

乳腺良恶性疾病患者血栓弹力图检测价值

郝宝岚,王 艳,叶昱坪,郝新建,任 磊,刘宗健,兰帅奇
(郑州大学附属肿瘤医院,河南 郑州 450008)

摘 要:[目的] 用血栓弹力图(TEG)和传统的凝血功能检测对乳腺良恶性疾病患者的凝血功能进行测定,评估 TEG 的检测价值。[方法] 对 268 例乳腺癌(实验组)和 45 例乳腺良性病变患者(对照组)进行 TEG 检测和凝血四项检测 [血浆凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)和纤维蛋白原 (Fib)],同时计数血小板 (PLT)及测定 D-二聚体 (D-dimer),根据各项参数了解其凝血状态。[结果] 传统凝血功能检测结果:实验组的 PT 明显缩短,PLT、Fib 与 D-二聚体水平较对照组有明显增高($P<0.05$),而 APTT、TT 与对照组相比无统计学差异($P>0.05$)。TEG 检测结果中,实验组各个参数测量值水平和对照组相比:R 值没有明显差异($P>0.05$),Angle 值接近显著性差异($P=0.055$),K 值明显减小,MA 值和 CI 值明显增大($P<0.05$),支持实验组血液的高凝状态;从测量数值超出正常范围的高凝例数来看,K 值和 CI 值在两组比较中有显著性差异($P<0.05$);R 值、Angle 值、MA 值两组中没有显著性差异($P>0.05$)。[结论] 乳腺癌患者相比良性病变患者血液高凝的表现较为明显,TEG 可用来监测患者围术期凝血功能,预防血栓栓塞并发症的发生。

关键词:血栓弹力图;凝血功能;乳腺癌;高凝状态;良性病变

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)03-0236-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A014

Application of Thrombelastography in Patients with Benign and Malignant Breast Lesions

HAO Bao-lan, WANG Yan, YE Yu-ping, et al.

(Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: [Purpose] To assess the thrombelastography (TEG) in testing coagulation function of patients with benign and malignant breast lesions. [Methods] Two hundred and sixty eight patients with breast cancer (cancer group) and 45 patients with benign breast lesions (benign group) were enrolled in the study. The coagulation state of patients was tested with TEG and the TEG results were compared with conventional tests, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), D-dimer and platelets (PLT). [Results] There were no significant differences in TT and APTT between cancer and benign groups, while PT was significantly shortened, and D-dimer, Fib, PLT in cancer group were higher than those in benign group (all $P<0.05$). The average level of K in TEG was significantly lower, while MA and CI were significantly higher than those in benign group (all $P<0.05$); angle was close to the significant difference ($P=0.055$). In patients with high coagulation state, there were a significant differences in K and CI values between two groups ($P<0.05$). [Conclusion] Breast cancer patients often show high coagulation state compared to patients with benign breast lesions. TEG can be used to detect coagulation function for prevention of thromboembolic events.

Key words: thrombelastography (TEG); coagulation function; breast cancer; hypercoagulable state; benign diseases

恶性肿瘤患者多存在明显的凝血功能异常,很多研究表明恶性肿瘤患者出现血液高凝状态,且这

种凝血障碍也可以促进肿瘤的发展和转移^[1]。在乳腺癌的研究中,肿瘤和出血系统关系密切,纤维蛋白原、血小板及凝血功能状态的改变是肿瘤浸润转移的重要调节因素,直接影响到患者的生存期和预

收稿日期:2016-11-30;修回日期:2017-01-02

通讯作者:王艳, E-mail:2528863571@qq.com

后^[2],但鲜有用血栓弹力图(thrombelastography,TEG)对乳腺癌凝血功能进行检测的报道。目前常规凝血功能检测,可以检测血浆中凝血因子活性,反映凝血过程中某一阶段或某种凝血产物,但较难反应凝血全貌。TEG检测的基本原理是通过感受器测定凝血块在形成和溶解过程中引起的一系列的物理弹性、力度的变化,以图形方式描绘整个发展过程。从凝血因子的激活到血小板—纤维蛋白凝块形成再到纤维蛋白溶解,展示了血凝块形成的时间、速率、血凝块的强度和纤溶水平,因此它能够动态反映凝血因子、纤维蛋白、血小板功能及纤溶情况。本研究对268例乳腺癌患者术前行TEG检测,并与45例乳腺良性疾病患者进行对照,同时与传统的凝血功能测定进行比较,以期评估TEG的检测价值,探讨乳腺癌患者凝血功能的变化规律,为提高乳腺癌手术的安全性和降低术后血栓并发症的危险性提供治疗依据。

