

• 短篇论著 •

血清 t-PAIC 和 Hcy 检测对 LDVT 的诊断价值

余洁¹, 李莹莹², 简辉¹, 杜恒¹, 吴安定^{1△}

湖北省黄冈市中心医院:1. 胃肠外科;2. 肿瘤内科, 湖北黄冈 438000

摘要:目的 探讨血清组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)和同型半胱氨酸(Hcy)对下肢深静脉血栓形成(LDVT)的诊断价值。方法 选取该院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 273 例肢体制动、长期卧床、大手术患者, 根据是否并发 LDVT 分为两组, LDVT 组 214 例, 无 LDVT 组 59 例。测定所有患者入院时和 LDVT 组治疗 3、6 个月后血清 t-PAIC、Hcy 水平, 分析其与 LDVT 发生的关系, 并判断其对 LDVT 的诊断价值。结果 LDVT 组手术史患者比例、静脉曲张比例和血清总胆固醇(TC)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、t-PAIC、Hcy 水平明显高于无 LDVT 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 手术史、t-PAIC、Hcy 为 LDVT 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。LDVT 组治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月血清 t-PAIC、Hcy 水平逐渐降低($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示, 血清 t-PAIC+Hcy 检测诊断 LDVT 的曲线下面积、灵敏度、特异度、准确度高于 t-PAIC、Hcy 单独检测。结论 LDVT 患者血清 t-PAIC、Hcy 水平明显提升, 为 LDVT 发生的独立危险因素, 联合检测能提升对 LDVT 的诊断价值。

关键词:下肢深静脉血栓形成; 组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.026

文章编号:1673-4130(2022)04-0506-04

中图法分类号:R543.6

文献标志码:A

深静脉血栓形成(DVT)为临床常见静脉疾病, 是指血液于深静脉腔凝结, 阻塞静脉管腔, 导致血液回流不畅而引起的深静脉功能不全性疾病^[1]。DVT 多发于下肢, 可导致肢体不可逆性损伤, 若血栓脱落, 还可导致肺栓塞, 致残率和致死率极高^[2]。目前临床尚不完全明确 DVT 的发生机制, 静脉造影为诊断金标准, 但该项目属有创检查, 且价格昂贵, 难以在基层推广。研究表明, 纤溶系统异常和血管内皮功能损伤在 DVT 中发挥重要作用^[3-4]。组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)为组织型纤溶酶原激活物(t-PA)结合纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的产物, 当机体 t-PAIC 失衡, 则会引起纤维蛋白沉积, 促进血栓形成^[5]。同型半胱氨酸(Hcy)为机体的一种含硫氨基酸, 为血管损伤因子, 参与了机体氧化应激反应, 可损伤血管内皮功能, 促进血栓发生及发展^[6]。目前鲜有研究报道下肢深静脉血栓形成(LDVT)患者血清 t-PAIC、Hcy 水平变化, 本研究探讨了血清 t-PAIC、Hcy 水平与 LDVT 的关系, 并分析其对 LDVT 的诊断价值, 旨在为临床诊断 LDVT 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 273 例肢体制动、长期卧床、大手术患者, 根据是否并发 LDVT 分为两组。LDVT 组患者 214 例, 其中男 119 例, 女 95 例; 年龄 28~87 岁, 平均

(52.29±14.69)岁; 体质质量指数(BMI)18~28 kg/m², 平均(22.88±3.93)kg/m²; 118 例为急性期(发病时间≤14 d), 68 例为亚急性期(发病时间>14~30 d), 28 例为慢性期(发病时间>30 d)。无 LDVT 组患者 59 例, 其中男 32 例, 女 27 例; 年龄 32~74 岁, 平均(53.51±15.94)岁; BMI 18~28 kg/m², 平均(22.74±4.42)kg/m²; 33 例为急性期(发病时间≤14 d), 19 例为亚急性期(发病时间>14~30 d), 7 例为慢性期(发病时间>30 d)。两组患者的纳入标准:(1)LDVT 经下肢深静脉血管造影确诊, 符合《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)》^[7]中 LDVT 标准;(2)治疗方案基本一致;(3)临床资料完整;(4)无其他部位血栓病史。排除标准:(1)近 1 周内使用抗凝药物者;(2)长期激素治疗导致的 LDVT 者;(3)骨折患者;(4)恶性肿瘤患者;(5)严重心脑血管疾病患者。本研究患者及家属均知情同意, 且经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、病史、手术史、静脉曲张情况等资料。

