

• 论 著 •

多项指标联合检测对静脉血栓栓塞发生的预测价值

肖 湘,张 央,斯雍然,何梦珍,刘曹毅,张静薇[△]
成都市第二人民医院输血科,四川成都 610000

摘 要:**目的** 探讨血栓弹力图(TEG)、凝血和血小板参数联合检测对预测静脉血栓栓塞(VTE)发生的价值。**方法** 选择 2020 年 8 月至 2021 年 9 月于该院住院治疗的疑似 VTE 的患者 153 例为研究对象,经检查确诊为 VTE 的患者 39 例为 VTE 组,非 VTE 患者 114 例为非 VTE 组。检测所有患者 TEG、凝血和血小板参数;采用多因素 Logistic 回归分析 VTE 发生的影响因素;采用受试者工作特征曲线分析各指标的检验效能;联合所有预测因子进行 VTE 发生的预测模型构建。**结果** 与非 VTE 组比较,VTE 组的 TEG 参数的反应时间(R)缩短($P<0.05$);凝血指标的凝血酶原时间(PT)缩短、国际标准化比率降低,D-二聚体水平升高($P<0.05$);血小板参数的血小板分布宽度、平均血小板体积(MPV)、大血小板比率降低,血小板压积升高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PT、D-二聚体、R 和 MPV 是 VTE 发生的独立影响因素。联合 D-二聚体、MPV、R 和 PT 建立预测模型,其预测 VTE 发生的曲线下面积为 0.878,灵敏度和特异度分别为 64.54%及 93.86%。**结论** 联合 TEG、凝血和血小板参数对 VTE 发生具有一定的预测价值。

关键词:血栓弹性图; 静脉血栓栓塞; 凝血指标; 血小板参数
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.020 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)11-1378-04 **文献标志码:**A

The predictive value of combined detection of multiple indicators for venous thromboembolism
XIAO Xiang, ZHANG Yang, SI Yongran, HE Mengzhen, LIU Caoyi, ZHANG Jingwei[△]
Department of Blood Transfusion, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China
Abstract:**Objective** To investigate the value of thromboelastography (TEG), combined with coagulation and platelet parameters in predicting the occurrence of venous thromboembolism (VTE). **Methods** A total of 153 patients with suspected VTE who were hospitalized in this hospital from August 2020 to September 2021 were selected as the research objects. A total of 39 diagnosed with VTE were selected as the VTE group, and 114 patients without VTE were selected as the non-VTE group. TEG, coagulation and platelet parameters were measured. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of VTE. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the test efficacy of each index. The prediction model of VTE occurrence was constructed by combining all predictors. **Results** Compared with non-VTE group, the reaction time (R) of TEG parameters in VTE group was significantly decreased ($P<0.05$). The prothrombin time (PT) and international normalized ratio of coagulation indexes were decreased, and the level of D-dimer was increased ($P<0.05$). Platelet parameters such as platelet distribution width, mean platelet volume (MPV), and large platelet ratio were decreased, and the level of thrombocytocrit was increased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that PT, D-dimer, R and MPV were independent risk factors for VTE. The area under the curve of VTE prediction model established by combining D-dimer, MPV, R and PT was 0.878, and the sensitivity and specificity were 64.54% and 93.86%, respectively. **Conclusion** The combination of TEG, coagulation and platelet parameters has certain predictive value for VTE.

Key words: thromboelastography; venous thromboembolism; coagulation indicators; platelet parameters

静脉血栓栓塞(VET)主要以急性深静脉血栓形成和肺栓塞的形式发生,其中肺栓塞可危及患者生命。影像学检查是确诊 VTE 的主要手段,但该检查费时、昂贵,且存在辐射和造影剂损伤的风险^[1]。血液学检查是 VTE 诊断的重要辅助手段,主要有血小板计数和凝血因子检测,其中检测 D-二聚体水平对血栓形成的阴性预测价值较高^[2]。然而,影像学或者血液学对 VTE 的早期风险预测的价值较低,对可能发生 VTE 的患者进行早期的风险评估和干预依然是血栓弹力图(TEG)诊疗的难题^[3]。血栓形成与血小板、凝血因子的数量、功能及抗凝和纤溶系统的动态平衡密切相关。在过去 20 年中,TEG 作为常规凝血试验