1 资料与方法

1.1 仪器设备

TEG检测使用美国Haemoscope公司提供的TEG仪(Thrombelastograph Hemostasis Analyzer,Model 5000)。血液分析使用SYSMEX公司XE-2100型血细胞分析仪,采血使用的试管为BD公司生产的EDTA-K2抗凝管(采血量为2ml)。凝血4项用ACL-9000型血凝仪检测(Beckman Coulter公司生产),所用试剂、质控物等均为原装配套试剂。

1.2 检测对象

2013年5月1日至2016年9月30日在郑州大学附属肿瘤医院的住院患者308例,实验组为病理诊断确诊为乳腺癌的患者共268例,全部为女性,年龄26~89岁,平均60.5岁。对照组为病理诊断确诊为乳腺良性病变的患者共45例,年龄31~74岁,平均53.0岁。其中病理诊断为增生性、囊性增生性、或增生性伴纤维腺瘤者30例,纤维腺瘤10例,导管内乳头状瘤5例。两组患者均排除以下因素:孕妇、月经期女性、有出血病史或血栓病史者、服用影响凝血药物者以及3个月内患其它疾病者。均采用入院初诊治疗前血样。

1.3 标本的收集

对照组与实验组患者均清晨空腹静脉采血,于采血后2h内测定血浆凝血酶原时间(PT)、部分凝

血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-dimer)、血小板(PLT),同时另抽血样进行TEG检测。

1.4 操作

严格按照操作程序,用ACL-9000型血凝仪进行各项指标分析,PT、APTT、TT均采用凝固法,D-dimer采用乳胶颗粒免疫浊度分析法,Fib采用Clauss法。TEG操作按照TEG-CK实验方法进行严格操作。

1.5 纳入研究的TEG参数

TEG检测时体外模拟缓慢静脉血流,通过加入激活剂诱导血凝块形成,用感受器测定血凝块形成的时间和数量,并由计算机绘制血凝速度和强度曲线,能够全面展现血凝块发生发展的全过程。从凝血因子激活到血凝块形成以及最后纤溶过程,仪器会依次显示几个重要的参数指标(Figure 1):凝血反应时间(R),即从血标本开始检测到血凝块开始形成所需时间,主要受凝血因子水平影响;血凝块形成时间(K),用来评估血凝块强度达到某一水平的速度; α 角(Angle),即血凝块达到这一强度的速率,K值和 α 角主要反映凝血因子及纤维蛋白原的水平,同时也部分反映血小板的功能和数量;最大振幅(MA),反映血凝块最大强度或硬度,主要受血小板功能和数量影响,同时也与纤维蛋白原含量相关。CI值是将上述指标综合计算后得出的总体凝血状况的指数。EPL和Ly30反映纤溶情况,因在实际工作中罕见纤溶异常故不在统计计算之列。R值、K值减小和Angle值、MA值、CI值增大支持高凝状态,反之支持低凝状态。

实验过程中这些参数的正常参考范围,由来自国外的试剂厂家提供,但考虑到种族和地区人群分布的差异,我们采用国内的研究数据和结论,由于男女性之间有显著性差异,取相同实验仪器下的女性

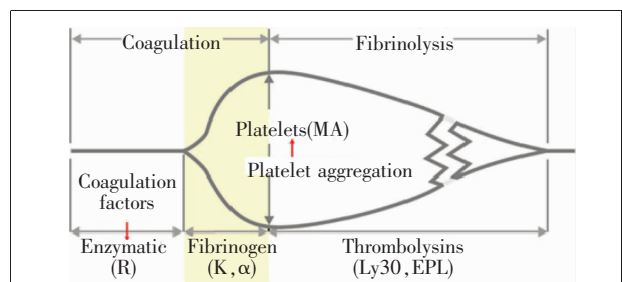


Figure 1 Schematic diagram of TEG

参考值范围进行比较^[3,4]。

1.6 统计学处理

计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,如两组数据符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 SPSS21.0 统计软件进行统计处理,以 $P<0.05$ 为统计学上有显著性差异。

