

## 血浆纤维蛋白单体水平检测 对下肢骨折术后静脉栓塞的预测价值\*

李 虎 (上海市宝山区罗店医院检验科, 上海 201908)

**摘要:**目的 探讨血浆纤维蛋白单体水平对下肢骨折术后静脉血栓栓塞症(VTE)的预测价值。方法 回顾性分析2016年1~12月期间行下肢骨折内固定术的126例患者的临床资料,包括围手术期的血浆凝血酶原时间(PT),活化的部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT),纤维蛋白原(Fib),D-二聚体(DD)和纤维蛋白单体(FM),并根据下肢彩色多普勒超声检查和随访结果分为VTE组( $n=19$ )和无VTE组( $n=107$ )。比较患者手术前后各凝血纤溶指标的变化,通过受试者工作曲线下的面积(AUC)评价各指标对术后VTE形成的预测价值。结果 ①所有患者术后的APTT, Fib, DD和FM均显著升高,差异均有统计学意义( $F=3.550\sim 9.223$ , 均 $P<0.05$ ),其中FM在术后第1天开始即显著升高,后逐渐降低。②两组术前的APTT, Fib, DD和FM比较,差异无统计学意义( $F=0.652\sim 1.120$ , 均 $P>0.05$ )。与无VTE组相比,VTE组的术后第1, 5天的FM均显著升高,差异均有统计学意义( $t=2.548\sim 2.883$ ,  $P<0.05$ )。③在术后第3天的APTT, Fib, DD和FM四个指标中, FM的AUC和Youden指数最大,分别为0.713(95%CI: 0.620~0.823)与0.399。结论 下肢骨折术后存在凝血与纤溶系统的活化,术后第3天的血浆FM水平对术后VTE的形成具有较高的预测价值,效果优于DD。

**关键词:**纤维蛋白单体;静脉血栓栓塞症;骨折;D-二聚体

中图分类号:R683.42;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)05-133-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.036

## Predictive Value of Plasma Fibrin Monomer Level on Postoperative Venous Thromboembolism in Fracture of Lower Limb

LI Hu

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201908, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the predictive value of plasma fibrin monomer (FM) level on postoperative venous thromboembolism (VTE) in fracture of lower limb. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 126 patients underwent internal fixation of lower limb fracture from January to December 2016, including perioperative plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), D-dimer (DD) and FM. And all patients were divided into VTE group ( $n=19$ ) and non-VTE group ( $n=107$ ) according to the venous color Doppler ultrasonography of lower limb and follow-up result. The change of coagulation and fibrinolysis indexes were compared before and after operation, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was performed to evaluate these indicators' predictive value for postoperative VTE. **Results** ①APTT, Fib, DD and FM increased significantly after operation in all patients ( $F=3.550\sim 9.223$ , all  $P<0.05$ ). Among them, FM increased significantly at 1d after operation, then gradually decreased. ②There were no significant differences in APTT, Fib, DD and FM before operation between two groups ( $F=0.652\sim 1.120$ , all  $P>0.05$ ). Compared with non-VTE group, FM at 1, 3 and 5d after operation increased significantly ( $t=2.548\sim 2.883$ , all  $P<0.05$ ), in which the difference of each index were largest at 3d after operation. ③In four indexes including APTT, Fib, DD and FM at 3d after operation, the AUC and Youden index of FM were largest [0.713 (95%CI: 0.620 ~ 0.823) and 0.399]. **Conclusion** There were coagulation and fibrinolysis system activated in fracture of lower limb after operation. Plasma FM at 3d after operation had high predictive value of postoperative VTE, and its effect was better than DD.

