

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.015

# 凝血 6 项联合血小板相关指标在儿童初发原发性肾病综合征中的诊断价值

符利梅, 盛哲, 杨丹<sup>△</sup>, 徐锦, 吴梓文

复旦大学附属儿科医院临床医学检验中心, 上海 201102

**摘要:**目的 分析儿童初发原发性肾病综合征(PNS)的凝血及血小板相关指标,探讨其在 PNS 中的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在该院就诊且首次诊断为 PNS 的 63 例患儿作为病例组,另选取同期 45 例健康儿童作为健康对照组,分析两组血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)和 D-二聚体(D-D)的差异,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析其对 PNS 的诊断价值。**结果** 病例组和健康对照组 MPV、PDW 和 PT 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );病例组 PLT、PCT、TT、FIB、FDP、D-D 水平均高于健康对照组,APTT 低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,D-D 诊断 PNS 的 AUC 为 0.957,最佳截断值为 0.59 mg/L 时,灵敏度为 93.7%,特异度为 95.6%;FIB 诊断 PNS 的 AUC 为 0.942,最佳截断值为 4.03 g/L 时,灵敏度为 88.9%,特异度为 97.8%;TT 诊断 PNS 的 AUC 为 0.887,最佳截断值为 19.20 s 时,灵敏度为 84.1%,特异度为 84.4%。**结论** 初发 PNS 患儿早期已出现高凝状态,D-D、FIB、TT 在 PNS 诊断中具有良好的辅助价值。

**关键词:**原发性肾病综合征; 血小板相关指标; 凝血功能; 儿童

中图分类号:R446.1;R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1086-04

## Diagnostic value of six coagulation and platelet related indexes in children with primary nephrotic syndrome

FU Limei, SHENG Zhe, YANG Dan<sup>△</sup>, XU Jin, WU Ziwen

Clinical Laboratory Center, The Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

**Abstract: Objective** To analyze the coagulation and platelet related indicators in children with primary nephrotic syndrome (PNS) and explore their clinical value in the diagnosis of PNS. **Methods** Sixty-three children who were first diagnosed with PNS at our hospital between January 2019 and December 2021 were chosen as the case group, and 45 healthy children were chosen as the healthy control group during the same time period. The differences in platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet volume distribution width (PDW), plateletcrit (PCT), Thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), fibrin degradation products (FDP) and D-dimer (D-D) were analyzed between the two groups of children. And their diagnostic value for PNS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The differences in MPV, PDW and PT between the two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ), but PLT, PCT, TT, FIB, FDP and D-D were higher in the case group than in the healthy group, and APTT was lower than in the healthy group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The AUC for diagnosis of D-D was 0.957, cutoff value was 0.59 mg/L, sensitivity was 93.7% and specificity was 95.6%. The AUC for diagnosis of FIB was 0.942, cutoff value was 4.03 g/L, sensitivity was 88.9% and specificity was 97.8%. The AUC for diagnosis of TT was 0.887, cutoff value was 19.20 s, sensitivity was 84.1% and specificity was 84.4%. **Conclusion** In the early stage of PNS, the hypercoagulable state has been found in the children. D-D, FIB and TT have good auxiliary diagnostic value in the diagnosis of PNS.

**Key words:** primary nephrotic syndrome; platelet related indexes; coagulation function; children

原发性肾病综合征(PNS)是儿童常见的肾脏疾病,在儿童肾脏疾病中发病率排名第2,仅次于急性肾炎,男女比例为3.7:1.0,3~5岁为发病高峰<sup>[1]</sup>,其

最常见的并发症为血栓栓塞,早期表现为高凝状态,又称血栓前状态,患儿血栓栓塞的发生率为1.8%~6.6%<sup>[2-3]</sup>,可发生于任何血管中,常见的部位有肺动

脉、肾静脉、腿部深静脉和脑动脉等<sup>[4]</sup>, 可导致患儿相应器官功能障碍甚至威胁生命。目前, 多数研究仅分析成人进展期肾病综合征的高凝状态, 对儿童初发的 PNS 早期高凝状态的研究较少。故本研究对儿童初发 PNS 早期的凝血功能及血小板相关指标进行分析, 以为临床医生对早期高凝状态的评估及治疗提供一定参考价值, 更早进行干预, 防止血栓栓塞发生, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月就诊于本院且首次被诊断为 PNS 的 63 例患儿作为病例组, 其中男 48 例, 女 15 例; 年龄 1~16 岁, 平均(4.8±3.5)岁。另选取同期 45 例年龄、性别与病例组匹配的健康儿童作为健康对照组, 其中男 28 例, 女 17 例; 年龄 1~13 岁, 平均(5.9±3.7)岁。两组年龄、性别等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准, 所有研究对象家属均知情同意并签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** 病例组: 选取初发且未进行治疗的 PNS 患儿, 符合以下诊断标准<sup>[5]</sup>: (1) 大量蛋白尿; (2) 低蛋白血症; (3) 高脂血症; (4) 明显水肿。以上(1)和(2)2 项为必备条件。健康对照组: 无遗传性疾病史、泌尿系统疾病史、糖尿病, 以及心、肝器质性疾病; 病历基本资料完整。

