

• 论 著 •

血栓分子标志物预测下肢骨折患者术后发生静脉血栓栓塞的价值

季洪良, 闫本纯, 郑洋洋, 李 琪, 杨正亮, 张钦政, 马润瑶, 闫海润[△]

(牡丹江医学院附属红旗医院检验科, 黑龙江牡丹江 157000)

摘 要:目的 探讨凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血栓调节蛋白(TM)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)预测下肢骨折患者术后发生静脉血栓栓塞(VTE)的价值。方法 选择 103 例下肢骨折进行手术治疗的患者为研究对象。比较术后发生 VTE 的患者和未发生 VTE 的患者血浆 TAT、TM、PIC 和 t-PAIC 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TAT、TM、PIC 和 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的价值。结果 30 例患者术后发生 VTE(A 组), 73 例患者未发生 VTE(B 组)。A 组患者 TM、PIC 和 t-PAIC 水平在术后第 1、3、7 天较 B 组患者显著升高($P < 0.05$)。A 组患者 TAT 在术后第 1 天高于 B 组患者($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 术后第 3 天联合检测 TM、PIC 和 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的灵敏度和特异度较高分别为 83.3% 和 93.9%。单独检测时, 术后第 3 天 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的灵敏度和特异度较高, 分别为 40.0% 和 90.9%。结论 术后第 3 天检测 t-PAIC 水平可能是筛查术后是否发生 VTE 最有用的指标。术后第 3 天联合检测 TM、PIC 和 t-PAIC 对下肢骨折患者术后是否发生 VTE 的诊断价值最大。

关键词:凝血酶-抗凝血酶复合物; 血栓调节蛋白; 纤溶酶-抗纤溶酶复合物; 组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物; 静脉血栓栓塞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.020

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2514-04

文献标识码:A

The value of thrombus molecular markers in predicting the occurrence of postoperative venous thromboembolism in patients with lower extremity fracture

JI Hongliang, YAN Benchun, ZHENG Yangyang, LI Qi, YANG Zhengliang, ZHANG Qinzhen, MA Runyao, YAN Hairun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China)

Abstract: Objective The purpose of this study was to analyze and evaluate thrombin-antithrombin complex (TAT), thrombomodulin (TM), plasmin-antiplasmin complex (PIC) and tissue plasminogen activator inhibitory complex (t-PAIC) in predicting the occurrence of postoperative venous thromboembolism (VTE) in patients with lower extremity fractures. **Methods** A total of 103 patients with lower extremity fractures were selected for surgical treatment. Plasma TAT, TM, PIC, and t-PAIC levels were compared between patients with VTE and those without VTE. The results were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves to determine the values of TAT, TM, PIC and t-PAIC in diagnosing VTE in patients with lower extremity fractures. **Results** Thirty patients were diagnosed with VTE (group A) and 73 patients were diagnosed without VTE (group B). The levels of TM, PIC and t-PAIC in patients of group A on the 1st, 3rd, and 7th day after surgery were significantly higher than that in patients of group B ($P < 0.05$). Level of TAT of group A on the 1st day after surgery was significantly higher than that of group B ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined detection of TM, PIC and t-PAIC on the 3rd day after surgery had the highest sensitivity (83.3%) and specificity (93.9%) in diagnosing VTE. The sensitivity and specificity of single detection of t-PAIC level were 40.0% and 90.9%, respectively. **Conclusion** The level of t-PAIC measured on the 3rd day after surgery may be the most useful parameter for screening for postoperative VTE. Combined detection of TM, PIC and t-PAIC on the 3rd postoperative day is the most valuable for the diagnosis of postoperative VTE.

作者简介:季洪良,男,在读硕士研究生,主要从事血栓与止血方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:yanhairun581022@sina.com。

本文引用格式:季洪良,闫本纯,郑洋洋,等.血栓分子标志物预测下肢骨折患者术后发生静脉血栓栓塞的价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(20):2514-2517.

