

• 论 著 •

创伤性骨折患者术后凝血功能及纤溶活性指标与深静脉血栓形成的相关性研究^{*}

刘进显, 罗 斌[△]

(罗定市龙州医院骨科, 广东罗定 527200)

摘要:目的 观察创伤性骨折患者术后凝血功能及纤溶活性指标与深静脉血栓(DVT)形成的相关性。方法 将 2010 年 4 月至 2014 年 5 月收集的 134 例创伤性骨折手术患者分成 DVT 组和非 DVT 组, 其中 DVT 组 24 例, 选取同时期健康人群 110 例作为对照组, 抽取静脉血, 观察不同时间点凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板聚集率(PAgT)、D-二聚体(D-D)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、纤溶酶原活性(PiG)水平变化情况。结果 APTT、PT 各组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术前 FIB、PAgT、D-D、TAT 含量 DVT 组 $>$ 非 DVT 组 $>$ 对照组, 而 PiG 水平 DVT 组 $<$ 非 DVT 组 $<$ 对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后第 1、3 天, DVT 组 FIB、PAgT、D-D、TAT 明显高于非 DVT 组, PiG 则明显低于非 DVT 组($P<0.05$); DVT 组 FIB、PAgT、D-D、TAT、PiG 阳性率分别为 83.33%、87.50%、100.00%、95.83% 和 75.00%, 明显高于非 DVT 组的 48.18%、40.91%、64.55%、61.82% 和 52.73% ($P<0.05$); 经 Logistic 回归分析, 创伤性骨折患者 DVT 形成的影响因素有 D-D 和 TAT(OR 分别为 9.578 和 10.124, P 值分别为 0.001、0.003), 与其他指标无关($P>0.05$)。结论 D-D 和 TAT 升高与创伤性骨折 DVT 形成紧密, 是独立危险因素。

关键词:创伤性骨折; 凝血功能; 纤溶活性; 深静脉血栓形成; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)16-2196-03

Study on correlation between postoperative coagulation function and fibrinolytic activity indexes with deep vein thrombosis in patients with traumatic fracture^{*}

LIU Jinxian, LUO Bin[△]

(Department of Orthopedics, Luoding Muncipal Longzhou Hospital, Luoding, Guangdong 527200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the coagulation function and fibrinolytic activity with deep venous thrombosis (DVT) after traumatic fracture operation. **Methods** One hundred and thirty-four cases of traumatic fracture from April 2010 to May 2014 were divided into the DVT group(24 cases) and non-DVT group, and at the same time 110 healthy people were selected as the control group. The venous blood at different time points was collected for observing the levels change of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), platelet aggregation rate (PAgT), dipolymer (D-D), thrombin antithrombin complex (TAT), plasminogen activity (PiG) by using appropriate methods. **Results** There was no difference in APTT and PT groups among the groups($P>0.05$). Preoperative FIB, PAgT, D-D and TAT levels was the DVT group $>$ non-DVT group $>$ control group, while the level of PiG was the DVT group $<$ non-DVT group $<$ control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The FIB, PAgT, D-D and TAT levels on postoperative 1, 3 d in the DVT group were significantly higher than those in the non-DVT group, while the PiG level was significantly lower than that in the non-DVT group ($P<0.05$); the positive rate of FIB, PAgT, D-D, TAT and PiG in the DVT group were 83.33%, 87.50%, 100.00%, 95.83% and 75.00% respectively, which were significantly higher than 48.18%, 40.91%, 64.55%, 61.82%, 52.73% in the non-DVT group of ($P<0.05$); the Logistic regression analysis showed that the influencing factors of traumatic fracture DVT were D-D and TAT (OR=9.578, 10.124, $P=0.001, 0.003$), and had no relation with other indicators ($P>0.05$). **Conclusion** The increase of D-D and TAT is closely related with DVT in traumatic fracture and, which is an independent risk factor.

