

• 论 著 •

肿瘤患者血栓弹力图检测的状况分析及对血栓的诊断效能评价

郭 瑛,郝玉芝,张育荣[△]

(北京市朝阳区三环肿瘤医院检验科,北京 100122)

摘要:目的 分析 1 514 例不同肿瘤患者血栓弹力图(TEG)检测结果的情况,结合实验室其他指标评价 TEG 在检测血栓的诊断效能。方法 分析了 1 514 例不同肿瘤患者(病例组)TEG 各项指标异常率,通过周围血管超声检查确定血栓组 637 例,无血栓组 877 例,另选择体检人群中 263 例无肿瘤和血栓者纳入对照组,结合凝血因子和血小板计数检测结果,分析各项指标的相关性,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标对血栓的诊断效能。结果 血栓组的 TEG 检测指标血块最大强度(MA)、血凝块形成速度(α 角)、凝血综合指数(CI)升高,血凝块形成时间(K)、凝血反应时间(R)明显降低,与对照组及无血栓组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TEG 中 MA 与血小板计数、D-二聚体水平具有显著相关($r = 0.884, 0.689; P < 0.05$)。TEG (MA)与 D-二聚体和血小板计数联合检测,增加了 ROC 曲线下面积,达到 0.911 和 0.859,TEG(MA)与 D-二聚体联合检测的灵敏度和特异度均高于其他指标联合检测(分别为 0.939 和 0.805)。结论 TEG 能敏感地反映血液高凝状态,当与 D-二聚体和血小板计数联合检测,可以早期预测血栓的发生,对肿瘤伴发静脉血栓栓塞症有一定的诊断价值。

关键词:肿瘤; 血栓弹力图; 静脉血栓

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.019

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)16-1999-04

文献标识码:A

Analysis and evaluation of the diagnostic efficacy of the thrombus in the patients with cancer by thrombelastograph

GUO Ying, HAO Yuzhi, ZHANG Yurong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Sanhuan Cancer Hospital of Chaoyang District, Beijing 100122, China)

Abstract: Objective To investigate the results of indicators by thrombelastograph (TEG) in 1 514 patients with different solid tumors and to evaluate the diagnostic efficacy of thrombotic elasticity in detecting hypercoagulability in combination with other laboratory indicators. **Methods** A total of 1 514 patients with different solid cancers were analyzed, and calculated the abnormal rate of each index of TEG, there were 637 cases in the thrombus group, 877 cases in the non-thrombus group. Other 263 health person were selected in the healthy control group. The correlation of each index was analyzed by combining coagulation factor and platelet test results. The diagnostic efficacy of each indicator for thrombus was analyzed by receiver operating curve (ROC). **Results** The MA, CI, α angle of the thrombus group were significantly higher than those of the non-thrombus group and the healthy control group ($P < 0.05$), and R, K in the thrombus group were significantly lower than those in the non-thrombus group and the healthy control group ($P < 0.05$). MA of TEG correlated significantly with platelet count and plasma D-Dimer level ($r = 0.884, 0.689, P < 0.05$). TEG (MA) combined with D-Dimer and platelets increased the area under the ROC curve (AUC) to 0.911 and 0.859. The sensitivity and specificity of TEG (MA) combined with D-Dimer were higher than other indicators combined detection (0.939 and 0.805 respectively). **Conclusion** TEG is sensitive to the hypercoagulability. When combined with D-Dimer and platelets, it could predict the occurrence of thrombus early, and has certain diagnostic value for cancer with venous thrombosis.

Key words: tumor; thrombelastograph; venous thrombosis

近年来静脉血栓已成为恶性肿瘤患者的第二死亡原因^[1-2]。肿瘤在发生、发展和治疗的整个过程中, 都存在促发静脉血栓的高危因素。有资料表明,在深静脉血栓新发病例中,约有 20% 为活动性肿瘤患者,

作者简介:郭瑛,女,副主任医师,主要从事肿瘤实验室凝血和血栓检测研究。 [△] 通信作者, E-mail:shzlyy@126.com。

本文引用格式:郭瑛,郝玉芝,张育荣. 肿瘤患者血栓弹力图检测的状况分析及对血栓的诊断效能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1999-2002.