Key words: thrombin-antithrombin complex; thrombomodulin; plasmin-antiplasmin complex; tissue plasminogen activator inhibitor complex; venous thromboembolism

静脉血栓栓塞(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞(PTE),是骨科大手术后的严重并发症^[1]。创伤性骨折患者由于创伤应激及术后制动等因素极易诱发深静脉血栓。深静脉血栓的栓子一旦脱落随血液流动到肺动脉会造成致命性的PTE^[2]。由于急性肺栓塞可能导致患者猝死,具有较高的危险性,因此,对VTE进行及时诊断具有重要的意义。实验室检测指标因其检测迅速,操作简便,已广泛应用于相关疾病的诊断,但因不同指标的检测方法不同以及灵敏度不足等因素,能否更精准地应用于临床需要进行更为深入的研究^[3]。本研究应用化学发光法动态检测骨折患者术后血浆中血栓4项分子标志物的水平,即反映凝血酶生成和活性的分子标志物凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT),反映内皮细胞活化情况的血栓调节蛋白(TM),反映纤溶系统活性的组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)和纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC),旨在评价TAT、TM、t-PAIC和PIC在下肢骨折患者术后VTE发生风险中的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年3月至2018年9月在本院接受下肢骨折手术治疗的103例患者为研究对象。所有患者于术后24 h常规应用肝素抗凝10~14 d。手术前排除VTE患者、骨折前接受抗凝治疗的患者、肝功能不全和主动脉瘤患者。患者中男81

例,女22例。术后发生VTE患者30例(A组),其中男20例、女10例,平均年龄(55.9±16.0)岁。术后未发生VTE患者73例(B组),其中男61例、女12例,平均年龄(49.8±13.0)岁。两组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 术后第1、3、7天采集患者静脉血,采用Sysmex HISCL-5000全自动化学发光免疫分析仪测定TAT、TM、PIC、t-PAIC水平,并于每个时间点采用双下肢静脉彩超进行检测,用于确诊VTE。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0对数据进行分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,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)分析TAT、TM、PIC和t-PAIC对VTE的诊断价值^[4]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAT、TM、PIC和t-PAIC的水平 术后静脉彩超显示术后第1天发生VTE患者2例,术后第3天发生VTE患者3例,术后第7天发生VTE患者26例。A组患者术后第1、3、7天TM、PIC和t-PAIC水平显著高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组术后第1天的TAT水平显著高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组术后第3、7天的TAT水平与B组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者TAT、TM、PIC和t-PAIC水平的比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	<i>n</i>	TAT (ng/mL)			TM(IU/mL)		
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第1天	术后第3天	术后第7天
A组	30	9.50(8.10,10.95)	3.65(3.19,4.71)	3.92(2.95,4.70)	11.56(10.53,13.23)	13.97(13.26,14.73)	9.71(8.56,12.63)
B组	73	7.82(6.33,8.97)	4.16(2.83,5.31)	3.70(2.53,5.38)	10.84(9.74,11.86)	12.93(10.96,13.78)	8.52(6.96,10.21)
<i>P</i>		<0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

组别	<i>n</i>	PIC(μg/mL)			t-PAIC(ng/mL)		
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第1天	术后第3天	术后第7天
A组	30	1.60(1.10,2.28)	2.28(1.61,3.24)	1.55(1.20,2.37)	10.00(7.68,13.58)	12.62(10.33,14.75)	9.67(7.09,10.94)
B组	73	1.12(0.66,1.62)	1.50(1.17,2.04)	1.21(0.88,1.53)	8.78(6.55,10.47)	9.83(8.16,11.31)	7.41(5.61,9.59)
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 ROC曲线分析 ROC曲线分析结果显示,术后第3天TM、PIC和t-PAIC联合检测预测下肢骨折患者术后发生VTE的曲线下面积(AUC)最大。见表2。

2.3 TM、PIC和t-PAIC预测下肢骨折患者术后发生VTE的诊断效能 根据结果2.2,TM、PIC和t-PAIC术后第3天的AUC较高,因此,采用ROC曲线分析术后第3天TM、PIC和t-PAIC预测下肢骨折

患者术后发生VTE的诊断效能,其cut-off值、灵敏度和特异度。见表3。

表2 TM、PIC和t-PAIC预测下肢骨折患者术后发生VTE的ROC曲线分析

指标	时间	AUC
TAT	术后第1天	0.650
	术后第3天	\

续表 2 TM、PIC 和 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的 ROC 曲线分析

指标	时间	AUC
TM	术后第 7 天	\
	术后第 1 天	0.739
	术后第 3 天	0.852
	术后第 7 天	0.778
PIC	术后第 1 天	0.745
	术后第 3 天	0.843
	术后第 7 天	0.807
	术后第 7 天	0.829
t-PAIC	术后第 1 天	0.715
	术后第 3 天	0.857
	术后第 7 天	0.829
	术后第 7 天	0.829
TM+PIC+t-PAIC	术后第 1 天	0.902
	术后第 3 天	0.986
	术后第 7 天	0.926
	术后第 7 天	0.926