**Keywords:** fibrin monomer; venous thromboembolism; fracture; D-dimer

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是下肢骨折术后的常见并发症,包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺梗死<sup>[1]</sup>,寻找一个能有效预测VTE形成的血清学指标具有重要的临床意义<sup>[2]</sup>,常用的筛查VTE的指标包括

凝血酶原时间(prothrombin time, PT),活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),凝血酶时间(thrombin time, TT),纤维蛋白原(fibrinogen, Fib),D-二聚体(D-dimer, DD),纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation

\* 作者简介:李 虎(1981—),男,本科,检验技师,主要从事临床检验学的研究, E-mail: lihu828@126.com。

product, FDP)等凝血纤溶参数,其中DD已成为临床上常用的早期诊断VTE的关键指标<sup>[3]</sup>,但DD只能反映已形成的血凝块的降解情况,不能及时反映体内血液凝集状况,故预测价值较低。纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)是Fib被凝血酶水解后产生的一个中间产物,属于纤溶前标志物,其水平升高提示血管内纤维蛋白形成,故对弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)与血栓形成可能具有一定预测价值。本研究选取2016年1~12月期间行下肢骨折内固定术患者为研究对象,观察其围手术期FM和其他凝血纤溶指标的变化,重点探讨血浆FM水平对患者术后VTE发生的预测价值,为临床提供参考依据,报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2016年1~12月期间于我院骨科行下肢骨折内固定术的126例患者为研究对象,其中男性81例,女性45例,年龄33~88岁,平均年龄 $61.1 \pm 15.5$ 岁。全部患者的下肢骨折均为外伤导致,骨折部位包括股骨37例,髌骨15例,膝部22例,胫/腓骨20例,足部/踝部32例。临床资料完整可靠,均同意进行凝血纤溶指标检测、超声等辅助检查。排除标准:①术前已并发凝血/纤溶功能障碍或其他血液系统疾病;②近1个月服用影响抗血小板药、抗凝药、抗血栓药等任何影响凝血、纤溶功能的药物;③并发严重的心、肝、肾、肺等器官功能不全或肿瘤。所有患者均签署知情同意书,本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。

**1.2 试剂与仪器** 枸橼酸钠真空抗凝采血管(美国BD公司);Allegra X-30系列多功能台式高速离心机(美国Beckman公司);STA-R全自动血凝分析仪(法国STAGO公司);EPIQ5彩色超声多普勒诊断仪(荷兰Philips公司)。

**1.3 方法** 在术前、术后第1,3,5天的清晨采集所有患者的抗凝静脉血,抗凝剂与血标本的体积之比为9:1,然后进行2 500 r/min离心5 min得到血浆,4℃保存,4 h内检测PT, APTT, TT, Fib, DD和FM等凝血纤溶指标,其中FM和DD均采用免疫比浊法进行检测,其正常值范围分别是0~6 mg/L, 0~0.5 mg/L。所有患者在第7天开始定期行下肢彩色多普勒超声检查,视情况调整检查频率和项目,必要时再次住院进行诊治,至少随访至术后90天,据此判断有无VTE,分为VTE组和无VTE组。

**1.4 统计学分析** 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析,定性资料采用 $\chi^2$ 检验,定量资料以算术平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较用 $t$ 检验,多组比较先采用方差分析,然后进行两两比较。采用术后各指标的受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)来评估其对VTE的预测价值,若AUC为0.5~0.7,则提示价值较低,0.7~0.9提示价值中等,>0.9提示价值较高,并据此得到其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和约登指数,约登指数越大,预测价值越高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者围手术期凝血纤溶指标的结果** 见表1。结果表明,患者术后的APTT, Fib, DD, FM均显著升高,差异均有统计学意义( $F = 3.550 \sim 9.223$ , 均 $P < 0.05$ ),其中APTT和Fib的高峰出现在术后第3天,DD和FM在术后第1天开始即显著升高,后逐渐降低。患者手术前后的PT和TT无明显变化,差异无统计学意义( $F = 1.362, 0.990$ , 均 $P > 0.05$ )。

