

乳腺癌患者血栓弹力图与常规凝血指标的相关性分析

吕自兰¹, 王宾琳², 郭变琴¹, 张 阳¹, 吴立翔^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院检验科, 重庆 400030;

2. 重庆市铜梁区人民医院核医学科, 重庆 402560)

摘要:目的 分析乳腺癌患者血栓弹力图(TEG)与常规凝血指标的相关性,比较二者在乳腺癌患者凝血功能检测中的差异性。方法 选择重庆大学附属肿瘤医院 2016 年 11 月至 2017 年 5 月同时检测了 TEG、凝血象及血常规的 180 例乳腺癌患者,进行 TEG 参数与凝血功能指标、血小板计数的相关性分析,并对相关参数进一步做回归分析。比较 TEG 参数与常规凝血指标阳性率的差异。结果 乳腺癌患者的 TEG 参数中凝血反应时间(R)与血细胞凝集块形成时间(K)、活化部分凝血活酶时间(APTT)呈正相关,与血细胞凝集块形成速率(α -Angle)、血凝块最大强度(MA)、凝血综合指数(CI)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)呈负相关;K 与 APTT、凝血酶时间(TT)呈正相关,与 α -Angle、MA、纤维蛋白原(FIB)、DD、FDPs、血小板计数(PLT)呈负相关; α -Angle 与 MA、CI、FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;MA 与 CI、FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;CI 与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关, α -Angle、MA、CI 均与 APTT、TT 呈负相关($P < 0.05$);得到 TEG 各参数与凝血象指标的一元线性回归方程。TEG 检测阳性率与常规凝血检测差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TEG 参数与血小板、常规凝血检测结果存在一定相关性,结果具有一致性。

关键词:乳腺癌; 血栓弹力图; 凝血功能; 血小板; 相关性分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.024

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2019)02-0218-04

文献标识码:A

Correlation analysis between thrombelastography and conventional coagulation indexes in breast cancer patientsLYU Zilan¹, WANG Binlin², GUO Bianqin¹, ZHANG Yang¹, WU Lixiang^{1△}(1. Department of Clinical Laboratory, Chongqing University Cancer Hospital/
Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China;2. Department of Isotopic Laboratory, the People's Hospital of
Chongqing Tongliang District, Chongqing 402560, China)

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between thrombelastography (TEG) and conventional coagulation indexes in breast cancer patients, and to compare the differences between the two methods in the detection of coagulation function in breast cancer patients. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 180 patients with breast cancer who were performed TEG, coagulation and blood test in the same day in our hospital from November 2016 to May 2017. Linear correlation and regression analysis were performed among the parameters. The differences of positive rates of TEG parameters and conventional coagulation indexes were compared. **Results** The R value of TEG parameters of breast cancer patients was positively correlated with K and APTT, and negatively correlated with α -Angle, MA, CI, DD, FDPs. K was positively correlated with APTT and TT, and negatively correlated with α -Angle, MA, FIB, DD, FDPs and PLT. α -Angle was positively correlated with MA, CI, FIB, DD, FDPs and PLT. MA was positively correlated with CI, FIB, DD, FDPs and PLT. CI was positively correlated with FIB, DD, FDPs and PLT. α -Angle, MA and CI were all negatively correlated with APTT and TT, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). A linear regression equation of TEG parameters and coagulation indexes was obtained. There was no significant difference between TEG detection positive rate and conventional coagulation test ($P > 0.05$). **Conclusion** There are significant correlation between the TEG parameters and routine coagulation or platelet, and the results are consistent.

