

P 选择素、抗心磷脂抗体及活化蛋白 C 抵抗预测下肢创伤骨折术后深静脉血栓形成的临床研究

马远,叶向阳,程省,郭雄飞

(南阳市中心医院,河南 南阳 473003)

摘要 目的:探讨 P 选择素、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)及活化蛋白 C 抵抗(activated protein c resistance, APCR)对下肢创伤骨折术后深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的预测价值。**方法:**选择接受手术治疗的下肢创伤骨折患者,术后第 3 天抽取患者静脉血,采用酶联免疫吸附法测定 P 选择素含量和 ACA 阳性率,采用 Dahlback 法测定 APCR 阳性率。按照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》中 DVT 的诊断标准判断患者术后 2 周内是否发生 DVT,比较 DVT 组和无 DVT 组的血清 P 选择素含量、血清 ACA 阳性率及血清 APCR 阳性率。以是否发生 DVT 为因变量,以血清 P 选择素、ACA 及 APCR 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。**结果:**共纳入 648 例患者,其中 31 例患者术后 2 周内发生 DVT(DVT 组),其余 617 例均未检出 DVT(无 DVT 组)。2 组患者的血清 P 选择素含量、血清 ACA 阳性率及血清 APCR 阳性率比较,差异均有统计学意义($t = 26.989, P = 0.000; \chi^2 = 0.010, P = 0.000; \chi^2 = 12.447, P = 0.000$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 P 选择素、ACA 及 APCR 是下肢创伤骨折术后 DVT 的危险因素($OR = 1.219, P = 0.019; OR = 1.292, P = 0.009; OR = 2.430, P = 0.012$)。**结论:**P 选择素、ACA 及 APCR 是下肢创伤骨折术后 DVT 的危险因素,可作为预测下肢创伤骨折术后 DVT 的检测指标。

关键词 静脉血栓形成;下肢骨;骨折;P 选择素;抗心磷脂抗体;活化蛋白 C 抵抗

Applied value of P-selectin, anticardiolipin antibody and activated protein c resistance in predicting deep venous thrombosis after the surgery for treatment of traumatic lower extremity fractures: a clinical study

MA Yuan, YE Xiangyang, CHENG Sheng, GUO Xiongfei

Nanyang Central Hospital, Nanyang 473003, Henan, China

ABSTRACT Objective: To explore the applied value of P-selectin, anticardiolipin antibody(ACA) and activated protein c resistance (APCR) in predicting deep venous thrombosis(DVT) after the surgery for treatment of traumatic lower extremity fractures. **Methods:** The patients who received surgery for traumatic lower extremity fractures were selected and their blood was drawn from veins at the 3rd day after surgery. The content of P-selectin and positive rate of ACA were detected by using enzyme-linked immunosorbent assay, and the positive rate of APCR was detected by using Dahlback method. The patients were divided into DVT group and non-DVT group according to whether DVT was found within 2 weeks after surgery in accordance with the diagnostic standards of DVT which was extracted from *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Deep Venous Thrombosis(3rd edition)*. The serum content of P-selectin and positive rate of serum ACA and serum APCR were compared between the 2 groups. The multiple-factor Logistic regression analysis was conducted by choosing occurrence of DVT as the dependent variable and choosing serum P-selectin, ACA and APCR as independent variables. **Results:** Six hundred and forty-eight patients were included in the study. DVTs were found in 31 patients (DVT group) and unfound in 617 patients (non-DVT group) within 2 weeks after surgery. There was statistical difference in serum content of P-selectin and positive rate of serum ACA and serum APCR between the 2 groups ($t = 26.989, P = 0.000; \chi^2 = 0.010, P = 0.000; \chi^2 = 12.447, P = 0.000$). The result of multiple-factor Logistic regression analysis demonstrated that the serum P-selectin, ACA and APCR were the risk factors for DVT following the surgery for treatment of traumatic lower extremity fractures ($OR = 1.219, P = 0.019; OR = 1.292, P = 0.009; OR = 2.430, P = 0.012$). **Conclusion:** P-selectin, ACA and APCR are the risk factors for DVT following the surgery for treatment of traumatic lower extremity fractures, and they may serve as the detection indicators for the prediction of DVT after the surgery for treatment of traumatic lower extremity fractures.

