

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.022

血栓弹力图、纤维蛋白原及 D-二聚体检测 在恶性肿瘤患者凝血功能评估中的应用

杜秀娟,曾覃平,张秀梅,张任飞,马永能,彭 碧,邱晓勤

四川省绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心检验科,四川绵阳 621000

摘 要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)、纤维蛋白原(FIB)及 D-二聚体(DD)检测在评估恶性肿瘤患者凝血功能中的临床应用价值。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 8 月该院确诊的 250 例恶性肿瘤患者(肿瘤初诊组;明确诊断后,在未进行任何治疗前采集标本进行检测),根据治疗后随访结果分为肿瘤复发组、肿瘤缓解组,选取同期 60 例健康体检者为健康对照组,分别测定各组 TEG 参数[凝血反应时间(R 值)、血凝块形成时间(K 值)、凝血形成速率(Angle 角)、最大振幅(MA 值)、凝血指数(CI 值)],以及 FIB 和 DD 水平。**结果** 与健康对照组比较,肿瘤初诊组及肿瘤复发组 TEG 的 R 值和 K 值明显降低,Angle 角、MA 值和 CI 值明显升高,DD 和 FIB 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与健康对照组比较,肿瘤缓解组各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。与肿瘤初诊组比较,肿瘤缓解组 TEG 的 R 值和 K 值明显升高,Angle 角、MA 值和 CI 值明显降低,DD 和 FIB 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与肿瘤初诊组比较,肿瘤复发组 R 值明显降低,Angle 角和 CI 值明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与肿瘤缓解组比较,肿瘤复发组 TEG 的 R 值和 K 值明显降低,Angle 角、MA 值和 CI 值明显升高,DD 和 FIB 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。88.4% 的恶性肿瘤患者有一项或一项以上的 TEG 参数或 FIB 或 DD 异常,其中 DD 异常率最高,MA 次之。**结论** 应用 TEG、FIB 及 DD 对恶性肿瘤患者进行动态监测,有助于完整、真实地观察恶性肿瘤患者的血液高凝状态,以减少血栓的发生风险,更好地为治疗提供参考依据。

关键词:恶性肿瘤; 血栓弹力图; 纤维蛋白原; D-二聚体

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2347-04

Clinical application of thrombelastogram, fibrinogen and D-dimer detection in coagulation function evaluation of patients with malignant tumors

DU Xiujuan, ZENG Qinping, ZHANG Xiumei, ZHANG Renfei, MA Yongneng, PENG Bi, QIU Xiaoqin
(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Third People's Hospital/Sichuan Provincial
Mental Health Center, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of thrombelastogram (TEG) combined with fibrinogen (FIB) and D-dimer (DD) detection for evaluating the coagulation function in the patients with malignant tumors. **Methods** Two hundreds and fifty patients with malignant tumors definitely diagnosed in this hospital from September 2017 to August 2018 were selected as malignant tumors group, and the samples were collected for performing the detection before conducting any treatment. The patients were divided into the tumor recurrence group and tumor relieve group according to the follow up results after treatment. Contemporaneous 60 persons undergoing healthy physical examination were selected as the healthy control group. The TEG parameters of each group were measured, including the coagulation reaction time (R), coagulation formation time (K), coagulation formation rate (Angle angle), maximum amplitude (MA), coagulation index (CI), FIB and DD. **Results** Compared with the healthy control group, the R and K values of TEG in the tumor primary diagnosis group and tumor recurrence group were significantly reduced, the Angle angle, MA value and CI value were significantly increased, the DD and FIB levels were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); compared with the healthy control group, there was no statistically significant difference among various indexes in the tumor remission group ($P>0.05$). Compared with the tumor primary diagnosis group, the R and K values of TEG in the tumor remission group were significantly increased, while the Angle angle, MA value and CI value were decreased significantly, DD and FIB were decreased significantly, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); compared with tumor prima-