Key words: breast cancer; thrombelastography; coagulation; platelets; correlation analysis

作者简介:吕自兰,女,副主任技师,主要从事肿瘤发生、发展及其分子机制研究。△ 通信作者, E-mail: wlx124610@aliyun.com。

本文引用格式:吕自兰,王宾琳,郭变琴,等.乳腺癌患者血栓弹力图与常规凝血指标的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(2):218-

乳腺癌是女性癌症相关死亡的主要原因。据报道,每年约 140 万女性被诊断为乳腺癌患者,每年死亡人数超过 45 万^[1]。乳腺癌患者在疾病的不同阶段可出现凝血功能异常,从而影响患者的治疗及预后^[2]。因此,检测乳腺癌患者凝血功能对乳腺癌患者的治疗和复发具有重要意义。检测患者体内的凝血状况,目前国内主要的主要检测手段是常规凝血试验,常规凝血试验只能评价部分的凝血体系,无法真实反映患者体内凝血功能状况^[3]。血栓弹力图(TEG)分析全血的黏弹性,能够检测从凝块形成,稳定并继发生改变凝血因子、血小板功能和纤维蛋白溶解全过程的动态改变^[4]。TEG 结果快速而准确,故观察乳腺癌 TEG 变化,对探讨患者是否存在血栓前状态或血栓形成危险性有重要作用。本文主要分析乳腺癌患者 TEG 各项参数与血小板计数(PLT)、凝血功能指标相关性,为乳腺癌患者低、高凝状态的监测和治疗提供可靠的依据。现将结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 11 月至 2017 年 5 月于重庆大学附属肿瘤医院进行 TEG 检测、凝血象及血常规检查的乳腺癌入院患者 180 例,均为女性,年龄 25~77 岁,平均(55.53±0.69)岁。所有患者均为经临床、CT 及病理组织学确诊的术前未使用抗凝治疗的住院患者。

1.2 仪器与试剂 枸橼酸盐抗凝全血采用陕西裕泽毅医疗科技有限公司的 YZ500 型血栓弹力仪及其配套的检测试剂(其中包括样品杯和活化凝血检测试剂盒)检测 TEG,参数包括凝血反应时间(R)、血细胞凝集块形成时间(K)、血细胞凝集块形成速率(α -An-

gle)、血凝块最大强度(MA)、凝血综合指数(CI);枸橼酸盐抗凝全血经 4 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆采用 sysmex cs-5100 全自动血凝仪以及 Siemens(德国西门子)及其配套的检测试剂检测常规凝血功能,检测参数有血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs);乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝全血采用 sysmex xt-2000i 进行 PLT 测定。

1.3 方法 收集 180 例乳腺癌患者的 TEG、常规凝血指标结果,对相关参数进行相关回归分析。分别对 TEG 参数和常规凝血指标结果进行阳性例数统计(TEG 参数和常规凝血指标任一值超过正常值范围则表示相应结果阳性)。

1.4 统计学处理 将数据录入 SPSS21.0 进行正态性检验、相关性分析及一元线性及多元回归分析。TEG 参数与常规凝血指标以均值、百分位数、最大值、最小值和参考值表示,呈正态分布的参数用 Pearson 相关性分析,呈非正态的参数用 Spearman 相关性分析,并将非正态分布的参数经转换后做回归分析。二者之间的阳性率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TEG 参数与凝血象参数、PLT 的统计学描述 经正态性检验,R、K、 α -Angle、PT、TT、FIB、FDPs、DD、PLT 均为非正态性参数,APTT、MA、CI 为正态性参数,180 例患者的 TEG 参数和常规凝血指标统计结果见表 1。

表 1 TEG 参数与常规凝血指标的统计学描述

指标	均值	百分位数			最大值	最小值	参考值
		25%	50%	75%			
R(min)	6.23	5.53	6.20	6.90	10.40	3.80	5.00~10.00
K(min)	1.62	1.30	1.60	1.80	3.20	0.80	1.00~3.00
α -Angle(°)	67.13	64.30	67.40	70.53	78.60	52.20	53.00~72.00
MA(mm)	67.66	62.13	67.90	73.48	87.10	47.00	50.00~70.00
CI	0.97	-0.18	1.00	2.10	5.40	-4.00	-3.00~3.00
APTT(s)	28.82	25.93	28.80	31.40	42.60	20.60	20.00~40.00
PT(s)	11.11	10.40	11.90	11.68	13.90	9.30	9.00~14.00
TT(s)	15.52	15.00	15.40	16.00	18.60	13.00	14.00~21.00
FIB(g/L)	2.99	2.54	2.87	3.34	6.96	1.67	2.00~4.00
DD(mg/L)	0.95	0.22	0.41	0.80	38.33	0.10	0.00~0.50
FDPs(μ g/L)	2.96	0.80	1.40	2.70	153.60	0.20	0.00~5.00
PLT($\times 10^9$ /L)	202.31	152.00	195.00	236.75	386.00	55.00	125.00~350.00

