·论　　著·　　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.002

下肢深静脉血栓形成患者凝血酶-抗凝血酶复合物的变化及在抗凝治疗中的价值*

廉应涛,何　川,余　追△,姚　兰,左小淑,侯　果
(武汉大学人民医院重症医学科,武汉 430060)

摘　要:目的　探讨血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)在重症监护室患者下肢深静脉血栓形成(DVT)诊断中的意义及对抗凝治疗效果的评估价值。**方法**　收集该院 2017 年 1—5 月入住重症监护室时间大于 1 周的危重患者 60 例,其中确诊有下肢 DVT 的 14 例患者纳入血栓组;无下肢 DVT 的 46 例患者纳入对照组。所有患者在怀疑有血栓形成时检测血浆 TAT、血栓调节蛋白(TM)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)水平。对有下肢 DVT 患者进行低分子肝素抗凝治疗,并于治疗后第 2 天检测血浆 TAT、D-D、FDP 水平。**结果**　血栓组患者血浆中 TAT、D-D、FDP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而 2 组间 TM 水平差异无统计学意义($P=0.332$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析发现,血浆中 TAT、D-D、FDP 水平诊断下肢 DVT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.901、0.726、0.753。血栓组患者抗凝治疗前血浆中 TAT 水平明显高于抗凝治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$),而血浆中 D-D、FDP 水平在抗凝治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　检测血浆 TAT 水平可作为下肢 DVT 诊断的有效的筛查方法,同时可作为下肢 DVT 患者肝素抗凝治疗疗效的一项监测指标。

关键词:凝血酶-抗凝血酶复合物;　D-二聚体;　纤维蛋白(原)降解产物;　深静脉血栓形成
中图法分类号:R593.6　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1672-9455(2018)09-1220-04

The changes of thrombin-antithrombin complex level in critically ill patients with deep vein thrombosis and its values in anticoagulant treatment*

LIAN Yingtao, HE Chuan, YU Zhui△, YAO Lan, ZUO Xiaoshu, HOU Guo
(*Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei* 430060, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the value of thrombin-antithrombin complex (TAT) for evaluating the risk of lower extremity deep vein thrombosis (DVT) and the efficacy of anticoagulant treatment in critically ill patients. **Methods**　Sixty critically ill patients who stayed in the ICU for more than one week were collected from January to May in 2017, in which fourteen cases were diagnosed with DVT, called thrombus group, forty-six cases were diagnosed without DVT, called control group. TAT, thrombotic protein (TM), D-Dimer (D-D), fibrin (original) degradation product (FDP) were measured in all patients when suspected they had thrombosis. Low-molecular-weight heparin were given to the patients in thrombus group and then detected the plasma levels of TAT, D-D and FDP on the second day after treatment. **Results**　The plasma levels of TAT, TM, D-D and FDP in thrombus group were significantly higher than those of control group ($P<0.05$). As to TM, there was no significant difference between the two groups ($P=0.332$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis suggested that the area under the ROC curve of TAT, D-D and FDP in the diagnosis of DVT were 0.901, 0.726 and 0.753 respectively ($P<0.05$). Among these parameters, only TAT decreased obviously after anticoagulant treatment compared with that before anticoagulant treatment ($P<0.05$). **Conclusion**　TAT could be used as a valuable predictor of DVT in ICU patients, and it could be also used to judge the anticoagulation efficacy in DVT patients.

