

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.006

血栓弹力图、GMP-140、PAI-1 联合检测对创伤合并弥散性血管内凝血的诊断价值分析*

雷 芳¹,杨瑞利^{2△},韩 双²,杨亚兴²,王 苗¹,郭晓波²

1. 西安凤城医院,陕西西安 710021;2. 长安医院,陕西西安 710016;
3. 陕西省西安市中心医院,陕西西安 710003

摘 要:目的 分析血栓弹力图(TEG)、血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)、纤溶酶原激活物抑制物 1 (PAI-1)联合检测对弥散性血管内凝血(DIC)的诊断价值。方法 选取 2020 年 2 月至 2021 年 8 月于西安凤城医院就诊的 168 例疑似创伤合并 DIC 患者作为研究对象。根据中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)将患者分为 DIC 组(62 例)和非 DIC 组(106 例)。比较两组 TEG 参数[凝血反应时间(R 值)、凝血形成时间(K 值)、凝固角(α 角)、血栓最大幅度(MA 值)]、血浆 GMP-140 及 PAI-1 水平;根据创伤严重程度将 168 例患者分为轻伤组(56 例)、重伤组(67 例)和严重伤组(45 例),比较不同创伤程度患者的 TEG 参数;采用受试者工作曲线(ROC)分析 TEG 参数、血浆 GMP-140 及 PAI-1 水平对 DIC 的联合诊断价值,并计算曲线下面积(AUC)。结果 DIC 组患者的 TEG 参数 R 值、K 值及血浆 GMP-140 及 PAI-1 水平显著高于非 DIC 组($P<0.05$),TEG 参数 α 角、MA 值显著低于非 DIC 组($P<0.05$);随着创伤严重程度增加,患者的 R 值及 K 值逐渐升高,α 角及 MA 值逐渐减小,不同创伤严重程度组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,4 项 TEG 参数(R 值、K 值、α 角、MA 值)、血浆 GMP-140、PAI-1 水平对创伤性 DIC 均有良好的诊断价值,其中 4 项 TEG 参数+GMP-140+PAI-1 的诊断特异度(91.02%)均高于各项单独诊断。结论 TEG 参数对创伤合并 DIC 有良好的诊断价值,联合血浆 GMP-140、PAI-1 水平可更好地反映患者的凝血功能状态。

关键词:血栓弹力图; 血小板 α 颗粒膜蛋白-140; 纤溶酶原激活物抑制物 1; 受试者工作曲线
中图法分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)20-2760-04

Diagnostic value of combined combined detection of thromboelastography, GMP-140 and PAI-1 on trauma with disseminated intravascular coagulation*

LEI Fang¹,YANG Ruili^{2△},HAN Shuang²,YANG Yaxing²,WANG Miao¹,GUO Xiaobo²

1. Xi'an Fengcheng Hospital,Xi'an,Shaanxi 710021,China;2. Chang'an Hospital,Xi'an,
Shaanxi 710016,China;3. Xi'an Central Hospital,Xi'an,Shaanxi 710003,China

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of combined detection of thromboelastography (TEG),platelet α granular membrane protein-140 (GMP-140) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) on disseminated intravascular coagulation (DIC). **Methods** 168 patients with suspected trauma complicated with DIC who were treated in the hospital between February 2020 and August 2021 were selected as the re-search subjects. According to the Chinese Diagnostic Scoring System for Disseminated Intravascular Coagula-tion (CDSS),the patients were divided into DIC group ($n=62$) and non-DIC group ($n=106$). The TEG pa-rameters [coagulation response time (R value),coagulation formation time (K value),solidification angle (α angle),maximum thrombus amplitude (MA value)] and levels of plasma GMP-140 and PAI-1 were compared between the two groups. According to the severity of trauma,168 patients were divided into mild injury group ($n=56$),severe injury group ($n=67$) and severe injury group ($n=45$). The TEG parameters of patients with different injury degrees were used to analyze. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to ana-lyze the combined diagnostic value of TEG parameters and levels of plasma GMP-140 and PAI-1 on DIC,and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The TEG parameters (R value,K value) and levels of plasma GMP-140 and PAI-1 of DIC group were significantly higher than those of non-DIC group ($P<$

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2018SF-205)。
作者简介:雷芳,女,主管技师,主要从事出血、凝血相关疾病的研究。 △ 通信作者,E-mail:anquancanping123@163.com。

0.05) while the TEG parameters (α angle, MA value) were significantly lower than those of non-DIC group ($P < 0.05$). As the severity of trauma increased, the R value and K value of patients were gradually increased while the α angle and MA value gradually decreased, and there were statistically significant differences between the groups of different trauma severity ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the 4 TEG parameters (R value, K value, α angle, MA value) and levels of plasma GMP-140 and PAI-1 had good diagnostic value on traumatic DIC, and the diagnostic specificity of 91.02% of the 4 TEG parameters + GMP-140 + PAI-1 was higher than that of each single diagnosis. **Conclusion** TEG parameters have a good diagnostic value on trauma with DIC. The combination with plasma GMP-140 and PAI-1 can better reflect the coagulation function status of patients.