比非肿瘤患者发病率高 6 倍^[3]。另有研究显示,恶性肿瘤是静脉血栓栓塞症的高危因素,在恶性肿瘤患者中静脉血栓栓塞症的发生率较普通人群增加了 4~7 倍^[4]。因此,如何早期发现和预防血栓,对于肿瘤的治疗和降低病死率具有重要意义。目前,临床实验室提供的与血栓相关的实验指标有限,常见的指标主要有凝血因子、纤维蛋白原降解产物(FDP)及 D-二聚体(D-D)的检测,但由于肿瘤患者 FDP 和 D-D 水平高于健康人群,因此,这些指标的阳性预测值有限^[5]。血栓弹力图(TEG)是体外检测血液凝固性,监测血栓的一种新方法,通过采集静脉全血,模拟体内凝血和纤溶全过程来监测血块形成的黏弹性,提供凝块物理性质的定量结果^[6],近年来被广泛应用于手术和输血治疗领域^[7-9],但在肿瘤人群中对静脉血栓栓塞症的监测情况少见报道。本研究分析了 1 514 例肿瘤患者 TEG 检测情况,结合血小板计数(PLT)和凝血功能指标,分析了肿瘤患者 TEG 检测的一般状况及对静脉血栓栓塞症发生的诊断效能,为肿瘤治疗过程中预防和早期发现血栓提供了实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 2 月至 2019 年 7 月本院进行 TEG 检查、凝血因子和血常规检测的 1 514 例肿瘤患者纳入病例组,其中男 824 例,女 690 例;年龄 16~77 岁,中位数年龄为 58 岁;其中肺癌 635 例,年龄 39~77 岁,结直肠癌 349 例,年龄 35~72 岁,乳腺癌 272 例,年龄 28~68 岁,淋巴瘤 181 例,年龄 19~70 岁,食管癌 60 例,年龄 45~68 岁,其他肿瘤 17 例,年龄 50~76 岁,所有患者均在入院前经临床、CT 及病理组织学确诊。纳入的病例中排除抗凝药物使用者和肿瘤以外的其他严重基础疾病患者。病例组患者经周围血管超声检查确定有血栓患者 637 例(血栓组),无血栓患者 877 例(无血栓组);选择体检人群中 263 例无肿瘤和血栓者纳入对照组,其中男 143 例,女 120 例;年龄 21~68 岁,中位数年龄为 53 岁。

1.2 仪器与试剂 TEG 检测采用北京乐普医疗科技有限公司的西芬斯 CFmsLEPU-8800 型弹力图检测仪和配套试剂,检测项目主要包括凝血反应时间(R)、血凝块形成时间(K)、血凝块形成速度(α 角)、血块最大强度(MA)、凝血综合指数(CI)。凝血功能检测采用 Sysmex cs-5100 全自动分析仪及配套试剂,检测项目主要有血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT);纤维蛋白原(FIB)及 D-D。PLT 检测使用 Sysmex XT-2000 全自动血细胞分析仪。血栓的确诊方法为周围血管超声检查。

1.3 方法 所用仪器日常校准和质控,确保仪器工作状态良好,结果准确。嘱所有研究对象采血前清淡饮食,清晨空腹采血,TEG 和凝血因子检测采用枸橼酸钠采血管采静脉血 2 mL;血小板检测采用乙二胺

四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管采静脉血 2 mL。标本采集后 1 h 内检测。用于连续监测指标检测的患者标本在不同疗程中采用同样的方法进行相同项目检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素 ANOVA 检验及独立样本 *t* 检验,用 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 确定参考区间。各项指标之间相关性采用 Pearson 相关分析。指标的诊断效能采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤患者 TEG、凝血因子及 PLT 检测结果比较 肿瘤患者 TEG 5 项主要指标总异常率为 59.89%,其中提示高凝状态占 37.76%,低凝状态占 22.13%。PLT 高于 $300.0 \times 10^9/L$ 的比例为 18.30%,平均为 $(369.30 \pm 16.30) \times 10^9/L$,PLT 低于 $100.0 \times 10^9/L$ 的比例为 7.33%,平均为 $(75.30 \pm 13.25) \times 10^9/L$;D-D 高于 $1.5 \mu g/mL$ 的比例为 36.36%,平均为 $(5.92 \pm 3.21) \mu g/mL$;FIB 高于 $4.0 g/L$ 的比例为 14.30%,平均为 $(4.36 \pm 0.66) g/L$,低于 $2.0 g/L$ 的比例为 7.00%,平均为 $(1.68 \pm 0.31) g/L$;在肿瘤患者中,PT、APTT、TT 所反映出的凝血因子异常比例总和为 7.18%,其中高于上限提示凝血时间延长的占 3.76%,低于下限表明凝血时间缩短的占 3.42%。反映血液高凝状态的指标中,异常率由大到小依次为 D-D、PLT、 α 角、MA、K、R、CI,分别为 36.36%、25.63%、15.51%、12.16%、11.20%、10.88%和 9.72%。见表 1。