Key words: thrombin-antithrombin complex;　D-Dimer;　fibrin (original) degradation products;　deep venous thrombosis

---

*　**基金项目:**湖北省自然科学基金资助项目(2011CDB479)。
作者简介:廉应涛,男,在读硕士,主要从事心搏骤停后脑复苏的研究。　△　**通信作者**,E-mail:yuzhui@whu.edu.cn。

深静脉血栓形成(DVT)是指血液在深静脉内异常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,多发于下肢。血栓脱落后易引起肺动脉栓塞(PE),两者合称为血栓栓塞症(VTE)。重症监护室(ICU)患者由于病情危重、长期卧床、制动及原发病导致的血管损伤或血液高凝状态,极易诱发 DVT。因病情危重程度、血栓检查手段和预防措施不同,DVT 在 ICU 患者中发生率存在较大差异(5%～90%)[1-3]。有研究表明,脓毒症早期(6 d 内)是 DVT 的高发期,尽管可采用抗凝药物进行预防治疗,DVT 的发生率仍高达 5%[4]。如何及早诊断 DVT 并及时采用合理抗凝剂来预防相关并发症的发生,一直是 ICU 面临的棘手问题。本研究通过对 2017 年 1－5 月本院 60 例长期卧床的危重患者血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血栓调节蛋白(TM)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)水平的测定,旨在分析其预测下肢 DVT 的可能性,并对血栓组患者进行及时干预。现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2017 年 1－5 月本院入住 ICU 时间大于 1 周的危重患者 60 例,其中男 33 例,女 27 例,年龄 18～89 岁,平均(62.78±16.85)岁。下肢 DVT 的诊断严格参照中华医学会外科学会血管外科组《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)》[5]:(1)具有血栓形成的局部临床表现;(2)血浆 D-D＞0.5 mg/L;(3)客观检查发现血栓征象,彩色多普勒超声或者静脉造影用于确诊 DVT。确诊为下肢 DVT 的 14 例患者为血栓组;未发现下肢 DVT 为 46 例患者为对照组。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义(P＞0.05),具有可比性。见表 1。

表 1　患者一般临床资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	主要诊断[n(%)]				
				多发伤	脓毒症	AECOPD	重症肺炎	其他
血栓组	14	8/6	58±19	4(28.6)	2(14.3)	2(14.3)	3(21.4)	3(21.4)
对照组	46	25/21	64±16	9(19.6)	8(17.4)	7(15.2)	11(23.9)	11(23.9)

注:AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重期

1.2　治疗方法　血栓组的患者确诊后用低分子肝素(那曲肝素钙,0.4 mL/d,皮下注射)进行抗凝治疗,并于治疗后第 2 天检测血浆 TAT、D-D、FDP 水平。抗凝治疗时间一般为 5～7 d,同时进行活化部分凝血活酶时间(APTT)检测,以 APTT 较正常参考值延长 1.5～2.5 倍为宜。

1.3　检测方法　所有患者均抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL,采用 0.109 mol/L 枸橼酸钠 1∶9 抗凝,以 3 000 r/min 离心 10 min,在 2 h 内完成 TAT、TM、D-D、FDP 的检测。TAT、TM 通过电化学发光法,采用全自动电化学发光免疫分析仪(日本 Sysmex HISCL-5000)和原装试剂盒检测。D-D、FDP 通过免疫比浊法,采用全自动血凝仪(德国 Siemens CA-7000)和原装试剂盒测定。均严格按照各自试剂盒说明书的要求操作。

1.4　统计学处理　采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。对于不呈正态分布者采用非参数检验,计算各组中位数及四分位间距[$M(P_{25}\sim P_{75})$],采用非参数完全随机两独立样本的秩和检验(Mann-Whitney U 法)。通过受试者工作特征(ROC)曲线评价 TAT、D-D、FDP 对下肢 DVT 诊断的临床价值。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　2 组研究对象血浆中 TAT、TM、D-D、FDP 水平比较　血栓组患者血浆中 TAT、D-D、FDP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P＜0.05),而 2 组间 TM 水平差异无统计学意义(P=0.332)。见表 2。

表 2　2 组研究对象 TAT、TM、D-D、FDP 水平比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	n	TAT(ng/mL)	TM(TU/mL)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)
血栓组	14	34.85(32.53～46.60)	17.95(12.40～23.80)	11.86(7.80～16.41)	54.20(24.95～64.09)
对照组	46	9.90(6.28～17.43)	13.65(10.70～20.95)	6.09(2.34～9.93)	17.89(8.93～30.00)
Z		−4.510	−0.970	−2.543	−2.849
P		0.000	0.332	0.011	0.004