ry diagnosis group, the R value in the tumor relapse group was significantly reduced, while the Angle angle and CI value were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the tumor remission group, the R value and K value of the recurrence group were significantly reduced, Angle angle, MA value and CI value were significantly increased, DD and FIB were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). 88.4 % of the patients with malignant tumors had the anomaly in one item or more of TEG parameter or FIB or DD, in which the DD anomaly rate was the highest, followed by MA. **Conclusion** Applying TEG, FIB and DD to dynamically monitor the patients with malignant tumors is helpful to observe the hypercoagulable state of the patients with malignant tumors in a complete and true way, so as to reduce the risk of thrombus occurrence and provide better reference for treatment.

Key words: malignancy; thromboelastogram; fibrinogen; D-dimer

恶性肿瘤严重危害人类健康,其高发病率和高病死率给患者、家庭和社会带来严重的负担。恶性肿瘤的进展、转移与患者机体处于高凝及纤溶亢进的状态有关。目前研究显示,恶性肿瘤患者静脉血栓的发生率明显高于非恶性肿瘤患者^[1]。纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体(DD)是检测凝血和纤溶系统状态最常用的指标,但都无法完整、真实地反映患者体内凝血功能状况^[2]。血栓弹力图(TEG)通过图像描绘整个动态的凝血过程,可对凝血因子、FIB、血小板功能及纤溶功能等进行更加全面的评估^[3-4]。本研究通过对 250 例恶性肿瘤患者 TEG、FIB 及 DD 检测结果进行比较,以为恶性肿瘤患者凝血功能的监测提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 9 月至 2018 年 8 月本院确诊的 250 例恶性肿瘤患者(肿瘤初诊组:明确诊断后,在未进行任何治疗前采集标本进行检测),其中男 147 例,女 103 例;平均年龄(61.0±12.1)岁;肺癌 79 例,肝癌 20 例,胃癌 34 例,食管癌 44 例,宫颈癌 19 例,卵巢癌 17 例,乳腺癌 15 例,直肠癌 22 例。所有恶性肿瘤患者均符合国际抗癌联盟(UICC)出版的《UICC 临床肿瘤学手册》相关诊断标准^[5]。250 例恶性肿瘤患者根据治疗后随访结果进行分组,具体如下,(1)肿瘤缓解组:经过手术或放、化疗等治疗后,复诊后未发现转移及复发,标本为复诊时采集,共 158 例。(2)肿瘤复发组:经过手术或放、化疗等治疗后,发现转移及复发,标本为再次入院时采集,共 92 例。选取同期健康体检者 60 例作为健康对照组,其中男 40 例,女 20 例;平均年龄(55.7±11.7)岁。排除标准:孕妇、月经期女性、有出血病史或血栓病史者、服

用影响凝血功能的药物者以及 3 个月内患其他疾病者。

1.2 仪器与试剂 采用重庆鼎润医疗器械有限公司生产的 DRNX-I 型 TEG 仪及配套质控品和试剂;美国 IL 公司生产的 ACLTOP 700 型全自动血凝分析仪及配套校准品、质控品和试剂。所有操作严格按照仪器和试剂说明书进行。TEG 采用黏度法,其参数包括:凝血反应时间(R 值)、血凝块形成时间(K 值)、凝血形成速率(Angle 角)、最大振幅(MA 值)、凝血指数(CI 值);FIB 采用阈值法检测;DD 采用免疫比浊法检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间样本均数比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 TEG 参数、FIB 及 DD 水平比较 与健康对照组比较,肿瘤初诊组及肿瘤复发组 TEG 的 R 值和 K 值明显降低,Angle 角、MA 值和 CI 值明显升高,DD 和 FIB 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与健康对照组比较,肿瘤缓解组各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。与肿瘤初诊组比较,肿瘤缓解组 TEG 的 R 值和 K 值明显升高,Angle 角、MA 值和 CI 值明显降低,DD 和 FIB 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与肿瘤初诊组比较,肿瘤复发组 R 值明显降低,Angle 角和 CI 值明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与肿瘤缓解组比较,肿瘤复发组 TEG 的 R 值和 K 值明显降低,Angle 角、MA 值和 CI 值明显升高,DD 和 FIB 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 TEG 参数、FIB 及 DD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	R 值(min)	K 值(min)	Angle 角(°)	MA 值(mm)	CI 值	FIB(g/L)	DD(ng/mL)
健康对照组	60	6.5±1.0	2.1±0.4	61.2±4.3	62.5±4.1	-0.6±1.2	3.43±0.57	102±32
肿瘤初诊组	250	5.3±0.9*	1.4±0.4*	70.6±5.6*	71.4±8.4*	2.4±1.7*	4.54±1.49*	918±303*

