

• 临床研究 •

动态监测骨科围术期患者血浆 F1+2、D-二聚体、AT-3 的临床意义*

丘利玲¹, 池科德², 吴俊哲², 顾向明¹

(广东省中山市中医院: 1. 检验科; 2. 骨一科, 广东中山 528400)

摘要:目的 通过对骨科围术期患者凝血酶原片段 1+2(F1+2)、D-二聚体及血浆抗凝血活酶Ⅲ(AT-3)的动态监测,探讨深静脉血栓前动态监测的可行方法。**方法** 选择 182 例骨科股骨骨折行内固定手术治疗的患者作为研究对象,其中血栓发生组 13 例,无血栓发生组 169 例。对所有患者术前晨、术后 1 d 晨、术后 3 d 晨和术后 5 d 晨、术后 7 d 晨 5 个时点空腹血浆中的 F1+2、D-二聚体、血浆 AT-3 活性参数进行监测,并进行对比研究。**结果** 血栓发生组的血浆 F1+2 水平和 D-二聚体水平较无血栓发生组高,AT-3 活性较无血栓发生组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。F1+2 及 D-二聚体水平均从术后 3 d 开始明显上升,血浆 F1+2 水平上升持续时间较短,手术 7 d 后血浆 F1+2 水平与术前相比,差异无统计学意义($P<0.05$);而 D-二聚体水平在术后 7 d 与术前相比,其上升水平差异有统计学意义($P<0.05$);AT-3 水平在术前及术后水平改变,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 术后发生 DVT 患者中,血浆 F1+2 及 D-二聚体水平与深静脉血栓形成的危险呈正相关关系,AT-3 变化呈负相关关系,三者联合可作为预测术后深静脉血栓的指标。

关键词:骨科围术期; 动态监测; 凝血酶原片段 1+2; 血浆抗凝血活酶Ⅲ; D-二聚体; 血栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.030 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)19-2739-03

下肢深静脉血栓是骨科最常见的并发症之一,发病机制是由于肢体创伤及手术影响,引发机体凝血系统改变,令患者处于高凝状态,导致深静脉血栓的形成,影响预后,加重医疗负担及延长住院时间^[1-2]。本研究通过对骨科围术期患者的凝血酶原片段 1+2(F1+2)、D-二聚体水平及抗凝血活酶Ⅲ(AT-3)活性的动态观察,发现各指标对术后深静脉血栓形成具有一定预测作用,并具有一定变化规律,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山市中医院骨科 2014 年 1 月至 2016 年 6 月收治并符合纳入标准的患者 182 例,其中行股骨粗隆间骨折 122 例,股骨中段骨折 31 例,股骨远端骨折 29 例,182 例患者均行股骨骨折内固定手术;男 97 例,女 85 例,年龄(68.5±11.4)岁;发生深静脉血栓 13 例为血栓发生组,其余 169 例为非血栓发生组。血栓发生组与无血栓发生组之间年龄、性别、术式差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)骨折并进行内固定手术患者;(2)年龄 18~80 岁,男女不限;(3)入院前彩色多普勒超声检查未见双下肢深静脉血栓形成;(4)ASA 分级Ⅰ~Ⅲ级,凝血功能未见异常,无血栓形成,无血友病史。排除标准:(1)入院前彩色多普勒检查见双下肢深静脉血栓形成;(2)肾功能、肝功能损伤患者;(3)其他疾病导致 F1+2 和 D-二聚体水平升高患者,如房颤、心房血栓、心肌梗死、脑梗死、肺栓塞、肿瘤、弥散性血管内凝血、感染及组织坏死等;(4)未能控制的高血压病患者;(5)凝血酶原活动度 $<60\%$,血小板 $<100\times10^9/L$ 。退出标准:(1)不能配合试验,擅自加减药物或拒绝用药者;(2)未能完成研究全程而中途退出者。

1.2 方法 所有符合纳入标准的患者都于术前晨、术后 1 d 晨、术后 3 d 晨、术后 5 d 晨、术后 7 d 晨 5 个时点空腹肘正中静脉采集血液标本 4.0 mL,收集于含枸橼酸钠抗凝剂 0.5 mL 的试管中,2 500 r/min 离心 20 min,取血浆存放于一 80 ℃冰箱待检。应用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测所有研究对象血浆中的 F1+2 水平,免疫比浊法测定血浆 D-二