Key words: thromboelastography; platelet α granular membrane protein-140; plasminogen activator inhibitor 1; spearman correlation coefficient; receiver operating characteristic curve

弥散性血管内凝血(DIC)是严重创伤后常见并发症,也是引发患者死亡的主要因素。DIC可引发凝血活化,全身微血管血栓形成,同时消耗大量血小板和凝血因子,最终导致出血或多器官功能衰竭^[1]。DIC临床表现多样化,且涉及抗凝、纤溶等多个系统,极易与其他血液系统疾病混淆,因此早期诊断至关重要^[2]。血栓弹力图(TEG)可通过对血栓形成速度、强度等参数的测定,对患者的凝血功能实现动态监测,在创伤性DIC的临床诊断中应用效果良好^[3]。血液生化指标是早期诊疗DIC的常用辅助检测。然而临床实践发现,常规凝血功能检查无法准确反映患者的纤溶及凝血状态。血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)是体内血小板活化与血栓形成的特异性标志,可有效反映内皮损伤^[4]。纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)主要由血管内皮细胞产生,是反映血液高凝状态的敏感指标^[5]。目前关于上述两种凝血指标与TEG检查对DIC诊断价值的研究甚少。故收集于西安凤城医院就诊的168例疑似创伤合并DIC患者的临床资料,展开分析,以期对DIC的临床诊疗提供有价值的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年2月至2021年8月于西安凤城医院就诊的168例疑似创伤合并DIC患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,因急性多发伤并于西安凤城医院住院治疗者;(2)存在血小板计数异常、凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)异常等DIC疑似症状者;(3)伤后24 h内入院,临床资料完整,对本研究知情同意。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、白血病等恶性血液疾病者;(2)精神异常、凝血功能障碍或自身免疫性疾病患者;(3)合并心、肝、肾等严重功能不全者;(4)妊娠期妇女。168例患者中男95例,女73例;32~64岁,平均(50.36 $\pm$ 10.25)岁;创伤类型:坠落伤89例,烧伤15例,挤压伤28例,撞击伤36例。

1.2 方法 采用TEG仪(陕西裕泽毅公司YZ5000型)及其配套试剂检测TEG参数;采用Multiskan FC酶标仪(Thermo Fisher公司)及SN-697全自动双探头 γ 计数仪(上海核所日环光电仪器有限公司)分别检测血浆PAI-1和GMP-140水平。患者入院后采用枸橼酸抗凝管留取外周静脉血5 mL。TEG检测:取1 mL抗凝静脉血置于含有高岭土的试管中,摇匀后静置2 min,采用TEG仪检测TEG相关参数,记录凝血反应时间(R值)、凝血形成时间(K值)、凝固角(α 角)、血栓最大幅度(MA值)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆PAI-1水平;采用放射免疫分析法检测血浆GMP-140水平。

1.3 诊断/评估及分组

1.3.1 DIC诊断标准 采用中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)^[6]。CDSS包括DIC原发病、临床表现及实验室指标(血小板计数、PT及APTT延长时间等)3方面评价,CDSS积分 ≥ 7 分可诊断为DIC,CDSS积分 < 7 分为非DIC,并据此将纳入研究的患者分为DIC组62例和非DIC组106例。

1.3.2 损伤严重程度评估 采用损伤严重程度评分(ISS)^[7]。ISS评分 < 17 分为轻伤组56例,ISS评分17~25分为重伤组67例,ISS评分 > 25 分为严重伤组45例。

1.4 统计学处理 运用SPSS22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差检验,进一步两两比较采用SNK- q 检验。以灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标,绘制TEG参数、血浆GMP-140及PAI-1水平用于DIC诊断的受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)及截断值(cut-off值)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TEG参数、血浆GMP-140及PAI-1水平

比较 DIC 组患者的 R 值、K 值及血浆 GMP-140、PAI-1 水平均高于非 DIC 组($P<0.05$), α 角、MA 值低于非 DIC 组($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同创伤程度患者 TEG 参数比较