续表 1 各组 TEG 参数、FIB 及 DD 水平比较($\bar{x}\pm s$)								
组别	<i>n</i>	R 值(min)	K 值(min)	Angle 角(°)	MA 值(mm)	CI 值	FIB(g/L)	DD(ng/mL)
肿瘤缓解组	158	6.1±1.0 [#]	2.1±0.4 [#]	61.7±4.8 [#]	62.3±4.4 [#]	-0.2±1.4 [#]	3.31±0.53 [#]	92±28 [#]
肿瘤复发组	92	4.5±1.0 ^{*#@}	1.3±0.4 ^{*#@}	73.0±3.3 ^{*#@}	73.4±5.5 ^{*#@}	3.3±1.7 ^{*#@}	4.53±1.57 ^{*#@}	1 203±344 ^{*#@}
<i>F</i>		46.953	70.901	85.581	39.932	83.056	18.807	10.609
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,**P*<0.05;与肿瘤初诊组比较,[#]*P*<0.05;与肿瘤缓解组比较,[@]*P*<0.05

表 2 肿瘤初诊组与健康对照组 TEG 参数、FIB 及 DD 异常率的比较[<i>n</i> (%)]									
组别	<i>n</i>	R 值	K 值	Angle 角	MA 值	CI 值	FIB	DD	总异常率
肿瘤初诊组	250	22(8.8)	41(16.4)	117(46.8)	140(56.0)	84(33.6)	51(20.4)	173(69.2)	221(88.4)
健康对照组	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.2 肿瘤初诊组与健康对照组各 TEG 参数、FIB 及 DD 异常率的比较 将标本的 TEG 参数、FIB 及 DD 任意一项指标出现异常记为异常,肿瘤初诊组总异常率为 88.4%。肿瘤初诊组各项指标异常率和总异常率与健康对照组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

3 讨 论

恶性肿瘤的发病率和病死率呈明显上升趋势,肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌和宫颈癌是我国常见的恶性肿瘤,也是我国肿瘤患者的主要死因^[6-8]。研究证实,大多数恶性肿瘤患者常伴有凝血功能异常^[9-10],恶性肿瘤细胞可以诱导促凝物质产生,影响抗凝及纤溶系统活性物质的水平,抑制体内相关细胞的抗凝活性,从而破坏了机体凝血、抗凝、纤溶系统的平衡,使机体处于高凝状态,导致血栓形成的风险明显增加。FIB、DD 是反映纤溶系统功能及高凝状态的敏感指标。研究显示,肿瘤与凝血系统之间存在相互影响,因此 FIB 和 DD 水平测定可以作为恶性肿瘤诊断的参考依据,对肿瘤的早期筛查具有重要意义^[11],但 FIB 与 DD 水平的检测易受外界因素的影响。TEG 是根据凝血过程中血液凝固的动态变化所绘制的图像,反映了全血的凝血和纤溶功能,在患者血液处于高凝状态、肝移植手术、体外循环心脏手术、外伤性失血性休克、个体化抗血小板治疗等情况下均有广泛应用^[12]。

