

· 论 著 ·

血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 联合检测诊断肝癌血栓的临床价值

李 艳, 孙家祥, 李依蔓, 刘朝红
德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000

摘 要:目的 探究血浆凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)及组织纤溶酶原激活物-抑制剂 1 复合物(t-PAIC)联合检测诊断肝癌血栓的临床价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月该院收治的 142 例肝癌患者作为研究对象,按照是否形成静脉血栓分为血栓组(35 例)和无血栓组(107 例),收集患者临床资料,检测两组血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 水平,以及其联合检测对肝癌血栓的诊断价值。结果 两组患者血清空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);血栓组血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)水平高于无血栓组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组血浆抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);血栓组血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均高于无血栓组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与血浆 FDP、D-D 水平呈正相关($r=0.275\sim0.457, P<0.05$),与血浆 FIB、AT-Ⅲ水平无明显相关性($P>0.05$);血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 诊断肝癌患者形成静脉血栓的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.550、0.672、0.650,联合诊断的 AUC 为 0.915,灵敏度和准确度均高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 联合检测肝癌血栓优于单项检测,具有较好的临床诊断价值。

关键词:肝癌; 凝血酶抗凝血酶复合物; 纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物; 血栓调节蛋白; 组织纤溶酶原激活物-抑制剂 1 复合物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.019

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2021)06-0721-04

文献标志码:A

Clinical value of combined TAT, PIC, TM and t-PAIC in the diagnosis of liver cancer thrombosis

LI Yan, Sun Jiaxiang, LI Yiman, LIU Chaohong

Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of the combined detection of plasma thrombin antithrombin complex (TAT), plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC), thrombomodulin (TM) and tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor complex (t-PAIC) in the diagnosis of liver cancer thrombosis. **Methods** A total of 142 patients with liver cancer admitted to the hospital from January 2019 to June 2020 were divided into thrombosis group (35 cases) and non-thrombosis group (107 cases) according to the formation of venous thrombosis. The clinical data were collected, and TAT, PIC, TM and t-PAIC levels in the two groups and their combined diagnostic value of for liver cancer thrombosis were analyzed. **Results** There was no significant difference in serum fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels between the two groups ($P>0.05$). The plasma fibrinogen degraded product (FDP) and D-dimer (D-D) levels in the thrombosis group were higher than those in the non-thrombosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), the difference between plasma Antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) and fibrinogen (FIB) levels of the two groups were not significantly different ($P>0.05$). The plasma TAT, PIC, TM, t-PAIC levels in the thrombosis group were higher than those in the non-thrombosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma TAT, PIC, TM and t-PAIC levels were positively correlated with plasma FDP and D-D levels ($r=0.275\sim0.457, P<0.05$), but had no significant correlation with plasma FIB and AT-Ⅲ levels ($P>0.05$). The area under curve (AUC) of plasma TAT, PIC, TM, t-PAIC in the diagnosis of hepatic cancer patients with venous thrombosis were 0.754, 0.550, 0.672, 0.650, and the AUC of combined detection was 0.915, and the sensitivity and accuracy of combined de-

作者简介:李艳,女,副主任技师,主要从事基础检验方向的研究。

本文引用格式:李艳,孙家祥,李依蔓,等. 血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 联合检测诊断肝癌血栓的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (6): 721-724.

tection were higher than those of the single detection method ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of plasma TAT, PIC, TM and t-PAIC for liver cancer thrombosis is superior to the single detection method, and has good clinical diagnostic value.

Key words: liver cancer; thrombin antithrombin complex; plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex; thrombomodulin; tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor complex

