

• 论 著 •

高原地区 COPD 急性加重期与稳定期患者血栓前标志物的检测及临床意义

李满桂, 李生梅[△], 解承娟, 仲海娟, 祁云清

(青海红十字医院检验科, 青海西宁 810000)

摘要:目的 探究高原地区慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)与稳定期患者血栓前标志物[凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)、组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)]的检测及临床意义。方法 选取该院 2017 年 11 月至 2018 年 8 月 AECOPD 住院患者 120 例作为实验组,另选同期的 COPD 稳定期患者 120 例作为对照组,抽取两组静脉血 3 mL,通过化学发光酶联免疫法检测 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平。结果 实验组患者 TAT 为 (4.94 ± 2.75) ng/mL, PIC 为 (1.13 ± 0.22) μ g/mL, TM 为 (9.10 ± 2.47) IU/mL, t-PAIC 为 (8.31 ± 2.36) ng/mL, 显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)显示,血栓前标志物指标对判断 AECOPD 患者是否发生血栓具有一定的诊断价值。结论 AECOPD 患者的 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均显著高于稳定期,血液处于高凝状态,更易于血栓形成,检测 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平对判断 AECOPD 患者血栓前状态具有重要意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物; 纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物; 血栓调节蛋白; 凝血酶抗凝血酶复合物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.009

中图法分类号:R563.9

文章编号:1673-4130(2020)08-0931-04

文献标识码:A

Detection and clinical significance of pre-thrombotic markers in patients with COPD at the acute exacerbation stage and the stable stage in plateau area

LI Mangui, LI Shengmei[△], XIE Chengjuan, ZHONG Haijuan, QI Yunqing

(Department of Clinical Laboratory, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To investigate the detection and clinical significance of pre-thrombotic markers [thrombin antithrombin complex (TAT), $\alpha 2$ -plasmin inhibitor-plasmin complex (PIC), thrombomodulin (TM), tissue plasmin activator-inhibitor complex(t-PAIC)] in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) and COPD at stable stage in plateau area. **Methods** A total of 120 hospitalized AECOPD patients from November 2017 to August 2018 were selected as the experimental group, and another 120 patients with COPD at stable stage were selected as the control group. 3 mL of venous blood from the two groups was extracted and tested for TAT, PIC, TM and t-PAIC by chemiluminescence enzyme-linked immunoassay. **Results** In the experimental group, TAT was (4.94 ± 2.75) ng/mL, PIC was (1.13 ± 0.22) μ g/mL, TM was (9.10 ± 2.47) IU/mL, and t-PAIC was (8.31 ± 2.36) ng/mL. All indexes in the experimental group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). According to the receiver operating characteristic curve(ROC curve), the indexes of pre-thrombotic markers have a certain diagnostic value for judging whether there was thrombus in AECOPD patients. **Conclusion** The TAT, PIC, TM and t-PAIC levels of AECOPD patients were significantly higher than that of COPD at the stable stage, and the blood is in a state of high coagulation, which make it easier for thrombosis to form. The detection of TAT, PIC, TM and t-PAIC levels is of great significance in determining the pre-thrombotic status of AECOPD patients.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; tissue plasminogen activator-

作者简介:李满桂,女,副主任技师,主要从事血栓与止血检测专业研究。 [△] 通信作者, E-mail: qhlsm110@163.com。

本文引用格式:李满桂, 李生梅, 解承娟, 等. 高原地区 COPD 急性加重期与稳定期患者血栓前标志物的检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 931-934.

inhibitor complex; α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex; thrombomodulin; thrombin antithrombin complex