本研究结果显示,与健康对照组比较,肿瘤初诊组 TEG 的 R 值和 K 值明显降低,Angle 角、MA 值和 CI 值明显升高,FIB 和 DD 水平明显升高。R 值降低提示凝血因子活性升高;K 值降低提示 FIB 功能亢进;Angle 角越大提示血凝块生成速度越快;MA 值升高提示血小板功能亢进或数量增多;CI 值升高提示继发性纤溶亢进;DD 水平升高反映继发性纤溶亢进和凝血酶生成过多;FIB 水平升高表示纤溶系统活性增强。以上检测结果都显示恶性肿瘤患者血液呈现高

凝状态。与肿瘤初诊组比较,肿瘤缓解组 TEG 的 R 值和 K 值明显升高,Angle 角、MA 值和 CI 值明显降低,DD 和 FIB 水平明显降低,表示恶性肿瘤患者通过手术或放、化疗后病情缓解,血液高凝状态也相应地得到改善,降低了血栓发生的风险。与肿瘤初诊组比较,肿瘤复发组 TEG 的 R 值明显降低,Angle 角、CI 值明显升高,提示手术或放、化疗后肿瘤复发的患者血液高凝状态反而加重,增加血栓发生的风险。因此,可通过检测 TEG、FIB 及 DD 水平对恶性肿瘤的发展进行动态监测,这有助于早发现恶性肿瘤患者血液高凝状态,并及时开展治疗,降低血栓发生的风险。本文中的肿瘤初诊组患者凝血指标总异常率为 88.4%,以 DD 的异常率最高,为 69.2%,MA 值次之,为 56.0%,因此,动态监测 TEG、FIB 及 DD 比单独检测某一项指标更能全面地反映患者凝血功能异常的真实状态。

综上所述,采用 TEG、FIB 及 DD 对恶性肿瘤患者进行动态监测,有助于完整、真实地观察恶性肿瘤患者是否处于高凝状态,以减少血栓的发生风险,更好地为治疗提供参考依据。

参考文献

[1] ZHU Y W,FENG T B,ZHOU X J,et al. Routine hemostasis and hemogram parameters;valuable assessments for coagulation disorder and chemotherapy in cancer patients [J]. Chin Med J,2016,129(15):1772-1777.

[2] TANG N,JIN X,SUN Z,et al. Effects of hemolysis and lipemia interference on kaolin-activated thromboelastography, and comparison with conventional coagulation tests [J]. Scand J Clin Lab Invest,2017,77(2):98-103.

[3] LIU C,GUAN Z,XU Q,et al. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients[J]. Medicine,2016,95(24):3934-3939.

[4] POMMERENING M J,GOODMAN M D,(下转第 2353 页)

进一步推广。但是本研究入组病例较少,在后续的相关研究中,将优化活检及 ROSE 流程,增加入组病例数,以进一步评价其应用价值。

参考文献

- [1] WINOKUR R S,PUA B B,SULLIVAN B W. Percutaneous lung biopsy: technique, efficacy, and complications [J]. *Semi Intervent Radiol*,2013,30(2):121-127.
- [2] TAVARE A N,HARE S S,MILLER F N A, et al. A survey of UK percutaneous lung biopsy practice: current practices in the era of early detection, oncogenetic profiling, and targeted treatments [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73 (9):800-809.
- [3] LEE C, GUICHET P L. Percutaneous lung biopsy in the molecular profiling era: a survey of current practices [J]. *J Thorac Imag*,2017,32(1):63-67.
- [4] ANILA K R, NAYAK N, VENUGOPAL M. Role of Rapid on-site evaluation in ct-guided fine needle aspiration cytology of lung nodules [J]. *J Cyt*,2018,35(4):229-232.
- [5] LI K, LIU M, JIANG S, et al. The value of transbronchial needle aspiration combined with rapid on-site evaluation of cytology in the diagnosis of lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*,2014,17(3):215-220.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*,2018,41(10):763-771.
- [7] 曾朝强,王晶,张福洲,等. 低剂量螺旋 CT 在早期肺癌筛查中的应用价值 [J]. *现代肿瘤医学*,2019,27(2):297-300.
- [8] GRASSO R F, FAIELLA E, LUPPI G, et al. Percutaneous lung biopsy: comparison between an augmented reality CT navigation system and standard CT-guided technique [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*,2013,8(5):837-848.
- [9] 薛晶雯,王又君,郭静,等. CT 引导下肺穿刺活检术后并

发症相关因素分析 [J]. *承德医学院学报*,2018,35(2):118-120.