静脉血栓是恶性肿瘤患者常见并发症之一,也是引发此类患者预后不良的重要原因^[1]。恶性肿瘤患者由于受到疾病本身病理变化、手术、放化疗、静脉置管、药物治疗、长期卧床等多种因素影响,发生静脉血栓的概率明显高于无肿瘤患者,并且在住院和接受治疗的患者中更易发生静脉血栓及转移^[2]。血栓形成与机体凝血和纤溶平衡密切相关,而几乎所有的凝血、抗凝因子、纤溶酶等都在肝脏合成,因此伴随严重肝脏病变的肝癌患者体内常出现凝血功能紊乱,对血栓形成具有促进作用^[3]。预测血栓形成并进行及时干预对改善肝癌患者预后具有重要作用。目前,临床上检测血栓的“金标准”为影像学检查,而常规实验室检测指标 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)等均为血栓形成后的检测,早期诊断效果并不理想^[4]。相关研究发现,凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)及组织纤溶酶原激活物-抑制剂 1 复合物(t-PAIC)水平在血栓形成前即可在血液中明显升高,目前已经发现在急性心梗、肺癌血栓前状态的早期诊断中取得良好效果,但其在肝癌中的研究较少^[5-6]。本研究通过探讨血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 联合检测对肝癌患者血栓形成的诊断价值,以期指导临床治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月本院收治的 142 例肝癌患者作为研究对象,纳入标准:(1)经病理检查、甲胎蛋白、影像学检查确诊为肝癌,参考《中国肝癌肝移植临床实践指南(2018 版)》^[7]; (2)年龄 18 岁以上;(3)临床资料完整;(4)知情并签署知情同意书。排除标准:(1)继发性感染、肝脓肿血管瘤或其他恶性肿瘤;(2)合并心、肾、肺等严重脏器功能障碍,全身严重感染,血液系统疾病等;(3)入院前未接受过抗凝药物治疗;(4)妊娠期或哺乳期。入选患者按照是否形成静脉血栓^[8]分为血栓组(35 例)和无血栓组(107 例)。血栓组中,男 20 例,女 15 例;平均年龄(58.41 $\pm$ 7.26)岁;合并吸烟史 22 例,饮酒

史 25 例,高血压 20 例,肿瘤转移 11 例。无血栓组中,男 62 例,女 45 例;平均年龄(58.26 $\pm$ 7.19)岁;合并吸烟史 60 例,饮酒史 71 例,高血压 57 例,肿瘤转移 32 例。两组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤转移率等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究提交本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 收集患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤转移情况等,采集所有患者空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 10 min,采用全自动生化分析仪(西门子,ADVIA2400 型)检测患者空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);用全自动化学发光免疫分析仪(Hiscl-5000)检测 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平;采用全自动凝血分析仪检测抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)、FDP、D-D 水平;试剂及校准品均为原厂配套,整个检测过程严格按照说明书进行。建立受试者工作特征(ROC)曲线,分析血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平对肝癌患者发生静脉血栓的诊断价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件包对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。诊断试验采用 ROC 曲线评价灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血糖、血脂水平比较 两组患者血清 FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组常用血栓检测指标比较 血栓组血浆 FDP、D-D 水平高于无血栓组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血浆 AT-Ⅲ、FIB 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组血糖、血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	FBG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
血栓组	35	5.14 $\pm$ 0.29	4.56 $\pm$ 0.64	1.28 $\pm$ 0.27	2.58 $\pm$ 0.43	0.91 $\pm$ 0.17
无血栓组	107	5.22 $\pm$ 0.32	4.70 $\pm$ 0.59	1.24 $\pm$ 0.23	2.64 $\pm$ 0.39	0.95 $\pm$ 0.12
<i>t</i>		1.313	1.193	0.855	0.770	1.535
<i>P</i>		0.191	0.235	0.394	0.443	0.127

2.3 两组血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平比较
血栓组血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均高于无血栓组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与常规血栓

检测指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与血浆 FDP、D-D 水平呈正相关($r=0.275\sim0.457, P<0.05$),与 FIB、AT-Ⅲ水平无明显相关性($P>0.05$),见表 4。

表 2 两组常用血栓检测指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FIB(g/L)	AT-Ⅲ(%)	FDP(mg/L)	D-D(μ g/L)
血栓组	35	4.01(2.94,6.81)	83.5(76.8,87.2)	6.42(3.20,17.06)	3.43(1.39,7.12)
无血栓组	107	3.79(2.77,4.39)	86.0(73.6,93.7)	5.13(2.24,10.17)	1.68(0.54,4.62)
<i>Z</i>		0.616	0.529	3.723	2.257
<i>P</i>		0.572	0.597	<0.001	0.012

表 3 两组 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	TM(kU/L)	t-PAIC(μ g/L)	PIC(mg/L)	TAT(μ g/L)
血栓组	35	14.51(8.10,21.07)	10.21(7.28,15.06)	1.24(0.68,2.82)	20.18(12.31,58.42)
无血栓组	107	10.06(7.92,13.41)	7.41(5.22,12.63)	0.71(0.38,1.46)	8.61(4.88,15.07)
<i>Z</i>		4.957	3.818	1.968	5.082
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.048	<0.001