聚体水平,应用全自动凝血分析仪,发光底物法检测血浆 AT-3 活性。入院第 2 天、术后第 9 天及出院前行下肢血管彩色多普勒超声检查。

1.3 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 F1+2、D-二聚体水平、血浆 AT-3 活性比较 血栓发生组的血浆 F1+2 水平和 D-二聚体水平较无血栓发生组高,AT-3 活性较无血栓发生组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 5 个抽血时点实验室检查结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	F1+2 (nmol/L)	D-二聚体 (μg/mL)	AT-3(%)
血栓发生组	13	术前晨	0.52±0.35	2.21±0.89	91.67±7.12
		术后 1 d 晨	0.67±0.54	8.45±0.96	90.15±4.35
		术后 3 d 晨	1.01±0.67	15.17±1.76	62.12±10.09
		术后 5 d 晨	0.69±0.89	16.71±2.36	78.89±11.67
		术后 7 d 晨	0.63±0.23	13.63±2.15	89.26±9.71
无血栓发生组	169	术前晨	0.53±0.14	3.12±0.12	92.31±4.71
		术后 1 d 晨	0.64±0.17	8.18±0.76	89.87±9.56
		术后 3 d 晨	0.91±0.43 ^a	13.37±0.91 ^a	85.18±7.79 ^a
		术后 5 d 晨	0.64±0.41 ^a	15.24±0.64 ^a	88.92±5.35 ^a
		术后 7 d 晨	0.50±0.31	12.45±3.45 ^a	91.63±8.35

注:与血栓发生组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 围术期不同时点各凝血指标比较 F1+2 及 D-二聚体水平均从术后 3 d 开始明显上升,血浆 F1+2 水平上升持续时间较短,手术 7 d 后血浆 F1+2 水平与术前相比,差异无统计

* 基金项目:广东省中山市科技计划项目(2014A1FC057)。

学意义($P<0.05$);而 D-二聚体水平在术后 7 d 与术前相比,差异有统计学意义($P<0.05$);而 AT-3 活性在术前及术后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 围术期不同时点凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)			
指标	术前	术后 3 d	术后 7 d
F1+2(nmol/L)	0.52±0.67	0.98±0.23 ^a	0.56±0.34
D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	2.67±0.92	14.51±3.24 ^a	9.11±4.84 ^a
AT-3(%)	54.47±13.18	48.25±28.90	52.11±31.21

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

深静脉血栓在骨科围术期较为常见,下肢骨折患者常发生于术后第 3~5 天,股骨骨折大手术术后发生率为 40%~80%^[1-5],这是由于骨科围术期患者在创伤、静脉穿刺、手术治疗、驱血带应用加重血管内皮损伤、活动量减少致静脉血流减慢、低血压管理、手术特殊体位要求、血液成分改变致血黏度增高、回流受阻等多因素影响下处于高凝状态。深静脉血栓诊断金标准为静脉造影,但由于存在一定创伤性,临床上使用较少。彩色多普勒超声检查既可确定管腔阻塞情况,又能动态观察病变的演变过程、评价疗效,并且具有较高特异度^[6]。但在临床工作中,不可能时常给患者进行彩色多普勒超声动态观察。此时,围术期患者血液中 F1+2、D-二聚体水平、AT-3 活性的动态监测对深静脉血栓的早期诊断在临床上的应用优势大于传统的 B 超检查,并且对骨科围术期的高凝状态具有较高的灵敏度^[7-9]。

F1+2 是凝血酶原复合物激活凝血酶原过程中从凝血酶原分离出来的多肽片段,拥有较长的代谢半衰期^[10-11],并形成于血栓早期,对血栓早期诊断有意义。D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种特异性降解产物,是体内高凝状态、血栓形成和继发性纤溶的一个高敏感指标^[12]。目前,国内外学者认为 D-二聚体水平 $>500\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,深静脉血栓发生率高^[13]。AT-3 是由肝脏合成的单链糖蛋白,为丝氨酸蛋白酶抑制剂,作用于诸多凝血因子丝氨酸残基的活性中心,是人血浆中重要的生理性抗凝物质,对维持凝血与抗凝的动态平衡有着重要的作用,临床上常检测 AT-3 活性值判断机体抗凝水平和血栓性疾病发病风险^[14]。当血浆中 AT-3 活性 $<70\%$ 时,可使机体处于高凝状态,血栓形成的危险性就会增加^[15]。