1.2.2 生化指标水平测定 收集两组患者入院时和 LDVT 组治疗 3、6 个月后 3 mL 清晨空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 取上清液, 置于-80 °C 冰箱中待检。采用迈瑞 BS-280 全自动生

△ 通信作者, E-mail:2432689838@qq.com。

本文引用格式:余洁,李莹莹,简辉,等. 血清 t-PAIC 和 Hcy 检测对 LDVT 的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(4):506-509

化分析仪测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、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。采用酶联免疫吸附试验测定 t-PAIC、Hcy 水平,试剂盒由上海一研生物科技有限公司提供。所有操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;本研究计量资料均符合正态分布且方差齐,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不同时间点对比采用重复测量方差分析,组内行 SNK-q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 LDVT 发生的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 t-PAIC、Hcy 水平对 LDVT 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象一般资料和实验室指标对比 两组研究对象性别、年龄、BMI 等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。LDVT 组手术史患者比例、静脉曲张比例和血清 TC、hs-CRP、t-PAIC、Hcy 水平明显高于无 LDVT 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 LDVT 发生危险因素的多因素 Logistic 回归分析 以手术史(有=1,无=0)、静脉曲张(有=1,无=0)、TC、hs-CRP、t-PAIC、Hcy 为自变量,以是否发生 LDVT 为因变量(是=1,否=0),多因素 Logistic 回归分析显示,手术史、t-PAIC、Hcy 为 LDVT 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 LDVT 组治疗前后血清 t-PAIC、Hcy 水平对比 LDVT 组治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月血清 t-PAIC、Hcy 水平逐渐降低($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 t-PAIC、Hcy 水平对 LDVT 的诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清 t-PAIC+Hcy 检测诊断 LDVT 的曲线下面积(AUC)明显大于 t-PAIC、Hcy 单独检测($Z = 3.854, 3.366, P < 0.05$),灵敏度、特异度、准确度也高于各指标单独检测。见表 4、图 1。

表 1 两组研究对象一般资料和实验室指标对比

项目	LDVT 组 (n=214)	无 LDVT 组 (n=59)	χ^2/t	P
性别(男/女,n/n)	119/95	32/27	0.035	0.851
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.29±14.69	53.51±15.94	0.532	0.595

续表 1 两组研究对象一般资料和实验室指标对比

项目	LDVT 组 (n=214)	无 LDVT 组 (n=59)	χ^2/t	P
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.88±3.93	22.74±4.42	0.226	0.821
吸烟[n(%)]	79(36.92)	20(33.90)	0.182	0.669
饮酒[n(%)]	30(14.02)	5(8.47)	1.272	0.259
糖尿病[n(%)]	35(16.36)	7(11.86)	0.716	0.397
高血压[n(%)]	114(53.27)	27(45.76)	1.044	0.307
手术史[n(%)]	89(41.59)	13(22.03)	7.557	0.006
静脉曲张[n(%)]	40(18.69)	3(5.08)	6.453	0.011
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.43±1.56	3.88±1.33	2.362	0.019
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.12±0.33	2.07±0.28	1.056	0.311
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.29±0.32	1.32±0.35	0.600	0.549
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.26±1.01	3.28±0.91	0.132	0.896
hs-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	3.10±0.98	2.54±0.68	3.930	<0.001
t-PAIC($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	10.39±1.71	7.44±1.18	11.871	<0.001
Hcy($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	15.57±2.96	10.16±2.62	12.174	<0.001

表 2 LDVT 发生危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
手术史	1.235	0.386	10.236	0.001	3.439(1.614~7.329)
静脉曲张	0.264	0.916	0.083	0.774	1.302(0.216~7.844)
TC	0.320	0.218	2.160	0.142	1.377(0.899~2.111)
hs-CRP	1.050	0.685	2.348	0.125	2.857(0.746~10.942)
t-PAIC	1.236	0.248	24.765	<0.001	3.442(2.115~5.600)
Hcy	0.801	0.153	27.451	<0.001	2.228(1.651~3.007)
常量	-24.956	4.114	36.797	<0.001	0.657(0.293~0.870)