**1.1.2 排除标准** 近期使用过糖皮质激素、影响凝血功能的药物或阿司匹林等抗血小板药物、有凝血障碍史、继发性肾病综合征、IgA 肾病。

**1.2 方法** 两组研究对象均空腹分别采集静脉血 2 mL 置于 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管和枸橼酸钠抗凝管中, 采用希森美康血液分析仪 XS-500i 及配套试剂对 EDTA-K<sub>2</sub> 管静脉血进行血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)检测。枸橼酸钠管静脉血以 3 000 r/min 离心 15 min 后采用 STA-R Evolution 全自动凝血分析仪及配套试剂进行凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间

(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)和 D-二聚体(D-D)水平检测。各项指标检测前仪器状况良好, 质控均在控。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 26.0 和 Graphpad prism 8.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估各项指标诊断 PNS 的效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病例组和健康对照组血小板及相关指标水平比较** 病例组 PLT、PCT 水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 病例组和健康对照组 MPV、PDW 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 病例组和健康对照组血小板及相关指标水平比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	PLT ( $\times 10^9/L$ )	MPV (fL)	PDW (%)	PCT (%)
病例组	63	316.13±139.64	9.9(9.1, 10.9)	9(9, 10)	0.38±0.12
健康对照组	45	281.84±83.12	9.4(8.4, 12.0)	10(9, 11)	0.28±0.07
<i>t/Z</i>		5.311	1.122	-1.638	5.503
<i>P</i>		<0.001	0.262	0.101	<0.001

**2.2 病例组和健康对照组凝血功能指标水平比较** 病例组 TT、FIB、FDP、D-D 水平均高于健康对照组, APTT 低于健康对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 病例组和健康对照组 PT 比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 各项指标对 PNS 的诊断效能** 对病例组和健康对照组差异有统计学意义的指标进行 ROC 曲线分析, 结果显示, D-D 诊断 PNS 的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.957, 95% CI: 0.912~1.00, 最佳截断值为 0.59 mg/L 时, 灵敏度为 93.7%, 特异度为 95.6%。见表 3。

表 2 病例组和健康对照组凝血功能指标水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	<i>n</i>	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	FDP(g/L)	D-D(mg/L)
病例组	63	21.30(19.70, 22.90)	12.91±0.72	33.12±3.34	6.07±2.08	3.60(2.15, 4.66)	1.08(0.83, 1.37)
健康对照组	45	18.10(17.20, 18.90)	14.94±0.77	35.34±3.70	2.80±0.54	1.44(0.93, 1.44)	0.40(0.24, 0.49)
<i>Z/t</i>		-6.831	-0.193	-3.260	11.890	-6.613	-8.072
<i>P</i>		<0.001	0.847	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 各项指标对 PNS 的诊断效能

项目	AUC	标准误	95% CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	Youden 指数
D-D	0.957	0.023	0.912~1.000	0.59 mg/L	93.7	95.6	0.893
PCT	0.770	0.045	0.682~0.859	0.29%	79.4	62.2	0.416

续表 3 各项指标对 PNS 的诊断效能

项目	AUC	标准误	95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	Youden 指数
TT	0.887	0.032	0.823~0.950	19.20 s	84.1	84.4	0.685
FDP	0.849	0.039	0.773~0.925	2.07 g/L	79.4	86.7	0.661
FIB	0.942	0.027	0.888~0.996	4.03 g/L	88.9	97.8	0.867
APTT	0.669	0.052	0.568~0.771	32.10 s	39.7	88.9	0.286
PLT	0.753	0.046	0.663~0.843	$391.5 \times 10^9/L$	0.46	97.8	0.438

### 3 讨 论

PNS 是由多种原因引起的肾小球基底膜通透性增加,导致血浆内大量蛋白质从尿中丢失而出现以大量蛋白尿和低蛋白血症为特征的临床综合征<sup>[6]</sup>,常见并发症血栓栓塞的前期表现为血液高凝状态,其发生和发展是一个复杂的过程。本研究主要从血小板活化、凝血与纤溶系统进行分析。