表1 患者围手术期凝血纤溶指标的结果

指 标	术 前	术 后			F值	P值
		第1天	第3天	第5天		
PT(s)	$13.82 \pm 2.66$	$14.47 \pm 2.89$	$14.18 \pm 2.57$	$13.99 \pm 2.38$	1.362	0.258
APTT(s)	$39.36 \pm 10.28$	$41.19 \pm 10.8$	$43.73 \pm 11.13^*$	$42.01 \pm 11.12$	3.550	0.017
TT(s)	$15.16 \pm 2.26$	$14.80 \pm 2.08$	$14.73 \pm 2.16$	$14.98 \pm 2.30$	0.990	0.400
Fib(g/L)	$4.98 \pm 1.38$	$5.08 \pm 1.53$	$5.87 \pm 1.96^*$	$5.72 \pm 1.60^*$	4.560	0.005
DD(mg/L)	$2.38 \pm 0.82$	$4.89 \pm 1.68^*$	$3.13 \pm 1.25^*$	$2.73 \pm 1.02^*$	9.223	<0.001
FM(mg/L)	$5.23 \pm 1.87$	$9.55 \pm 2.73^*$	$5.96 \pm 2.19^*$	$5.70 \pm 2.02$	6.856	<0.001

注:与组内术前比较\*  $P < 0.05$ 。

**2.2 VTE组和无VTE组围手术期的凝血纤溶指标比较** 见表2。根据下肢彩色多普勒超声检查,

19例患者发生VTE,107例未发生。两组术前的APTT, Fib, DD, FM比较,差异均无统计学意义

( $P>0.05$ )。与无 VTE 组相比, VTE 组的术后第 1, 3, 5 天的 FM 均显著升高, 差异均有统计学意义 ( $t=2.883, 2.548, 2.678$ , 均  $P<0.05$ )。

表 2 VTE 组和无 VTE 组围手术期的凝血纤溶指标比较

指 标	术 前			术后第 1 天			术后第 3 天			术后第 5 天		
	VTE 组	无 VTE 组	<i>t</i> 值	VTE 组	无 VTE 组	<i>t</i> 值	VTE 组	无 VTE 组	<i>t</i> 值	VTE 组	无 VTE 组	<i>t</i> 值
APTT(s)	41.13±6.67	39.05±9.11	0.952	44.96±7.50	40.52±10.11	1.824	49.19±8.83	42.76±10.69	2.474 <sup>a</sup>	45.70±6.79	41.35±10.07	1.806
Fib(g/L)	5.13±0.88	4.95±1.12	0.652	5.60±1.06	4.99±1.37	1.850	6.73±1.28	5.72±1.61	2.597 <sup>a</sup>	6.40±1.17	5.60±1.50	2.208 <sup>a</sup>
DD(mg/L)	2.41±0.39	2.30±0.55	0.804	5.51±0.88	4.78±1.33	2.301 <sup>a</sup>	3.92±1.02	2.99±1.39	2.783 <sup>b</sup>	7.39±1.67	5.71±2.02	3.428 <sup>b</sup>
FM(mg/L)	5.55±1.10	5.17±1.39	1.120	10.83±1.55	9.32±2.18	2.883 <sup>b</sup>	3.22±0.78	2.64±0.93	2.548 <sup>a</sup>	6.80±1.71	5.50±1.98	2.678 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>  $P<0.05$ , <sup>b</sup>  $P<0.01$ 。

2.4 术后第 3 天各指标对 VTE 发生的预测价值  
见表 3。由于术后第 1 天各指标的值与手术创伤本身影响较大, 故本研究分析术后第 3 天的各指

标对 VTE 发生的早期预测价值, 结果表明 FM 的 AUC 和 Youden 指数最高。

表 3 术后第 3 天各指标对 VTE 发生的预测价值

指 标	AUC	95%CI	最佳阈值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	约登指数
APTT	0.658	0.551~0.769	48.25	42.1	85.9	34.8	89.3	0.281
Fib	0.672	0.529~0.798	6.98	42.1	87.9	38.1	89.5	0.300
DD	0.698	0.602~0.811	4.86	36.8	94.4	53.8	89.4	0.312
FM	0.713	0.620~0.823	9.02	47.4	92.5	52.9	90.8	0.399