2.2　血浆中 TAT、D-D、FDP 水平对下肢 DVT 诊断的 ROC 曲线分析　血浆中 TAT、D-D、FDP 水平诊断下肢 DVT 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.901、0.726、0.753,见表 3、图 1。

表 3　ROC 曲线参数评价各指标对下肢 DVT 的诊断价值

项目	AUC	标准误	*P*	95%*CI*	
				上限	下限
TAT	0.901	0.046	0.000	0.810	0.991
D-D	0.726	0.086	0.011	0.557	0.894
FDP	0.753	0.086	0.004	0.584	0.923

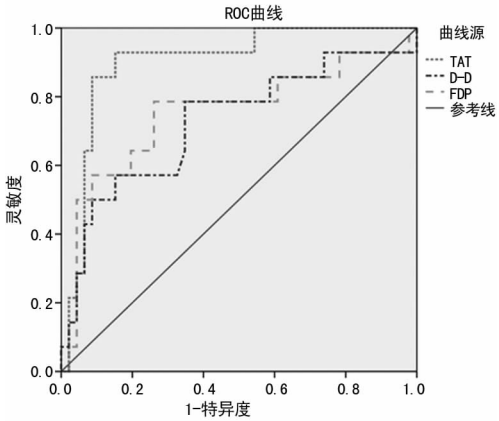

图 1　**血浆中 TAT、D-D、FDP 水平对下肢 DVT 诊断的 ROC 曲线分析**

2.3　血栓组抗凝治疗前后 TAT、D-D、FDP 水平比较　血栓组患者抗凝治疗前血浆中 TAT 水平明显高于抗凝治疗后，差异有统计学意义（$P<0.05$）。而血浆中 D-D、FDP 水平在抗凝治疗前后差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 4。

表 4　**血栓组抗凝治疗前后 TAT、D-D、FDP 水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=14$）**

时间	TAT(ng/mL)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)
治疗前	38.25±14.74	12.55±8.81	44.93±25.04
治疗后	13.70±5.31	8.33±4.92	32.77±24.13
t	7.180	2.131	2.103
P	0.000	0.053	0.056

3　讨　论

静脉血流淤滞、血管内皮损伤和血液高凝状态是血栓形成的三大基础，任何一个因素都可导致血栓形成[6]。ICU 患者存在一些发生 DVT 的医源性风险因素，如制动、安置中心静脉置管等。巨爱宁等[7]研究发现导管相关性血栓的发生率高达 44%。所以早期诊断和及时治疗对中心静脉置管，尤其是透析管的管理和危重患者总体预后的判定有重要意义。

目前公认诊断 DVT 的“金标准”是下肢静脉造影，但该方法属有创性检查，可能引起局部疼痛、静脉损伤、过敏反应，以及急性肾功能损伤甚至衰竭，偶遇栓子脱落可发生肺栓塞，因此临床较少作为确诊手段，而彩色多普勒超声是诊断下肢 DVT 的首选方法[8]。本研究中 DVT 的确诊和排除均以此项检查结果为依据。