的辅助手段在诊断凝血系统缺陷、指导复苏及输血中得到广泛的应用,且被认为可用于检测高凝状态^[4]和预测已处于高凝状态患者发生 VTE 的风险^[5]。然而,联合使用血小板参数、凝血参数和 TEG 共同预测高凝状态患者发生 VTE 的风险的研究报道较少。本研究拟采用易获得的血液学检查指标对具有血栓形成风险的患者发生 VTE 的风险性进行预测,以便临床早期诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 8 月至 2021 年 9 月于本院住院治疗的疑似 VTE 的患者 153 例为研究对象,其中经检查确诊为 VTE 的患者 39 例为 VTE 组,男 21 例、女 18 例,平均年龄(60.10±12.26)岁;非 VTE 患者 114 例为非 VTE 组,男 66 例、女 48 例,平均年龄(59.31±12.84)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:年龄≥18 岁;临床疑似 VTE;有包括全血计数、凝血参数和 TEG 在内的实验室数据,并具有影像学资料证实是否发生了 VTE。排除标准:年龄<18 岁;3 d 内进行血小板输注;妊娠期。本研究 VTE 以影像学诊断至少符合以下一条为确诊标准:(1)彩色多普勒超声可见血栓部位血流变细或消失;(2)CT 检查和(或)造影可明确血栓部位及范围^[6]。本研究由本院伦理审查委员会批准(伦理编号:2021302)。

1.2 方法 所有患者均在入院后于清晨取空腹静脉血 3 份(分别用于凝血指标检测、TEG 参数检测、血小板参数检测)。其中两份为 3 mL 经枸橼酸钠抗凝剂处理的抗凝血,一份经离心 5 min 后滤除沉淀物,仅取上层血浆,用于凝血指标检测,一份无须离心直接用于 TEG 检测。另一份 2 mL,经 EDTA 抗凝后用于血小板参数检测。TEG 检测使用血栓弹力图仪(Haema T4,深圳麦科田公司)测定,包含指标:反应时间(R)、凝血时间(K)、Angle 角(α 角)、最大振幅(MA)、凝血指数(CI)。凝血检测使用全自动凝血仪(CS-5100,日本希森美康株式会社)检测,凝血指标包括:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体、国际标准化比率(INR)。血小板参数使用全自动血细胞分析仪(XN-2000,日本希森美康株式会社)检测,包含指标:血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板压积(PCT)、大血小板比率(P-LCR)。所有标本检测均按行业标准在规定时间内完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较 Mann-Whitney 非参数检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 VTE 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标

的检验效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 TEG、凝血、血小板参数比较 与非 VTE 组比较,VTE 组的 TEG 参数的 R 缩短($P<0.05$);凝血指标的 PT 缩短、INR 降低,D-二聚体水平升高($P<0.05$),血小板参数的 PDW、MPV、P-LCR 降低,PCT 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 TEG、凝血、血小板参数比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	VTE 组 ($n=39$)	非 VTE 组 ($n=114$)	t/Z	P
R(min)	2.85±0.71	3.64±1.08	4.239	<0.001
K(min)	0.9(0.8,1.4)	1.0(0.8,1.2)	-0.736	0.462
α 角(°)	72.45±9.45	73.02±3.91	-0.525	0.601
MA(mm)	66.38±13.26	67.26±6.46	-0.544	0.587
CI	4.10(1.80,5.20)	3.65(3.08,4.53)	0.584	0.559
PT(s)	10.22±0.98	11.85±2.89	3.440	<0.001
APTT(s)	26.45±8.37	26.98±2.21	1.726	0.086
TT(s)	16.73±2.79	17.04±1.09	-0.966	0.335
FIB(g/L)	3.54(2.62,4.64)	3.01(2.60,3.74)	2.152	0.183
INR	0.99(0.95,1.03)	1.10(1.02,1.14)	5.532	<0.001
FDP(mg/L)	3.13(2.50,4.82)	2.87(2.21,3.88)	1.688	0.091
D-二聚体(ng/mL)	1.85±0.75	1.17±0.60	3.542	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	209(141,295)	189(141,233)	1.317	0.188
PDW(%)	11.93±3.16	14.03±3.72	-3.174	0.002
MPV(fL)	10.20±2.65	11.40±1.33	-3.670	<0.001
PCT(%)	0.25(0.19,0.37)	0.22(0.18,0.26)	2.198	0.028
P-LCR(%)	30.28±9.76	35.42±10.52	-2.679	0.008