血栓形成早期,F1+2 较 D-二聚体水平升高明显并且更早,更具有预测价值^[16]。研究发现,肺栓塞合并深静脉血栓的患者较单纯深静脉血栓患者的 F1+2 水平高,但是两组患者的 D-二聚体及尿中 F1+2 水平却一致,提示血浆 F1+2 在临床上对高危患者的筛选较其他指标更有优势。但是,相对于 D-二聚体,F1+2 的灵敏度较低^[17]。Ay 等^[17]研究认为静脉血栓形成早期常伴有 F1+2 升高,是血栓形成的危险因素,高水平 F1+2、D-二聚体对评估血栓形成更有意义。因此,多种凝血指标的应用,可提高预测血栓形成风险的准确性^[18]。考虑到骨科手术患者存在多种因素影响,因此,动态监测 F1+2、D-二聚体水平及 AT-3 活性的变化,对早期预测围术期患者继发深静脉血栓显得更有意义。

本研究发现,术后发生下肢深静脉血栓时,血浆 F1+2 及 D-二聚体水平升高及 AT-3 活性下降更加明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。并且在围术期多时点的监测中发现,所有进

行手术的患者,血浆 F1+2 及 D-二聚体水平在术后 3 d 明显升高,与术前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但是 AT-3 活性在术后与术前相比,其差异无统计学意义($P>0.05$)。而血浆 F1+2 水平术后 5 d 趋于平稳,术后 7 d 开始下降,D-二聚体水平则持续高水平,血浆 F1+2 水平的快速下降可能与术后预防深静脉血栓形成的临床干预相关。综合结果表现为手术患者血浆 F1+2、D-二聚体水平与深静脉血栓形成呈正相关关系,而 AT-3 活性变化与深静脉血栓形成呈负相关关系。该结果提示血浆 F1+2、D-二聚体及 AT-3 活性的变化与机体高凝状态相关,与其他研究结果相似。所以,检测围术期患者血浆 F1+2 水平,对于血栓形成的监测意义较大。但是,本研究发现,AT-3 活性在所有患者中,手术前后均无显著改变,与其他文献研究结果不符,考虑可能与术后对患者使用活血化淤中药相关,必要时可进一步探讨。通过对骨科围术期患者外周血 D-二聚体、F1+2 水平及 AT-3 活性进行动态监测,可为预测围术期深静脉血栓形成提供依据。因此,通过联合检测外周血 F1+2、D-二聚体水平及 AT-3 活性的变化,有助于早期筛查和发现血栓前高危状态,采取相应的干预措施,防止股骨骨折术后围术期下肢深静脉血栓的发生。

参考文献

[1] Hovella F, Wang CJ, Liu H, et al. Deep vein thrombosis rates after major Orthopedic surgery in Asia: an epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(12): 2664-2670.

[2] Geerts WH, Bergqvist D, Pinee GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians Evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): S381-354.

[3] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(6): 602-604.

[4] Yen D, Weiss W. Results of adjusted-dose heparin for thromboembolism prophylaxis in knee replacement compared to those found for its use in hip fracture surgery and elective hip replacement[J]. Iowa Orthop J, 2007, 27: 47-51.

[5] Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, et al. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis[J]. Chest, 2005, 128(5): 3364-3371.

[6] 王娟, 王蔚蔚, 熊娟. 彩色多普勒超声诊断急性下肢深静脉血栓形成的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2011, 24(4): 258-260.

[7] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management [J]. Lancet, 1998, 350(994): 1795-1798.

[8] Shitrit D, Heyd J, Raveh D, et al. Diagnostic value of the D-dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels[J]. Thromb Res, 2001, 102(2): 125-131.

[9] 王少华, 连鸿凯, 宋树春, 等. 骨科大手术围术期血浆 D-二

聚体检测的临床意义[J]. 中华生物医学工程杂志, 2012, 18(2):153-156.

[10] Bauer KA. Laboratory markers of coagulation activation [J]. Arch Pathol Lab Med, 1993, 117(1):71-77.

[11] Isenegger J, Meier N, Lämmle B, et al. D-dimers predict stroke subtype when assessed early[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(1):82-86.

[12] Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(2):225-231.

[13] Singh VP, Singh MK, Kumra V, et al. Antithrombin III activity in cerebrovascular accidents[J]. J Assoc Physicians India, 2003, 51(6):268-271.

[14] 苏学飞, 黄秋莲. 凝血抑制物检测在血栓性疾病的价值 [J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(7):80-81.

[15] 徐勇, 霍梅, 余涟, 等. 凝血酶原片段 F1+2, 凝血酶-抗凝血酶复合物和 D-二聚体定量测定在 DIC 早期诊断中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(9):497.