随着创伤

严重程度增加,患者的 R 值及 K 值逐渐升高, α 角及 MA 值逐渐减小,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组间 TEG 参数、血浆 GMP-140 及 PAI-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	R 值 (min)	K 值 (min)	α 角 (°)	MA 值 (mm)	GMP-140 (ng/mL)	PAI-1 (mg/dL)
DIC 组	62	13.87±2.07	7.66±2.04	40.24±9.33	39.62±5.11	18.68±3.02	42.33±5.76
非 DIC 组	106	8.14±1.35	2.86±0.97	59.61±8.77	56.77±10.29	14.57±2.83	37.58±±3.62
<i>t</i>		21.701	20.598	12.178	12.25	8.86	6.565
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同创伤程度患者 TEG 参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	R 值(min)	K 值(min)	α 角(°)	MA 值(mm)
轻伤组	56	7.02±1.03	2.44±0.26	56.87±6.62	56.82±8.64
重伤组	67	11.21±1.46 [*]	5.01±0.97 [*]	51.98±5.17 [*]	50.95±6.17 [*]
严重伤组	45	12.84±2.02 ^{*△}	6.79±1.03 ^{*△}	41.56±4.08 ^{*△}	41.74±5.03 ^{*△}
<i>F</i>		206.560	358.029	100.854	60.854
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻伤组比较,^{*} $P<0.05$;与重伤组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.3 TEG 参数、血浆 GMP-140、PAI-1 水平用于 DIC 诊断的价值分析 以 TEG 参数、血浆 GMP-140、PAI-1 水平为检验变量,以是否发生 DIC 为状态变量,绘制 ROC 曲线。上述指标均对 DIC 有良好的诊

断效能,4 项 TEG 参数+GMP-140+PAI-1 用于联合诊断的特异度为 91.02%,均高于各项单独诊断,见表 3。

表 3 TEG 参数、血浆 GMP-140、PAI-1 水平对 DIC 的联合诊断价值分析

指标	AUC	AUC 的 95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
R 值	0.851	0.792~0.912	10.605 min	79.00	80.20	0.592
K 值	0.802	0.731~0.876	4.480 min	72.60	78.30	0.509
α 角	0.857	0.825~0.928	51.475°	91.90	69.80	0.617
MA 值	0.758	0.684~0.830	48.305 mm	79.00	71.70	0.507
GMP-140	0.808	0.740~0.875	18.100 ng/mL	62.90	87.70	0.506
PAI-1	0.726	0.633~0.819	41.325 mg/dL	64.50	87.70	0.522
4 项 TEG 参数+GMP-140+PAI-1	0.905~0.979	0.842	—	51.61	91.02	0.426

3 讨 论

目前,国内外对 DIC 的诊断尚无统一标准,国际血栓与止血协会(ISTH)、日本急诊医学学会(JAAM)等积分系统是临床常用标准,其中 ISTH-DIC 积分系统的应用较为广泛^[8]。CDSS 积分系统专为中国患者制定,包含原发性疾病、临床表现、实验室指标三方面内容,更有利于 DIC 的早期识别^[9]。本研究根据 CDSS 诊断标准,将 168 例患者分为 DIC 组和非 DIC 组,比较发现两组 TEG 参数、血浆 GMP-140、

PAI-1 水平差异明显。说明 TEG 参数辅助凝血功能指标可一定程度上监控 DIC 的发生、发展。一项回顾性分析显示,DIC 患者的 TEG 参数 α 角及 MA 值显著低于非 DIC 患者^[10],这与本研究结论基本相符。

急性多发伤患者具有病情危重、进展迅速、病死率高的特点^[11]。常规凝血指标检测无法准确评估凝血功能全过程,具有一定的应用局限性。TEG 检测不仅可反映凝血功能改变,还可评估温度、输血等因素对凝血的影响,并于 30 min 内反映患者血液高凝

状态,预测死亡^[12]。相关研究指出,TEG 参数在 DIC 的早期诊断中具有良好的灵敏度和特异度^[13]。本研究中损伤较重患者与损伤较轻者相比较,R 值、K 值明显升高, α 角、MA 值明显降低。K 值及 α 角可反映机体纤维蛋白整体功能,MA 值可反映血小板数量及质量,当 MA 值明显下降时,患者的病死率增加^[14]。黄静等^[15]通过分析不同严重程度多发伤患者的 TEG 参数及常规凝血功能指标关系证明,R 值和 K 值与 PT、APTT 呈正相关,与纤维蛋白原(FIB)水平呈负相关; α 角和 MA 值与 FIB、血小板计数(PLT)呈正相关,与 PT、APTT 呈负相关,说明 TEG 参数变化与 DIC 病情进展密切相关。