3 讨论 下肢骨折手术是 VTE 发生的一大危险因素<sup>[4]</sup>, 目前国内外均推荐采用积极的抗栓治疗来预防 VTE 的发生<sup>[5,6]</sup>, 据报道其能将术后 3 个月内 VTE 的发生率控制在 4% 以下<sup>[7]</sup>。然而, 由于抗栓治疗的疗程、用药方法等有较大争议, 加上不少患者的依从性不高, 难以对所有患者进行标准化的预防治疗, 故临床上需要一种能有效预测 VTE 形成的指标来进行个体化的防治治疗。DD 是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 是一个特异性的纤溶过程标记物, 对血栓的发生具有一定的诊断价值<sup>[3,8,9]</sup>。然而, 血 DD 水平升高缺乏特异性, 受较多因素的干扰, 且其值明显升高是血凝块形成后的表现, 故预测价值较弱, 如果在血液凝集过程中即能早期判断其变化趋势, 对 VTE 的预防和个体化治疗具有重要的临床意义。

当血管某部位发生损伤时, 该部位的内皮细胞表面会随即产生一系列反应, 大量凝血蛋白酶生成, 其作用于纤维蛋白原, 之后首先产生 FM, 同时 FM 形成纤维蛋白多聚物, 在纤维蛋白聚合酶和凝血因子等作用下多聚物连接更加紧密, 最后由纤溶酶降解, 生成 DD 和 FDP。因此, FM 是纤维蛋白降解的二级产物, 属于血栓前标志物, 在血栓形成过程出现早于 DD。以往研究已证实 FM 能在一

定程度上反映凝血过程的启动, 在 DIC 和 VTE 发生时 FM 水平出现不同程度的升高, 具有潜在的血栓预警价值<sup>[10]</sup>, 在临床应用越来越广泛<sup>[11~13]</sup>, 尤其是心血管和血栓相关疾病。手术是引起 FM 水平升高的一大因素, 尤其是骨科手术<sup>[14,15]</sup>。本研究结果表明下肢骨折术后 FM 的高峰出现在术后第 1 天, 之后逐渐降低。无论有无发生 VTE, 患者术后 7 天内的 FM 和 DD 水平均显著高于术前, 进一步分析表明 VTE 组患者的同期 FM 平均水平高于正常值上限(6 mg/L), 而无 VTE 组患者术后第 3, 7 天的血 FM 平均水平已降至正常范围, 提示此时外部损伤已经停止, 正常情况下血液凝集逐渐结束, 如果其水平仍升高, 则提示可能有术后血栓的形成。而血 DD 水平在术后 7 天内均显著升高, 明显大于其正常值上限 0.5 mg/L, 虽然 VTE 组患者各个时期的 DD 水平均高于无 VTE 组, 但临床上难以判断术后 DD 水平升高是 VTE 还是手术本身引起的。由于术后第 1 天各指标的值与手术创伤本身影响较大, 故本研究选取术后第 3 天的指标来分析其对 VTE 的预测效果, 结果表明四个指标中 FM 的 AUC 最高(0.713), 与 DD 相比, FM 的敏感度更强, 但特异度稍弱, 提示临床上可动态联合监测两者在术后的变化, 综合考虑患者的实际情况来判断 VTE 的发生风险, 给予个体化的抗凝