注:\为未检测;由于术后第 3、7 天 A、B 组 TAT 水平差异无统计学意义,此处未计算 AUC。

表 3 术后第 3 天 TM、PIC 和 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的诊断效能

指标	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
TM	13.54 IU/mL	16.7	89.4	23.4	90.9
PIC	1.95 μg/mL	36.7	83.3	36.7	83.4
t-PAIC	14.14 ng/mL	40.0	90.9	46.7	89.4
TM+PIC+t-PAIC	—	83.3	93.9	63.3	93.9

注:—为无数据。

3 讨 论

VTE 是创伤骨折患者围术期发生的主要并发症。有研究者认为手术治疗会增加骨折患者术后 VTE 的发生风险^[5]。因此,寻找可以对 VTE 进行准确筛查的指标和方法具有重要的意义。VTE 形成的关键环节是凝血酶生成,凝血酶作用于纤维蛋白原转变成纤维蛋白而形成血栓^[6]。TAT 是由凝血酶及其抑制物抗凝血酶(AT)结合而形成的^[7],是凝血系统活化的敏感标志物。TM 是由内皮细胞表达,反映内皮细胞受损程度的分子标志物^[8]。TM 能够增强凝血酶激活蛋白 C 系统从而产生抗凝效果。纤维蛋白形成后,激活组织型纤溶酶原激活物(t-PA),活化的 t-PA 促进纤溶酶原转化为纤溶酶,后者促使纤维蛋白或纤维蛋白原降解形成 D-二聚体^[9]。活化的 t-PA 被纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)抑制,形成 t-PAIC,而活化的纤溶酶被 α2 抗纤溶酶抑制形成纤溶酶-α2 抗纤溶酶复合物(PIC)^[10]。因此,TAT、TM、t-PAIC、PIC 均为 VTE 形成过程中的重要标志物。本研究结果显示,A 组患者术后第 1、3、7 天 TM、PIC 和 t-PAIC 水平高于 B 组患者,差异有统计学意义($P <$

0.05)。A 组患者术后第 1 天 TAT 水平高于 B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,术后第 3 天的 TM、PIC 和 t-PAIC 预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的 AUC 较大,术后第 1 天 TAT 的 AUC 最小。术后第 1 天,A 组和 B 组患者 TAT 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),术后第 3、7 天两组患者 TAT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),可能因为受到炎症、微血管血栓形成和外科伤口出血等因素的影响,导致凝血系统短暂激活,血浆中 TAT 水平升高,而与 VTE 的发展无关。因此,术后第 3、7 天的 TAT 检测对 VTE 诊断价值较小,但可以用于监测抗凝药物的作用或效果。

ROC 曲线分析结果显示,术后第 3 天 TM、PIC 和 t-PAIC 联合检测预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的灵敏度和特异度分别为 83.9%和 93.9%,阳性预测值和阴性预测值分别为 63.3%和 93.9%。提示 TM、PIC 和 t-PAIC 联合检测有助于预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的风险。LEE 等^[11]研究表明,骨折患者术后 TAT 显著升高,其预测患者术后发生 VTE 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值较高,术后第 7 天 TAT 的检测最有意义,与本研究结果有一定差异,可能因为该研究纳入的是术后未应用抗凝药物的患者,且采用的方法为酶联免疫法,本研究纳入的患者均为术后第 1 天应用肝素抗凝治疗的患者,对患者的凝血功能可能产生一定影响^[12],同时,本研究采用的是电化学发光法,其与传统检测方法相比较具有灵敏度高、结果可靠以及误差小等优势^[13]。本研究结果显示,TAT、TM、PIC 和 t-PAIC 联合检测预测下肢骨折患者术后发生 VTE 的灵敏度和特异度较高,与孟英等^[14]研究结果相似。因此,应在骨折术后进行动态监测以便及时发现凝血纤溶系统的变化,预防 VTE 形成。

VTE 的确诊主要依靠影像学方法,其主要包括数字减影血管造影(DSA)、静脉加压超声(CUS)等,其中 DSA 是检测 VTE 的“金标准”^[15]。影像学方法具有较高的灵敏度和特异度,并且能够提示血管狭窄程度等优点,但其具有滞后性,仅能在 VTE 形成后检测到已形成的血栓。本研究显示,血浆 TAT、TM、t-PAIC 和 PIC 水平在术后第 1 天就明显发生改变,并且在术后第 3 天 TM、t-PAIC 和 PIC 进行联合检测的诊断效能较高。TM、t-PAIC 和 PIC 可在血栓发生、发展阶段的早期发生改变,相比于影像学方法,能够对血栓发生、发展的过程进行动态观察,有助于临床进行早期干预,降低 VTE 形成的风险。