2.2 血栓组、无血栓组、对照组各项指标情况 血栓组 R、K 明显低于无血栓组和对照组,MA、 α 角、CI、D-D、PLT 高于无血栓组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而无血栓组和血栓组 D-D、PLT 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各项指标的相关性 Pearson 相关分析表明,血栓发生的要素中,MA 与 PLT、D-D、 α 角呈强相关($r = 0.884, 0.689, 0.617, P < 0.05$);R 与 K 呈低度相关($r = 0.415, P < 0.05$)。凝血因子 PT、APTT、TT、FIB 与血栓的发生仅呈低相关($r = 0.314, 0.393, 0.192, 0.393$);R、K 与血栓发生呈低度相关($r = -0.219, -0.341$)。

2.4 各项指标对于血栓的诊断效能评估 选择与血栓发生相关的指标绘制 ROC 曲线来评价各项指标对于血栓的诊断效能,结果显示,TEG 各项指标在血栓的发生评估分析中,具有更大的效能,见表 3,尤其 MA、K 值和 α 角的曲线下面积(AUC)明显高于其他指标,分别为 0.871、0.883 和 0.781。把各项指标做了组合之后,发现 AUC 最大的是 D-D 与 MA 联合检测,其次是 PLT 与 MA 联合检测。D-D 与 MA 联合

检测 AUC 达到 0.911, 灵敏度为 0.939, 特异度为 0.801, 特异度为 0.805。
0.805。PLT 与 MA 联合检测 AUC 为 0.859, 灵敏度

表 1 肿瘤患者 TEG、凝血常规指标及 PLT 检测结果的统计学描述

项目	参考值	超出参考值(%)	高于上限(%)	高限均值($\bar{x} \pm s$)	低于下限(%)	低限均值($\bar{x} \pm s$)
R(min)	5.0~10.0	10.88	3.80	10.32±0.25	7.08	4.28±0.33
K(min)	1.0~3.0	11.20	3.90	3.34±0.41	7.30	0.91±0.27
α 角(°)	53.0~72.0	15.51	10.38	75.61±4.23	5.13	48.93±5.36
MA(mm)	50.0~70.0	12.16	7.07	73.69±4.11	5.09	44.21±3.02
CI	-3.0~3.0	9.72	5.91	3.32±0.94	3.81	-2.91±0.91
PLT($\times 10^9/L$)	100.0~300.0	25.63	18.30	369.30±16.30	7.33	75.30±13.25
FIB(g/L)	2.0~4.0	21.30	14.30	4.36±0.66	7.00	1.68±0.31
D-D($\mu g/mL$)	0.0~1.5	36.36	36.36	5.92±3.21	0.00	0.00±0.00
PT(s)	10.0~14.0	3.01	0.98	14.85±2.01	2.03	9.51±0.82
APTT(s)	22.0~35.0	3.21	1.96	35.96±0.51	1.25	20.03±0.55
TT(s)	14.0~21.0	0.96	0.82	22.68±1.02	0.14	13.24±0.60

表 2 血栓组、无血栓组及对照组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	R(min)	K(min)	α 角(°)	MA(mm)	CI	PLT($\times 10^9/L$)
无血栓组	877	6.26±1.01*	2.30±0.84*	62.33±4.36*	66.02±5.12*	0.80±0.97*	236.00±52.31*#
血栓组	637	4.03±1.44	0.87±0.18	76.32±2.02	75.54±3.10	3.81±0.34	406.00±30.25#
对照组	263	6.81±0.84	2.00±0.93	63.91±5.07	65.15±3.02	0.94±0.94	206.00±44.01