Keywords venous thrombosis; bones of lower extremity; fractures, bone; P-selectin; anticardiolipin antibody; activated protein c resistance

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是下肢骨折术后常见的并发症,其主要不良后果是肺

动脉栓塞和血栓形成后综合征,会显著影响患者的生活质量,甚至导致死亡^[1]。因此,早期诊断 DVT,对高危患者进行早期干预,具有重要的临床意义^[2-3]。目前常用的诊断 DVT 的方法包括静脉彩超、静脉造影

等,这些诊断方法具有较高的特异性和敏感性,但均无法预测 DVT^[4]。D-二聚体是目前临床上公认的仅有的监测血栓性疾病的血生化指标,可用于 DVT 的诊断、疗效评估和危险程度评估,但特异性较差^[5]。近年来的一些研究发现,P 选择素、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)、活化蛋白 C 抵抗(activated protein c resistance, APCR)等指标均与 DVT 有较高的相关性^[6-7]。本研究通过比较下肢创伤骨折术后 DVT 患者和无 DVT 患者血液中 P 选择素、ACA、APCR 的差异,探讨 P 选择素、ACA、APCR 对下肢创伤骨折术后 DVT 的预测价值,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2015 年 1 月至 2019 年 1 月在南阳市中心医院骨科接受手术治疗的下肢创伤骨折患者为研究对象。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 纳入标准 ①经 X 线及 CT 检查明确诊断为下肢骨折;②伤后 2 周内接受手术治疗;③手术由同一组医生完成。

1.3 排除标准 ①病理性骨折者;②既往存在心、肝、肾及凝血功能异常者;③既往有血管手术史,血栓形成史者;④合并颅脑、胸腹脏器及脊髓损伤者;⑤近期服用过影响凝血功能的药物者;⑥术前血管彩超检查已检出 DVT 者。

2 方法

2.1 试验指标检测 术后第 3 天抽取患者静脉血 5 mL,在室温下以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min(离心半径 15 cm),收集上层血清分装后置于 EP 管中,于 -80°C 冻存,并在 2 周内完成检测。采用酶联免疫吸附法测定 P 选择素含量和 ACA 阳性率(待测血清 OD 值 > 试剂盒的 Cutoff 样本 OD 值为阳性),采用

Dahlback 法测定 APCR 阳性率(标准化的 APC 敏感比值 ≤ 0.68 为阳性)。

2.2 DVT 诊断及分组 按照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》中 DVT 的诊断标准^[4]判断患者术后 2 周内是否发生 DVT,并按照诊断结果将患者分为 DVT 组和无 DVT 组。

2.3 数据统计 采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析。2 组患者性别、是否合并内科疾病、是否吸烟、骨折类型、血清 ACA 及血清 APCR 的组间比较均采用 χ^2 检验,年龄、体质量指数、血浆纤维蛋白原含量、血清肌酐含量、血清尿酸含量、血清谷草转氨酶含量、血清谷丙转氨酶含量及血清 P 选择素含量的组间比较均采用 t 检验,血清 P 选择素、ACA 及 APCR 与创伤骨折术后 DVT 关系的分析采用 Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

研究共纳入 648 例患者,其中 31 例患者术后 2 周内发生 DVT(DVT 组),其余 617 例均未检出 DVT(无 DVT 组)。发生 DVT 的 31 例患者中,18 例患者出现 1 处 DVT,11 例患者出现 2 处 DVT,2 例患者出现 3 处 DVT;小腿肌间静脉血栓 15 例、腓静脉血栓 8 例、股深静脉血栓 7 例、左髂静脉血栓 2 例、腓静脉血栓 5 例、胫骨后静脉血栓 6 例、踝静脉血栓 3 例。除年龄外,2 组患者的其余基线资料比较,差异均无统计学意义(表 1)。

2 组患者的血清 P 选择素含量、血清 ACA 阳性率及血清 APCR 阳性率比较,差异均有统计学意义(表 2)。以是否发生 DVT 为因变量,以血清 P 选择素、ACA 及 APCR 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 P 选择素、ACA 及 APCR 是下肢创伤骨折术后 DVT 的危险因素(表 3)。

表 1 2 组下肢创伤骨折患者基线资料

组别	样本量 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{\chi} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{\chi} \pm s$, kg · m ⁻²)	合并内科疾病(例)		吸烟(例)		血浆纤维蛋白原 ($\bar{\chi} \pm s$, g · L ⁻¹)
		男	女			是	否	是	否	
DVT 组	31	18	13	42.56 ± 10.23	22.41 ± 3.42	6	25	12	19	3.28 ± 0.45
无 DVT 组	617	317	300	39.15 ± 5.65	21.01 ± 3.61	60	557	256	361	2.86 ± 0.31
检验统计量	$\chi^2 = 0.529$		$t = 3.118$		$t = 1.920$	$\chi^2 = 2.032$		$\chi^2 = 0.094$		$t = 1.882$
P 值	0.467		0.000		0.055	0.154		0.759		0.060