**3.1 血小板活化聚集功能增强** 本研究结果显示,病例组 PLT、PCT 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。由于 PNS 患儿肾小球的损伤,皮下胶原暴露使大量血小板受到刺激后释放增多,同时血小板功能亢进发生活化,活化的血小板膜蛋白重新分布,Gp II b/III a 暴露在血小板表面,聚集功能增强,更易与纤维蛋白原相结合,血小板发生聚集,同时,机体代偿性地增生血小板<sup>[7]</sup>。因此,PNS 患儿在早期血小板增多,血液黏稠度增加,这是高凝状态形成的原因之一,也是血栓形成的独立危险因素。罗宜仁<sup>[8]</sup>研究指出,肾病综合征患者血液高凝状态与血小板状态密切相关,患者表现为 MPV、PDW、PLT 升高,且血小板指标的水平变化与病情进展呈正相关。本研究结果显示,病例组 MPV、PDW 水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),虽然 PNS 患儿血小板的数量增加,但其体积增大的程度与正常血小板相比差异较小,可能与疾病早期血小板活化数量较少有关。

**3.2 凝血与纤溶系统异常** 有研究显示,PNS 患儿高凝状态亦涉及凝血与纤溶系统异常<sup>[9]</sup>,也有文献报道凝血因子 II、V 的基因突变可增加血栓形成的危险性<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,病例组 TT、FIB、FDP、D-D 水平均高于健康对照组,而 APTT 低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。FIB 是由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,发生蛋白尿时其他相对分子质量较小的蛋白大量从尿液中丢失,肝代偿性合成的蛋白质增加,FIB 合成增多,而 FIB 相对分子质量较大不易从尿中流失,故血液中 FIB 增多致血液黏稠<sup>[11]</sup>。增多的 FIB 也作为凝血因子 I 参与到止血、血栓的形成中,其还有桥联作用使血浆黏稠度增高,血小板更易聚集,血栓更易形成<sup>[12]</sup>。因此,FIB 水平升高可作为血栓形成的危险因素之一。林东海等<sup>[12]</sup>对 106 例肾病综合征患者的凝血 4 项进行分析,发现患

者 FIB 水平高于健康组,且有血栓患者 FIB 水平高于无血栓患者。本研究中 FIB 在 PNS 患儿早期出现增多,说明在 PNS 早期患儿就有血栓形成趋势,且随着血栓的发生,FIB 水平更高,故可将 FIB 作为评估早期血栓形成的一项指标。ROC 曲线分析结果显示,FIB 诊断 PNS 的 AUC 为 0.942,最佳截断值为 4.03 g/L 时,灵敏度为 88.9%,特异度为 97.8%,其对 PNS 具有较好的诊断效能。FIB 被纤溶酶降解后,产生多种复合物,称为 FDP,FDP 水平的高低反映体内纤溶活性的强度。随着 PLT 和 FIB 水平增加,PNS 患儿血管内血浆黏稠度增加,刺激机体发生纤溶亢进,纤溶酶使 FIB 降解增多,导致 FDP 增多。其中纤溶酶作用于纤维蛋白后生成一种特异性的 FDP 称为 D-D,在血栓形成与继发性纤溶时明显增高<sup>[13]</sup>。D-D 也是深静脉血栓和肺栓塞筛查的有效手段,静脉造影确诊为深静脉血栓患者 D-D 水平均升高<sup>[14]</sup>。在 PNS 患儿中 D-D 水平不仅明显增高还具有较高的诊断价值,其诊断 PNS 的 AUC 为 0.957,最佳截断值为 0.59 mg/L 时,其灵敏度和特异度分别为 93.7%、95.6%。有研究发现,成人 PNS 患者 D-D 水平明显高于健康对照组,且处于肾功能代偿期的患者 D-D 水平又高于肾功能失代偿期的患者<sup>[15]</sup>。本研究 PNS 患儿 D-D 水平明显高于健康者,说明在 PNS 早期 D-D 水平已出现增高,并且随着疾病的发展,纤溶亢进逐渐增强。TT 为检测凝血酶使纤维蛋白原转化为纤维蛋白所用的时间,纤溶亢进时由于 FDP 增多对凝血酶有抑制作用,导致 TT 延长,故也可将 TT 作为纤溶系统的筛选指标。ROC 曲线分析结果显示,TT 诊断 PNS 的 AUC 为 0.887,最佳截断值为 19.20 s 时,灵敏度为 84.1%,特异度为 84.4%,对 PNS 有良好的诊断效能。PNS 患者体内的免疫复合物、自身抗体等引起血管内皮损伤,内皮下的胶原表面暴露<sup>[16]</sup>,凝血因子 XII 被激活后启动内源性凝血途径。APTT 是模拟体内血浆凝固所需要的时间,为内源性凝血系统较为敏感和常用的筛查指标,PT 为外源性凝血血浆凝固所需要的时间,可反映血浆中凝血酶原及纤维蛋白原水平,是外源凝血系统的筛查指标。有研究显示,PNS 患儿凝血因子 II、VII、X、XII 相对分子质量较大,尿中丢失量比小分子物质少,机体合成量大于丢失量<sup>[17]</sup>,故血浆中水平增加,APTT 和 PT 时间缩短,与