组别	n	FIB(g/L)	D-D($\mu g/mL$)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)
无血栓组	877	3.81±2.11	1.61±0.41*#	10.91±4.00	27.01±3.01	17.01±3.41
血栓组	637	4.32±1.10	3.31±1.61#	11.02±3.01	26.71±4.51	17.92±5.21
对照组	263	3.50±2.01	0.38±0.18	11.09±3.91	26.41±3.81	18.11±4.15

注:与血栓组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 与血栓发生具有相关性的指标诊断效能比较

项目	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度
D-D	0.548(0.424~0.671)	0.89 $\mu g/mL$	0.587	0.588
PLT	0.654(0.539~0.77)	360.00 $\times 10^9/L$	0.504	0.752
R	0.776(0.678~0.884)	8.85 min	0.623	0.617
K	0.883(0.841~0.951)	2.65 min	0.843	0.737
α 角	0.781(0.682~0.880)	68°	0.848	0.568
MA	0.871(0.793~0.958)	72.90 mm	0.795	0.917
CI	0.652(0.537~0.767)	3.05	0.951	0.513
D-D+MA	0.911(0.888~0.935)	—	0.939	0.805
PLT+MA	0.859(0.831~0.888)	—	0.801	0.805

注:—为无数据。

3 讨论

近年来,肿瘤与血栓的关系越来越多地引起重视,肿瘤患者的临床因素影响着 Virchow 三角关系,具有多种促进血栓形成的可能机制^[10-12]。有研究表明,纠正恶性肿瘤患者的高凝状态,及时有效治疗血栓栓塞症可以改善患者预后^[13]。但目前国际上对于肿瘤血栓的防治,尤其是在预防血栓形成、改善高凝状态方面尚未达成一致,实验室检测手段有限,TEG 作为检测血栓的一种手段,被广泛应用于心血管外

科,被认为是经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的重要监测手段,经 ROC 曲线分析诊断效能、AUC 为 0.80 以上^[14-15]。但是,肿瘤患者静脉血栓栓塞症的发生机制较非肿瘤人群的静脉血栓栓塞症更为复杂,目前,关于 TEG 检测对肿瘤相关静脉血栓栓塞症发病情况的预测情况鲜有相关报道。

本研究观察到不同实体瘤患者 TEG 检测的结果,发现 TEG 高凝指标异常率远远高于凝血因子检测的高凝比例,达到 37.76%。TEG 是检测血液凝固性和监测血栓的一种新方法,主要通过体外模拟体内凝血和纤溶全过程来监测血块形成的黏弹性,该技术核心是一个固定的针被扭丝吊在一个装有全血标本的振动杯中,由高岭土诱导凝血酶形成,从而形成血小板纤维蛋白凝块。旋转杯的扭矩被传递到扭转线上,转化为电信号反映出血小板纤维蛋白凝块形成的速度和强度。与凝血因子检测相比,该检测方法的测量结果不仅包含了凝血因子的数量和功能,也涵盖了血小板和 FIB 的量和功能,分别以 R、MA、K 值和 α 角体现出来,因此,检测的灵敏度高于凝血因子的检测,这也就解释了为什么观察到的 TEG 总异常率高于凝血因子异常率。D-D 是血块形成后纤维蛋白的降解产物,观察发现,肿瘤患者 D-D 水平超过上限的

比例为 36.36%，平均水平为 $(5.92 \pm 3.21) \mu\text{g/mL}$ ，血栓组与无血栓组 D-D 水平比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，血栓组与无血栓组明显高于对照组，PLT 高于 $300.00 \times 10^9/\text{L}$ 的比例为 18.30%，平均为 $(369.30 \pm 16.30) \times 10^9/\text{L}$ 。在 TEG 检测中，MA 指标反映出 PLT 在血栓形成中的贡献，血栓组 PLT 为 $(406.00 \pm 30.25) \times 10^9/\text{L}$ ，MA 均值为 $(75.54 \pm 3.10) \text{mm}$ ；无血栓组 PLT 为 $(236.00 \pm 52.31) \times 10^9/\text{L}$ ，MA 均值为 $(66.02 \pm 5.12) \text{mm}$ ，对照组 PLT、MA 均值分别为 $(206.00 \pm 44.01) \times 10^9/\text{L}$ 和 $(65.15 \pm 3.02) \text{mm}$ ，可见血栓组 PLT 和 MA 明显高于无血栓组和对照组，可见血小板的数量与功能是血栓形成的主要因素。

