[25]</sup>,继而在重症肺炎高凝状态时较强的血栓生成过程中引发大量 FIB 耗竭,出现 FIB 水平明显下降并导致预后不良<sup>[25]</sup>,与本研究结论相同,也再次说明高龄重症肺炎患者炎症反应导致凝血因子消耗、纤溶系统活化,继而出现凝血功能严重紊乱,导致微血管内凝血和纤溶系统激活,增加了出血或血栓形成的风险,可能更易发生 DIC,从而加重病情。本研究结果显示,APTT $>33.05$  s、FIB $\leq 3.255$  g/L 对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡具有较高的预测价值,可作为高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的独立危险因素,与 1 项关于凝血功能在脓毒症预后的研究结论一致<sup>[26]</sup>。考虑与患者高龄时机体免疫力更差,凝血功能变化过程也参与了器官功能障碍的加重及发生和发展,所以更容易在感染后迅速发生器官功能障碍导致预后不良,故需要在临床早、中期关注高龄重症肺炎患者的凝血参数变化。

本研究首先使用 ROC 曲线评价了 APTT、FIB 对高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的预测能力,结果显示,APTT、FIB 预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.690、0.644,均具有良好的预测效能。相比之下,常用于评估重症肺炎的 CURB-65 评分虽然也有一定预测价值(AUC 为 0.679),但进行多因素 Logistic 回归分析后 CURB-65 评分并不能作为独立危险因素预测疾病预后。有研究表明,SOFA 评分在评估重症肺炎的疾病严重程度及预测住院死亡风险方面均显示出较高的准确性<sup>[27-28]</sup>。本研究通过多因素 Logistic 回归和 XGBoost 模型筛选出了关键变量,并构建了一个新的预测模型,该模型整合了 WBC、Hb、APTT、FIB 和 SOFA 评分,其预测高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的 AUC 高达 0.903。通过校准曲线和 DCA 曲线进一步证实该模型具有明显的预测优势。

本研究还存在一些局限性,首先,由于本研究为回顾性研究,而且只研究了高龄重症肺炎患者的短期预后,没有进行远期随访跟踪,可能存在选择偏倚;其次,本研究重点观察了凝血参数,没有对致病菌、患者的营养状况和抗凝治疗方案等潜在混杂因素对预后的影响进行详细分析,可能会影响结果,希望在以后的前瞻性研究中得到验证。

综上所述,凝血与炎症反应之间存在广泛的串

扰,炎症反应不仅会导致凝血激活,凝血也会明显影响炎症反应活性,尤其是在发生重症肺炎时,出现免疫失调、细胞因子风暴和内皮细胞损伤,直接破坏了止血平衡,导致肺局部及全身促凝血状态,最终导致微血栓形成、DIC 和多器官功能衰竭。高龄重症肺炎患者预后较差,炎症因子过度释放会降低凝血功能并使患者预后不良。凝血参数检测是一种简单、廉价且快速的检测方法,可以用于早期评估高龄重症肺炎患者的预后,早期重视和干预凝血参数变化,治疗时针对具体情况进行个体化治疗,包括抗凝治疗、补充凝血因子和血小板及控制炎症反应等,从而减轻疾病负担。本研究基于凝血参数构建了高龄重症肺炎患者 28 d 内死亡的列线图预测模型,通过验证证实该模型具有较强的预测能力。

## 参考文献

[1] SCHNEIDER J L, ROWE J H, GARCIA-DE-ALBA C, et al. The aging lung: physiology, disease, and immunity[J]. *Cell*, 2021, 184(8): 1990-2019.

[2] FOLEY J H, CONWAY E M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation[J]. *Circ Res*, 2016, 118(9): 1392-1408.

[3] 李成理, 徐亚军, 张武华. 血清 PCT 联合 IL-6、CRP 水平对重症肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(6): 1162-1165.

[4] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.

[5] CHO S J, STOUT-DELGADO H W. Aging and lung disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 433-459.

[6] HAN S, BUDINGER G, GOTTARDI C J. Alveolar epithelial regeneration in the aging lung[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): e170504.

[7] 尹建威, 白亮亮, 冯博林. 血浆纤维结合蛋白对重症肺炎患者病情与生存状况的预测效果[J]. *贵州医药*, 2020, 44(4): 622-624.

[8] 孔娟, 李蕾, 姜树志, 等. 凝血功能检测指标对重症肺炎患者预后的预测价值[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(10): 1498-1501.

[9] 朱轶, 张忠满, 邓晴, 等. 液体负平衡对重症肺炎患者预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(8): 1053-1058.

[10] MINASYAN H, FLACHSBART F. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity[J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(1): 3-17.

[11] ESMON C T. Molecular circuits in thrombosis and inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(3): 416-420.

[12] 潘萌萌, 廖明喻. 凝血相关参数对社区获得性肺炎进展为脓毒症的预测价值研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(9): 956-958.

[13] YANG Y, TANG H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(4): 432-442.

[14] ANTONIAK S. The coagulation system in host defense[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018, 2(3): 549-557.

[15] DONKIN R, FUNG Y L, SINGH I. Fibrinogen, coagulation, and ageing[J]. *Subcell Biochem*, 2023, 102: 313-342.

[16] MARI D N A, COPPOLA R, PROVENZANO R. Hemostasis factors and aging[J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(2): 66-73.

[17] 陈方榕. 老年慢性心力衰竭合并重症肺炎患者凝血功能变化及其临床意义[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(18): 162-163.

[18] 张黎蕾, 夏永泉, 王贤, 等. 重症肺炎患者炎症指标、免疫功能及凝血功能变化对预后的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(2): 234-237.

[19] 郭教群, 卢运生, 焦斌. D-二聚体、血小板计数、凝血酶原时间对重症肺炎患者预后的评估价值[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(10): 2516-2521.

[20] 刘颜岗, 索文莉, 王倩, 等. 血清 PCT、D-D、NT-proBNP 及白细胞水平对社区获得性肺炎患者的临床意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(7): 677-681.

[21] GE Y L, LIU C H, WANG N, et al. Elevated plasma D-Dimer in adult community-acquired pneumonia patients is associated with an increased inflammatory reaction and lower survival[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(1): 7754.

[22] 陈绵聪, 陈伟, 林秀山, 等. 血乳酸、纤维蛋白原及中性粒细胞比率对重症肺炎患者 28 d 死亡率的预测价值[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4): 706-709.

[23] 白淑荣, 吴源, 杨静, 等. 不同严重程度社区获得性肺炎患者凝血与纤溶指标的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(19): 4449-4451.

[24] 冯悦, 王静, 李欣欣, 等. 弥散性血管内凝血的发病机制及药物治疗进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(5): 379-391.

[25] KONIECZYNSKA M, NATORSKA J, UNDAS A. Thrombosis and aging: fibrin clot properties and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, 41(4/6): 233-254.

[26] 何茜, 穆琼, 郝晟赞, 等. 老年社区获得性肺炎呼吸衰竭患者凝血功能的变化及其临床意义研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(2): 188-191.

[27] 张康, 姬文帅, 孔欣欣, 等. 序贯性脏器功能衰竭评分和 CURB-65 评分及肺炎严重指数评分对重症肺炎患者 28 天死亡的预测效能比较研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(18): 2217-2222.

[28] BAEK M S, PARK S, CHOR J H, et al. Mortality and prognostic prediction in very elderly patients with severe pneumonia[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 35(12): 1405-1410.