表 3 LDVT 组治疗前后血清 t-PAIC、Hcy 水平对比($\bar{x} \pm s$)

时间	n	t-PAIC(ng/mL)	Hcy(μmol/L)
治疗前	214	10.39±1.71	15.57±2.96
治疗后 3 个月	214	8.54±1.46 [△]	13.27±3.44 [△]
治疗后 6 个月	214	7.57±1.23 ^{△*}	11.06±3.18 ^{△*}
F		200.621	1271.54
P		<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.05$, $Q_{t-PAIC, Hcy} = 18.290, 10.517, 27.879, 66.346$;与治疗后 3 个月比较,^{*} $P < 0.05$, $Q_{t-PAIC, Hcy} = 9.599, 55.829$ 。

表 4 血清 t-PAIC、Hcy 水平对 LDVT 的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	cut off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
t-PAIC	0.820(0.769~0.863)	0.517	9.16 ng/mL	68.69	83.05	71.79
Hcy	0.849(0.801~0.889)	0.533	11.84 μmol/L	71.96	81.36	73.99
t-PAIC+Hcy	0.913(0.873~0.944)	0.680	—	79.91	88.14	81.69

注:—表示无数据。

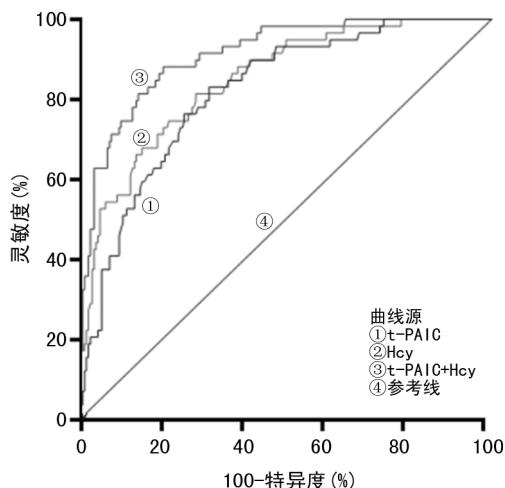


图 1 血清 t-PAIC、Hcy 水平诊断 LDVT 的 ROC 曲线

3 讨 论

LDVT 是临床常见周围血管病变,可永久性破坏静脉系统,引起患肢疼痛、肿胀、溃烂、坏疽等,若不及时给予有效治疗可发展为血栓形成后综合征,引起长期疼痛,影响患者工作和生活,甚至还可导致血栓脱落,严重威胁患者生命安全。由于 LDVT 早期缺乏临床特异性的症状和体征,常被其他疾病的症状掩盖,因此难以根据临床表现诊断。临床中辅助检查方法包括静脉压力测定、肢体电阻抗体积描记、CT 血管造影、MRI 血管造影、放射性核素诊断、静脉血管造影、静脉彩超检查,但受有创性、可重复性差、费用高、动态监测欠佳、不能大面积普查、人为操作经验等因素影响,临床使用受限。因此,寻找更加便捷、准确的诊断 LDVT 的方法对患者治疗和预后具有重要意义。

纤溶系统作用过程是指纤溶酶原在特异性激活物的作用下转变为纤溶酶及纤溶酶降解纤维蛋白和其他蛋白质的过程,其中纤溶酶原为其最基础及最核心的成分,在激活剂的作用下可转变为纤溶酶,同时纤溶系统中还包括一些灭活纤溶酶和激活物的抑制剂成分^[8]。t-PA 主要由血管内皮细胞(VEC)合成,其余由造血系统、间皮细胞等合成,经修饰后分泌到血液,其主要作用是促进纤溶酶原精氨酸 561、缬氨酸 562 处的肽链裂解,转为有活性的纤溶酶,促进纤维蛋白凝块溶解^[9]。PAI-1 主要由 VEC 合成,同时巨核细胞、平滑肌细胞、肝细胞等也可合成,其主要功能为灭活 t-PA,阻碍 t-PA 激活纤溶酶原转为纤溶酶,影响纤维蛋白溶解^[10]。当机体凝血系统激活时,则会引起纤溶系统活化,激活 t-PA,活化的 t-PA 受 PAI-1 抑制则会形成 t-PAIC。GRUZDEVA 等^[11]研究结果显示,冠心病患者血清 t-PAIC 水平明显提升,与冠状动脉 Gensini 评分密切相关,为患者血栓形成的危险因素。付阳等^[12]研究显示,急性肺血栓栓塞症患者血浆中 t-PAIC 水平明显高于健康人,为患者发病的危险