本研究结果结论一致。

以上指标均表明了初发 PNS 患儿在早期就出现凝血、纤溶系统失衡,存在血液高凝状态,极易形成血栓、血栓栓塞等,血栓的发生不仅会延误疾病的治疗,延长患者的住院时间,甚至威胁生命。因此,对于患有 PNS 的儿童,临床医生应在早期加强血小板和凝血功能的检测,尽早发现高凝状态,避免血栓栓塞形成。此外,通过 ROC 曲线分析可知,D-D、FIB、TT 对 PNS 的诊断效能优于 FDP、PCT、APTT,应着重观察这 3 项指标的变化情况。当然,在临床诊疗中,大量蛋白尿和低蛋白血症仍然是诊断 PNS 的必备条件,但 D-D、FIB、TT 因诊断效能高因而具有较好的辅助诊断价值,值得临床重点关注。

综上所述,儿童在初发的 PNS 早期血液处于高凝状态,临床应引起重视,及时干预,防止血栓形成;D-D、FIB、TT 在儿童 PNS 的诊断中具有良好的辅助诊断价值。

### 参考文献

[1] 李永珍,何庆南.原发性肾病综合征免疫发病机制研究进展[J].国际儿科学杂志,2016,43(1):51-55.  
 [2] KERLIN B A,BLATT N B,FUH B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome:a midwest pediatric nephrology consortium (MWPNC) study[J]. J Pediatr, 2009, 155(1):105-110.  
 [3] PASINI A,BENETTI E,CONTI G, et al. The italian society for pediatric nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I-Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1):1-15.  
 [4] SHARP W, OLIVERO J J. Venous thrombosis in nephrotic syndrome[J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2018, 14(3):237-238.

[5] 王卫平,毛萌,李廷玉,等.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:327-328.  
 [6] 马天娇.细胞因子与原发肾病综合征发病机制研究进展[J].国际儿科学杂志,2019,46(11):815-818.  
 [7] 谢晓民,陈晶.血小板活化与相关疾病的研究进展[J].河北医药,2012,34(3):437-439.  
 [8] 罗宜仁.肾病综合征患者血小板参数测定的临床意义[J].临床合理用药杂志,2019,12(34):157-158.  
 [9] 魏连波.肾病综合征高凝状态形成机制与中医治疗[J/CD].中华肾病研究电子杂志,2017,6(4):169-172.  
 [10] ZHANG H,WANG Z,DONG L, et al. New insight into the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: role of the persistence of respiratory tract virus in immune disorders[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(7):632-637.  
 [11] 徐晓红.肾病综合征患者检测凝血指标的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2016,26(12):1739-1740.  
 [12] 林东海,陈素琼.凝血功能和血小板检测在肾病综合征患者中的临床研究[J].基层医学论坛,2022,26(7):106-108.  
 [13] PENG W C, LIANG X H, ZHONG Y, et al. Increased levels of serum histone H4 and activated protein C in patients with active rheumatoid arthritis [J]. Clin Exper Rheumatol, 2017, 36(3):455-461.  
 [14] 李家耀. D-D 二聚体测定在肺栓塞与深静脉血栓诊断中的应用价值[J].中外医学研究,2016,14(34):40-41.  
 [15] 徐长青.肾病综合征患者血清 D-D 水平及凝血四项的检测与临床意义[J].中国医药指南,2020,18(16):174-175.  
 [16] 屈桂琼.简述对肾病综合征患儿血液高凝状态的诊断与治疗[J].当代医药论丛,2017,15(19):22-23.  
 [17] RABBANI M A, HABIB H B, ISLAM M, et al. Early renal damage assessed by the SLICC /ACR damage index is predictor of severe outcome in lupus patients in Pakistan [J]. Lupus, 2010, 19(13):1573-1578.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-08)

(上接第 1085 页)

[16] CETINKAYA E, SENOL K, SAYLAM B, et al. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39):14450-14454.  
 [17] SKJELBAKKEN T, LAPPEGÅRD J, ELLINGSEN T S, et al. Red cell distribution width is associated with incident myocardial infarction in a general population: the tromsø study [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4):e001109.  
 [18] LEE H W, KANG W, KIM B K, et al. Red cell volume distribution width-to-platelet ratio in assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int,

2016, 36(1):24-30.

[19] PONTRELLI G, DE CRESCENZO F, BUZZETTI R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):302.  
 [20] CANTEY J B, BULTMANN C R. C-reactive protein testing in late-onset neonatal sepsis: hazardous waste [J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(3):235-236.

(收稿日期:2022-08-22 修回日期:2023-03-02)