

- (10):2157-2159.
- [14] 熊石龙,万利,龚芳,等. TIPE2 基因过表达慢病毒载体的构建及转染人脐静脉血管内皮细胞[J]. 中华生物医学工程杂志,2017,24(6):269-271.
- [15] PENG Y P,ZHAO Q,ZHANG H Y,et al. TIPE2,a negative regulator of TLR signaling,regulates p27 through IRF4-induced signaling [J]. Oncol Rep, 2016, 35 (4): 2480-2486.
- [16] 刘芮伶,阮庆国. 免疫负调控因子 TIPE2 在自身免疫性疾病发病过程中的作用及机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2016,39(4):368-372.
- [17] 黄利红,陈江勇,洪斌. 下调 T 细胞肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导
- 蛋白 8 样分子 2(TIPE2)促进 T 细胞增殖并增强其免疫活性[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2016,32(7):886-890.
- [18] SUN Y S,WANG X Y,LI Y,et al. The decreased expression of TIPE2 protein in the decidua of patients with missed abortion and possible significance[J]. Reprod Biol Endocrinol,2017,15(1):68.
- [19] 黄鹤,冯聪,田昭涛,等. 急性呼吸窘迫综合征患者外周血单核细胞中肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 2 的表达与病情程度相关[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(6):543-546.
- 短篇论著 •
- (收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-06-19)

## D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值

赵燕霞,邓明琴,杨晓红<sup>△</sup>

(新疆维吾尔自治区人民医院呼吸与危重症医学科,新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨 D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值。方法 选择 2013 年 6 月至 2018 年 6 月新疆维吾尔自治区医院就诊的 100 例肺癌疑似肺栓塞患者作为研究对象,收集患者的一般临床资料和血液学指标,经多层螺旋 CT 肺动脉成像检测证实。比较肺癌合并肺栓塞组和非肺栓塞组的临床资料和血液学指标。应用 Logistic 回归分析 D-二聚体、凝血因子Ⅷ是肺癌合并肺栓塞独立危险因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 D-二聚体、凝血因子Ⅷ诊断效能。结果 100 例肺癌疑似肺栓塞患者中,最终确诊为肺栓塞 30 例,发生率 30%。比较肺栓塞组和非肺栓塞组一般资料,肺栓塞组三酰甘油(TG)、D-二聚体、FⅧ明显高于非肺栓塞组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );logistic 多因素回归分析显示,D-二聚体、FⅧ是肺癌合并肺栓塞的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线分析 D-二聚体诊断肺栓塞的 AUC 为 0.833,FⅧ为 0.752;D-二聚体联合 FⅧ诊断肺癌合并肺栓塞的 AUC 为 0.905,明显高于 D-二聚体和 FⅧ单独检测( $Z=2.563,3.017$ , $P<0.05$ )。结论 D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测可提高肺癌合并肺栓塞的诊断效能,具有诊断肺癌合并肺栓塞的重要价值。

**关键词:**D-二聚体; 凝血因子Ⅷ; 肺癌合并肺栓塞; 诊断价值

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.027

**中图法分类号:**R446.11

**文章编号:**1673-4130(2019)18-2283-04

**文献标识码:**B

恶性肿瘤与静脉血栓性疾病密切相关,一项调查显示<sup>[1]</sup>,恶性肿瘤患者罹患肺栓塞风险是普通人群的 6.5 倍。进一步研究显示<sup>[2]</sup>,肺栓塞发生的风险与肿瘤类型有关,其中肺癌发生肺栓塞的风险最高为 55%~60%。目前对肺癌引起肺栓塞原因仍存在一定争议,但有研究显示,年龄、肿瘤分期、化疗药物是肺癌发生肺栓塞独立危险因素<sup>[3]</sup>。调查显示,与非肿瘤患者相比,肿瘤患者发生肺血栓死亡风险更高<sup>[4]</sup>。美国胸科医师协会也建议<sup>[5]</sup>,肿瘤患者行外科手术治疗需采用预防性抗凝治疗。因此早期诊断肺栓塞对于肿瘤患者预后具有重要意义。目前,确诊肺栓塞的方法主要 CT 肺动脉造影术、PET-CT 等,但是上述检测价格较高、操作不方便等缺陷,限制了其临床应用。血液学指标获取便捷,在疾病的诊断、病情

