

## 心脏瓣膜置换术后检测 sEPCR 的临床价值分析\*

陈宇翔<sup>1</sup>, 洪煜婧<sup>2</sup>, 赵 枰<sup>1</sup>, 朱易华<sup>1</sup> (1. 南通大学第二附属医院检验科, 江苏南通 226001;  
2. 南通大学公共卫生学院预防医学 141 班, 江苏南通 226019)

**摘要:**目的 分析血浆可溶性内皮细胞蛋白 C 受体(sEPCR)对心脏瓣膜置换术后抗凝治疗及检测的临床价值。方法 收集 2005 年 1 月~2016 年 6 月于南通大学第二附属医院开展心脏瓣膜置换术的 78 例患者为研究对象, 将其分为栓塞组(38 例)和对照组(40 例), 两组均于术前 1 天、术后监测 INR 稳定后检测 INR 和 sEPCR, 两组间 INR 和 sEPCR 值的比较分析采用 *t* 检验。结果 两组间术前 1 天及术后 INR(术前:  $1.24 \pm 0.32$  vs  $1.23 \pm 0.19$ ; 术后:  $1.86 \pm 0.95$  vs  $1.93 \pm 0.97$ ) 的差异均无统计学意义(术前:  $t=0.17$ ,  $P=0.868$ ; 术后:  $t=0.32$ ,  $P=0.748$ ); sEPCR 术前( $34.91 \pm 9.14 \mu\text{g/L}$  vs  $35.56 \pm 10.22 \mu\text{g/L}$ ) 差异均无统计学意义( $t=0.30$ ,  $P=0.768$ )。栓塞组栓塞时 sEPCR( $101.33 \pm 27.15 \mu\text{g/L}$ ) 显著高于对照组( $41.67 \pm 11.82 \mu\text{g/L}$ ) ( $t=12.69$ ,  $P=0.000$ )。结论 栓塞组 sEPCR 显著高于对照组, 对其进行检测可以有效地指导临床开展抗凝治疗。

**关键词:** 心脏瓣膜置换术; 可溶性内皮细胞蛋白 c 受体; 血栓栓塞; 国际标准化比值

中图分类号: R654.2; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)03-146-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.041

### Clinical Analysis of Human Soluble Endothelial Protein C Receptor after Heart Valve Replacement

CHEN Yu-xiang<sup>1</sup>, HONG Yu-jin<sup>2</sup>, ZHAO Ping<sup>1</sup>, ZHU Yi-hua<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2. Preventive Medicine Class 141, School of Public Health, Nantong University, Jiangsu Nantong 226019, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of human soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) after heart valve replacement. **Methods** 78 cases of patients with heart valve replacement in the Second Affiliated Hospital of Nantong University from January 2005 to June 2016 were selected as the research objects, who were divided into embolic group and control group, 38 cases in embolic group and 40 cases in control group, the index of two groups 1 d preoperative, while dynamic monitoring international standardization ratio (INR) and embolism, were detected, of which INR and sEPCR were examined. The INR and sEPCR of two groups was compared with *t* test. **Results** The INR and sEPCR of two groups 1 d preoperative had no significant difference ( $1.24 \pm 0.32$  vs  $1.23 \pm 0.19$ ,  $34.91 \pm 9.14 \mu\text{g/L}$  vs  $35.56 \pm 10.22 \mu\text{g/L}$ ;  $t=0.17$ ,  $P=0.868$ ;  $t=0.30$ ,  $P=0.768$ , respectively). The average value of dynamic monitoring INR in control group had no significant difference when compared with the results of embolism ( $1.86 \pm 0.95$  vs  $1.93 \pm 0.97$ ,  $t=0.32$ ,  $P=0.748$ ). But the sEPCR had significant difference ( $101.33 \pm 27.15 \mu\text{g/L}$  vs  $41.67 \pm 11.82 \mu\text{g/L}$ ,  $t=12.69$ ,  $P=0.000$ ). **Conclusion** The important indexes of sEPCR could effectively guide the anticoagulant treatment, especially those who with the sEPCR value too high, the embolic threatening should be paid attention to.

