

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.019

血栓四项检测在急诊内科肺部疾病患者疾病严重程度判断中的价值^{*}

金 宁,徐晓芬,张晓飞,纪凌云[△]

同济大学附属东方医院医学检验科,上海 200120

摘 要:**目的** 探讨血栓四项[凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAIC)]检测在肺部疾病患者疾病严重程度判断中的价值,为控制医院感染、合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 分析该院急诊内科 2019 年 3—9 月收治的肺部疾病患者 39 例,分为肺病组 25 例,肺病合并脓毒症组 14 例,比较两组患者传统凝血指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP),血栓四项 TM、TAT、PIC、t-PAIC,降钙素原(PCT)并将差异有统计学意义的指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较各指标的诊断效能。**结果** 肺病组与肺病合并脓毒症组的传统凝血指标 PT、APTT、D-D、FDP,血栓四项 TM、TAT、PIC、t-PAIC 及 PCT 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组 TT、FIB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血栓四项 TM 的曲线下面积(AUC)为 0.920 0, PCT 为 0.943 5,均具有较好的诊断效能,接下来依次为 FDP、D-D、TAT、PT、t-PAIC、APTT、PIC, AUC 分别为 0.891 4、0.870 0、0.834 3、0.822 9、0.822 9、0.721 4、0.685 7。**结论** 血栓四项的水平变化可有效评估肺部疾病的严重程度, TM 对肺部疾病合并脓毒症的鉴别诊断具有较好的参考价值,有望成为继 PCT 之后的新型标志物。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 脓毒症; 凝血酶-抗凝血酶复合物; 纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物; 血栓调节蛋白; 组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0081-04

Value of thrombus 4-item detection for judging severity degree in patients with pulmonary diseases of internal medicine emergency department^{*}

JIN Ning, XU Xiaofen, ZHANG Xiaofei, JI Lingyun[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

Abstract:**Objective** To explore the value of thrombus 4-items [thrombin antithrombin complex (TAT), $\alpha 2$ plasminase inhibitor complex (PIC), thrombomodulin (TM), tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex (t-PAIC)] in judging severity degree in the patients with pulmonary diseases so as to provide a basis for controlling nosocomial infection and rationally using antibiotic drugs. **Methods** Thirty-nine patients with pulmonary diseases admitted to the internal medicine emergency department of the hospital from March to September 2019 were analyzed, and divided into the pulmonary disease group (25 cases) and pulmonary disease complicating sepsis group (14 cases). The levels of traditional coagulation markers PT, APTT, TT, FIB, D-D, FDP, thrombus 4-items TM, TAT, PIC, t-PAIC, and procalcitonin (PCT) were compared between the two groups, and the indicators of the statistical differences were drawn the receiver operating characteristic (ROC) curves. Then the detection efficiencies were compared among the various indicators. **Results** The traditional indicators PT, APTT, D-D and FDP, thrombus 4-indicators TM, TAT, PIC, t-PAIC and PCT had statistical differences between the pulmonary disease group and pulmonary disease complicating sepsis group ($P<0.05$), but there were no statistically significant differences in TT and FIB between the two groups ($P>0.05$). The ROC curve results analysis showed that the area under the curve (AUC) of TM in thrombus 4-items was 0.920 0 and the AUC of PCT was 0.943 5, which had better diagnostic efficiency, fol-

^{*} 基金项目:上海市公共卫生体系建设三年(2020—2022 年)行动计划(GWV-10.1-XK04)。

作者简介:金宁,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: jilingyun1210@163.com。

lowed by FDP, D-D, TAT, PT, t-PAIC, APTT and PIC, their AUC values were 0.891 4, 0.870 0, 0.834 3, 0.822 9, 0.822 9, 0.721 4 and 0.685 7, respectively. **Conclusion** The change of thrombus 4-items levels will effectively evaluate the severity of pulmonary disease. TM has a good reference value for the differential diagnosis of pulmonary disease complicating sepsis, and is expected to become a new type marker after PCT.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; sepsis; thrombin antithrombin complex; $\alpha 2$ plasminase inhibitor complex; thrombomodulin; tissue plasminogen activator-plasminogen activator-1 inhibitor complex