评估等方面具有巨大的潜力。血浆 D-二聚体是临床最常用的肺栓塞诊断指标,该指标检测方法可靠、敏感性高,特别对检测阴性的患者可以避免影像学检查。但是 D-二聚体特异性偏低,仅为 18%~20%,使其应用受限。凝血因子Ⅷ(FⅧ)是在凝血激活的级联放大过程中发挥重要作用的酶,活化的 FⅧ能加速血栓的形成,从而在静脉血栓性疾病的发生和进展其关键作用。本研究分别检测肺癌合并肺栓塞患者血浆 D-二聚体、FⅧ水平,并进一步分析两者联合对本病的诊断价值,现将研究成果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 6 月至 2018 年 6 月新疆维吾尔自治区医院就诊的 100 例肺癌疑似肺栓塞患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理学证实为

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1102901124@qq.com。

本文引用格式:赵燕霞,邓明琴,杨晓红. D-二聚体与凝血因子Ⅷ联合检测对肺癌合并肺栓塞的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(18):2283-2286.

肺癌；(2)按照 PHILIP 等<sup>[5]</sup>报道,属于可疑肺栓塞病例(Well 评分≤6 分)；(3)完善各项检查,包括 CT 肺动脉造影术和血液学指标。排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤患者；(2)凝血功能异常者；(3)近 3 月内服用抗凝或促凝药物；(4)近 1 个月内行大型手术治疗

或外伤者。本研究经新疆维吾尔自治区医院伦理委员会审核,所有患者及家属知晓治疗风险,并签署知情同意书。肺栓塞组和非肺栓塞组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 肺栓塞组和非肺栓塞组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 ( <i>n</i> / <i>n</i> )	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	吸烟 ( <i>n</i> )	体质量指数 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	病理类型( <i>n</i> )		Wells 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)	肿瘤分期( <i>n</i> )	
						腺癌	非腺癌		I ~ II	III ~ IV
肺栓塞组	30	22/8	60.07±8.25	18	19.40±1.86	12	18	1.37±0.39	3	27
非肺栓塞组	70	49/21	59.36±8.46	37	18.69±2.46	32	38	1.38±0.33	8	62
$\chi^2/t$		0.113	0.390	0.433	1.418	0.278		0.180	0.044	
<i>P</i>		0.736	0.697	0.511	0.159	0.598		0.076	0.834	

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者一般资料,包括社会学资料和临床资料,社会学资料包括性别、年龄、吸烟。临床资料包括体质量指数、病理类型、肿瘤分期、Wells 评分等。

1.2.2 血液学指标 患者于入院第 2 天清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,静置 10 min,3 000 r/min 高速离心 10 min,离心半径 10 cm,分离血清后置于-20 ℃冰箱内保存待检。采用酶法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG);免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP);采用 Sysmex XT-1800 i 全自动血液分析仪常规检测血小板(PLT)计数;采用日本日立公司 7170 型全自动生化仪免疫比浊法检测 D-二聚体水平,凝固法检测 FⅧ水平,所有试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司,相关操作严格按照试剂说明书执行。

1.3 诊断标准 肿瘤分期依据国际肺癌 TNM 分期标准<sup>[6]</sup>;肺栓塞符合《肺血栓栓塞症诊断和治疗指

南》<sup>[7]</sup>相关诊断标准,经多层螺旋 CT 肺动脉成像检测证实。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行检验,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用百分比表示,差异分析用  $\chi^2$  检验或 Fishers 精确概率法。Logistic 回归分析影响肺癌合并肺栓塞的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC 曲线)绘制相关指标诊断肺癌合并肺栓塞的曲线,同时利用曲线下面积(AUC)评价各指标的诊断效能。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺癌合并肺栓塞发生率 100 例肺癌疑似肺栓塞患者中,最终确诊为肺栓塞 30 例,发生率 30%。比较肺栓塞组和非肺栓塞组生化指标,结果发现肺栓塞组 TG、D-二聚体、FⅧ明显高于非肺栓塞组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两者间其余指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 肺栓塞组和非肺栓塞组生化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	CRP (mg/L)	PLT ( $\times 10^9$ )	D-二聚体 ( $\mu\text{g/L}$ )	FⅧ (%)
肺栓塞组	30	6.05±0.54	1.96±0.27	5.56±0.96	204.23±32.52	838.78±291.66	243.71±73.43
非肺栓塞组	70	5.89±0.70	1.70±0.34	5.55±0.37	212.40±27.47	523.64±116.75	178.95±57.86
$\chi^2/t$		1.161	3.796	0.129	1.289	7.745	4.720
<i>P</i>		0.248	0.000	0.898	0.201	0.000	0.000