凝血酶是一种多功能凝血因子，其主要作用是使纤维蛋白原分解成纤维蛋白单体。生理情况下，体内凝血酶原生成极少量的凝血酶，很快又被抗凝血酶中和，生成 TAT 而失去活性，以维持机体凝血/抗凝的平衡。由于凝血酶的量少，很难直接检测，而 TAT 是反映体内凝血酶生成的敏感指标，其水平在血栓前状态可明显升高，所以临床上可以通过检测 TAT 水平来反映血液高凝状态[9]。TM 是一种糖蛋白，主要表达于血管内皮细胞表面，当血管内皮细胞受到损伤后可引起 TM 异常分泌并释放入血，因此 TM 可作为内皮细胞受损的标志物[10]。血浆 D-D 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后再经纤溶酶水解产生的特异性降解产物，可以作为血液高凝状态和继发性纤溶亢进的检测指标[11-12]。FDP 是在纤溶酶的作用下，血液中的纤维蛋白（原）降解所产生的各种降解产物的总称，是继发性和原发性纤溶亢进状态判定的检验指标[13]。D-D 和 FDP 检测在 DVT 的早期诊断中具有重要价值。

本研究结果显示，血栓组患者血浆 TAT 水平较对照组明显升高，这表明血栓组患者确实存在血液高凝状态，且与对照组的差异明显大于 D-D 和 FDP。而 2 组间 TM 水平差异无统计学意义（$P>0.05$），这可能与多数 ICU 患者接受中心静脉置管，破坏血管内皮细胞有关。由于静脉造影属有创检查，且有诸多限制，所以检测血浆 TAT 水平在一定程度上可以作为评价 ICU 患者下肢 DVT 的一项参考指标。同时通过 ROC 曲线分析血浆中 TAT、D-D、FDP 水平对下肢 DVT 诊断的价值，发现 ROC 曲线下面积分别为 0.901、0.726、0.753，由此可见三者对下肢 DVT 都有一定的诊断价值，但 TAT 的诊断价值高于 D-D 和 FDP。国内研究发现脑梗死、外科手术、妊娠高血压综合征患者 D-D 水平异常所占比例分别为 32.6%、14.4%、5.8%[14]，而这几类患者在 ICU 患者中所占比例很高。同时 D-D 作为凝血级联反应过程的后期纤溶酶水解交联纤维蛋白的产物，其产生滞后于 TAT，所以 TAT 比 D-D 能更早地反映下肢 DVT，这与本研究结果相符。

本研究针对已经确诊的下肢 DVT 患者，及时给予低分子肝素（那曲肝素钙，0.4 mL/d，皮下注射）抗凝治疗，并于治疗后第 2 天再次检测上述指标，结果显示治疗后血浆 TAT 水平明显下降，而 D-D 和 FDP 下降不明显。有研究发现肝素治疗急性 DVT 患者（无或并发肺栓塞）时，3 d 内血浆 TAT 水平明显下降，而 D-D 无明显改变[15]，这与本研究结果相似。因此，TAT 对肝素抗凝治疗疗效反映敏感性较高，可作为凝血状态改善的指标。

综上所述，血浆 TAT 水平检测可以作为下肢 DVT 诊断的一项有效的筛查方法，但临床上由于 ICU 患者病情差异很大，所以下肢 DVT 的诊断还需

结合临床特征和相关检查。同时,血浆 TAT 水平可以作为临床下肢 DVT 患者肝素抗凝疗效的一项检测指标。

参考文献

[1] IBRAHIM E H,IREGUI M,PRENTICE D,et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis[J]. Crit Care Med,2002,30(4):771-774.

[2] GEERTS W H,PINEO G F,HEIT J A,et al. Prevention of venous thromboembolism:the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest,2004,126(3 Suppl):338S-400S.

[3] COOK D,CROWTHER M,MEADE M,et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients:prevalence,incidence,and risk factors[J]. Crit Care Med,2005,33(7):1565-1571.

[4] SHORR A F,WILLIAMS M D. Venous thromboembolism in critically ill patients:observations from a randomized trial in sepsis[J]. Thromb Haemost,2009,102(1):139-144.

[5] 李晓强,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版)[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版),2013,5(1):23-26.

[6] DENG HCHEN J,XIE H,et al. Rare double heterozygous mutations in antithrombin underlie hereditary thrombophilia in a Chinese family[J]. J Thromb Thrombolysis,2013,36(3):300-306.