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是导致肺部疾病患者早期死亡的主要原因。COPD 及肺炎患者的血管内皮细胞在炎症介质、内毒素以及细胞因子的作用下受到损伤,从而影响患者的凝血功能,使病情恶化并引发全身性炎症反应。随着检测技术的进步,凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAIC)等指标已更为广泛地应用于临床。这些指标是血栓形成和纤溶系统激活的分子标志物,均采用新型高敏化学发光仪器检测,检测结果更精确,检测速度更快^[1-3]。本文探讨血栓四项与肺部疾病严重程度的关系,以期肺部疾病合并脓毒症的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院急诊内科 2019 年 3—9 月收治的 39 例肺部疾病患者(包括社区非重症获得性肺炎 8 例, COPD/急性加重期 COPD 17 例,肺炎合并脓毒症 13 例, COPD 合并脓毒症 1 例)。将社区非重症获得性肺炎、COPD/急性加重期 COPD 患者纳入肺病组(25 例),其中男 16 例、女 9 例,年龄 55~90 岁、平均(73.96 $\pm$ 1.95)岁;将肺炎合并脓毒症、COPD 合并脓症患者纳入肺病合并脓毒症组(14 例),其中男 9 例、女 5 例,年龄 56~89 岁、平均(71.93 $\pm$ 3.57)岁。两组在年龄及性别上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所纳入的研究对象均为自愿入选,均签署知情同意书,并获得医院伦理委员会的批准。

脓毒症的诊断符合 2016 年《脓毒症和感染性休克国际共识》(第 3 版)中的诊断标准^[4]。COPD 的诊断根据中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组 2013 年推荐的 COPD 诊断标准^[5]:咳嗽,痰液呈黏液或者浓性;呼吸困难、气短;胸闷喘息;体质量下降,活动障碍,肌肉萎缩;给予支气管舒张剂后第一秒呼气量占所有呼气量的比例(FEV_1/FVC) $<70\%$ 。另外,稳定期 COPD 为咳痰、咳嗽等相关症状处于稳定状态,无恶化趋势;急性加重期 COPD 为慢性咳嗽、咳嗽症状加重,同时伴有发热、痰量增多、气喘。纳入标准:年龄 55~90 岁,符合相应诊断标准,近半年无激

素服用史,无影响血栓四项、传统凝血指标、降钙素原(PCT)等的药物服用史。排除标准:恶性肿瘤、艾滋病患者,孕妇、哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 于患者空腹且处于平静状态时采血。使用浓度为 0.109 mol/L 枸橼酸抗凝真空采血管采集 3 mL 血液。将采集的血液于 2 h 内放于离心机以 1 500 $\times g$ 离心 15 min,之后进行传统凝血指标检测,并将剩余的上层乏血小板血浆快速保存于一 80 $^{\circ}C$ 冰箱。

1.2.2 检测方法 采用 CS5100 凝血分析仪进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)检测,PT、APTT、TT、FIB 的检测原理为凝固法,FDP、D-D 的检测原理为免疫比浊法。将保存于一 80 $^{\circ}C$ 冰箱的待检血浆放于室温复融,然后将其放于 HISCL-800 全自动分析仪进行 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 检测,检测原理为化学发光免疫测定法。采用罗氏 E411 分析仪对 PCT 进行检测。

1.3 观察指标 (1)比较两组传统凝血指标 PT、APTT、TT、FDP、D-D、FIB、PCT 以及血栓四项 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 结果;(2)经比较,将上述差异有统计学意义的指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 ROC 曲线结果。

1.4 统计学处理 采用 Graphpad7.0 统计软件进行数据分析。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,绘制 ROC 曲线评价各项指标的诊断性能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者传统凝血指标及 PCT 比较 肺病组与肺病合并脓毒症组的 PT、APTT、D-D、FDP、PCT 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 TT、FIB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血栓四项比较 肺病组与肺病合并脓毒症组的 TM、TAT、PIC、t-PAIC 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 将两组经独立样本 t 检验比较

差异有统计学意义的指标进行 ROC 曲线分析,结果显示 PCT 及 TM 的曲线下面积(AUC)大于 0.9,分别为 0.943 5 和 0.920 0,具有较高的诊断效能。见图 1~2、表 3~4。