2.2 肺癌合并肺栓塞危险因素分析 logistic 多因素回归分析显示,D-二聚体、FⅧ是肺癌合并肺栓塞的独立危险因素(均  $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 D-二聚体联合 FⅧ对肺癌合并肺栓塞的诊断效能 ROC 曲线分析显示,D-二聚体诊断肺栓塞的 AUC 为 0.833,FⅧ为 0.752;D-二聚体联合 FⅧ诊断肺癌合并肺栓塞的 AUC 为 0.905,明显高于 D-二聚体和 FⅧ单独检测( $Z=2.563$ 、 $3.017$ , $P<0.05$ ),见

表 4、图 1。

表 3 logistic 回归分析肺癌合并肺栓塞的危险因素

自变量	$\beta$	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i> )
性别	0.099	0.835	0.014	0.906	0.215~5.677
年龄	0.003	0.046	0.004	0.949	0.912~1.090
吸烟	0.980	0.780	1.578	0.209	0.081~1.732
体质量指数	0.231	0.196	1.382	0.240	0.541~1.166

续表 3 logistic 回归分析肺癌合并肺栓塞的危险因素					
自变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR (95%CI)
病理类型	1.400	0.820	2.917	0.088	0.813~20.210
肿瘤分期	0.031	1.379	0.000	0.982	0.065~14.459
Wells 评分	2.006	1.185	2.868	0.090	0.729~75.821
TC	0.114	0.628	0.033	0.856	0.327~3.841
TG	1.787	1.285	1.933	0.164	0.013~2.079
CRP	1.151	0.759	2.297	0.130	0.714~13.998
PLT	0.004	0.013	0.094	0.759	0.979~1.029
D-二聚体	0.11	0.003	12.056	0.001	0.983~0.995
FⅧ	0.017	0.007	5.691	0.017	0.970~0.997

表 4 D-二聚体联合 FⅧ对肺癌合并肺栓塞的诊断效能				
指标	特异度 (%)	灵敏度 (%)	截断值	AUC(95%CI)
D-二聚体	66.8	94.3	692.54 $\mu\text{g/L}$	0.833(0.745~0.900)
FⅧ	72.9	70.0	209.84%	0.752(0.656~0.833)
D-二聚体联合 FⅧ	98.6	86.7	—	0.905(0.794~0.933)

注：—表示该项无数据

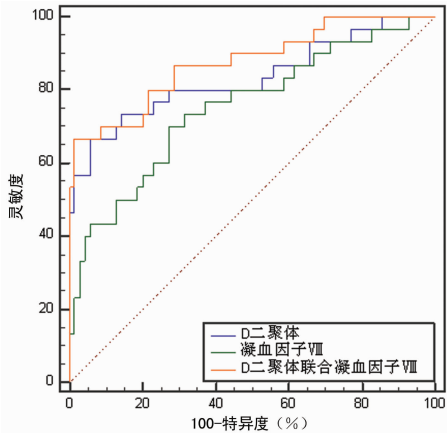


图 1 D-二聚体联合 FⅧ诊断肺癌合并肺栓塞的 ROC 曲线

3 讨 论

在我国,肿瘤是引发的肺栓塞第二位原因,其中以肺癌最为常见<sup>[8]</sup>。肺癌合并肺栓塞的发生与血液处于高凝状态有关<sup>[9]</sup>,肺癌细胞产生组织蛋白酶诱发机体凝血系统分泌黏液蛋白,凝血和纤维溶解异常,促使心脏瓣膜、血管内膜以及上皮细胞脱落,进而形成局部血栓。同时癌细胞可单独激活血小板组织,引发弥漫性凝血。由于肺癌合并肺栓塞患者临床缺乏典型性表现,呈多样化,临床极易导致误诊及漏诊,危及患者生命安全。因此对于肺癌合并肺栓塞的早期诊断,准确评估高危因素,及时采取有效干预措施,对提高肺癌患者的治疗及生存质量具有重要意义。