2.2 多因素 Logistic 回归分析 以表 1 中差异有统计意义的指标 R、PT、INR、D-二聚体、PDW、MPV、P-LCR、PCT 为自变量,以发生 VTE 为结局变量,采用多因素 Logistic 回归分析 VTE 发生的独立影响因素,结果显示 PT、D-二聚体、R 和 MPV 是 VTE 发生的独立影响因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
PT	-0.619	0.159	15.084	0.539	0.394~0.736	<0.001
D-二聚体	1.838	0.430	18.254	6.285	2.705~14.607	<0.001
R	-1.138	0.307	13.749	0.320	0.176~0.585	<0.001
MPV	-0.384	0.151	6.746	0.681	0.507~0.915	0.011

2.3 ROC 曲线分析 结果显示,以凝血指标(PT、APTT、TT、INR、FIB、FDP 和 D-二聚体)建立 ROC 曲线,其曲线下面积(AUC)为 0.804;以血小板参数(PLT、PDW、MPV、P-LCR、PCT)建立 ROC 曲线,其 AUC 为 0.665;以 TEG 参数(R、K、 α 角、MA、CI)建立 ROC 曲线,其 AUC 为 0.812;以 PT、D-二聚体、R、MPV 联合检测建立 ROC 曲线,其 AUC 为 0.878。TEG 参数和凝血指标的预测效能比较,差异无统计学意义($P=0.890$),但 PT、D-二聚体、R、MPV 联合检测的预测效能高于 TEG 参数和凝血指标检测的预测效能($P=0.028, 0.021$)。见表 3。

2.4 列线图分析 为了进一步可视化各因子的预测价值,以 PT、D-二聚体、R 和 MPV 为输入变量,VTE 分组为输出变量建立 VTE 风险预测的列线图模型。当总积分大于 165 分,发生 VTE 的预测概率在 0.5 以上。同时,由列线图模型可以直观判断虽然 PT、D-

二聚体、R、MPV 在 VTE 组和非 VTE 组均有差异。PT、R 缩短、D-二聚体水平升高和 MPV 降低均提示 VTE 发生风险升高,且 PT 和 D-二聚体对模型整体影响相对更大,而 R 和 MPV 变化对模型影响相对更小。见图 1。

表 3 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	Z	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确率 (%)
凝血指标	0.804	7.404	0.732~0.863	51.28	94.74	76.92	85.04	83.66
TEG 参数	0.812	7.894	0.741~0.871	38.46	93.86	68.18	81.68	79.74
血小板参数	0.665	3.256	0.584~0.740	23.08	97.37	75.00	78.72	78.43
联合检测	0.878	12.908	0.815~0.925	64.54	93.86	77.42	87.70	85.62