表 1 两组患者传统凝血指标及 PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)	PCT(ng/L)
肺病组	25	12.10±0.31	31.98±0.73	14.45±0.34	3.75±0.20	2.82±2.06	6.98±4.22	0.15±0.03
肺病合并脓毒症组	14	15.96±1.21	40.52±5.43	26.64±11.81	4.38±0.40	13.21±4.77	47.16±20.75	50.64±12.18
<i>t</i>		3.879	2.062	1.392	1.577	2.311	2.454	5.480
<i>P</i>		0.000 4	0.046 3	0.172 1	0.123 4	0.026 5	0.019 0	<0.000 1

表 2 两组患者血栓四项比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TM(TU/mL)	TAT(ng/mL)	PIC(μg/mL)	t-PAIC(ng/mL)
肺病组	25	10.88±0.66	3.85±0.65	1.12±0.15	8.03±0.66
肺病合并脓毒症组	14	26.64±5.14	13.82±5.45	2.84±0.82	25.76±5.08
<i>t</i>		4.025	2.413	2.667	4.585
<i>P</i>		0.000 3	0.020 9	0.011 3	<0.000 1

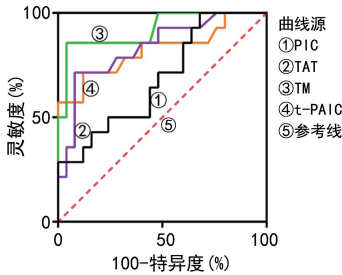


图 1 血栓四项鉴别诊断肺部疾病合并脓毒症的 ROC 曲线

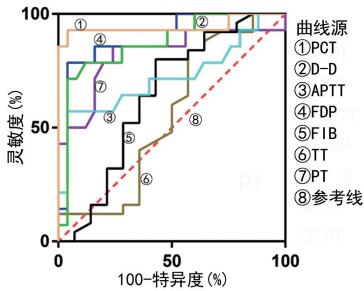


图 2 传统凝血指标及 PCT 鉴别诊断肺部疾病合并脓毒症的 ROC 曲线

表 3 血栓四项的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TM	0.920 0	0.824 5~1.015 0	<0.000 1	85.71	96.00
TAT	0.834 3	0.698 9~0.969 7	0.000 6	71.43	92.00
PIC	0.685 7	0.512 8~0.858 6	0.057 0	71.43	52.00
t-PAIC	0.822 9	0.670 0~0.975 7	0.000 9	71.43	88.00

表 4 传统指标及 PCT 的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
PCT	0.943 5	0.840 7~1.046 0	<0.000 1	92.86	95.83
FDP	0.891 4	0.780 1~1.003 0	<0.000 1	78.57	96.00
D-D	0.870 0	0.748 0~0.992 0	0.000 1	71.43	96.00
PT	0.822 9	0.666 5~0.979 2	0.000 9	85.71	76.00
APTT	0.721 4	0.535 2~0.907 7	0.023 3	35.71	96.00
TT	0.591 4	0.342 7~0.760 2	0.598 2	84.00	42.86
FIB	0.640 0	0.439 1~0.840 9	0.151 4	80.00	57.14

3 讨 论

本研究结果显示,肺病合并脓毒症组患者的血栓四项水平均显著高于肺病组,现对其原因进行分析: TAT 作为启动凝血系统的标志物,与血浆中的抗凝血酶以 1 : 1 的比例共价键结合,从而使抗凝血酶失活。其水平的增加提示机体内凝血系统激活,凝血酶水平升高,血液呈高凝状态,血栓形成危险性增高。PIC 作为启动纤溶系统的标志物,其水平的增加则表明机体内血栓正在形成;t-PAIC 同样作为纤溶系统激活的标志物,也是血管内皮损伤的标志物,其水平的增加提示血栓不断形成;TM 为单链的跨膜糖蛋白,相对分子质量为 75×10^3 ,普遍表达于血管内皮细胞表面,作为凝血酶受体,与凝血酶结合形成 TM-凝血酶复合物,通过激活蛋白 C 起抗凝血酶作用。血浆 TM 水平的升高提示机体的血管内皮系统损伤或抗凝系统受损。大多数研究认为,脓症患者大量炎症因子及内毒素释放入血,损伤血管内皮细胞,受损的血管内皮细胞释放 TM,同时激活凝血系统,代表高凝状态的 TAT 在体内水平随之升高,炎症反应和激活的凝血系统相互作用,在微循环内形成血栓,最终