Key words: traumatic fracture; coagulation function; fibrinolytic activity; deep venous thrombosis; correlation

近些年, 车祸伤等高能量损伤造成的创伤性骨折在临床上越来越常见, 骨折本身造成骨质破坏、炎性介质大量释放、凝血系统被激活、纤溶活性物质释放, 这些均会打破机体平衡。加上骨折手术创伤, 应激反应增加, 再次刺激机体炎性反应, 凝血系统和纤溶系统发生改变, 最终形成血液高凝状态, 若处理不及时则会造成深静脉血栓(DVT)。DVT 是肿瘤、大手术和其

他慢性疾病的主要并发症之一^[1], 在骨科下肢和髋关节手术中发病率为 40%~50%。而 DVT 处理不当会引起肺栓塞, 慢性者会造成静脉血栓后遗症。故预防、早期发现 DVT 是创伤性骨折围术期治疗中的关键点之一。目前对 DVT 早期发现以凝血和纤溶活性功能等实验室检查为主, 一旦患者出现肢体肿胀、疼痛则危险性明显增加, 或已经形成 DVT。故课题组针对

^{*} 基金项目: 广东省卫生和计划生育委员会 2015 年度科研计划资助项目(GW2015-3B031)。

作者简介: 刘进显, 男, 副主任医师, 主要从事创伤骨科的基础研究和临床工作。 [△] 通信作者, E-mail: 1378702890@qq.com。

凝血功能和纤溶活性指标与 DVT 的相关性进行了探讨,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2010 年 4 月至 2014 年 5 月本院收治的 134 例创伤性骨折手术患者分为 DVT 组和非 DVT 组,男 75 例、女 59 例,年龄 17~77 岁,平均(48.1±3.7)岁,体质质量指数 16.4~27.9 kg/m²,平均(22.3±2.3)kg/m²,合并症:高血压病 5 例,糖尿病 4 例,其他内科疾病 7 例。选取同时期健康人群 110 例作为对照组,男 63 例、女 47 例,年龄 18~79 岁,平均(48.4±3.9)岁,体质质量指数 16.5~27.8 kg/m²,平均(22.5±2.5)kg/m²。纳入标准:(1)创伤性骨折患者经影像学检查和临床表现等明确为骨折;(2)均进行血管造影或静脉彩超排除术前造成血管断裂和 DVT 者;(3)签署知情同意书;(4)征得医院伦理委员会同意。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)脂肪栓塞、凝血功能障碍者;(3)病情不稳定或大出血者;(4)排除 2 周内服用相关药物影响试验结果者;(5)未签署知情同意书者。

1.2 方法 对所有研究对象在术前空腹抽取静脉血,用 3.8%枸橼酸钠抗凝后离心,取血浆,装在采血管中待测。严格按标准操作程序(SOP)操作,其中凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)采用凝固法,应用美国 IL 公司 ACL-200 型全自动凝血分析仪检测。血小板聚集率

(PAgT)、D-二聚体(D-D)则应用美国 IL 公司的智能血液凝集仪检测;凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、纤溶酶原(PiG)采用发灰底物法,应用美国 ACL-200 型全自动凝血分析仪进行检测;同时观察 DVT 组和非 DVT 组术后 1 d、3 d 以上指标水平和阳性阳性率。阳性判断标准为 FIB>4 g/L,D-D>500 μg/L,PAgT>65%,TAT>4.5 μg/L,PiG<70%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行统计学处理,组间阳性率比较采用 χ^2 检验,或采用 Fisher 精确概率计算法,变量间相关性采用 Spearman 相关分析进行检验,多组间比较采用 *F* 检验,影响因素分析采用 Logistic 回归分析,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组别相关实验室指标水平比较 各时间段 3 组 PT、APTT 水平比较均无显著差异($P>0.05$),术前 FIB、PAgT、D-D、TAT 水平 DVT 组>非 DVT 组>对照组,PiG 水平 DVT 组<非 DVT 组<对照组,3 组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$),术后第 1、3 天 FIB、PAgT、D-D、TAT 水平 DVT 组>非 DVT 组,而 PiG 水平 DVT 组<非 DVT 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组相关实验室指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	术前			术后 1 d		术后 3 d	
	对照组(<i>n</i> =110)	DVT 组(<i>n</i> =24)	非 DVT 组(<i>n</i> =110)	DVT 组(<i>n</i> =24)	非 DVT 组(<i>n</i> =110)	DVT 组(<i>n</i> =24)	非 DVT 组(<i>n</i> =110)
PT(s)	12.04±1.11	13.01±1.14	12.41±1.13	12.56±1.11	12.48±1.06	11.69±1.12	11.82±1.13
APTT(s)	26.11±2.45	26.13±2.42	26.15±2.38	26.56±2.17	27.11±2.15	27.02±1.57	26.98±1.54
FIB(g/L)	2.67±0.41 ^b	3.95±0.78 ^{ab}	3.41±0.64 ^a	4.52±0.83 ^b	3.53±0.67	4.49±0.97 ^b	3.63±0.52
PAgT(%)	50.34±23.11 ^b	69.34±35.66 ^{ab}	57.11±30.24 ^a	72.78±36.35 ^b	53.44±34.12	70.12±33.14 ^b	50.11±28.91
D-D(μg/L)	232.12±43.45 ^b	563.23±102.35 ^{ab}	378.23±57.87 ^a	1011.34±297.83 ^b	900.23±103.45	698.24±167.43 ^b	534.53±91.38
TAT (μg/L)	1.46±0.97 ^b	4.91±2.79 ^{ab}	3.11±2.45 ^a	11.11±4.13 ^b	7.45±3.14	10.55±3.67 ^b	5.23±2.78
PiG(%)	89.54±12.87 ^b	70.53±10.74 ^{ab}	78.85±9.75 ^a	69.76±5.82 ^b	75.53±6.79	67.11±7.92 ^b	76.14±5.19