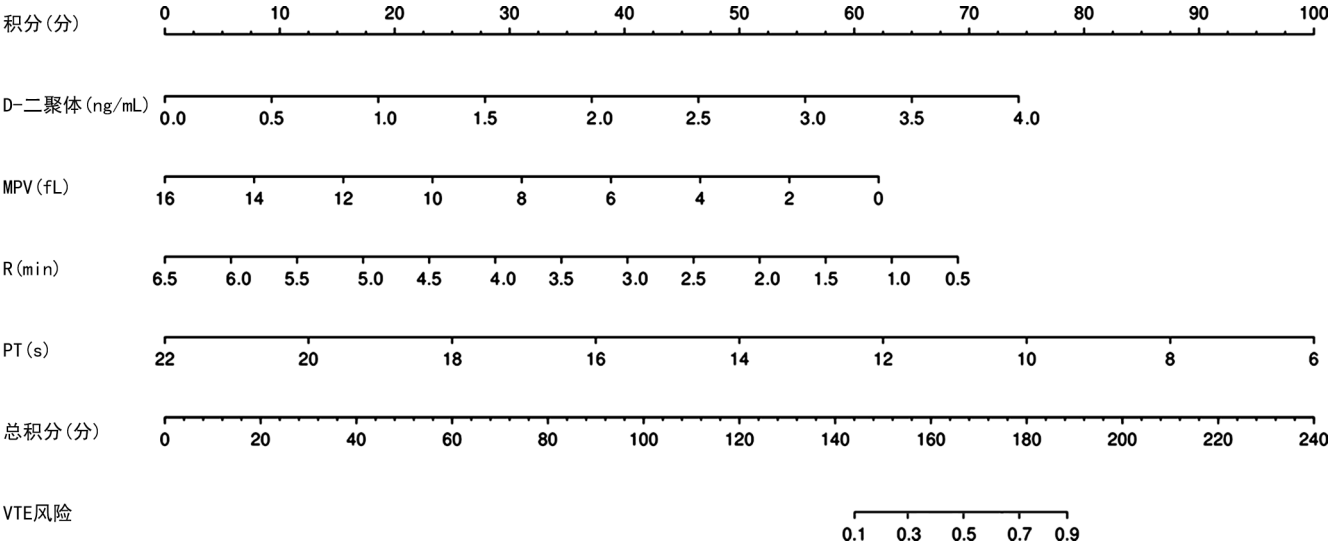


图 1 VTE 预测模型的列线图

3 讨 论

静脉血栓形成依赖于血液的高凝状态、血液流速减缓、血管内膜损伤^[3]。本研究中,疑似 VTE 患者共有 153 例,其中有 39 例确诊为 VTE。研究发现 VTE 组和非 VTE 组 TEG 参数、凝血指标和血小板参数比较均有一定的差异,提示上述指标均能从不同角度提示 VET 发生的风险。TEG 的 R 表示从检测开始到振幅达到 2 mm 的时间,本研究中 VTE 组的 R 明显缩短提示 VTE 伴随的凝血因子激活时间更短,数量增加或活性更强,具有高凝风险,该结果与朱家佳等^[7]的研究具有一致性,这也是弹力图的 R 能成为 VTE 的预测因子(或诊断因子)的原因。本研究发现 VTE 组的血小板分布的分散性,MPV、P-LCR 相对较低,PCT 水平较高,这提示其外周血中血小板分布倾向于集中在小血小板区域,与一些外科手术中血小板体积大、聚集效应强而形成血栓风险更高的情况有所不同,这可能是因为本研究中的 VTE 组中以静脉曲张患者为主,其血管内皮的损伤面积不如外科手术大,且病变形发生速度相对较缓。因 MPV 或 PDW 可能与血小板激活具有相关性^[8]。在静脉曲张缓慢的病変和治疗过程中,血小板长期处于一定程度的激

活状态,导致大体积血小板相对消耗较多,而保留了较多的小体积血小板。此外,本研究也再次证明了 D-二聚体水平升高患者发生 VTE 风险增加^[9]。本研究分别以凝血指标、血小板参数和 TEG 参数分别建立 ROC 曲线,其 AUC 均小于联合检测的 AUC。鉴于 ROC 曲线并不能直观体现每一种预测因子与结局变量的相关性,且 VTE 组仅有 39 例患者,为避免过度拟合,仅适宜选择 3~4 个预测因子^[10]。因此本研究进一步构建了 VTE 预测模型,结合 AUC 最小和预测因子在不影响预测效能的前提下个数最少的原则,保留了 PT、D-二聚体、R 和 MPV 作为预测因子,具有更直观、便于使用的特色。既往对 TEG 参数或凝血指标预测出血或者血栓形成能力的研究多局限于其独立预测价值,且由于纳入人群、疾病种类和严重程度导致结果缺乏一致性。有研究认为 TEG 参数中的 R 和 K 在预测脑梗死患者发生下肢静脉血栓的价值优于其他指标^[11],也有研究认为传统凝血指标预测肝硬化患者发生出血风险优于 TEG 参数^[12]。本研究的优点在于创新性地联合常规凝血指标、血小板参数和 TEG 参数预测潜在患者发生 VTE 的风险,而非单独考虑个别指标的差异性或者预测能力,发现

联合检测对预测 VTE 发生的灵敏度为 64.54%，特异度为 93.86%，阳性预测值为 77.42%，阴性预测值为 87.70%。其灵敏度 (64.54%) 明显高于凝血指标 (51.28%)、血小板参数 (23.08%) 和 TEG 参数 (38.46%)，但各个指标的特异度未观察到明显差异性，由此认为联合指标的预测效能高于单独指标。本研究尚存在以下不足：(1) 仅检测了血小板数量和相关参数，未对血小板功能参数进行测定评价。(2) 纳入研究对象均为住院治疗患者，对社区和门诊患者的凝血状态评价不足。(3) 本研究发现联合指标的灵敏度虽相对优于其他指标，仍然有待纳入更具有特征性的出凝血标志物进一步提高灵敏度。

综上所述，TEG 参数、凝血指标和血小板参数对于 VTE 的预测均有一定效能，联合检测更能提高预测准确性。

参考文献

[1] DUFFETT L. Deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(9): ITC129-ITC144.