高原地区慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率较高,COPD在这种特殊的自然环境下已成为高原地区的常见病、多发病。秋冬季节和春季是COPD患者容易复发的高峰季节,COPD急性加重期(AECOPD)患者明显增多。已有研究证实,在AECOPD发生、发展的过程中,机体的凝血系统和纤溶系统功能会发生严重的紊乱,血液处于高凝状态,常有微血栓形成。王辰等^[1]报道,肺源性心脏病急性加重期尸检肺小动脉血栓的发现率为89.8%,且皆为肺小动脉原位血栓形成,而非血栓栓塞。及时反映机体的凝血纤溶功能,不仅能够帮助医护人员掌握患者机体功能,而且能够为AECOPD血栓前状态的诊断治疗给出重要的指标^[2]。目前,临床上常采用分析患者血浆纤维蛋白原水平来判断患者的凝血纤溶情况^[3],而凝血酶是纤维蛋白原转变的关键酶,所以,通过测定血浆中凝血酶的水平,也能反映机体的凝血功能情况^[4]。从机体凝血纤溶系统的发展看,凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)能够最早反映机体凝血酶的生成情况及机体的凝血功能状态;纤溶酶- α 2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)是机体纤溶系统启动的标志物,能够迅速反映机体的纤溶功能状态;血栓调节蛋白(TM)能够反映机体内皮细胞损伤情况和AECOPD的形成密切相关;组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)能够反映纤溶系统的进展情况,更加动态、全面地反映机体的纤溶功能^[5-6]。目前,已有相关研究表明这4个血栓前标志物在AECOPD,机体处于高凝状态中有重要的检测价值^[7-10],但是对于TAT、PIC、TM、t-PAIC与AECOPD的关系,缺乏具体的临床数据。本研究分析血栓前标志物和AECOPD患者血栓前状态的关联,通过对AECOPD患者的TAT、PIC、TM、t-PAIC进行检测并与COPD稳定期患者进行对比分析,探究出血栓前标志物在判断AECOPD患者血栓前状态中的检测价值和变化情况,为临床应用提供更加具体的数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院急诊内科2017年11月至2018年8月的AECOPD住院患者120例(实验组),年龄47~85岁,平均(61.55±5.68)岁,其中男性79例,女性41例。纳入标准:(1)患者符合AECOPD临床诊断标准;(2)发病后6h内进入本院进行治疗;(3)排除合并其他脏器重要损伤的患者;(4)排除合并其他系统栓塞的患者;(5)患者在进行本研究1个月前未服用任何能够影响凝血系统活性的药物。选取同

期COPD稳定期患者120例作为对照组,年龄51~80岁,平均(59.52±5.23)岁,其中男性78例,女性42例。实验组和对照组的一般临床资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有急性加重期患者和稳定期患者均签署本研究的知情同意书,本研究已经通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在对照组和实验组患者入院后,立即采用2.0%枸橼酸钠抗凝管抽取全血共2mL。充分混匀后,用离心机1500×g,离心20min,分离上层血浆置于新的离心管中,再使用离心机1500×g,离心20min,分离出血浆,所有样本在离心分离后30min内放入-80℃的冰箱中保存,待所有样本收齐后进行剪裁。

1.2.2 检测方法 对照组和实验组采用化学发光酶联免疫法测定TAT、PIC、TM、t-PAIC水平,仪器采用Sysmex HISCL-800化学发光仪,试剂为配套的化学发光试剂,所有操作方法按照使用说明书步骤进行。

1.3 观察指标 检测两组患者的TAT、PIC、TM、t-PAIC水平并进行比较分析。通过对COPD稳定期和AECOPD患者测定结果的分析,以灵敏度为纵坐标,以(1-特异度)为横坐标,绘制各血栓前标志物的受试者工作特征曲线(ROC曲线),通过曲线观察各指标的ROC曲线下面积(AUC)、cut-off值、灵敏度、特异度等,通过各指标来判断各血栓前标志物对AECOPD血栓前状态的诊断效能。AECOPD患者的各血栓前标志物水平高于cut-off值的例数/总例数来表示该指标的诊断阳性率。

1.4 统计学处理 采用SPSS25.0软件对数据进行统计分析,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验进行比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血栓前标志物指标检测结果比较 实验组AECOPD患者各项指标均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组血栓前标志物各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	TAT (ng/mL)	PIC (μ g/mL)	TM (IU/mL)	t-PAIC (ng/mL)
对照组	120	1.42±0.54	0.72±0.19	8.06±1.07	4.71±0.96
实验组	120	4.94±2.75*	1.13±0.22*	9.10±2.47*	8.31±2.36*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 各血栓前标志物指标的 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示,血栓前标志物 TAT、PIC、TM、t-PAIC 对 AECOPD 均具有一定的诊断价值,其中 PIC 的 AUC 最高,诊断效能最大,TM 的灵敏度最高,PIC 的特异度最高。见图 1 和表 2。

2.3 AECOPD 患者诊断阳性率 所有 AECOPD 患者中,伴发静脉血栓患者 60 例。TAT 检测值高于其

cut-off 值的患者为 49 例,诊断阳性率为 86.7%;PIC 检测值高于其 cut-off 值的患者为 44 例,诊断阳性率为 73.3%;TM 检测值高于其 cut-off 值的患者为 54 例,诊断阳性率为 90.0%;t-PAIC 检测值高于其 cut-off 值的患者为 35 例,诊断阳性率为 58.3%。所有指标中,TM 的诊断阳性率最高。