导致弥散性血管内凝血^[6-8]。

当机体出现严重细菌感染时,血清 PCT 水平会明显升高,由于其对感染的反应快,且与非细菌感染差异显著,因此是判断细菌感染的良好标志物之一^[9],PCT 除了能够作为诊断脓毒症的指标外,同时也能很好地反映患者病情的严重程度及预后情况^[10-11]。但是 PCT 水平除了受机体内毒素的影响,还容易受其他炎症介质或者血管活性药物的影响,因此单纯采用 PCT 水平判断患者预后情况,误判率较高。本研究 ROC 曲线分析结果显示, TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 对两种疾病的鉴别诊断均有一定的效能,其中 TM 的 AUC 为 0.920 0,诊断效能最高, PIC 的诊断效能最低。该结果提示 TM 对肺病合并脓毒症的诊断具有较好的参考价值,有望成为继 PCT 之后的新型标志物。由于本研究为单中心临床研究,样本量较小,可能会导致偏倚的发生,后续需进行更大规模的多中心研究加以佐证。

本研究中涉及的肺部疾病主要为 COPD,目前临床上认为 COPD 是一种慢性炎性疾病,可累及患者机体多个系统,因此其又是一种全身性的系统综合征^[12]。COPD 患者通常存在酸碱、电解质失衡,内皮细胞受到酸性刺激后诱导内源性凝血系统激活,患者处于二氧化碳潴留以及缺氧状态,导致肝肾功能及血管内皮细胞受损,抗凝与凝血系统失衡。凝血系统被激活后,纤溶酶将纤维蛋白和 FIB 降解成 D-D 和 FDP。传统指标 D-D 和 FDP 被认为是凝血和纤溶同时激活的标志,但 D-D 水平升高容易受底物量、血循环、炎症、代谢等多种因素的影响^[13]。而血栓四项 TAT、PIC、t-PAIC、TM 分别代表凝血系统的激活、纤溶系统的激活以及血管内皮系统的损伤等,可在传统凝血指标水平升高前升高,较敏感地监测体内凝血情况,为临床诊断提供有效信息。

多项研究报道,血栓四项对弥散性血管内凝血具有诊断和判断预后的价值^[8,14-15],且结果可在 17 min 内获得,需要样本的体积为 20 μ L。检测这些指标的自动分析仪已经在我国众多实验室使用,测试的便捷性和结果的可靠性均表明这些生物标志物适宜推广。综上所述,血栓四项检测在急诊内科肺部疾病严重程度判断中具有重要价值,可作为早期预测疾病严重程度的指标。

参考文献

[1] 周坤,周玉珍,郑遵荣,等.血栓四项在恶性肿瘤患者静脉血栓形成中的应用研究[J].中国医师进修杂志,2019,42(11):994-999.

[2] 解承娟,李满桂,任啟霞,等.血栓四项 TAT、PIC、TM、t-PAIC 在脑血栓中检测的价值[J].医学临床研究,2019,36(2):3.

[3] 郑洋洋,闫海润,李琪,等.恶性肿瘤患者血栓分子标志物的临床评价[J].中华检验医学杂志,2020,43(1):78-84.

[4] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):10.

[6] MIHAJLOVIC D M, LENDAK D F, DRASKOVIC B G, et al. Thrombomodulin is a strong predictor of multiorgan dysfunction syndrome in patients with sepsis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5):469-474.

[7] HWANG S M, KIM J E, HAN K S, et al. Thrombomodulin phenotype of a distinct monocyte subtype is an independent prognostic marker for disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care, 2011, 15(2):R113.

[8] KOYAMA K, MADOIWA S, NUNOMIYA S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(1):R13.

[9] 闫建议. PCT、超敏 C 反应蛋白、乳酸在脓毒血症预后判断中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2016, 14(14):51-53.

[10] 张天卿,沈淑男,胡哲清,等.降钙素原对脓毒症鉴别诊断及预后监测的方法评价[J].中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(1):87-89.

[11] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, TSAGANOS T, TSANGARIS I, et al. Validation of the new sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(2):104-109.

[12] 叶文生,陈仰新,余志辉,等.肺康复治疗对稳定期慢性阻塞性肺病患者免疫功能影响的研究[J].白求恩医学杂志,2017,15(3):345-347.

[13] WATANABE R, WADA H, MIURA Y, et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2001, 7(3): 229-233.

[14] MEI H, JIANG Y, LUO L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multi-center prospective observational study[J]. Thromb Res, 2019, 173:20-26.

[15] CHEN Q, SHOU W, WU W, et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6):e22913.