因素,因此推测 t-PAIC 与血栓形成有关。本研究结果显示,LDVT 组血清 t-PAIC 水平明显高于无 LDVT 组($P < 0.05$),说明 LDVT 患者血清 t-PAIC 水平明显提升,与 LDVT 发生有关。多因素 Logistic 回归分析显示,t-PAIC 为 LDVT 发生的独立危险因素($P < 0.05$),OR 值为 3.442,说明随着血清 t-PAIC 水平的提升,LDVT 发生风险越高。分析原因:血清 t-PAIC 水平提升,提示凝血与纤溶系统功能异常,血栓形成、不溶解,最终引起 LDVT。同时,血清 t-PAIC 水平异常也提示 t-PA 和 PAI-1 表达出现异常,而 t-PA 和 PAI-1 异常表达主要因各种急性致病因子促进 VEC 基因表达亢进所导致。既往研究也表明,VEC 基因表达亢进可促进血管内皮细胞增殖,损伤血管壁,促进血栓形成,导致 LDVT 发生^[5]。

Hcy 本身不参与蛋白质合成,也无特异 DNA 碱基对其编码,故体内不能合成。Hcy 作为半胱氨酸与蛋氨酸代谢过程中的产物,可通过氧中心自由基和氧化物引起 VEC 依赖的血管舒张功能失调,增加 NO 降解,损害血管内皮,降低纤溶活性,增加凝血因子活性,并诱导血管平滑肌细胞增殖,阻塞动脉,最终引起血栓^[13]。WANG 等^[14]研究显示,不稳定心绞痛患者血清 Hcy 水平明显提升,与冠状动脉粥样硬化发生密切相关。FAN 等^[15]研究显示,急性脑梗死患者血浆 Hcy 水平明显升高,与凝血、纤溶功能密切相关。本研究结果显示,LDVT 组血清 Hcy 水平明显高于无 LDVT 组($P < 0.05$),说明 LDVT 患者血清 Hcy 水平明显提升,与 LDVT 发生有关。多因素 Logistic 回归分析显示,Hcy 为 LDVT 发生的独立危险因素($P < 0.05$),OR 值为 2.228,说明随着血清 Hcy 水平的提升,LDVT 发生风险越高,分析与以下机制有关:(1)Hcy 的巯基可促进活性氧产生,抑制 VEC 产生前列腺素,损伤血管舒张功能,并降低 VEC 合成的一氧化氮合酶活性,减少一氧化氮合成,导致血管痉挛,加速缺血,引起血栓,促进 LDVT 发生^[16]。(2)Hcy 还可酯化低密度脂蛋白的游离氨基酸,转化为氧化型低密度脂蛋白,影响凝血酶调节蛋白活性,损伤 VEC 功能。(3)Hcy 可诱导 E-选择素、血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 等内皮细胞黏附分子过表达,增加 VEC 通透性,并抑制周期蛋白 CyclinA 转录、表达,加速 VEC 凋亡^[17]。(4)Hcy 可促进血管平滑肌细胞过度增殖,损伤血管壁,增加动脉壁厚度,狭窄管腔,引起血栓^[18]。本研究结果显示,治疗后 3、6 个月 LDVT 组血清 t-PAIC、Hcy 水平逐渐降低($P < 0.05$),血清 t-PAIC+Hcy 检测诊断 LDVT 的 AUC、灵敏度、特异度、准确度均高于各指标单独检测。这说明血清 t-PAIC、Hcy 水平变化可用于监测患者治疗效果。分