4 结 论

综上所述,术后第 3 天检测 t-PAIC 水平可能是预测下肢骨折患者术后是否发生 VTE 最有效的指标。术后第 3 天联合检测 TM、PIC 和 t-PAIC 对下肢骨折患者术后是否发生 VTE 的诊断价值最大。

参考文献

[1] PEDERSEN A B, EHRENSTEIN V, SZEPLIGETI S K, et al. Excess risk of venous thromboembolism in hip fracture patients and the prognostic impact of comorbidity[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(12):3421-3430.

[2] 谢洪端, 郑宇韬, 张时亮, 等. 预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(1):158-160.

[3] 张海涛, 李鲁, 刘增强. D-二聚体在脑出血术后合并下肢深静脉血栓早期诊断中的意义[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(6):553-554.

[4] AKOBENG A K. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(5):644-647.

[5] YADAM S, SHARARA R, NADDOUR M, et al. Advanced therapies in venous thromboembolism[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2017, 40(3):251-259.

[6] AN T J, ENGSTROM S M, OELSNER W K, et al. Elevated d-Dimer is not predictive of symptomatic deep venous thrombosis after total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(10):2269-2272.

[7] MITANI G, TAKAGAKI T, HAMAHASHI K, et al. Associations between venous thromboembolism onset, D-dimer, and soluble fibrin monomer complex after total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10:172.

[8] SHIN W C, LEE S M, SUH K T. Recent updates of the diagnosis and prevention of venous thromboembolism in patients with a hip fracture[J]. *Hip Pelvis*, 2017, 29(3):159-167.

(上接第 2513 页)

[16] 高倩, 刘儒曦, 葛天添, 等. 我国地理气候因素与人群血清 25-羟维生素 D 水平的关系初步研究[J]. *环境与健康杂志*, 2013, 30(7):617-620.

[17] SAPONARO F, MARCOCCI C, ZUCCHI R. Vitamin D status and cardiovascular outcome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11):1285-1290.

[18] BURGAZ A, ORSINI N, LARSSON S C, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4):636-645.

[19] OH J, WENG S, FELTON S K, et al. 1, 25(OH)₂ Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Circulation*, 2009, 120(8):687-698.

[20] KALUEFF A V, LOU Y R, LAAKSI I, et al. Impaired motor performance in mice lacking neurosteroid vitamin D receptors[J]. *Brain Res Bull*, 2004, 64(1):25-29.

[21] TU W J, ZHAO S J, XU D J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke[J]. *Clin Sci*, 2014, 126(5):339-346.

[22] BALDEN R, SELVAMANI A, SOHRABJI F. Vitamin D

[9] KELLEY D, WRIGHT L, OHMAN K, et al. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants following ultrasound-assisted catheter directed thrombolysis for venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(1):58-61.

[10] KALAMBOKIS G N, OIKONOMOU A, BALTAYIAN-NIS G, et al. Thrombin Generation measured as thrombin-antithrombin complexes predicts clinical outcomes in patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):E36-E44.

[11] LEE S Y, NIIKURA T, IWAKURA T, et al. Thrombin-antithrombin III complex tests[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2017, 25(1):170840616684501.

[12] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.

[13] MADIYAL M, SAGAR S, VISHWANATH S, et al. Comparing assay performance of ELISA and chemiluminescence immunoassay in detecting antibodies to hepatitis B surface antigen[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(11):DC22-DC25.

[14] 孟英, 刘宁, 薛冰蓉, 等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(10):751-755.

[15] KARANDE G Y, HEDGIRE S S, SANCHEZ Y, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(6):493-507.

(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-04-26)

Deficiency Exacerbates Experimental Stroke Injury and Dysregulates Ischemia-Induced Inflammation in Adult Rats[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5):2420-2435.

[23] BUELL J S, DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction; preventing “D”ecline? [J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(6):415-422.

[24] MAYNE P E, BURNE T H J. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(4):293-306.

[25] SLUYTER J D, CAMARGO C A, STEWART A W, et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e006802.

[26] RODRÍGUEZ A J, SCOTT D, SRIKANTH V, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Measures of Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials[J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 85(4):164-657.

(收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-05-20)