2 结 果

2.1 两组中传统凝血指标检测比较

实验组的 PT 明显缩短,血浆 PLT、Fib 与 D-二聚体水平较对照组有明显增高 ($P<0.05$),而 APTT、TT 与对照组相比无统计学差异($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 两组中 TEG 主要参数的测量值比较

从各项指标的检测数值的水平来看(Table 2),在两组中 R 值没有明显差异($P>0.05$),Angle 值接近显著性差异($P=0.055$),K 值、MA 值和 CI 值有显著性差异($P<0.05$)。K 值明显减小、MA 值和 CI 值明显增大,Angle 值有增高趋势都支持血液的高凝状态。

2.3 两组中测量数值超出正常范围的异常个体数量的比较

在正常和异常病例分布中 (Table 3),K 值和 CI 值在两组比较中有显著性差异 ($P<0.05$),在 K 值和

CI 值中,实验组中高凝病例/总例数明显增多,实验组分别是 42/268(15.67%)和 129/268(48.13%),对照组分别是 1/45(2.22%)和 12/45(26.67%);两组在 R 值、Angle 值、MA 值比较中没有显著性差异($P>0.05$)。

3 讨 论

多项临床、实验室、组织病理学等研究均证实:大多数恶性肿瘤患者常伴随着凝血功能异常^[1],正常机体内凝血系统和抗凝系统是一种动态平衡的关系,而恶性肿瘤细胞可通过影响血液流变学而影响血液微环境,进而提高凝血活性或降低抗凝活性,导致高凝血状态的发生^[5]。同时,机体的这种血液高凝状态在一定程度上促进肿瘤的生长及浸润、转移^[6]。

以前对癌症患者凝血功能的研究多是建立在传统凝血实验如凝血四项,血常规,以及凝血时间、D-二聚体等基础上。TEG 能够连续地反映凝血全貌,检测血小板、凝血因子、纤维蛋白原、纤溶系统和其他细胞成分之间的相互作用,能对凝血系统提供较全面的信息^[7]。癌症相关的凝血状态检测用 TEG 作为研究手段的报告并不多,从少数的报道来看,在乳腺癌^[8]、结肠癌^[8]、肺癌^[9]中曾用 TEG 证实患者血液以高凝状态为主;但在肝癌的检测中也曾有不同的

Table 1 The levels of PT,APTT,Fib,TT,D-dimer and PLT in experimental and control groups

Groups	N	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)	TT(s)	D-dimer(ng/ml)	PLT($10^9/L$)
Control group	45	12.17 $\pm$ 2.98	33.08 $\pm$ 3.96	2.87 $\pm$ 1.54	15.98 $\pm$ 3.84	262.98 $\pm$ 63.48	129.87 $\pm$ 40.53
Experimental group	268	11.21 $\pm$ 3.28	32.89 $\pm$ 6.77	3.41 $\pm$ 2.05	15.33 $\pm$ 4.03	303.27 $\pm$ 82.82	153.45 $\pm$ 67.27
P		0.046	0.893	0.027	0.887	0.003	0.001

Table 2 Main parameters in TEG in experimental and control groups

Groups	N	R(min)	K(min)	Angle(deg)	MA(mm)	CI
Control group	45	3.51 $\pm$ 1.04	1.42 $\pm$ 0.32	70.10 $\pm$ 4.81	63.79 $\pm$ 3.91	2.52 $\pm$ 1.21
Experimental group	268	3.47 $\pm$ 0.92	1.35 $\pm$ 0.58	71.13 $\pm$ 6.81	65.27 $\pm$ 4.46	2.84 $\pm$ 1.43
P		0.755	0.014	0.055	0.034	0.023

Table 3 Distribution of abnormal cases in experimental and control groups

Groups	N	R			K			Angle			MA			CI		
		Normal ^a	Abnormal ^b		Normal ^b	Abnormal ^b		Normal ^c	Abnormal ^c		Normal ^d	Abnormal ^d		Normal ^e	Abnormal ^e	
Control group	45	39	6	0	44	1	0	38	6	1	44	1	0	33	12	0
Experimental group	268	237	30	1	221	42	5	211	53	4	234	32	2	137	129	2
χ^2		0.335			9.286			1.135			4.262			7.778		
P		0.846			0.038			0.567			0.119			0.020		

Note:a:normal range of R is 2.8~7.2min;b:normal range of K is 1.1~2.6min;c:normal range of Angle is 55.8~73.8deg;d:normal range of MA is 54.1~67.9mm;e:normal range of CI is -1.8~3. I :abnormal cases supporting hypercoagulability; II :abnormal cases supporting hypocoagulability.

