

血栓弹力图评估胰腺癌患者凝血功能状态及鉴别诊断的应用

王利民¹ 王平¹ 刘善凤¹ 王琳¹

[摘要] **目的:**探讨血栓弹力图(TEG)指标在评估胰腺癌患者凝血功能状态及其鉴别诊断的应用价值。**方法:**选取 120 例被确诊为胰腺肿瘤患者,根据 2019 版 WHO 胰腺肿瘤分类标准分为:胰腺癌患者组为试验组,共 57 例,其中低分化组 21 例、中高分化组 36 例;胰腺良性和低度恶性肿瘤患者组为良性对照组,共 63 例;另外选取 64 名健康体检者作为正常对照组。回顾性分析患者入院时的 TEG、常规凝血功能和糖类抗原 199(CA199)结果,将试验组与对照组进行比较分析、胰腺癌患者组参数间进行相关性分析、胰腺癌患者低分化组与中高分化组比较分析、TEG 参数和 CA199 用于鉴别良恶性胰腺肿瘤 ROC 曲线分析。**结果:**胰腺癌患者组 TEG 参数:凝血形成时间(K 值)、凝血形成速率(α 角)、凝血最终强度(MA 值)、最大剪切模量强度(G 值)、纤维蛋白原(FIB)、CA199 值与正常对照组、良性对照组比较均差异有统计学意义($P < 0.05$);胰腺癌患者组 K 值、 α 角、MA 值、G 值均与 FIB、PLT 存在显著相关性($P < 0.05$);胰腺癌低分化组与中高分化组间结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。TEG 参数联合 CA199 鉴别胰腺肿瘤良恶性的敏感度比单独 CA199 鉴别具有显著性提高(81.6% vs 69.4%)。**结论:**TEG 能更好的评估胰腺癌患者的凝血功能状态,联合 CA199 可更有效地鉴别诊断胰腺肿瘤的恶性程度。

[关键词] 血栓弹力图;胰腺肿瘤;鉴别诊断

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.04.001

[中图分类号] R735.9 **[文献标志码]** A

Application of thromboelastogram in evaluation of coagulation function and differential diagnosis in patients with pancreatic cancer

WANG Limin WANG Ping LIU Shanfeng WANG Lin

(Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: katelinwang@126.com

Abstract Objective: To investigate the value of thromboelastogram(TEG) in the evaluation of coagulation function and differential diagnosis in patients with pancreatic cancer. **Methods:** A total of 120 patients with pancreatic tumor in our hospital were selected. According to 2019 WHO classification of pancreatic tumor, the patients were divided into two groups: 57 patients with pancreatic cancer was experimental group, including 21 cases in the low differentiation group and 36 cases in the middle and high differentiation group; 63 patients with benign or low-grade malignant tumor were benign control group. In addition, 64 healthy people were selected as normal control group. The TEG, routine coagulation tests and carbohydrate antigen 199(CA199) results were retrospectively analyzed. We compared the experimental group with the control group, analyzed the correlation between the parameters of the pancreatic cancer patients group, and compared the low differentiation group and the medium and high differentiation group of the pancreatic cancer group. In addition, ROC curve analysis was used to identify benign and malignant pancreatic tumor by TEG parameters and CA199. **Results:** There were significant differences in coagulation formation time(K value), coagulation formation rate(α angle), final coagulation strength(MA value), maximum shear modulus strength(G value) and fibrinogen(FIB) value between pancreatic cancer group and normal control group, benign control group($P < 0.05$). The K value, α angle, MA value and G value were significantly correlated with FIB and PLT in pancreatic cancer group($P < 0.05$). In addition, there was no correlation between the degree of differentiation of cancer cells and coagulation parameters. The sensitivity of TEG parameters combined with CA199 was significantly higher than that of CA199 alone(81.6% vs 69.4%). **Conclusion:** TEG could better evaluate the coagulation function of patients with pancreatic cancer. Combined with CA199, TEG could more effectively differentiate the malignant degree of pancreatic tumor.