治疗。

综上所述,下肢骨折术后存在凝血与纤溶系统活化,术后第3天的血浆FM水平对术后VTE的形成具有较高的预测价值,效果优于DD。

#### 参考文献:

- [1] Whiting PS, Jahangir AA. Thromboembolic disease after orthopedic trauma[J]. Orthop Clin North Am, 2016, 47(2):335-344.
- [2] Granziera S, Cohen AT. VTE primary prevention, including hospitalised medical and orthopaedic surgical patients[J]. Thromb Haemost, 2015, 113(6):1216-1223.
- [3] 刁雪,彭兰欢,曾婷婷,等.血细胞计数和D-二聚体检测在肺癌并发血栓患者中的变化研究[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):68-71.  
Diao X, Peng LH, Zeng TT, et al. Analysis of the changes of blood cell count and D-dimer in Lung cancer patients with thrombosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1):68-71.
- [4] Dahl OE, Harenberg J, Wexels F, et al. Arterial and venous thrombosis following trauma and major orthopedic surgery: molecular mechanisms and strategies for intervention[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(2):141-145.
- [5] Lazo-Langner A, Fleet JL, McArthur E, et al. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(10):1626-1635.
- [6] Wood RC, Stewart DW, Slusher L, et al. Retrospective evaluation of postoperative bleeding events in patients receiving rivaroxaban after undergoing total hip and total knee arthroplasty: comparison with clinical trial data[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(7):663-669.
- [7] Wolf BR, Lu X, Li Y, et al. Adverse outcomes in hip arthroplasty: long-term trends[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(14):e103.
- [8] Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Usefulness of repeated D-Dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study[J]. Blood, 2010, 115(3):481-488.
- [9] 孟英,刘宁,薛冰蓉,等.应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J].中华检验医学杂志,2016,39(10):751-755.  
Meng Y, Liu N, Xue BR, et al. Blood coagulation biomarkers for postoperative venous thromboembolism diagnosis in orthopedic traumatic patients: a case control study[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2016, 39(10):751-755.
- [10] 张鹏,汤荣华.纤维蛋白单体及其在DIC等疾病诊断监测方面的临床意义[J].国际检验医学杂志, 2013, 34(18):2433-2435.  
Zhang P, Tang RH. Clinical significance of fibrin monomer in the diagnosis and monitoring of DIC[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(18):2433-2435.
- [11] 黄彩芝,莫丽亚,张聪,等.纤维蛋白相关标志物对重症肺炎患儿DIC前状态的诊断价值[J].临床儿科杂志,2016,34(8):566-569.  
Huang CZ, Mo LY, Zhang C, et al. Diagnostic significance of fibrin related markers for pre-disseminated intravascular coagulation state in children with severe pneumonia[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34(8):566-569.
- [12] 刘欢乐,刘媚娜,金艳慧,等.口服抗凝剂治疗患者血浆纤维蛋白原、纤维蛋白单体和D-二聚体检测的临床意义[J].温州医科大学学报,2015,45(8):618-620.  
Liu HL, Liu MN, Jin YH, et al. Clinical significance of plasma fibrinogen, fibrin monomer and D-dimer in patients undergoing oral anticoagulant therapy[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2015, 45(8):618-620.
- [13] 阿地拉·阿布里孜,古兰木拜尔·安尼瓦尔.心功能不全透析患者检测纤维蛋白单体的临床意义[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):149-150.  
Adila · ABLZ, Gulanmubaier · Anwr. Clinical significance of detection fibrin monomer in hemodialysis with cardiac insufficiency patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):149-150.
- [14] Yoshioka K, Kitajima I, Kabata T, et al. Venous thromboembolism after spine surgery: changes of the fibrin monomer complex and D-dimer level during the perioperative period[J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(5):594-599.
- [15] 李健,陈哲,张立海,等.股骨损伤修复围手术期血浆纤维蛋白相关标志物的诊断价值[J].中华医学杂志,2017,97(10):761-764.  
Li J, Chen Z, Zhang LH, et al. The diagnostic value of plasma fibrin related markers in perioperation of femoral fracture[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(10):761-764.

收稿日期:2017-06-03

修回日期:2017-07-07