组别	血清肌酐	血清尿酸	血清谷草转氨酶	血清谷丙转氨酶	骨折类型(例)				
	($\bar{\chi} \pm s$, mmol · L ⁻¹)	($\bar{\chi} \pm s$, mmol · L ⁻¹)	(单位 · L ⁻¹)	(单位 · L ⁻¹)	1)	2)	3)	4)	5)
DVT 组	85.38 ± 12.25	4.45 ± 1.78	35.18 ± 5.50	25.16 ± 5.02	6	5	13	6	1
无 DVT 组	81.98 ± 11.12	4.91 ± 2.25	33.58 ± 6.12	27.53 ± 6.93	96	101	248	152	20
检验统计量	$t = 1.653$		$t = 1.120$	$t = 1.427$	$t = 1.879$		$\chi^2 = 0.892$		
P 值	0.099		0.263	0.154	0.061		0.926		

DVT: 深静脉血栓形成;1): 下肢多发骨折;2): 骨盆骨折;3): 股骨骨折;4): 胫骨骨折;5): 足部骨折

表 2 2 组下肢创伤骨折患者血清 P 选择素、ACA、APCR

组别	样本量(例)	血清 P 选择素 ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	血清 ACA(例)		血清 APCR(例)	
			阳性	阴性	阳性	阴性
DVT 组	31	70.15 ± 9.09	26	5	23	8
无 DVT 组	617	37.06 ± 6.52	85	532	50	567
检验统计量		$t = 26.989$	$\chi^2 = 0.010$		$\chi^2 = 122.447$	
P 值		0.000	0.000		0.000	

DVT: 深静脉血栓形成; ACA: 抗心磷脂抗体; APCR: 活化蛋白 C 抵抗

表 3 下肢创伤骨折术后 DVT 的 Logistic 回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值
血清 P 选择素	0.318	0.318	5.037	0.019	1.219
血清 ACA	0.246	0.088	5.517	0.009	1.292
血清 APCR	0.816	0.312	6.487	0.012	2.430

DVT: 深静脉血栓形成; ACA: 抗心磷脂抗体; APCR: 活化蛋白 C 抵抗

4 讨 论

流行病学调查显示, DVT 患者肺栓塞的发生率高达 5%, 而肺栓塞后 3 个月内死亡率为 8.6%, 4 年内的死亡率达 36%^[8]。《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》指出目前仅 D-二聚体在临床中被广泛应用于 DVT 的监测^[4], 但其特异性较差。因此, 探索新的监测 DVT 的实验指标一直是创伤骨科研究的一个热点。

P 选择素是黏附分子选择素的一种, 在细胞间、细胞与基质间的黏附中起作用。既往研究显示, P 选择素对血栓形成有明显促进作用, 而其抑制剂能有效抑制血栓形成^[9-10]。张蕴鑫等^[11-12]以 P 选择素基因敲除后的小鼠作为研究对象, 观察到血栓形成被明显抑制, 其机制可能是内皮细胞上的 P 选择素表达增加后, 与 P 选择素糖蛋白配体 1 结合, 能够增强内皮细胞与白细胞之间的黏附作用, 而内皮细胞、白细胞、血小板之间的相互作用对血栓的形成起着关键作用, 尤其是内皮细胞与白细胞功能状态的变化是血栓形成早期的关键因素之一。因此, 当 P 选择素高水平表达时可增加血栓形成的发生率, 而当其受到抑制后, 又能限制血栓形成。本研究中 DVT 组 P 选择素含量明显高于无 DVT 组, 与之前文献中的相关研究结果一致。

ACA 是一种含磷脂的自身抗体, 能通过结合负电磷脂, 影响多种反应体系, 导致人体的凝血功能紊乱^[13]。贺颖等^[14-15]认为, ACA 和血栓形成有密切联系。从目前的研究来看, ACA 导致血栓形成的机制主要包括以下几种途径: ①ACA 通过干扰凝血蛋白与血小板的活性, 抑制前列腺素 E2 释放, 进而促进血栓形

成; ②ACA 导致血管内皮细胞损伤, 降低纤溶活性, 从而促进血栓形成; ③ACA 通过抑制血栓调节素, 减少 APC 生成, 增强机体凝血活性, 进而促进血栓形成^[16]。除了以上的基础研究, Carvalho 等^[17]的临床研究显示, DVT 患者血清中 ACA 浓度较无 DVT 患者明显升高, 并指出 ACA 在创伤性 DVT 的预测方面有巨大的潜在价值。本研究的结果也证实了这一点。

APC 的含量能直观地体现人体的抗凝能力, 其机制可能是 APC 通过抑制相关凝血因子和血小板结合, 降低凝血因子的活性, 促进纤维蛋白溶解, 进而促进堵塞血管疏通^[18-19]。Fuji 等^[20]的研究显示, APCR 会影响 APC 对凝血因子的降解功能, 还会影响血管内皮上血栓调节因子依赖的蛋白 C 活性, 降低 APC 的含量, 从而使机体进入高凝状态, 促进血栓形成。