Key words thromboelastogram; pancreatic tumor; differential diagnosis

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院(武汉,430022)
通信作者:王琳,E-mail:katelinwang@126.com

目前,国内胰腺癌的发病率和死亡率均居于所有恶性肿瘤的前列^[1]。胰腺癌患者病程中的高凝状态是导致静脉血栓栓塞的高风险因素之一^[2-3],临床上应实时监测胰腺肿瘤患者的凝血功能状态。血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)通过图像的方法描绘整个动态的凝血过程,相比常规凝血功能检测反映的是凝血过程中的某个阶段和某种成分,它能更全面的评估检测对象的凝血功能状态,在临床上逐渐得到了较为广泛的应用^[4-8]。本研究通过回顾性分析 120 例胰腺肿瘤患者 TEG、凝血 4 项和血小板检测结果,探讨 TEG 在胰腺肿瘤患者中的变化以及临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2019 年 1 月—2020 年 5 月我院胰腺外科住院的 120 例确诊为胰腺肿瘤或胰腺癌患者,根据患者手术病理切片诊断结果确诊。依据 2019 版 WHO 胰腺肿瘤分类标准^[9],将胰腺癌组作为试验组,共 57 例(均为腺癌:低分化 21 例、中高分化 36 例),其中男 20 例,女 37 例,平均年龄 55±9 岁;胰腺良性或低度恶性肿瘤组作为良性对照组,共 63 例(包括 25 例浆液性囊性瘤、1 例副神经节瘤、6 例黏液性囊性瘤、7 例导管内乳头状黏液瘤、18 例实性假乳头状瘤和 6 例神经内分泌肿瘤),其中男 22 例、女 41 例,平均年龄 53±14 岁。另外选取 64 例健康体检者作为正常对照组,其中男 22 例,女 42 例,平均年龄 52±11 岁。试验组、良性对照组与正常对照组的性别、年龄均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 试剂和仪器

TEG@5000 血栓弹力图仪(美国唯美血液技术公司)及配套试剂;STA-R Evolution 血凝分析仪(法国 Stago 公司)及配套定标品、质控品和试剂;XE-5000i 血液分析仪(日本 SYSMEX 公司)及配套定标品、质控品和试剂;离心机(中国北京白洋公司);真空采血管(美国 BD 公司),I2000 全自动

免疫分析仪(德国雅培公司)及配套试剂。

1.3 研究方法

回顾性分析 120 例确诊为胰腺肿瘤患者入院时进行检测的 TEG、常规凝血项目和糖类抗原 199(CA199)的结果。其中 TEG 参数包括凝血形成时间(K 值)、凝血形成速率(α 角)、凝血最终强度(MA 值)、最大剪切模量强度(G 值);常规凝血项目包括 PT、INR、纤维蛋白原(FIB)、APTT、TT 和血小板(PLT)。将试验组、良性对照组、正常对照组之间进行比较分析;试验组各参数指标之间进行相关性分析;低分化组和中高分化组比较分析;TEG 参数和 CA199 用于鉴别良恶性胰腺肿瘤 ROC 曲线分析。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验、线性回归分析、ROC 曲线分析进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组的 TEG、常规凝血功能指标及血小板结果见表 1。胰腺癌患者组 K 值、 α 角、MA 值、G 值、FIB 值、CA199 值与正常对照组、良性对照组比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。良性对照组除 CA199 外,其余指标与正常对照组均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

将 57 例胰腺癌患者组的 TEG 结果与常规凝血检测项目结果进行相关性分析,凝血形成时间 K 值与 FIB、PLT 均呈负相关($P < 0.01$);凝血形成速率 α 与 FIB、PLT 均呈正相关($P < 0.01$);凝血最终强度 MA 与 FIB、PLT 均呈正相关($P < 0.01$);最大剪切模量强度 G 与 FIB、PLT 呈正相关($P < 0.01$);其他参数间不存在相关性,见图 1。

根据癌细胞分化程度,将 57 例胰腺癌患者分为低分化组和中高分化组。2 组间 TEG 指标和 FIB 比较,各项指标组间均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 3 组各项指标结果