2.2 TEG 与凝血象参数、PLT 的相关回归分析结果

TEG 与凝血象参数、PLT 存在一定相关性。R 与 K、APTT 呈正相关,与 α -Angle、MA、CI、DD、FDPs 呈负相关;K 与 APTT、TT 呈正相关, α -Angle、MA、FIB、DD、FDPs、PLT 呈负相关; α -Angle 与 MA、CI、FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;MA 与 CI、FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;CI 与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关, α -Angle、MA、CI 均与 APTT、TT 呈负相关。见表 2、3。

表 2 乳腺癌患者 TEG 参数与常规凝血指标的相关性及回归方程 (n=180)

项目	r	P	回归方程
R 与 APTT	0.491	0.000	$Y_R=0.114X_{APTT}-3.276$
R 与 DD	-0.161	0.031	$Y_R=-0.168X_{DD}+0.001$
R 与 FDPs	-0.164	0.280	$Y_R=-0.167X_{FDPs}+0.000$
K 与 APTT	0.252	0.001	$Y_K=0.060X_{APTT}-1.735$
K 与 TT	0.234	0.002	$Y_K=0.226X_{TT}+0.002$
K 与 FIB	-0.522	0.000	$Y_K=-0.532X_{FIB}+0.003$
K 与 DD	-0.197	0.008	$Y_K=-0.156X_{DD}+0.003$
K 与 FDPs	-0.229	0.002	$Y_K=-0.181X_{FDPs}+0.003$
K 与 PLT	-0.446	0.000	$Y_K=-0.443X_{PLT}+0.002$
α -Angle 与 APTT	-0.256	0.001	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=-0.061X_{APTT}+1.752$
α -Angle 与 TT	-0.216	0.003	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=-0.242X_{TT}+6.035E-0.005$
α -Angle 与 FIB	0.472	0.000	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=0.474X_{FIB}+0.000$
α -Angle 与 DD	0.219	0.003	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=0.208X_{DD}+0.000$
α -Angle 与 FDPs	0.244	0.001	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=0.215X_{FDPs}+0.000$
α -Angle 与 PLT	0.464	0.000	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=0.431X_{PLT}+1.256E-0.005$
MA 与 APTT	-0.172	0.021	$Y_{MA}=-0.061X_{APTT}+1.752$
MA 与 TT	-0.222	0.003	$Y_{MA}=-0.242X_{TT}+6.035E-0.005$
MA 与 FIB	0.580	0.000	$Y_{MA}=0.474X_{FIB}+0.000$
MA 与 DD	0.152	0.420	$Y_{MA}=0.846X_{DD}+67.657$
MA 与 FDPs	0.161	0.031	$Y_{MA}=0.969X_{FDPs}+67.657$
MA 与 PLT	0.452	0.000	$Y_{MA}=3.413X_{PLT}+67.657$
CI 与 APTT	-0.406	0.000	$Y_{CI}=-0.176X_{APTT}+6.037$
CI 与 TT	-0.149	0.046	$Y_{CI}=-0.256X_{TT}+0.968$
CI 与 FIB	0.459	0.000	$Y_{CI}=0.789X_{FIB}+0.967$
CI 与 DD	0.212	0.004	$Y_{CI}=0.307X_{DD}+0.967$
CI 与 FDPs	0.230	0.002	$Y_{CI}=0.341X_{FDPs}+0.967$
CI 与 PLT	0.438	0.000	$Y_{CI}=0.768X_{PLT}+0.968$

表 3 乳腺癌患者 TEG 参数间相关性及其回归结果 (n=180)