结果,TEG 各项参数在肝脏的良恶性疾病之间没有明显变化,部分患者手术切除后的相对高凝更像是术后引起的凝血病理,因此并不认为肝癌与高凝有显著相关性^[10]。

从此次研究看,乳腺癌患者的 PT 及血浆 PLT、Fib 与 D-二聚体水平较良性乳腺疾病对照组有明显的增高($P<0.05$),而 APTT、TT 与对照组相比无统计学差异($P>0.05$)。APTT 主要反映内源性凝血系统状况,PT 主要反映外源性凝血系统状况,TT 反映纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间,D-二聚体升高意味着机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,这样的结果说明血小板和纤维蛋白原水平升高,部分凝血因子活性可能增高。从 TEG 的检测结果来看,R 值没有明显差异,Angle 值接近显著性差异 ($P=0.055$),K 值、MA 值和 CI 值有显著性差异 ($P<0.05$)。在对两组中测量数值超出正常范围的异常个体数量的比较中,K 值和 CI 值在两组比较中有显著性差异 ($P<0.05$),乳腺癌组中高凝病例/总例数明显增多。R 值主要受凝血因子影响,K 值和 Angle 值主要反映纤维蛋白原的水平,MA 值主要受血小板功能和数量影响,CI 值是总体凝血指数反映总体凝血状况,这样的检测结果说明,乳腺癌患者表现较为明显的高凝状态,主要是由于血小板和纤维蛋白原造成的(K 值减小、Angle 值、MA 值增大),而不是由于凝血因子水平增高造成的(R 值水平正常),而这些数值的变化,最后都会造成血液的高凝状态。曾有国外的研究显示,乳腺癌患者 TEG 主要表现为 Angle 值、MA 值增高,支持血液的高凝状态^[8],这和我们的结论基本一致。这样的结果也基本符合凝血四项中 PT 缩短、PLT、Fib 与 D-二聚体增高的结果,得到传统凝血功能检测的验证。只是凝血四项的检测结果对于个体来说,相对缺乏连续性、整体性;另外,纤维蛋白原或血小板的功能减弱仅从计数上难以观察到,但在 TEG 检测中可以从血凝块形成的速率降低或强度减弱推断出来。也曾有研究说明 TEG 参数与常规凝血试验指标存在显著相关性但一致性稍弱,TEG 检测凝血功能的敏感性高于凝血 4 项指标检测,但不能完全相互替代^[11,12]。

Lal 等^[2]的综述阐明乳腺癌与出凝血系统功能关系密切,指出血液高凝不仅是乳腺癌伴发的一种现象或结果,更是恶性细胞转化、血管再生和转移的

重要调节因素。其中纤维蛋白原增高,在肿瘤细胞浸润转移的病理生理学方面起到很重要的作用^[13]。关于癌症相关的高凝状态原因,有很多相互依存的复杂机制,牵涉到肿瘤细胞、宿主细胞和凝血系统的相互作用,其中较重要的发病机制是宿主细胞对肿瘤细胞的炎症反应^[1],对于肿瘤细胞来说,在致癌基因的作用下,表面的某些促凝表型或表达的促凝蛋白可以激发凝血活化^[14],对于宿主细胞来说,对肿瘤细胞的炎症反应导致了内皮细胞、血小板和白细胞释放促凝因子,这其中最重要的研究最多的促凝蛋白就是组织因子(tissue factor,TF)^[15],这些促凝因子的释放最终导致了凝血活化。