[2] 李颖, 肖海军, 薛锋. 血浆 D-二聚体对骨创伤病人骨损伤致静脉血栓栓塞症的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1677-80.

[3] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.

[4] TOUKH M, SIEMENS D R, BLACK A, et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate

cancer[J]. Thromb Res, 2014, 133(1): 88-95.

[5] LIPETS E N, ATAULLAKHANOV F I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk[J]. Thromb J, 2015, 13(1): 4.

[6] RAPOSO G, STOORVOGEL W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. J Cell Biol, 2013, 200(4): 373-383.

[7] 朱家佳, 高宜川, 王赵洋, 等. 血栓弹力图与常规凝血指标对腰椎术后下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(3): 347-53.

[8] 田举. 年龄、疾病对富血小板血浆活性成分影响及其制备的优化[J]. 广州: 南方医科大学, 2019.

[9] 莱晶晶, 林萍, 谢若腾. 探讨血浆 D₂ 聚体检测的临床应用价值[J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 180-181.

[10] MOONS K G, ALTMAN D G, REITSMA J B, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): W1-73.

[11] JIN T, JIANG L, ZHANG X. Influence of lower extremity deep venous thrombosis in cerebral infarction on coagulation index and thromboelastogram and its risk factors[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 2754727.

[12] RASHIDI-ALAVIJEH J, CEYLAN A S, WEDEMEYER H, et al. Standard coagulation tests are superior to thromboelastometry in predicting outcome of patients with liver cirrhosis[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0236528.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-01-28)

(上接第 1377 页)

[11] 原娜, 王磊, 席强, 等. 乏氧诱导因子-1 α 和 α -平滑肌肌动蛋白在宫颈癌的表达及意义[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 4(1): 11-16.

[12] 陈瑾歆, 王含彦, 唐珍, 等. α -辅肌动蛋白 4 和钠氢交换子调节因子 1 在微电场刺激人宫颈癌 HeLa 细胞迁移中的作用机制[J]. 实用医药杂志, 2021, 38(3): 249-252.

[13] 胡家琳, 刘健, 李胜泽. FIGO 2018 III C1p 期宫颈癌患者的预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(12): 2107-2111.

[14] XING Z S, LI S L, LIU Z X, et al. CTCF-induced upregulation of HOXA11-AS facilitates cell proliferation and migration by targeting miR-518b/ACTN4 axis in prostate cancer[J]. Prostate, 2020, 80(5): 388-398.

[15] JI J X, XU R, DING K K, et al. Long noncoding RNA SCHLAP1 forms a growth-promoting complex with HNRNPL in human glioblastoma through stabilization of ACTN4 and activation of NF- κ B signaling[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6868-6881.

[16] 孙运明. 液基薄层细胞学检查、人乳头瘤病毒及阴道镜检查在宫颈癌患者筛查诊断中的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(21): 4888-4890.

[17] LOMERT E, TUOVEROVA L, KRIGER D, et al. Co-expression of RelA/p65 and ACTN4 induces apoptosis in non-small lung carcinoma cells[J]. Cell Cycle, 2018, 17

(5): 616-626.

[18] 郭业兵, 张廷国. 宫颈微小浸润癌上皮及间质细胞基质金属蛋白酶-2、 α -平滑肌肌动蛋白的表达及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 76-78.

[19] JUNG J, KIM S, AN H T, et al. α -Actinin-4 regulates cancer stem cell properties and chemoresistance in cervical cancer[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(7): 940-949.

[20] KAKUYA T, MORI T, YOSHIMOTO S, et al. Prognostic significance of gene amplification of ACTN4 in stage I and II oral tongue cancer[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2017, 46(8): 968-976.

[21] ZHU B, DONG B, HONG S, et al. Combined detection of ACTN4 and SCC-Ag is a promising serological biomarker for cervical intraepithelial neoplasia 3 or worse: a case-control study[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2020, 13(11): 2677-2687.

[22] HUANG Z, ZHOU J K, WANG K, et al. PDLIM1 inhibits tumor metastasis through activating hippo signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1643-1659.

[23] 夷青, 申俊龙, 刘亚斌. ACTN4 对胃癌细胞侵袭转移的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 93-96.

(收稿日期: 2022-09-19 修回日期: 2023-01-28)