$\bar{x} \pm s$

组别	K/min	$\alpha/^\circ$	MA/mm	G/(d/sc)	PT/s
试验组	0.9±0.2 ¹⁾²⁾	78.7±3.5 ¹⁾²⁾	71.8±5.2 ¹⁾²⁾	12922.9±3080.7 ¹⁾²⁾	13.1±0.9
良性对照组	1.4±0.5	74.6±4.6	63.2±5.0	8851.6±1974.5	13.2±0.8
正常对照组	1.4±0.5	72.9±6.1	64.6±3.6	9281.5±1442.1	12.9±0.8
组别	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	TT/s	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	CA199/(kU·L ⁻¹)
试验组	37.1±3.6	4.33±1.04 ¹⁾²⁾	16.6±1.2	225±68	573.0±563.0 ¹⁾²⁾
良性对照组	37.9±4.4	2.98±0.65	16.5±2.1	205±63	22.2±16.2 ²⁾
正常对照组	37.4±3.3	3.04±0.59	16.6±0.8	219±51	8.9±7.8

与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与良性对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

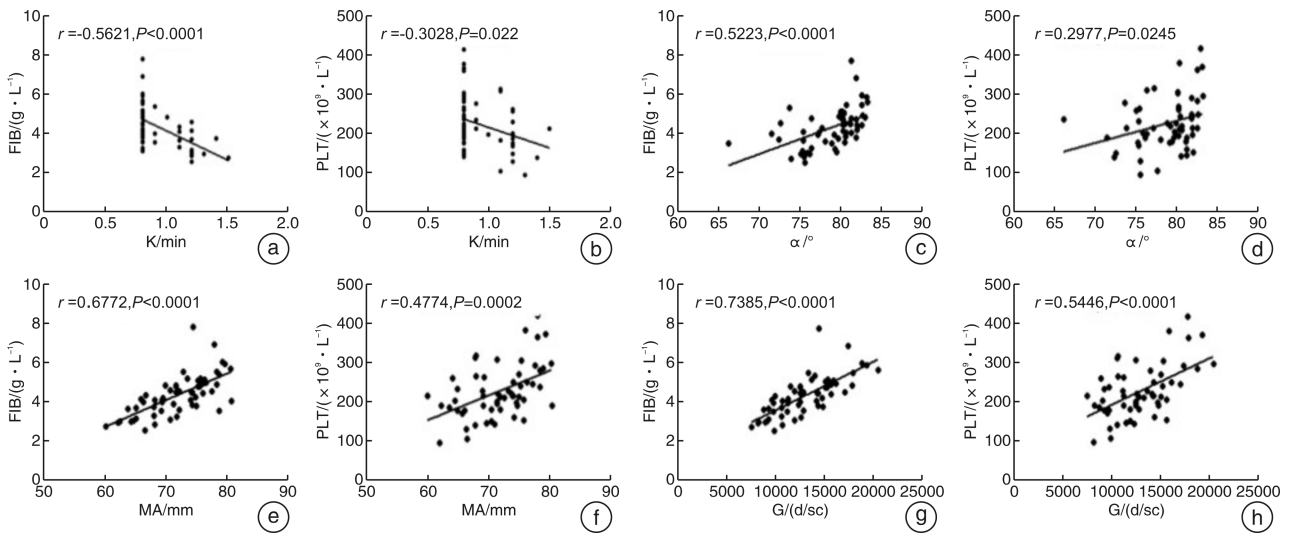


图 1 57 例试验组 TEG 与常规凝血检测项目各参数间的相关性

表 2 低分化组和中高分化组结果比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	K/min	$\alpha/^\circ$	MA/mm	G/(d/sc)	FIB/(g · L ⁻¹)
低分化组	21	0.9 ± 0.2	78.2 ± 4.6	72.5 ± 5.6	13 095.7 ± 3 637.2	4.5 ± 1.1
中高分化组	36	0.9 ± 0.2 ¹⁾	78.7 ± 3.0 ¹⁾	71.3 ± 5.0 ¹⁾	12 728.8 ± 2 843.3 ¹⁾	4.3 ± 1.1 ¹⁾