高凝状态的后果,除了促进肿瘤的浸润转移^[6],还会造成血栓危险,癌症患者静脉内血栓的发生率是普通人的 4 倍以上,血栓明显增加了肿瘤患者发病率和死亡率^[2,16,17],应引起临床治疗的重视。高凝状态的患者术后由于活动减少,血管置管及术后应激状态下的炎症反应,容易发生上下肢静脉血栓、血管置管处栓塞,或者肺栓塞死亡,我们医院近年来也有因为血栓栓塞造成患者死亡的案例,但具体数据还需要进一步统计分析。临床医生针对 TEG 报告的凝血状况,对有风险的高凝患者进行抗凝治疗,常用低分子肝素或阿司匹林,可以有效预防血栓栓塞并发症,提高术后安全性^[15,18]。因此 TEG 比较适用于患者围术期凝血功能监测,为高凝患者预测血栓风险,可以为临床提供重要有价值的预防和治疗的依据。

参考文献:

- [1] Yamashita Y. Hypercoagulable state in cancer [J]. Rinsho Byori, 2015, 63(12):1435-1442.
- [2] Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression[J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(4):207.
- [3] Wang Y, Dou M, Lin Y, et al. To construct normal reference range for thromboelastography in Fuzhou region among healthy adults [J]. Fujian Medical Journal, 2012, 34(6):58-60. [王颖, 窦敏, 林一, 等. 建立福州地区健康人群血栓弹力图参考范围的探讨[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(6):58-60.]
- [4] Yi SH, Lin J, Luo QJ, et al. Normal reference range for thromboelastography in Lanzhou region healthy adult volunteers of Gansu Province[J]. Medical Journal of West Chi-

- na, 2016, 28(2):266-268.[易思华, 林婧, 罗强军, 等. 健康成人血栓弹力图参考范围的确立[J]. 西部医学, 2016, 28(2):266-268.]
- [5] Gong WJ, An YH, He XJ. Mechanism and prophylaxis of cancer-associated venous thromboembolism [J]. Journal of International Oncology, 2010, 37(4):284-286[宫文静, 安永恒, 何信佳. 肿瘤并发血栓的机制及预防治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(4):284-286.]
- [6] Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(4):933-952.
- [7] Papa ML, Capasso F, Pudore L, et al. Thromboelastographic profiles as a tool for thrombotic risk in digestive tract cancer[J]. Exp Oncol, 2007, 29(2):111-115.
- [8] Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography [J]. Thromb Res, 1994, 74(4):335-346.
- [9] Davies NA, Harrison NK, Sabra A, et al. Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer[J]. Thromb Res, 2015, 135(6):1075-1080.
- [10] Gordon N, Riha G, Billingsley K, et al. Malignancy does not dictate the hypercoagulable state following liver resection[J]. Am J Surg, 2015, 209(5):870-874.
- [11] Ma P. Comparison of coagulation function in patients with four items of blood coagulation and thromboelastography [J]. China Health Standard Management, 2016, 7(16):148-149.[马品. 血栓弹力图和凝血四项评价患者凝血功能对比[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(16):148-149.]
- [12] Chen GY, Ouyang XL, Wu JH, et al. Comparison of thromboelastography and routine coagulation tests for evaluation of blood coagulation function in patients[J]. Journal of Experimental Hematology, 2015, 23(2):546-551.[陈冠伊, 欧阳锡林, 吴靖辉. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(2):546-551.]
- [13] Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, et al. An elevated preoperative plasma fibrinogen level is associated with poor disease-specific and overall survival in breast cancer patients[J]. Breast, 2015, 24(5):667-672.
- [14] Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(7):756-764.
- [15] Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management [J]. Thromb Haemost, 2016 Nov 24.[Epub ahead of print]
- [16] Hisada Y, Geddings JE, Ay C, et al. Venous thrombosis and cancer: from mouse models to clinical trials [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(8):1372-1382.
- [17] Médioni J, Guastalla JP, Drouet L. Thrombosis and breast cancer: incidence, risk factors, physiopathology and treatment[J]. Bull Cancer, 2012, 99(2):199-210.
- [18] Hollenhorst MA, Battinelli EM. Thrombosis, hypercoagulable states, and anticoagulants [J]. Prim Care, 2016, 43(4):619-635.

关于开具版面费发票提供税号的通知

由于营改增的实施,从2016年5月起,本刊的版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票台头为贵单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在本刊投稿网站作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便本刊开具发票;如果您的版面费发票台头是个人,则不需税号。谢谢合作!

《中国肿瘤》编辑部
2016-5-16