表 4 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与 FDP、D-D 的相关性

项目	FDP		D-D		FIB		AT-Ⅲ	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TM	0.457	<0.001	0.328	<0.001	-0.075	0.754	-0.176	0.457
t-PAIC	0.275	0.010	0.402	<0.001	0.058	0.809	-0.021	0.928
PIC	0.411	<0.001	0.374	<0.001	0.074	0.755	0.088	0.712
TAT	0.305	0.006	0.392	<0.001	0.068	0.775	0.045	0.873

2.5 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 联合检测对肝癌血栓的诊断价值 绘制血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC、诊断肝癌患者形成静脉血栓的 ROC 曲线,单项检测的 AUC 分别为 0.754、0.550、0.672、0.650,联合诊断的 AUC 为 0.915,灵敏度和准确度高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1、表 5。

续表 5 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 联合对肝癌血栓的诊断价值

指标	截断值	AUC	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
TM	14.51 kU/L	0.672	0.002	71.4	57.9	64.65
t-PAIC	12.59 μ g/L	0.650	0.008	85.7	45.8	65.75
联合检测	—	0.915	<0.001	94.3	68.2	81.25

注:—表示无数据。

3 讨论

静脉血栓是机体凝血、纤溶和内皮系统共同作用引发的多因素连续并发症,其发生机制较为复杂^[8]。目前,实验室中的常规凝血检测指标如 FIB、D-D、FDP、AT-Ⅲ等虽可检测凝血和纤溶系统,但均为血栓形成后的晚期检测项目,对血栓前状态和弥散性血管内凝血前期等状态的检测并不灵敏,且无法对溶栓治疗效果进行及时监测和反馈,临床针对恶性肿瘤血栓仍缺乏早期可靠诊断指标^[9-11]。

本研究中两组患者血糖、血脂水平及 AT-Ⅲ、FIB 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);血栓组血浆 FDP、D-D 水平高于无血栓组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示血糖、血脂、AT-Ⅲ、FIB 在肝癌血栓患者体内水平变化不大,但血浆 FDP、D-D 水平多用于血栓形成后的晚期检测,无法作为早期监测血栓状态的可靠指标^[12-13]。有学者采用化学发光法检测

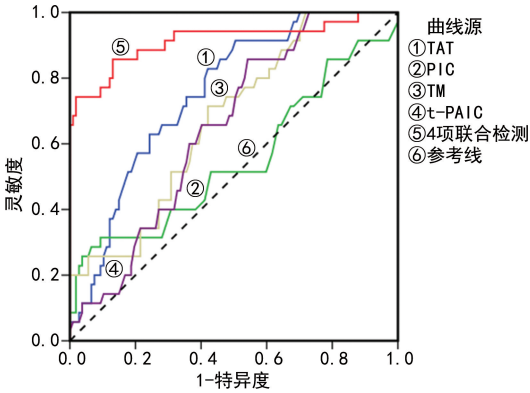


图 1 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 诊断肝癌患者形成静脉血栓的 ROC 曲线

表 5 血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 联合对肝癌血栓的诊断价值

指标	截断值	AUC	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
TAT	18.22 μ g/L	0.754	<0.001	91.4	49.5	70.45
PIC	1.52 mg/L	0.550	0.375	31.4	90.7	61.05

了肺癌患者血清 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平,发现其血浆水平在静脉血栓形成前即可出现明显升高,但在肝癌患者血栓形成过程水平情况并不明确^[14]。本研究发现,血栓组血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均高于无血栓组,提示 TAT、PIC、TM、t-PAIC 可参与肝癌血栓形成过程。TAT 是凝血酶与其抑制因子结合形成的敏感复合物,是凝血系统开始启动的标志物之一,目前已经发现血浆 TAT 水平在血栓形成前即可出现明显升高,临床中可用于血栓性病变的早期诊断、判断抗凝治疗时期和溶栓治疗的再栓检测^[15]。PIC 可反映纤溶酶的激活程度,是纤溶系统启动的灵敏标志物,临床可用于监测纤溶系统状态和指导抗纤溶治疗,当内皮细胞发生损伤后,组织纤溶酶原激活物(t-PA)可被释放到血液中将纤溶酶原转化为纤溶酶,同时 t-PA 与其抑制因子 PAI-1 结合形成 t-PAIC,因此血液中 t-PAIC 水平可同时反映纤溶系统变化和血管内皮损伤情况^[16]。TM 是凝血酶在内皮细胞的受体,可抑制凝血酶活性,同时增强 PIC 的活性,是反映血管内皮损伤程度的灵敏标志物^[17]。肝癌患者体内常出现血管内皮损伤,可引发 TM 水平升高,而血栓形成前状态可进一步促进血液中 TM 水平上升^[18]。Pearson 相关性分析显示,血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平与血浆 FDP、D-D 呈正相关($r = 0.275 \sim 0.457, P < 0.05$),与血浆 FIB、AT-Ⅲ无明显相关性($P > 0.05$),提示血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平并不是与所有常规血栓诊断标志物都具有相关性。绘制血浆 TAT、PIC、TM、t-PAIC 诊断肝癌患者形成静脉血栓的 ROC 曲线可知,其 AUC 分别为 0.754、0.550、0.672、0.650,联合诊断的 AUC 为 0.915,灵敏度和准确度均高于单项检测,提示单项指标检测对肝癌血栓形成诊断具有一定临床意义,但 4 项联合检测的 AUC、灵敏度、准确度均有所提升。这 4 项指标作为静脉血栓形成过程的启动或中间产物,能从凝血、纤溶、内皮系统等多个方面反映血栓形成,因此可作为早期预测肝癌患者静脉血栓形成的参考指标,也有助于及时筛查具有发生血栓的高风险肝癌患者,并进行重点干预,从而改善肝癌患者预后。