- [10] 白云瑞,韩玉川,吴植文,等. 3D 打印技术在生物医学领域的应用研究进展 [J]. *国际生物医学工程杂志*,2018,41 (5):450-454.
- [11] WU Y, CHEN N, XU Z, et al. Application of 3D printing technology to thoracic wall tumor resection and thoracic wall reconstruction [J]. *J Thorac Dis*,2018,10(12):6880-6890.
- [12] 王俊杰. 3D 打印技术在精准粒子植入治疗中的应用 [J]. *中华放射医学与防护杂志*,2017,37(7):481-484.
- [13] 徐俊马,喻岳超,王俊杰. 肺局灶性磨玻璃影三维导航支架结合 3D-PCT 引导穿刺一例报告并文献复习 [J]. *中华肿瘤防治杂志*,2018,25(14):1042-1044.
- [14] 吉喆,郭福新,姜玉良,等. 3D 打印共面模板辅助 CT 引导下经皮肺穿刺活检技术的临床应用 [J]. *癌症进展*,2018,16(3):302-305.
- [15] 王冠,陈宝明,张玉卫,等. 3D 打印共面穿刺模板辅助 CT 引导下肺原发小微结节穿刺临床研究 [J]. *癌症进展*,2017,15(9):1003-1007.
- [16] 徐俊马,喻岳超,赵杰,等. 三维导航系统结合 3D 打印模板在精准穿刺及治疗中的临床应用 [J]. *临床医学*,2018,38(11):1-4.
- [17] PASTORELLO R G, DESTEFANI C, PINTO P H, et al. The impact of rapid on-site evaluation on thyroid fine-needle aspiration biopsy: a 2-year cancer center institutional experience [J]. *Cancer Cytopathol*,2018,26(10):846-852.
- [18] JAIN D, ALLEN T C, AISNER D L, et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer: a perspective from members of the pulmonary pathology society [J]. *Arch Pathol Lab Med*,2018,142(2):253-262.

(收稿日期:2019-02-22 修回日期:2019-04-29)

(上接第 2349 页)

- FARLEY D L, et al. Early diagnosis of clinically significant hyperfibrinolysis using thrombelastography velocity curves [J]. *J Am Coll Surg*,2014,219(6):1157-1166.
- [5] 孙燕,汤钊猷. *UICC 临床肿瘤学手册* [M]. 北京:人民卫生出版社,2006:204-207.
- [6] 陈万青,张思维,曾红梅,等. 2010 年中国恶性肿瘤发病和死亡 [J]. *中国肿瘤*,2014,23(1):1-10.
- [7] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*,2015,24(1):1-10.
- [8] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*,2016,25(1):1-8.

- [9] 吕自兰,王宾琳,张阳,等. 血栓弹力图与凝血功能检测、血小板计数在恶性肿瘤患者中的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*,2018,39(4):443-445.
- [10] YAMASHITA Y. Hypercoagulable state in cancer [J]. *Rinsho Byori*,2015,63(12):1435-1442.
- [11] ERRICO A. Melanoma; CheckMate 067: frontline nivolumab improves PFS alone or in combination with ipilimumab [J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2015,12(8):435-439.
- [12] 董林剑,李元海. 血栓弹力图的临床应用及发展 [J]. *安徽医药*,2015,19(5):817-820.

(收稿日期:2019-01-16 修回日期:2019-04-15)