与低分化组比较,¹⁾P < 0.05。

TEG 参数 K 值、 α 角、MA 值、G 值与 CA199 对鉴别良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌患者的诊断价值。单独用于鉴别良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌患者时,特异性最高的是 CA199 (94.3%),灵敏度最高的是 G 值(87.8%),CA199 联合 TEG 4 个参数时,其灵敏度得到显著性升高,曲线下面积明显增加,见表 3,图 2。

表 3 各项指标单独或联合鉴别良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌患者的诊断价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 /%	特异度 /%
K/min	0.833	0.754~0.911	71.4	84.9
$\alpha/^\circ$	0.768	0.676~0.861	63.3	86.8
MA/mm	0.883	0.817~0.949	81.6	84.9
G/(d/sc)	0.875	0.806~0.944	87.8	77.4
CA199	0.85	0.771~0.930	69.4	94.3
K + α + MA + G	0.891	0.829~0.954	81.6	84.9
K + α + MA + G + CA199	0.929	0.879~0.978	81.6	94.3

3 讨论

静脉血栓栓塞是肿瘤患者严重而常见的一种并发症。肿瘤患者体内的高凝状态是形成静脉血栓的重要原因,多种肿瘤患者被报道存在高凝状态^[10-13]。胰腺癌患者高凝状态产生的原因可能与组织因子(TF)的异常增加有关^[14]。随着影像学的

发展,胰腺良性和低度恶性肿瘤检出率逐年升高,与胰腺癌相比,其早期手术效果及预后都较好。胰腺良性、低度恶性肿瘤与胰腺癌的鉴别诊断及两者的凝血功能状态监测应是临床上需要关注的一个重点。

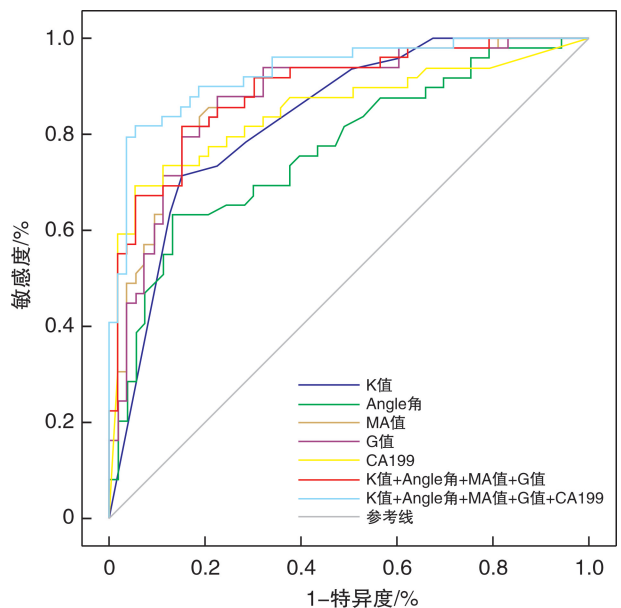


图 2 各项指标对区分良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌患者的 ROC 曲线

本研究通过对 57 例胰腺癌患者组与 63 例胰腺良性和低度恶性肿瘤组、正常对照组检测结果比

较发现:胰腺良性或低度恶性肿瘤患者组与正常对照组比较,凝血各参数差异无统计学意义,表明胰腺良性和低度恶性肿瘤患者常呈正常凝血态;胰腺癌患者组与胰腺良性和低度恶性肿瘤组、正常对照组比较,TEG 参数 K 值、 α 角、MA 值、G 值、和 FIB 均差异有统计学意义($P < 0.05$),表明胰腺癌患者常呈高凝状态,FIB、PLT 功能亢进,血凝块形成的速率变快且强度增加,更易导致血栓的形成。常规凝血功能检测项目中,仅 FIB 在胰腺癌患者组中有显著性差异,其用于监测胰腺癌患者的凝血功能状态存在一定的局限性。在 TEG 参数和 CA199 用于鉴别良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌的 ROC 曲线分析中,TEG 的 4 个参数均有诊断价值,其中 MA 值的曲线下面积最大,G 值的灵敏度最高;诊断特异性最高的为 CA199,但其灵敏度较低;TEG 参数联合 CA199 可显著提高鉴别诊断良性或低度恶性胰腺肿瘤和胰腺癌的灵敏度和曲线下面积。