[16] Wexels F, Seljeflot I, Pripp AH, et al. D-Dimer and prothrombin fragment 1+2 in urine and plasma in patients with clinically suspected venous thromboembolism [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(4):396-400.

[17] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25):4124-4129.

[18] 李炯, 唐博. 静脉血栓栓塞生物标志物的研究进展[J]. 重庆医学, 2012, 41(22):2326-2328.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-05-19)

• 临床研究 •

血清 C 反应蛋白在早产预测中的作用*

庞 燕, 陈秀甜, 梁锦辉, 郑碧华
(广东省农垦中心医院妇产科, 广东湛江 524002)

摘要:目的 研究并探讨先兆早产孕妇血清 C 反应蛋白(CRP)检测在预测早产中的应用价值。方法 选取 2015 年 2 月至 2016 年 10 月因先兆早产入住该院妇产科行保胎治疗的 56 例孕妇作为观察组, 其中包含早产临产并分娩的孕妇 26 例, 保胎成功且正常足月分娩的孕妇 30 例。选取同期来该院进行体检并分娩的无先兆早产症状且正常足月分娩的 56 例孕妇作为对照组。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测入院时孕妇血清 CRP 水平, 对比两组孕妇血清的 CRP 水平并对妊娠结果进行追踪。结果 观察组 CRP 水平显著高于对照组($P<0.05$); 受试者工作特征曲线分析显示, 血清 CRP 水平 9.00 mg/L 可作为预测早产的最佳临界值, 其预测早产的灵敏度和特异度分别为 93.4% 和 91.1% ($P<0.05$)。32 周前孕妇发生早产的风险高于 32 周后。结论 血清 CRP 水平与早产之间存在一定关联, 通过血清 CRP 水平监测可有效预测孕妇早产并采取积极的干预措施。

关键词: C 反应蛋白; 早产; 保胎; 酶联免疫吸附试验
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.031 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)19-2741-03

早产是指在妊娠 28~37 周生产者, 胎儿各器官在此期间发育尚不成熟, 于这段时间内出生的新生儿也被称为早产儿^[1]。早产是临床上导致围产儿发病和死亡的重要危险因素。一旦出现明显早产症状, 保胎效果往往不佳^[2]。及早预测早产并采取相关积极措施对于改善母婴预后具有重要价值。临床研究证实^[3], 感染是引起早产的一大重要原因。C 反应蛋白(CRP)作为一种重要的感染相关因子, 与妊娠病理及生理变化之间存在密切关联^[4]。有研究发现, CRP 水平异常容易引起母-胎界面之间失衡, 导致早产、先兆子痫等妊娠并发症。同时, CRP 水平超过一定范围时, 早产的危险性也相应增加^[5]。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法对来本院行常规体检的孕妇血清 CRP 水平进行检测, 并追踪妊娠结局和妊娠时间, 探讨血清 CRP 水平与孕妇早产之间的关联, 旨在为临床工作中早产的预测和干预提供一定参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 10 月因先兆早产入住本科室行保胎治疗的 56 例孕妇作为观察组, 其中早产临产并分娩 26 例, 保胎成功且正常足月分娩 30 例。选取同期

来本院进行体检并分娩的无先兆早产症状且正常足月分娩的 56 例孕妇作为对照组。早产和先兆早产的诊断依据《妇产科学》(第 7 版)^[6]和《早产与早产儿》^[7]。早产: 孕妇在 28~37 周的妊娠孕周间伴有规则性子宫收缩症状(每次 5~6 分钟, 持续时间 30 s 左右), 宫口开大 1 cm 以上, 宫颈管进行性缩短或消失。先兆早产: 孕妇在 28~37 周的妊娠孕周间伴有规则性或不规则性子宫收缩, 或伴有宫颈管缩短、阴道流血等症状。排除孕期中出现并发症和合并症的孕妇。两组孕妇均无糖尿病、高血压及肾脏疾病等病史, 并且平均年龄、采血孕周等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经本院学术伦理委员会审批同意并且经所有孕妇知情同意。

1.2 检测方法 所有来院检查的孕妇均抽取空腹状态下肘静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 使血清分离, 提取孕妇血清并置于 -80 ℃ 的冰箱中冷藏待检。血清 CRP 检测采用 ELISA 法, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。记录检测所得结果并追踪所有孕妇分娩结果和分娩时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$

* 基金项目: 广东省湛江市科技计划项目(2014B01191)。