表 2 各血栓前标志物指标的 ROC 曲线分析

血栓前标志物	AUC	P	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
TAT	0.697	0.049	0.604~0.791	3.00 ng/mL	86.7	46.7
PIC	0.793	0.041	0.712~0.873	1.12 mg/mL	73.3	75.0
TM	0.668	0.041	0.571~0.764	7.24 IU/mL	90.0	41.7
t-PAIC	0.783	0.048	0.703~0.863	8.12 ng/mL	75.0	68.3

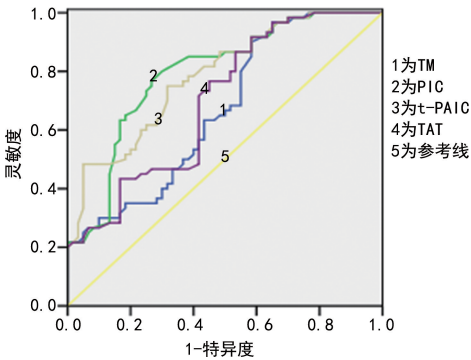


图 1 不同血栓前标志物指标的 ROC 曲线

3 讨 论

AECOPD 特征表现为气道、肺血管及肺实质的慢性炎症,慢性缺氧因肺内通气/血流比例失衡所致,可使红细胞继发增多、血液黏滞度继发增高,引发高度黏稠、高度聚集甚至形成微血栓^[11]。当处于 AE-COPD 时,患者肺毛细血管内皮处于损伤状态,内皮下胶原被暴露,血小板发生黏附、聚集性增强,造成体内过度消耗血小板,大量的活性物质、大量的炎症介质可被释放,机体凝血进一步得到促进,引发血栓产生。AECOPD 的发病率逐年升高,已经成为危及人们生命的重大疾病之一^[12]。已有研究证实,在 AE-COPD 发生发展的过程中,机体的凝血系统和纤溶系统功能会发生严重的紊乱^[13]。血栓前状态是多因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程。循证医学研究显示,大多数疾病发生以后,患者的血栓前状态各项指标出现异常。主要表现为血小板活性增强、聚集性增加、内皮细胞受损,凝血和纤溶系统失去平衡^[14]。有研究显示,血栓前状态可能是多种疾病发生、发展的共同病理机制之一,血栓前状态若不能及时纠正可能会促进血栓形成,该状态在临床疾病

中普遍存在,并在病情进展过程中起到至关重要的作用^[15]。本研究主要是针对高原地区,海拔 2 300 m 左右气候下,患有缺氧性疾病 COPD 的患者在高海拔、缺氧环境中急性发作后的检测结果,比平原地区 AE-COPD 患者检测结果稍偏高^[16],说明血栓前标志物 TAT、PIC、TM、t-PAIC 对高原地区 AECOPD 患者有更好的临床价值,可以更好地评估 AECOPD 患者发生血栓的可能性。

目前的众多研究已证实 TM 在凝血调节、炎症及肿瘤发展等过程中的重要作用^[17]。TAT 被认为是凝血系统激活的敏感标志物,可直接反映凝血酶产生及抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的消耗,在正常情况下,TAT 与 AT-Ⅲ 呈动态平衡,弥散性血管内凝血时体内凝血和抗凝血系统均被激活致使血浆 TAT 水平明显增高。t-PAIC 是组织纤溶酶原激活物(t-PA)被抑制的生理产物,有助于了解体内纤溶酶原活化的抑制情况。t-PA 的水平与纤溶酶原的转化相关,其临床意义优于作为纤溶功能储备的纤溶酶原定量,纤溶酶原水平能够反映是否有足够的纤溶能力。研究表明,在反映机体纤溶功能时 t-PAIC 比纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)-1 更可靠。活化的 t-PA 会被 PAI 抑制,形成 t-PAIC 复合物,而活化的纤溶酶与 α2 纤溶酶抑制剂复合形成 PIC^[16]。由此可见,以上指标为血栓形成过程中的重要标志物。本研究实验组 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 结 论

综上所述,AECOPD 血栓前状态患者的血栓前标志物的水平变化可以作为诊断 AECOPD 血栓前状态的一项实验室依据,尤其在高原地区,更为明显。分析高原地区 COPD 患者体内上述指标变化与病情

进展存在的关系,进一步讨论、确定出 AECOPD 患者发生血栓的预警检测数值、制定出早期的干预血栓发生的方案和观察治疗疗效的方案,可以预防很多 AE-COPD 患者因血栓而死亡,延长许多 COPD 患者寿命,为高原地区人民造福。

参考文献

[1] 王辰,杜敏捷,曹大德,等.慢性肺源性心脏病急性发作期肺细小动脉血栓形成的病理观察[J].中华医学杂志,1997,77(1):123-125.