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非 DVT 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 DVT 组和非 DVT 组血液指标阳性率比较 DVT 组在 FIB、PAgT、D-D、TAT、PiG 阳性率上显著高于非 DVT 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 DVT 组和非 DVT 组血液指标阳性率比较[*n*(%)]

指标	DVT 组(<i>n</i> =24)	非 DVT 组(<i>n</i> =110)	χ^2	<i>P</i>
FIB	20(83.33)	53(48.18)	8.936	0.005
PAgT	21(87.50)	45(40.91)	9.025	0.001
D-D	24(100.00)	71(64.55)	9.567	0.004
TAT	23(95.83)	68(61.82)	9.242	0.007
PiG	18(75.00)	58(52.73)	9.998	0.003

2.3 创伤性骨折 DVT 形成影响因素分析 经 Logistic 回归分析,创伤性骨折 DVT 形成的影响因素有 D-D 和 TAT(OR 分别为 9.578、10.124, P 值分别为 0.001、0.003),而与 FIB、PAgT、PiG 无关($P>0.05$),见表 3。

表 3 DVT 形成影响因素分析

指标	SE	Wald	<i>P</i> 值	OR	95%CI
FIB	0.774	4.122	0.345	1.453	0.562~0.613
PAgT	0.661	3.453	0.158	1.211	0.415~0.542
D-D	4.567	16.788	0.001	9.578	2.566~18.934
TAT	5.124	14.562	0.003	10.124	1.579~22.138
PiG	0.589	2.489	0.179	1.112	0.317~0.414

3 讨 论

肖欢等^[2]指出,在高能量损伤和手术刺激下,创伤性骨折机体会形成一系列过度应激反应,通过神经、内分泌和免疫系统释放介素,这些介素紊乱凝血系统,损伤内皮细胞,促使血循环中凝血蛋白增加,血循环中凝血抑制物下降,纤溶活性下降。而健康人体内,血液处于凝血和抗凝动态平衡状态,在以上因素作用下,凝血系统占优势就会形成血栓,血栓形成后机

体会自动开启纤溶激活系统,促使血栓溶解,纤溶系统激活后形成纤溶酶,降解后形成纤维蛋白,逐渐形成碎片,大量的碎片形成后就形成 D-D^[3]。研究指出,D-D 是纤维蛋白特异性降解产物,是反映机体高凝状态和继发纤溶增高的特异性指标^[4]。结果显示,D-D 是 DVT 形成的独立危险因素,可见其升高说明血液处于高凝状态,血管内微小颗粒聚集,堵塞血管。

FIB 是血浆中浓度最高的凝血因子,在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体,沉积在血管壁中形成血栓^[5]。结果显示,术后创伤性骨折患者 FIB 水平均显著高于对照组,且 DVT 患者 FIB 水平显著升高,分析原因可能是手术应激造成凝血系统紊乱,促使血液处于高凝状态,另外和血浆凝血因子部分消耗也有关,影响因素较多。故其可作为判断创伤性骨折患者 DVT 形成的参考指标,非特异性指标。

TAT 是凝血酶形成和抗凝血酶Ⅲ形成的复合物,代表凝血酶生成和活性增高,对血液高凝状态敏感性高、特异性良好^[6]。研究指出,TAT 中的 t-PA 是血管内控制纤溶系统关键,在血管损伤和血栓形成下会释放入血,对纤维蛋白高度亲和,当纤维蛋白形成后,其表面会出现很强的酶活性,促使纤溶酶生成,促使蛋白纤维溶解^[7]。当 TAT 显著升高,说明血液处于高凝状态,是形成 DVT 的危险因素,而这点在本次结论中得到了证实。