项目	r	P	回归方程
R 与 K	0.464	0.000	$Y_K=0.473X_R+0.002$
R 与 α -Angle	-0.453	0.000	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=-0.472X_R+8.847E-0.005$
R 与 MA	-0.182	0.015	$Y_{MA}=-1.380X_R+67.66$
R 与 CI	-0.5840	0.000	$Y_{CI}=-1.005X_R+0.968$

续表 3 乳腺癌患者 TEG 参数间相关性及其回归结果 (n=180)

项目	r	P	回归方程
K 与 α -Angle	-0.922	0.000	$Y_{\alpha\text{-Angle}}=-0.909X_K+0.002$
K 与 MA	-0.729	0.000	$Y_{MA}=-5.645X_K+67.672$
K 与 CI	-0.861	0.000	$Y_{CI}=-1.465X_K+0.971$
α -Angle 与 MA	0.630	0.000	$Y_{MA}=4.533X_{\alpha\text{-Angle}}+67.659$
α -Angle 与 CI	0.812	0.000	$Y_{CI}=0.349X_{\alpha\text{-Angle}}+0.968$
MA 与 CI	0.790	0.000	$Y_{CI}=0.175X_{MA}-10.866$

2.3 TEG 参数结果阳性与常规凝血指标阳性患者例数的比较 TEG 检测阳性率与常规凝血指标阳性率差异无统计学意义 ($P>0.05$),说明可能在检测结果基本正常情况下,常规凝血检测与 TEG 检测阳性率基本一致。见表 4。

表 4 TEG 与常规凝血指标结果阳性的患者例数比较 (n)

常规凝血	TEG		合计
	阳性	阴性	
阳性	53	37	90
阴性	34	56	90
合计	87	93	241

3 讨论

肿瘤可以通过多种机制破坏机体抗凝血及纤溶系统的平衡,易发生高凝状态或血栓前状态。肿瘤中的血栓形成因子包括肿瘤细胞产生和分泌促凝血/纤维蛋白溶解物质和炎性细胞因子的能力以及肿瘤细胞与血液(单核细胞、血小板、嗜中性粒细胞)或血管细胞之间的物理相互作用等。此外,抗癌治疗手段如手术、化学疗法、激素治疗,可导致促凝血素释放、内皮损伤等,从而形成高凝状态,显著增加血栓栓塞的风险^[5-6]。高凝状态在癌症患者中占病死率和发病率的很大百分比。其中,静脉血栓栓塞(VTE)是发病和死亡的主要原因。最常见的是深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),据估计美国每年发病人数为 90 万,死亡人数为 10 万~18 万^[7]。VTE 是癌症患者的常见并发症,与大多数恶性肿瘤的预后差相关,是癌症患者死亡的主要原因^[8-9]。研究发现,约 1% 的乳腺癌患者在 2 年内发生 VTE,在诊断 6 个月后 VTE 发病率最高,显著增加乳腺癌的发病率和病死率^[10]。因此,早期发现癌症患者的高凝状态,预防血栓形成是降低癌症患者发病率和病死率的关键。

TEG 准确记录了血液凝固中血块形成的动力学过程,可以对乳腺癌患者凝血状态进行良好评估。常规凝血试验,包括 APTT、TT、PT、FIB、DD、FDPs 及 PLT,虽然没有提供凝块的总强度,但仍在医院广泛使用。在本研究中,TEG 检测与常规凝血检测相关性分析结果显示,乳腺癌患者的 TEG 参数中 R 与