D-二聚体是经纤溶酶水解交联纤维蛋白单体的特异性降解产物,生成与水平升高反映凝血与纤溶系统激活。其血浆水平可体现机体凝血酶活性及纤维

蛋白生成状况,作为机体血栓形成的重要指标之一。肺癌合并肺栓塞患者血浆中 D-二聚体水平显著升高,临床上筛查血栓形成被人们所重视。本研究发现,肺栓塞组 D-二聚体水平明显高于非肺栓塞组,多因素分析也证实,D-二聚体是肺癌发生肺栓塞的独立危险因素。王佳丽等<sup>[10]</sup>报道,D-二聚体诊断肺癌合并肺栓塞的 AUC 为 0.796,对早期本病的预测具有重要意义。但是血浆中 D-二聚体水平升高会受到放化疗、弥散性血管凝血、外伤、手术因素等影响,导致 D-二聚体检测存在假阳性率。临床研究发现,D-二聚体检测 201 例肺癌疑似肺血栓患者灵敏度达 98%,而特异度仅为 18%<sup>[11]</sup>。本研究也发现,D-二聚体诊断肺栓塞的存在灵敏度为 94.3%,而特异度性仅为 66.8%。较低的特异度限制了 D-二聚体的临床应用。

凝血因子Ⅷ(FⅧ)在凝血激活中起级联放大的起到重要作用。FⅧ在活化的血小板所提供磷脂参与凝血过程起到显著放大作用,加快血栓形成的过程。FⅧ水平的升高可增大动静脉血栓形成风险。袁会军等<sup>[12]</sup>发现,深静脉血栓在急性进展期,血浆 FⅧ水平呈持续高水平状态,使肺栓塞发生风险明显增加。本研究发现,合并肺栓塞的肺癌患者 FⅧ明显高于非肺栓塞组,且 FⅧ也是导致肺癌合并肺栓塞的危险因素,说明 FⅧ与肺栓塞的形成有关。孙树申等<sup>[13]</sup>研究对肺癌并发肺栓塞患者治疗后抗凝血酶、凝血因子Ⅷ的变化进行了研究,发现在中期治疗时抗凝血酶、FⅧ明显异常,认为 FⅧ可以用来评估一定时期内的治疗效果。本研究将 FⅧ应用于肺癌合并肺栓塞的诊断,结果发现,其诊断的 AUC 为 0.752,特异度和灵敏度分别为 72.9%和 70.0%,说明 FⅧ可以辅助诊断肺栓塞,但诊断效能一般。本研究进一步联合检测 D-二聚体和 FⅧ(D-二聚体和 FⅧ同时诊断为阳性),发现两者联合诊断的 AUC 为 0.905,且特异度为 98.6%,说明两者联合可以提高肺癌合并肺栓塞的诊断效能。D-二聚体和 FⅧ是导致肺癌合并肺栓塞的危险因素,两者联合检测可以提高肺癌合并肺栓塞的诊断价值。

参考文献

[1] 范洪玮,向倩,徐玲,等. 149 例恶性肿瘤患者血栓发生危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(8):983-985.

[2] 许志华,张丽娜,赵希朋. 恶性肿瘤合并急性肺栓塞的临床分析[J]. 山东医药,2016,44(1):54-56.

[3] 石宗华,师广勇,孙哲,等. 肺癌合并肺栓塞危险因素的病例对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(11):863-866.

[4] CHAN H P, HADJIISKI L, ZHOU C, et al. Computer-aided diagnosis of lung cancer and pulmonary embolism in computed tomography-a review[J]. Acad Radiol,2008,15(5):535-555.

[5] PHILIP W, DAVID A, MARC R, et al. Derivation of a

- simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism; increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(3):416-420.
- [6] 杨龙海,叶波,魏星,等.最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 8 版)修订稿解读[J]. *中国医刊*, 2016, 51(9):22-25.
- [7] 刘金平.肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2013, 13(35):248-249.
- [8] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.
- [9] XIONG W, ZHAO Y, XU M, et al. The relationship between tumor markers and pulmonary embolism in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25):41412-41421.
- [10] 王佳丽,袁开芬,张洪鹏.血浆 D-二聚体水平对非小细胞肺癌患者预后及肺栓塞发生的影响[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(8):849-852.
- [11] 杨翠翠,付正,杨慧,等.肺癌伴肺栓塞患者影像学 and 临床因素与 D-二聚体的相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(5):318-321.
- [12] 袁会军,钱才,黄燕.血浆凝血因子 V、Ⅷ及蛋白 C 活性与下肢深静脉血栓形成的关系[J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4):550-552.
- [13] 孙树申,王茂均,李宝福.肺癌合并肺血栓栓塞抗凝治疗后血浆蛋白 C、抗凝血酶及凝血因子Ⅷ活性的变化[J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2016, 18(5):374-376.
- (收稿日期:2019-03-02 修回日期:2019-06-02)