析其中机制：血栓形成时，纤维蛋白可激活并活化 t-PA，进而形成 t-PAIC 复合体，故血清中可检测到 t-PAIC；相比凝血指标，纤溶指标更不易被抗凝治疗所干扰，因此能更加准确地反映患者治疗效果。血栓不仅与凝血功能有关，还与 VEC 功能有关，而 Hcy 能反映 VEC 功能状态，因此也可反映患者治疗效果。t-PAIC 与 Hcy 可分别反映患者纤溶系统功能和血管内皮功能，因此联合检测可从不同机制反映 LDVT 形成原因，有助于诊断 LDVT。

综上所述，LDVT 患者血清 t-PAIC、Hcy 水平明显提升，为 LDVT 发生的独立危险因素，联合检测能提高对 LDVT 的诊断价值。

参考文献

- [1] 樊晓乐,赵辉.急性下肢深静脉血栓形成介入治疗研究进展[J].介入放射学杂志,2019,28(1):104-107.
- [2] 王晓芳,李笠,张运剑.1996—2015年北京积水潭医院住院肺血栓栓塞症患者临床流行病学特征及诊治变迁情况[J].中国全科医学,2017,20(24):3004-3007.
- [3] RAMASWAMY R S, AKINWANDE O, GIARDINA J D, et al. Acute lower extremity deep venous thrombosis: the data, where we are, and how it is done[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21(2):105-112.
- [4] POREDOS P, JEZOVNÍK M K. Endothelial dysfunction and venous thrombosis[J]. Angiology, 2018, 69(7):564-567.
- [5] CHOI Y, MIN S K, USOLTSEVA R, et al. Thrombolytic fucoidans inhibit the tPA-PAI1 complex, indicating activation of plasma tissue-type plasminogen activator is a mechanism of fucoidan-mediated thrombolysis in a mouse thrombosis model[J]. Thromb Res, 2018, 161:22-25.
- [6] RAUT M S, MAHESHWARI A. Hyperhomocysteinemia and left ventricular thrombus[J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20(2):276-277.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J].中华外科杂志,2013,5(7):53-57.
- [8] JIANG K, LI X Q, SANG H F, et al. Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. Phlebology, 2017, 32(3):200-206.
- [9] MAIER I L, BEHME D, SCHNIEDER M, et al. Bridging-therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator improves functional outcome in patients with endovascular treatment in acute stroke[J]. J Neurol Sci, 2017, 372:300-304.
- [10] RABIEIAN R, BOSHTAM M, ZAREEI M, et al, Mirzaei H. Plasminogen activator inhibitor type-1 as a regulator of fibrosis[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1):17-27.
- [11] GRUZDEVA O V, FANASKOVA E V, AKBASHEV A. The advantage of test on thrombin generation for evaluation of hemostasis potential under implementation of coronary bypass surgery in patients with ischemic heart disease et al[J]. Klin Lab Diagn, 2017, 62(9):545-552.
- [12] 付阳,刘玉梅,金亚雄,等.凝血与纤溶标志物在肺癌血栓塞患者中的临床应用价值研究[J].中国肺癌杂志,2018,21(8):583-587.
- [13] 李轶男,王萍,陈晖.同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(10):792-795.
- [14] WANG Y C, MA D F, JIANG P, et al. Serum levels of homocysteine and circulating antioxidants associated with heart rate variability in patients with unstable angina pectoris[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(1):96-99.
- [15] FAN H, YANG S, LI Y, et al. Assessment of homocysteine as a diagnostic and early prognostic biomarker for patients with acute lacunar infarction[J]. Eur Neurol, 2018, 79(1/2):54-62.
- [16] SIENNICKA A, ZUCHOWSKI M, CHEŁSTOWSKI K, et al. Homocysteine-enhanced proteolytic and fibrinolytic processes in thin intraluminal thrombus and adjacent wall of abdominal aortic aneurysm: study in vitro[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:3205324.
- [17] ESSE R, BARROSO M, TAVARES DE A I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):867.
- [18] MA S C, ZHANG H P, JIAO Y, et al. Homocysteine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells occurs via PTEN hypermethylation and is mitigated by Resveratrol[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4):5312-5319.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-07-28)