APTT 呈正相关,与 DD、FDPs 呈负相关;K 与 APTT、TT 呈正相关,与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈负相关; α -Angle 与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;MA 与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关;CI 与 FIB、DD、FDPs、PLT 呈正相关, α -Angle、MA、CI 均与 APTT、TT 呈负相关。与武红霞^[11]的研究结果一致。结果提示,R、APTT 缩短,患者凝血因子活性高;相反,则减弱。K 值缩短, α -Angle、MA、FIB 和 PLT 增大,提示患者纤维蛋白原水平高,血小板功能强;相反,则表示患者纤维蛋白原水平低,血小板功能弱。TEG 参数和凝血象参数在一定程度上相关,且本研究对具有相关关系的 TEG 参数和凝血象参数进行线性回归分析得到了一元线性回归方程,但相关性不强,这可能与实验原理完全不同有关。马学斌等^[12]、谭延国等^[13]研究均发现,TEG 参数 MA、R、K 任意二者之间显著相关。本研究的 TEG 几个主要参数之间的相关性分析结果显示,R 与 K 呈正相关,与 α -Angle、MA、CI 呈负相关;K 与 α -Angle、MA、CI 呈负相关; α -Angle 与 MA、CI 呈正相关;MA 与 CI 呈正相关。其中 K 与 α -Angle 的相关性最强($r=-0.992$),说明 TEG 的各参数间可以相互影响的。

4 结 论

TEG 各项参数与凝血功能各项参数具有一定的相关性,结果有一致性,但是相关性不高,二者可以互为补充,不能相互替代。TEG 几个主要参数之间存在一定程度的相关性,各参数间可以相互影响,需要结合各参数分析结果。本研究结果为乳腺癌患者凝血状态评估提供了良好的参考。

参考文献

- [1] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 王增辉, 丁梅, 马振玲, 等. 定期监测乳腺癌患者凝血指标对患者预后及化疗后复发的判定价值[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(11): 827-829.
- [15] 陈洪敏. 呼吸道合胞病毒、肺炎支原体感染与婴幼儿喘息性疾病的关系[J]. 江苏医药, 2012, 38(14): 1720-1721.
- [16] 李姣. 儿童感染与血小板增多症[J]. 武警医学院学报, 2011, 20(8): 672-674.
- [17] DOGRU M, EVCIMIK M F, CIRIK A A. Is neutrophil-lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(10): 3175-3178.
- [18] 袁迎第, 孙军, 李鹏飞, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对于川崎病 IVIG 敏感性的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 410-413.

- [3] LIU C, GUAN Z, XU Q, et al. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients[J]. Medicine, 2016, 95(24): e3934.
- [4] TANG N, JIN X, SUN Z, et al. Effects of hemolysis and lipemia interference on kaolin-activated thromboelastography, and comparison with conventional coagulation tests[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(2): 98-103.
- [5] CAINE G J, STONELAKE P S, LIP G Y, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate[J]. Neoplasia, 2002, 4(6): 465-473.
- [6] WANG J, ZHU C. Anticoagulation in combination with antiangiogenesis and chemotherapy for cancer patients: evidence and hypothesis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4737-4746.
- [7] HOLLENHORST M A, BATTINELLI E M. Thrombosis, Hypercoagulable States, and Anticoagulants[J]. Primary Care, 2016, 43(4): 619.
- [8] VISHNUBALAJI R, YUE S, ALFAYEZ M, et al. Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) induces growth suppression and enhances chemosensitivity of human colon cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 77.
- [9] DENG A, GALANIS T, GRAHAM M G. Venous thromboembolism in cancer patients[J]. Hosp Pract, 2014, 42(5): 24-33.
- [10] KYRIAZI V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state[J]. J Breast Cancer, 2012, 15(2): 148-156.
- [11] 武红霞. 恶性肿瘤患者血栓弹力图与常规凝血试验的相关性研究及临床应用[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [12] 马学斌, 马聪, 杨明, 等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3335-3336.
- [13] 谭延国, 张岩, 王芳, 等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的关系及 TEG 血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1): 81-85.

(收稿日期: 2018-06-22 修回日期: 2018-10-08)

(上接第 217 页)

- [19] 钱门龙, 万闹, 殷航, 等. 淋巴细胞与单核细胞比值在乳腺癌患者预后评估中的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(3): 185-188.
- [20] JIANG R, CAI X Y, YANG Z H, et al. Elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts a favorable prognosis in the patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(6): 237-246.
- [21] 王秀娟, 苑中甫, 邱海峰, 等. 术前外周血淋巴细胞/单核细胞比值与上皮性卵巢癌患者预后的关系[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(9): 654-657.

(收稿日期: 2018-06-24 修回日期: 2018-10-10)