[7] 巨爱宁,杨瑞芳. 中心静脉导管置管后患者静脉血栓栓塞的危险因素及凝血指标变化[J]. 检验医学与临床,2017,14(2):285-287.

[8] 李学茹,宋子尖,马忠,等. 彩色多普勒超声对下肢深静脉血栓的诊断[J]. 中外医学研究,2017,15(5):54-56.

[9] 沈立,朱成华,杜强,等. 肺癌患者血栓前状态分子标志物的变化[J]. 临床肺科杂志,2014,19(12):2239-2242.

[10] HSU Y Y,SHI G Y,KUO C H,et al. Thrombomodulin is an ezrin-interacting protein that controls epithelial morphology and promotes collective cell migration[J]. FASEB J,2012,26(8):3440-3452.

[11] 温彦芳,黄飞,聂时南. 危重病患者 D-二聚体与 APACHEⅡ评分及预后的关系[J]. 临床急诊杂志,2015,16(8):594-596.

[12] 李健. 纤维蛋白相关标志物在诊断和预防中的联合应用[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(3):233-235.

[13] HAGIWARA S,OSHIMA K,AOKI M,et al. Usefulness of fibrin degradation products and d-dimer levels as biomarkers that reflect the severity of trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg,2013,74(5):1275-1278.

[14] 刘剑荣,廖永强. D-二聚体检测及临床意义分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(1):61-62.

[15] 陈红兵,郑佐娅,王鸿利. 凝血酶-抗凝血酶复合物的检测和临床应用[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册),2001,22(5):252-253.

(收稿日期:2017-11-20　修回日期:2018-01-12)

(上接第 1219 页)

[6] LI Y,ANAND-SRIVASTAVA M B. Implication of multiple signaling pathways in the regulation of angiotensin Ⅱ induced enhanced expression of Giα proteins in vascular smooth muscle cells[J]. Can J Physiol Pharmacol,2012,90(8):1105-1116.

[7] WANG Z,DELA CRUZ R,JI F,et al. G(i)α proteins exhibit functional differences in the activation of ERK1/2,Akt and mTORC1 by growth factors in normal and breast cancer cells[J]. Cell Commun Signal,2014,12(19):10.

[8] EL-BASYUNI Y,LI Y,ANAND-SRIVASTAVA M B. Knockdown of inhibitory guanine nucleotide binding protein Giα-2 by antisense oligodeoxynucleotides attenuates the development of hypertension and tachycardia in spontaneously hypertensive rats[J]. J Am Heart Assoc,2016,5(11):1-14.

[9] WAINFORD R D,CARMICHAEL C Y,PASCALE C L,et al. Gαi2-protein-mediated signal transduction:central nervous system molecular mechanism countering the development of sodium-dependent hypertension[J]. Hypertension,2015,65(1):178-186.

[10] SANDOVAL Y H,LI Y,ANAND-SRIVASTAVA M B. Transactivation of epidermal growth factor receptor by enhanced levels of endogenous angiotensin II contributes to the overexpression of Giα proteins in vascular smooth muscle cells from SHR[J]. Cell Signal,2011,23(11):1716-1726.

[11] EL ANDALOUSI J,LI Y,ANAND-SRIVASTAVA M B. Natriuretic peptide receptor-C agonist attenuates the expression of cell cycle proteins and proliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats:role of Gi proteins and MAPkinase/PI3kinase signaling[J]. PLoS One,2013,8(10):e76183.

[12] LI Y,SARKAR O,BROCHU M,et al. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats:role of nitroxidative stress and Gi proteins[J]. Hypertension,2014,63(4):846-855.

[13] FENG H,LU G,LI Q,et al. Inhibition of adenylyl cyclase in the spinal cord alleviates painful diabetic neuropathy in zucker diabetic fatty rats[J]. Can J Diabetes,2017,41(2):177-183.

(收稿日期:2017-12-09　修回日期:2018-02-09)