[2] 谭榜云,张蕾,李燕平,孙志鹏,慢性阻塞性肺疾病急性加重期血浆凝血与纤溶标志物的变化及其意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(18):2253-2254.

[3] 丁萌,张青云,景阳,等.D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J].第三军医大学学报,2016,38(16):1885-1888.

[4] 李斌,杨筱君.血栓标志物对癌症患者下肢深静脉血栓发病的预测效果[J].检验医学与临床,2017,14(4):579-581.

[5] 刘伟靓,姚丽,曹士红,等.复发性自然流产患者血栓标志物及其诊断界限值的研究[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(11):24-27.

[6] SCHUHMANN M K,IGNAZ G,CHRISTOPH K,et al. Immunohistochemical analysis of cerebral thrombi retrieved by mechanical thrombectomy from patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci,2016,17(3):298.

[7] 余东阳,李真,韩利蓉.血栓标志物检测对急性髓系白血病并发 DIC 的风险评估的价值[J].现代肿瘤医学,2017,25(13):2132-2136.

[8] 赵小军,魏娟,王建云.血栓标志物对恶性肿瘤患者发生

静脉血栓的风险评估效果[J].中国现代医学杂志,2015,25(36):58-63.

[9] 门剑龙,钟殿胜,任静.血栓标志物评估恶性肿瘤患者静脉血栓风险[J].中华肿瘤杂志,2015,33(4):283-289.

[10] NAVAS-CARRILLO D,MARÍN F,VALDÉS M,et al. Deciphering acute coronary syndrome biomarkers: High-resolution proteomics in platelets, thrombi and microparticles[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2017,54(1):49-58.

[11] 刘抒雯,刘敬霞,任非非,等.脑血栓的形成机制与中医药治疗脑血栓的优势[J].辽宁中医杂志,2015,23(10):2026-2029.

[12] 陈俊先,温琼娜,孙兰春,等.COPD 急性加重期并发静脉血栓栓塞症的发病情况及危险因素分析[J].广东医科大学学报,2018,20(5):527-530.

[13] 冯宗莲,秦志强,许承琼,等.肺栓塞患者治疗后凝血纤溶系统指标变化与血栓近期溶解的关系[J].实用诊断与治疗杂志,2007,21(8):852-853.

[14] 冯曙平,谭锦志.慢性阻塞性肺病急性加重期住院时间相关因素分析[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):49-53.

[15] 肖志坚.骨髓增殖性肿瘤和骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤——开启分子诊断新时代[J].中华血液学杂志,2014,35(5):385-386.

[16] 谭榜云,张蕾,李燕平,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血浆凝血与纤溶标志物的变化及其意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(18):2253-2254.

[17] 张之南,杨天楹,郝玉书.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2003:5457.

(收稿日期:2019-07-12 修回日期:2019-12-16)

(上接第 930 页)

High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse overall survival in patients with advanced/metastatic urothelial bladder cancer[J]. Int J Urol,2017,25(3):232-238.

[20] HU P,SHEN H,WANG G,et al. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study[J]. PLoS One,2014,9(9):e108062.

[21] 向焰,龙天蓉,陈亮.肿瘤标志物 CA199、CA242 及 CA50 联合检测对胰腺癌早期诊断的价值[J].检验医学与临床,2017,14(2):137-138.

[22] 胡顺霖,李敏,叶江锋,等.血清肿瘤标志物检测在结肠癌辅助诊断中的价值[J].实用临床医药杂志,2019,23(5):35-37.

[23] 王玓,董召刚,王立水等.血清癌胚抗原和 CA19-9 对胃

间质瘤的临床价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(2):128-135.

[24] 高艳章,巫正伟. PG I、PG II、CEA 和 CA199 联合检测胃癌诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):1010-1013.

[25] 黄利军,方佳峰,吴珏堃,等.术前血清肿瘤标志物联合血常规指标对结直肠癌患者预后评估的价值[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(12):1421-1427.

[26] FENG F,TIAN Y,LIU S,et al. Combination of PLR, MLR,MWR,and Tumor size could prognostic value for gastrointestinal stromal tumors[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(14):e3248.

(收稿日期:2019-08-28 修回日期:2020-01-12)