**Keywords:** heart valve replacement; human soluble endothelial protein C receptor; thrombo embolism; international normalized ratio

心脏瓣膜置换术影响患者的凝血功能, 可能形成血栓栓塞等危险并发症<sup>[1]</sup>。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是国际上常用抗凝检测指标<sup>[2,3]</sup>, 但对于抗凝治疗却仍然存在着一定的局限性, 如可能导致部分患者出血或栓塞。内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial protein C receptor, EPCR)是人体蛋白 C(PC)抗凝系统的组成部分, 是血浆蛋白 C 的受体。内皮细胞在炎症等作用下受损导致其进入血浆形成血浆可溶性内皮细胞蛋白 C 受体(human soluble endothelial

protein C receptor, sEPCR)<sup>[4]</sup>。本文通过对 78 例心脏瓣膜置换术患者的对比研究, 尝试在监测 INR 的同时, 配合监测患者的 sEPCR, 试图找到可以更有效地指导临床开展抗凝治疗的监测指标。

#### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2005 年 1 月~2016 年 6 月在南通大学第二附属医院胸外科接受体外循环下心脏瓣膜置换术患者 78 例, 抗凝资料完整, 行 NYHA 分级, 患者心功能均为 II 级或 III 级, 排除肝肾功能异常患者, 手术方式均为体外循环常规置换

\* 作者简介: 陈宇翔(1973—), 男, 大学本科, 主管技师, 主要从事免疫学检验工作, Tel: 18912252296, E-mail: ntyycyx@163.com。

术。其中并发栓塞38例(男性13例,女性25例,平均年龄 $55.3 \pm 11.4$ 岁;置换部位包括二尖瓣15例、双瓣13例、主动脉瓣10例),无明显并发症对照组40例(男性13例,女性27例,平均年龄 $56.7 \pm 9.71$ 岁;置换部位包括二尖瓣18例、双瓣13例、主动脉瓣9例),所有研究对象均知情同意。两组一般资料差异无统计学意义(年龄: $t=0.58$ ,  $P=0.56$ ;性别: $\chi^2=0.051$ ,  $P=0.821$ ),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 sEPCR试剂盒为上海劲马公司的酶联免疫分析盒。PT及INR由Sysmex CA7000全自动凝血分析仪检测,测试、定标试剂及质控品为Siemens(Dade-Behring)产品。

1.3 方法 所有患者均视实际情况,调控华法林用量且研究期间未服用其他任何抗凝或抗血小板药物。血液标本采集时间为术前1天,及患者华法林抗凝达到最佳有效剂量,INR稳定后的监测凝血功能时;实验方法为:采集患者静脉血2.7 ml,枸橼酸盐抗凝,离心分离血浆,其中1 ml血浆用于检测sEPCR含量,保存于 $-80^\circ\text{C}$ 的冷冻环境中,可择期检测,剩余血浆用于检测PT及INR,要求在2 h内完成。所有实验步骤均严格按仪器及试剂说明书测定。

1.4 统计学分析 采用SPSS 13.0软件分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料组间比较采用 $t$ 检验,计数资料用卡方分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果 分析数据对照组监测凝血结果因一直比较稳定,故采用使华法林达到最佳有效剂量,INR稳定后监测结果平均值;栓塞组用并发栓塞时检测值。

术前1天栓塞组与对照组INR结果( $1.23 \pm 0.19$  vs  $1.24 \pm 0.32$ )比较,差异无统计学意义( $t=0.17$ ,  $P=0.868$ );术后栓塞组栓塞时的INR值与对照组监测平均值( $1.93 \pm 0.97$  vs  $1.86 \pm 0.95$ )比较,差异也无统计学意义( $t=0.32$ ,  $P=0.748$ );且术前1天两组间sEPCR结果( $35.56 \pm 10.22 \mu\text{g/L}$  vs  $34.91 \pm 9.14 \mu\text{g/L}$ )差异也无统计学意义( $t=0.30$ ,  $P=0.768$ ),而栓塞组栓塞时sEPCR要明显高于对照组监测平均值( $101.33 \pm 27.15 \mu\text{g/L}$  vs  $41.67 \pm 11.82 \mu\text{g/L}$ ),差异有统计学意义( $t=12.69$ ,  $P=0.000$ )。