胰腺癌患者组参数间相关性分析结果发现,TEG 中 K 值和 α 角主要反映血凝块形成的速率,与 FIB、PLT 存在相关性;MA 值和 G 值主要反映的是血凝块能形成的最大强度,也与 FIB、PLT 存在相关性,与 Ji 等^[15]报道的 TEG 与常规凝血指标之间的相关性存在一致性和差异性。根据相关系数,发现胰腺癌患者的高凝状态主要与 FIB 相关,也发现胰腺癌患者血浆 FIB 是判断预后的一个生物学标志物。

本次试验还将胰腺癌患者组根据癌细胞分化程度分为低分化和中高分化 2 组,组间结果比对发现:低分化组和中高分化组间各项指标均无显著性差异,表明胰腺肿瘤患者的高凝状态只与肿瘤良恶性有关,而与癌细胞分化程度无关。

因此,临床上推荐采用 TEG 来检测胰腺肿瘤患者的凝血功能,依据其结果可辅助诊断胰腺肿瘤的良恶性及更准确的评估胰腺癌患者的凝血功能状态,预防静脉血栓的发生。

参考文献

[1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.

[2] Petterson TM, Marks RS, Ashrani AA, et al. Risk of site-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study [J]. Thromb Res, 2015,135(3):472-478.

[3] Kruger S, Haas M, Burkl C, et al. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer-A retrospective co-

hort study[J]. Thromb Res,2017,157:9-15.

[4] 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.

[5] Tong CK, Jin J, Du Q. Use of Thromboelastogram in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for a Patient with Pulmonary Hemorrhage due to Microscopic Polyangiitis[J]. Case Rep Crit Care, 2019; 7241264.

[6] Pandey CK, Saluja V, Gaurav K, et al. K time & maximum amplitude of thromboelastogram predict post-central venous cannulation bleeding in patients with cirrhosis: A pilot study[J]. Indian J Med Res, 2017, 145(1):84-89.

[7] Bosch P, Kenkre TS, Soliman D, et al. Comparison of the Coagulation Profile of Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion With and Without Tranexamic Acid [J]. Spine Deform, 2019,7(6):910-916.

[8] 陆秋涯,陆怡德,孙爱华,等. 血栓弹力图-MA 参数在急性冠脉综合征中的诊断价值[J]. 检验医学,2018, 33(2):119-123.

[9] 于双妮,陈杰. 解读 2019 版 WHO 胰腺肿瘤分类[J]. 中华病理学杂志,2020,49(6):536-538.

[10] Moik F, Posch F, Grilz E, et al. Haemostatic biomarkers for prognosis and prediction of therapy response in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Thromb Res, 2020,187:9-17.

[11] Campello E, Ilich A, Simioni P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues[J]. Br J Cancer, 2019,121(5):359-371.

[12] Kirwan CC, Clarke AC, Howell SJ, et al. PO-31-Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer [J]. Thromb Res, 2016,140 Suppl 1:S188.

[13] Soff GA. Commentary on " microparticle-associated tissue factor activity in patients with metastatic pancreatic cancer and its effect on fibrin clot formation" [J]. Transl Res, 2014,163(2):136-140.

[14] 王利民,王平,刘善凤,等. 探讨血栓弹力图和常规凝血功能检测在急性胰腺炎患者中的应用价值[J]. 临床血液学杂志,2017,30(6):413-415.

[15] Ji R, Ren Q, Bai S, et al. Prognostic significance of pretreatment plasma fibrinogen in patients with hepatocellular and pancreatic carcinomas: A meta-analysis [J]. Medicine(Baltimore), 2018,97(25):e10824.

(收稿日期:2020-10-23)