此前,多项研究证明常规凝血功能指标及 TEG 参数检测对 DIC 具有良好的诊断效能,但关于 TEG 参数+血浆 GMP-140+PAI-1 水平联合检测的报道较少^[16-17]。本研究中 ROC 曲线分析显示,上述凝血功能指标中,TEG 参数 α 角对创伤性 DIC 的诊断效能较好(AUC=0.857),R 值次之(AUC=0.851),血浆 PAI-1 的诊断效能具有一定局限性(AUC=0.726)。本研究中采用 TEG 参数+GMP-140+PAI-1 联合诊断,当上述所有指标均显示诊断阳性时,则判定该患者为创伤性 DIC,结果显示,上述指标联合诊断的特异度为 91.02%,均高于各指标单独诊断。提示血浆 GMP-140、PAI-1 水平检测虽可反映凝血状态,但存在一定不足,TEG 检查联合凝血功能检测,可有效提高 DIC 的早期诊断准确性。

DIC 患者以不同程度的出血为初发症状,随着疾病的进展伴有休克、微循环衰竭等症状,严重威胁患者的生命,故早期快速诊断有利于疾病的控制与治疗。本研究显示,在 DIC 发生时,患者的 TEG 参数、血浆 GMP-140、PAI-1 水平出现明显变化,且多发伤严重者的凝血功能紊乱程度更加明显。临床上可利用 TEG 参数+GMP-140+PAI-1 联合检测的方法对 DIC 进行诊断,以提高诊断效能。本研究中样本量较少,研究结果具有局限性,还需要扩大样本量进一步地深入研究。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识:2017 年版[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(5):361-363.

[2] LEVI M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40 (Suppl 1):S15-S20.

[3] 曲强,魏晓东,侯景文,等. 血栓弹力图在急诊多发伤患者中的应用价值[J]. 中华危重病急救医学, 2019,31(5): 623-628.

[4] 镇艳芬,黄丽琼. 血栓弹力图参数水平及凝血系统功能指标在妊娠不同时期的分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020,17(6):197-200.

[5] 郭俊,许强宏. 脓毒症患者血栓调节蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂-1 及内皮细胞损伤程度的研究初探[J]. 中华内科杂志, 2021,60(2):143-146.

[6] 黄月婷,刘晓帆,付荣凤,等. 2017 年版中国 DIC 诊断积分系统在急性早幼粒细胞白血病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2018,39(6):480-484.

[7] 陈鑫,李亮,杨志洲,等. D-D 二聚体联合损伤严重度评分对创伤患者预后的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2018,27(5):486-491.

[8] 陈晓迎,张燕,张丹. 三种不同 DIC 评分对脓毒性休克器官功能损伤和预后评估的应用价值[J]. 中国急救医学, 2019,39(2):170-174.

[9] 严思棋,郭涛. 弥散性血管内凝血诊断与相关分子标志物[J]. 临床血液学杂志, 2019,32(1):18-20.

[10] 王影,阎妍,王忠利. 血栓弹力图对急性弥散性血管内凝血诊断价值的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28 (5):1699-1703.

[11] 陈倩,柴宇霞,胡琳琳,等. 多学科协同治疗模式护理团队在急诊多发伤患者救治效果中的初步探索[J]. 中华现代护理杂志, 2019,25(34):4472-4475.

[12] ABU ASSAB T, RAVEH-BRAWER D, ABRAMOWITZ J, et al. The predictive value of thromboelastogram in the evaluation of patients with suspected acute venous thromboembolism[J]. Acta Haematol, 2020,143(3):272-278.

[13] 祁妙华,胡晓婧,曾龙宏. 血栓弹力图对急性型 DIC 患者诊断价值[J]. 中国输血杂志 2018,31(4):391-393.

[14] 曾庆波,宋景春,林青伟,等. 血栓弹力图对热射病合并弥散性血管内凝血的诊断及预后判断价值[J]. 解放军医学杂志, 2018,43(9):38-41.

[15] 黄静,闫新明. 血栓弹力图及常规凝血功能与多发伤患者创伤严重程度的研究[J]. 实用骨科杂志, 2019,25(9):40-43.

[16] ADELBORG K, LARSEN J B, HVAS A M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management[J]. Br J Haematol, 2021,192(5):803-818.

[17] 王刚. 早期凝血功能检测对重型颅脑损伤患者损伤程度及预后判断的临床价值[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2019,32(1):38-41.