3 讨论 体外循环下心脏瓣膜置换术后监测INR确实可以有效反映血管出血或栓塞的风险,应该作为抗凝的主要检测指标<sup>[5]</sup>,但其全面性还有所不足,不能指导完全避免患者的各类并发症;有学者对急性缺血性脑血管疾病患者的研究中提示,接近50%的栓塞或出血患者,其INR值在正常范围

内<sup>[6]</sup>。基于此,找出独立于INR之外,能够同时反映患者抗凝效果的指标显得尤为紧迫,以便更好地保证患者的预后。

EPCR是人体蛋白C(PC)抗凝系统的组成部分,是血浆蛋白C的受体。主要表达于血管内皮细胞表面,还可以表达在许多炎症反应相关细胞表面,称为膜连EPCR(mEPCR)。早期一些研究显示mEPCR还具备独立于抗凝作用之外的抗炎及抗细胞凋亡作用<sup>[7]</sup>,因此EPCR是具有双重意义的指标。许多炎症反应因子和凝血酶可以促使mEPCR脱落形成sEPCR<sup>[8]</sup>,sEPCR增多,mEPCR减少使PC激活受损,抑制PC抗凝活性。既往许多研究都证实sEPCR升高与血栓形成及炎症反应双重相关<sup>[8,9]</sup>。由于体外循环自身的非生理状态,如血液直接与管道和氧合器接触、变温、缺血再灌注损伤等,激活大量炎症介质<sup>[10]</sup>,炎症反应可以促使mEPCR脱落为sEPCR,从而导致PC途径抗凝效果减弱,使血栓形成的危险性增加<sup>[11]</sup>。本文栓塞组栓塞时sEPCR显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),同时INR无明显差异( $P > 0.05$ ),表明sEPCR可能是独立于INR之外,反映患者抗凝效果的候选指标。

#### 参考文献:

- [1] Hans GA, Hartstein G, Roediger L, et al. Impact of 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on the correlation between standard laboratory tests and thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) after cardiopulmonary bypass[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(5): 984-989.
- [2] Oh CS, Choi JW, Jung E, et al. Warfarin therapy and perioperative transfusion requirement with bleeding amount in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective study[J]. *Transfus Med*, 2015, 25(1): 33-37.
- [3] Meesters MI, Vonk AB, van de Weerd EK, et al. Level of agreement between laboratory and point-of-care prothrombin time before and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(6): 1141-1144.
- [4] 廖国玲, 杨风琴, 杨华. 糖调节受损患者血浆sEPCR, sTM, vWF水平变化的研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(1): 77-78, 82.  
Liao GL, Yang FQ, Yang H. Research on the level change of plasma sEPCR, sTM, vWF under the state of IGR[J]. *J Mod Lab Med*, 2013, 28(1): 77-78, 82.
- [5] 吕晓莉, 任健康, 李小侠, 等. 抗凝治疗后凝血酶原时间检测与临床应用评价[J]. *现代检验医学杂志*, 2007, 22(2): 109-110.  
Lü XL, Ren JK, Li XX et al. The clinic value of PT during anticoagulant therapy[J]. *J Mod Lab Med*, 2007, 22(2): 109-110.
- [6] 谭莹, 张吉才, 李文斌. 糖化血红蛋白及血栓前体蛋白检测对急性缺血性脑血管病患者的临床价值探讨[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(19): 2145-2146.  
Tan Y, Zhang JC, Li WB. The value of HbA1c and

- TpP in TIA and IS patient[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2013, 22(19): 2145-2146.
- [7] Saposnik B, Reny JL, Gaussem P, et al. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis[J]. Blood, 2004, 103(4): 1311-1318.
- [8] Mosnier LO, Griffin JH. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and anti-apoptotic activities[J]. Front Biosci, 2006, 11(1): 2381-2399.
- [9] Simioni P, Morboeuf O, Tognin G, et al. Soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels and venous thromboembolism in carriers of two dysfunctional protein C variants[J]. Thrombosis Research, 2006, 117(5): 523-528.
- [10] Güvener M, Korun O, Demirtürk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery[J]. J Card Surg, 2015, 30(1): 92-96.
- [11] Stearns-Kuwoowa DJ, Swindle K, D' Angelo A, et al. Plasma levels of endothelial protein C receptor respond to anticoagulant treatment[J]. Blood, 2002, 99(2): 526-530.