研究指出,纤维蛋白溶解系统中最基本、最核心的 PIg,在内外激活酶作用下会激活纤溶酶,清除血管内形成和沉积的纤维蛋白,防止血栓形成^[8]。另外,纤溶系统中一些活化剂能灭活纤溶酶,从而起到调节作用。PAgT 是反映血小板聚集的敏感指标,创伤性骨折后,血小板黏附、激活和聚集,形成血小板血栓,初步止血形成,后在凝血瀑布反应下血小板表面释放出血小板第四因子,造成血液处于高凝状态^[9]。

结果显示,创伤性骨折后 DVT 患者的 FIB、PAgT、D-D、TAT、PIg 含量显著发生变化,以升高为主,且阳性率偏高。但经 Logistic 回归分析后,发现仅有 D-D、TAT 是 DVT 形成独立危险因素,这点与文献^[10-11]结论一致。针对此,在围术期要适当应用阿司匹林、低分子肝素钙等药物进行抗凝治疗,以防止 DVT 发生。本研究中 PT、APTT 水平在各组中均无明显变化,与文献^[12]结果不一致,可能与纳入样本量小、研究时间短和着重点不同有关,但 PT、APTT 是临床上最常用的凝血功能指标,其是否和 DVT 形成有相关性仍值得继续探讨。

参考文献

- [1] 范文,周慧,刘燕捷. 外伤骨折凝血功能等常规实验检测的改变及其临床意义[J]. 血栓与止血学,2013,19(3): 129-131.

- [2] 肖欢,高洁,金艳荣,等. 妊娠期血栓前状态孕妇凝血功能的变化分析[J]. 首都医科大学学报,2016,37(3): 382-384.
- [3] Fatih A, Bahadir K, Serkan S, et al. Association between inherited thrombophilia and impaired right ventricular function in deep vein thrombosis without symptomatic pulmonary embolism[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014,20(3):270-277.
- [4] Singh TA, Devi KR, Ahmed G, et al. Microbial and endogenous origin of fibrinolytic activity in traditional fermented foods of Northeast India[J]. Food Res Int, 2014,55(7):356-362.
- [5] Bi QQ, Chu JX, Feng YL, et al. Purification and characterization of a new serine protease with fibrinolytic activity from the Marine invertebrate, *Urechis unicinctus*[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2013,170(3):525-540.
- [6] Salar O, Holley J, Baker B, et al. Omitting pre-operative coagulation screening tests in hip fracture patients: stopping the financial cascade? [J]. Injury, 2014, 45(12): 1938-1941.
- [7] Wolfgang T, Peter D, Bernhard I, et al. Stress ulcer prophylaxis, thromboprophylaxis and coagulation management in patients with hip fractures[J]. Wien Med Wochenschr, 2013,163(19/20):442-447.
- [8] 谢乃潺,钟志强,陈尊荣,等. 56 例骨折患者围术期凝血及纤溶系统变化研究[J]. 中国当代医药,2011,18(1):13-14.
- [9] Ali SM, Ling TC, Muniandy S, et al. Recovery and partial purification of fibrinolytic enzymes of *Auricularia polytricha*(Mont.) Sacc by an aqueous two-phase system[J]. Separa Purif Technol, 2014,1(3):359-366.
- [10] 梁春玲,王沂峰. 妇科手术对患者凝血和纤溶系统的短期影响[J]. 广东医学,2015,5(10):1576-1579.
- [11] 欧阳秀莲,秦翠萍,闭雄杰. 妇科恶性肿瘤术后下肢深静脉血栓形成及手术前后凝血和纤溶系统的变化[J]. 中国厂矿医学,2007,20(1):9-11.
- [12] 高阳,芦琳,张甦颖,等. 深静脉血栓形成患者凝血、抗凝、纤溶系统功能改变及临床意义[J]. 中国交通医学杂志, 2016,20(2):184-185.

(收稿日期:2017-02-09 修回日期:2017-04-09)

(上接第 2195 页)

- [13] Alwohaib M, Alwaheeb S, Alyatama N, et al. Single nucleotide polymorphisms at erythropoietin, superoxide dismutase 1, splicing factor, arginine/serin-rich 15 and plasmacytoma variant translocation genes association with diabetic nephropathy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(3):577-581.
- [14] Hanson RL, Craig DW, Millis MP, et al. Identification of PVT1 as a candidate gene for end-stage renal disease in

type 2 diabetes using a pooling-based genome-wide single nucleotide polymorphism association study[J]. Diabetes, 2007,56(4):975-983.

- [15] 郑萍,田小平,徐宁,等. PVT1 基因 rs2720709 多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. 江苏医药,2014,40(6): 663-665.

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-04-22)