本研究中，经周围血管超声检查确定有血栓发生或血流缓慢的肿瘤患者有 637 例，发生率为 42.07%，高于 JONAS 等^[16]报道的肿瘤患者静脉血栓栓塞症事件发生率 (20%~30%)。ROC 曲线分析结果表明，单独 D-D 或 PLT 其 AUC 分别为 0.548 和 0.654，灵敏度与特异度分别为 0.587、0.504 和 0.588、0.752，而 TEG 检测的各项指标中，K、MA、 α 角、R 值的 AUC 分别为 0.883、0.871、0.781 和 0.776，灵敏度依次为 0.843、0.795、0.848、0.623；特异度依次为 0.737、0.917、0.568 和 0.617。但将 TEG 与 D-D 或 PLT 联合检测，提升了诊断效能，D-D 与 MA 联合的 AUC 为 0.911，灵敏度为 0.939，特异度为 0.805；PLT+MA 的 AUC 为 0.859，灵敏度为 0.801，特异度为 0.805。以上研究结果表明 TEG 与以往常用的检测指标 D-D 或 PLT 联合，提高了对血栓预测的临床应用价值。

本观察仍有如下问题有待进一步探究：当发现 MA 和 D-D，甚至 PLT 较高时，同时做周围血管超声检查不一定会检出血栓或血流缓慢，而且周围血管超声检查发现血栓，同时检测 MA 和 D-D 结果也不一定很高，这可能因为二者之间存在着时间的差异，血栓分为新生血栓和陈旧血栓，在血栓机化后，TEG 结果可能正常。因此，需要进一步观察 TEG、D-D、PLT 升高可提前多久预测到血栓的发生或再发血栓。

4 结 论

TEG 检测对肿瘤患者治疗过程中静脉血栓栓塞症的发生有一定价值，其检测灵敏度优于 D-D、PLT 及凝血因子的检测。TEG(MA)联合 D-D 或 PLT 对血栓的诊断灵敏度和特异度达到了 0.939、0.805 和 0.801、0.805，提高了患者血液高凝状态的检出率，对预防血栓的发生提供实验室依据。

参考文献

[1] JOHNSON M J, SHYARD L, MARAVEYAS A, et al. Diagnosis and management of people with venous thromboembolism and advanced cancer: how do doctors decide? a qualitative study[J]. BMC Med Inform Decis Mak,

2012, 12(1): 75-88.

- [2] BEN D B, DERBALI F, BOUSSAMA F, et al. Thrombosis and cancer: retrospective study of 17 cases[J]. Tunis Med, 2012, 90(7): 548-551.
- [3] BLOM J W, DOGGEN C J, SANTO S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. JAMA, 2005, 293(6): 715-722.
- [4] PRANDONI P, FALANGA A, PICCIODI A. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(6): 401-410.
- [5] 马军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 907-920.
- [6] GURBEL P A, BLIDEN K P, GUYER K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46: 1820-1826.
- [7] 王秋会, 杜鹃, 王秋实. 妊娠期血栓弹力图各项指标变化趋势[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(4): 293-296.
- [8] 雷婷. 血栓弹力图在产科应用的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(3): 319-322.
- [9] 伍陈海, 谢海, 陈勇. 血栓弹力图指导合理输血的有效性以及对患者结局的影响 Meta 分析[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 7(4): 321-326.
- [10] DONNELLAN E, KEVANE B, BINL B, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management[J]. Current Oncology, 2014, 21(3): 134-143.
- [11] HAD-DAD T C, GRENO E W. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. Thromb Res, 2006, 118(5): 555-568.
- [12] KWAAN H C, CULL E H. The coagulopathy in acute promyelocytic leukemia what have we learned in the past twenty years [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(1): 11-18.
- [13] KUDERER N M, ORTEL T L, FRANCIS C W. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4902-4911.
- [14] ELI I L, KEVIN P B, YOUNG-HOON J, et al. Influence of race and gender on thrombogenicity in a large cohort of coronary artery disease patients[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(5): e001167.
- [15] KEVIN P B, UDAYA S T, Martin G, et al. Thrombin-induced platelet-fibrin clot strength identified by thrombelastography: a novel prothrombotic marker of coronary artery stent restenosis[J]. Coronary Artery Dis, 2016, 29(2): 169-170.
- [16] JONAS A, BORIS D, CIHAN A Y, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the vienna cancer and thrombosis study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3870-3875.