收稿日期: 2016-06-21

修回日期: 2017-01-04

(上接 145 页)范围相比武敏等<sup>[4]</sup>孕三期 TSH 测量值略高,初步推测可能与不同试剂有关。曾有研究对同一血清样本通过不同厂家的试剂进行甲状腺功能测定,最终得到不同的正常值范围<sup>[5]</sup>;对比同样使用 Beckman 试剂的单位,发现结果仍较黄华等<sup>[6,7]</sup>高,可能与汉中地区地理环境、饮食习惯、气候以及人群分布相关。FT3 和 FT4 的变化一致,与非孕妇女相比均减低,且随孕期延长下降越明显,这与胎儿的生长对甲状腺激素需求量增加有关。因此进一步证实,各地区或者各医院需建立试剂特异性的妊娠期甲状腺功能正常值范围。

汉中地区妊娠期妇女 TSH 正常值参考范围有所增高,但总体趋势与许多专家报道一致<sup>[8]</sup>,均为 TSH 在孕早期相对于未孕妇女减低,孕中晚期相对增高。这也与孕期的生理特点一致。在孕早期,由于孕妇体内人绒毛促性腺激素(HCG)的影响,使 TSH 降低,而后期,孕妇对甲状腺激素的需求增加,使 TSH 增高。这一方面证明以普通人群所确定的甲状腺功能正常值范围来评估孕妇欠妥,另一方面也说明以 ATA 指南提出的妊娠三期甲状腺功能正常值参考范围,来评估汉中地区孕妇甲状腺功能存在过度诊断亚临床甲减的可能性。

在妊娠期甚至妊娠前进行甲状腺激素水平筛查能够早期提示风险,帮助医生尽早干预治疗,可以减少妊娠不良结局的发生。为了后代的健康,倡导育龄妇女在孕前、孕期常规进行甲状腺功能筛查是很有必要的,提前预防对孕妇本人、妊娠结局及后代均有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125.
- [2] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Thyroid, 2003; 13(1): 3-126.
- [3] 李建新,王 森,单忠艳,等.妊娠早期母体甲状腺功能及其抗体异常对妊娠结局的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(11):916-919.
- Li JX, Wang S, Shan ZY, et al. The impact of maternal thyroid diseases on the pregnant outcome in the first trimester of pregnancy[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 27(11): 916-919.
- [4] 武 敏,吴桂清,李 静.西安地区妊娠期妇女甲状腺功能测定及其临床意义[J].陕西医学杂志,2015,44(5):610-611.
- Wu M, Wu GQ, Li J. Detection of thyroid function during pregnancy in Xi'an and its clinical significance [J]. Shaanxi Medical Journal, 2015, 44(5): 610-611.
- [5] 罗 军,韩 密,宋梦帆,等.两种免疫试剂检测妊娠期甲状腺功能结果的比较[J].中华围产医学杂志,2012,15(7):404-410.
- Luo J, Han M, Song MF, et al. Comparison of thyroid function tests results determined by two kinds of immunoassay in uncomplicated pregnant women [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2012, 15(7): 404-410.
- [6] 黄 华,谭梦霞,陈林兴,等.潮汕地区妊娠妇女甲状腺功能指标参考范围探讨[J].国际检验医学杂志,2015,36(16):2309-2311.
- Huang H, Tan MX, Chen LX, et al. The investigation of thyroid function reference range during pregnancy in Chaoshan area[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(16): 2309-2311.
- [7] 舒小雨,漆洪波,蒋利华,等. BECKMAN 试剂检测妊娠各期特异性甲状腺功能指标正常值范围研究[J].中国实用内科杂志,2014,33(11):881-884.
- Shu XY, Qi HB, Jiang LH, et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid tests detected by BECKMAN assay[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2014, 33(11): 881-884.
- [8] 王群仙,陈友好,何俊英,等.正常孕妇不同孕期甲状腺激素水平研究[J].浙江预防医学,2015,27(2):187-188,203.
- Wang QX, Chen YH, He JY, et al. Study on thyroid hormone levels in normal pregnant women during different periods of pregnancy[J]. Zhejiang Journal of Preventive Medicine, 2015, 27(2): 187-188, 203.

收稿日期: 2016-08-09

修回日期: 2017-03-03