综上所述,血浆 TAT、PIC、TM 及 t-PAIC 联合检测肝癌血栓优于单项检测,有助于预测早期肝癌患者静脉血栓的形成。

参考文献

[1] 陈冲,吴雪.凝血和纤溶标志物在恶性肿瘤治疗中的应用研究进展[J].山东医药,2019,59(20):138-143.
[2] 周坤,周玉珍,郑遵荣,等.血栓四项在恶性肿瘤患者静脉血栓形成中的应用研究[J].中国医师进修杂志,2019,42(11):994-999.

[3] JING X,LIN T,XUEWU G,et al. Analysis of influencing factors of portal vein tumor thrombus in primary liver cancer[J]. Cancer Res Clinic,2018,30(9):610-612.
[4] 刘珮,雷春璞.原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的预防及护理[J].血栓与止血学,2018,24(4):150-151.
[5] 梁靖晨,刘军杰.新型肝癌生物标志物的研究进展[J].医学综述,2019,25(11):2143-2148.
[6] RONGAN H. Comprehensive interventional therapy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombus [J]. Imag Technol,2018,9(6):247-251.
[7] 徐骁,陈峻,卫强,等.中国肝癌肝移植临床实践指南(2018版)[J/CD].中华移植杂志(电子版),2018,9(6):347-351.
[8] 郑洋洋,闫海润,李琪,等.恶性肿瘤患者血栓分子标志物的临床评价[J].中华检验医学杂志,2020,43(1):78-84.
[9] JIANYUAN H. Prognostic analysis of liver cancer patients combined with Microvascular tumor thrombus[J]. J Mudanjiang Med Uni,2018,7(15):164-169.
[10] 鲁作华,张蜀豫,刘倩倩,等.肝细胞肝癌患者血小板减少与血栓弹力图指标相关性[J].微循环学杂志,2018,9(2):11-13.
[11] 解承娟,李满桂,任啟霞,等.血栓前标志物 TAT、PIC、TM、tPAIC 在脑血栓中检测的价值[J].医学临床研究,2019,36(2):370-371.
[12] WANG Y,MA L,YUAN Z,et al. Correction: percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus;a retrospective study[J]. PLoS One,2018,13(9):1204-1209.
[13] 王学智,张斌,赖全友,等.肝癌切除术后检测 D-二聚体及纤维蛋白原降解产物变化对深静脉血栓形成预防意义研究[J].陕西医学杂志,2018,47(8):980-983.
[14] 崔娟娟,崔巍,高佳,等.凝血酶-抗凝血酶复合物和纤溶酶-a2 纤溶酶抑制物复合物优于 D 二聚体用于肿瘤患者血栓的诊断[J].中华检验医学杂志,2019,42(10):853-857.
[15] PIETRO,GATTI,ANTONIO,et al. Hepatocellular carcinoma tumor thrombus entering the inferior vena cava treated with percutaneous RF ablation:a case report[J]. J Ultr,2019,7(5):227-231.
[16] 王新林,宋锦文,魏璇,等.肝癌合并急性肺栓塞 12 例临床分析[J].中国临床研究,2018,31(12):1644-1647.
[17] 张红艳,李根,曹梅利,等.肝脏肿瘤术后高危肺栓塞的救治[J].山东医药,2018,58(12):54-57.
[18] MICHIIHISA M,TAKESHI A,TOSHIHIRO T,et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy: a potential therapeutic option for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Liver Cancer,2018,7(2):209-210.