• 短篇论著 •

## 不同 CatL 及 hs-CRP 表达水平的冠脉搭桥患者术后短期猝死风险及对血清乳酸水平影响的比较

王 坡,金琪琳,师 闯,房 磊,王丕杉<sup>△</sup>,齐德林  
(首都医科大学大兴教学医院心外科,北京 102600)

**摘 要:**目的 探讨组织蛋白酶 L(CatL)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平对冠脉搭桥患者术后短期猝死风险及血清乳酸水平的影响。方法 将 2015 年 1 月至 2017 年 10 月该院心血管内科就诊并接受冠脉搭桥手术的 140 例患者纳入研究,按照接受冠脉搭桥的患者是否发生术后短期(术后 24 h 内)猝死将所有纳入研究者分为短期猝死组和非短期猝死组。分别于患者接受冠脉搭桥手术前 24 h(测定血清 CatL、hs-CRP)及手术前 48 h(测定血清乳酸)对受试者进行生物采样。血清 CatL、hs-CRP、乳酸水平检测均采用 ELISA 法。数据分析采用 SPSS22.0。结果 短期猝死组的血清 CatL、hs-CRP、乳酸水平均显著高于非短期猝死组( $P<0.05$ );短期猝死组的心脏射血分数低于非短期猝死组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组冠状动脉病变程度:中冠状动脉主支近端、冠状动脉主支远端及冠状动脉分支的直径、狭窄程度以及病变长度比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且短期猝死组比非短期猝死组的管径狭窄程度更严重、病变长度更长;术前 CatL 及 hs-CRP 水平与术后血清乳酸水平的相关性分析结果显示, CatL 与 hs-CRP 水平、CatL 水平与血清乳酸水平、hs-CRP 水平与血清乳酸水平均呈正相关( $P<0.05$ )。结论 冠脉搭桥患者术后出现血清 CatL、hs-CRP、乳酸水平增高往往提示预后状况不佳,需及时对患者采取干预。

**关键词:** CatL; hs-CRP; 冠脉搭桥; 短期猝死; 乳酸

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.028

**中图法分类号:** R446.11

**文章编号:** 1673-4130(2019)18-2286-03

**文献标识码:** B

组织蛋白酶 L(CatL)对细胞形态、蛋白质定位正向调控,对轴突生长负向调控,参与细胞对有机环状化合物的反应过程;同时可以参与成骨细胞的分化、细胞对氨基酸刺激的反应以及细胞黏附过程,维持机体各种组织的完整性<sup>[1]</sup>。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),根据检测方法学在较低浓度(1~10 mg/L)范围内具有更高的监测敏感性。临床常规测定,普通 C 反应蛋白(CRP)是一种急性时相蛋白,炎性细胞因子如 IL-6 的释放会使血清 CRP 浓度升高<sup>[2]</sup>,多见于各

种炎症过程、组织坏死与组织损伤时(如外科手术<sup>[3]</sup>)。另外,CRP 常用来作为鉴别细菌和病毒感染的首选指标,因为通常 CRP 仅在细菌感染后增高,而病毒感染时不增高。血清乳酸水平是反映的体内酸碱平衡的一个指标,其水平的上升说明体内一些物质分解增高,引起的酸性产物增多,在临床上应用于循环系统功能相关疾病的判断<sup>[4]</sup>。因此,本研究将对不同 CatL 及 hs-CRP 水平的冠脉搭桥患者术后短期猝死风险及血清乳酸水平进行分析。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: Wang\_P\_Shan@hotmail.com.

本文引用格式:王坡,金琪琳,师闯,等.不同 CatL 及 hs-CRP 表达水平的冠脉搭桥患者术后短期猝死风险及对血清乳酸水平影响的比较[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(18):2286-2288.