本研究的结果提示, P 选择素、ACA 及 APCR 是下肢创伤骨折术后 DVT 的危险因素, 可作为预测下肢创伤骨折术后 DVT 的检测指标。由于本研究纳入的患者来源于同一单位, 所得结论还有待于进一步的多中心、更大样本的研究来证实, 同时对于这些指标的特异性和敏感性也需要在后期进行研究。

5 参考文献

- [1] VERSO M, AGNELLI G, AGENO W, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the master registry[J]. Thrombosis Research, 2012, 130(3): 369-373.
- [2] 卢梓祥, 路磊. 髌部骨折后下肢深静脉血栓形成的诊断和影响因素及预防措施研究进展[J]. 中医正骨, 2019, 31(2): 36-38.
- [3] 钱涛, 夏永法. 老年全髋关节置换术中联合应用氨甲环

- 酸和利伐沙班的临床研究[J]. 中医正骨, 2019, 31(1): 10-13.
- [4] 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(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [5] 王国杰, 张灼锦. 血浆 D-二聚体检测对下肢深静脉血栓的早期诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(14): 2368-2370.
- [6] 娄振凯, 彭志, 周如丹, 等. P-选择素及 P-选择素糖蛋白配体-1 在大鼠深静脉血栓模型中的表达变化[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 150-154.
- [7] 尚小鹏, 马金栋, 马居凤, 等. 骨创伤后深静脉血栓形成的危险因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(12): 1088-1091.
- [8] PIOVELLA F, WANG C J, LU H, et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(12): 2664-2670.
- [9] 黄攀, 何晓英. D-二聚体、P-选择素联合检测对急性脑梗死病情及预后判断的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 27-29.
- [10] 张柏根, 薛冠华. 深静脉血栓形成的病因及高危因素[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(4): 197-200.
- [11] 张蕴鑫, 刘建龙, 贾伟, 等. P-选择素、溶酶体颗粒糖蛋白、血小板活化因子和血浆 D-二聚体水平与下肢深静脉血栓形成的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1221-1223.
- [12] 董嘉尧, 罗美华, 周成宇, 等. P-选择素与深静脉血栓的相关性研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(8): 1285-1288.
- [13] 杜志强, 郝斌, 曹文东, 等. 抗磷脂抗体促血栓形成的机制[J]. 中日友好医院学报, 2011, 25(4): 244-246.
- [14] 贺颖, 连建华, 齐华, 等. 深静脉血栓患者外周血抗磷脂抗体水平测定[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(3): 313-315.
- [15] KEARON C, PARPIA S, SPENCER F A, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism[J]. Blood, 2018, 131(19): 2151-2160.
- [16] MALEC K, GÓRZALCZYK T, UNDAS A. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Res, 2017, 152: 93-97.
- [17] CARVALHO J F, ANDRADE D C, LEVY R A. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome[J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2016, 56(6): 469-470.
- [18] 陈浩, 肖占祥, 戚悠飞, 等. 海南地区静脉血栓栓塞症患者活化蛋白 C 抵抗与凝血因子 V 基因多态性研究[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(20): 86-89.
- [19] 高丽霞, 丁秋兰, 吴克雄, 等. 血栓及血栓前状态与凝血因子 V 基因多态性和 APCr 及 HHcy 的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1850-1855.
- [20] FUJI T, AKAGI M, ABE Y, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 55.

(收稿日期: 2019-06-10 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 30 页)

- [19] 石晓明, 蒋戈利, 刘文红, 等. 八段锦对冠心病患者心脏康复过程心肺功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(2): 24-27.
- [20] 陈燕华, 肖璐, 赵容, 等. 八段锦对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者康复效果影响的 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(4): 451-456.
- [21] 林秋. 八段锦健身运动在老年轻度认知功能障碍患者中的应用效果及认知功能改善情况[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3558-3560.
- [22] JING L, JIN Y, ZHANG X, et al. The effect of Baduanjin qigong combined with CBT on physical fitness and psychological health of elderly housebound[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13654.
- [23] 熊桂华, 张展. 八段锦治疗失眠症的研究进展[J]. 中国医药科学, 2016, 6(5): 37-39.
- [24] 帅惠琼, 王佳琳, 丰芬, 等. 中医传统功法应用于失眠患者的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(8): 91-93.
- [25] 张峰, 林正华, 张莉莉, 等. 帕罗西汀配合八段锦运动疗法对抑郁症患者的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(11): 109-111.
- [26] 何欣蔚. 八段锦对颈型颈椎病患者临床康复疗效的观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [27] 施碧霞, 林如, 冯锦绣, 等. 八段锦“一、二、四”式锻炼对神经根型颈椎病患者康复的影响[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9): 126-128.
- [28] 姜敏, 王琦, 刘铜华. 浅谈八段锦对亚健康状态的调治[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(6): 461-462.

(收稿日期: 2019-05-08 本文编辑: 时红磊)