

[文章编号] 1000-4718(2007)07-1451-03

· 实验技术 ·

## 血浆凝血酶调节蛋白检测的临床应用

卢兴国, 童杰峰, 张强, 张茂, 沈汉超, 傅国胜, 陈焰,  
张佩利, 曹越兰, 束美宝, 徐根波  
(浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009)

**[摘要]** 目的: 探讨血浆凝血酶调节蛋白 (PTM) 检测的临床价值。方法: 用 ELISA 法测定 979 例 PTM, 并以 60 名健康人为对照。结果: 对照组 PTM ( $20.40 \pm 7.72$ )  $\mu\text{g/L}$ , 无性别和年龄差异。疾病组 PTM 水平, 原发性慢性肾小球疾病肾功能衰竭 (CRF) 高于无 CRF, 败血症高于非败血症, 多脏器功能衰竭 (MOF) 高于无 MOF, 均为  $P < 0.01$ ; 分别以  $>70$ 、 $>50$  和  $>40$   $\mu\text{g/L}$  为标准, 预示 CRF、败血症和 MOF 的灵敏度为 85.7%、86.6% 和 77.8%, 特异性为 82.4%、89.5% 和 77.3%, 阳性预示值为 77.8%、76.5% 和 73.7%。系统性红斑狼疮 (SLE) 尿蛋白阳性组 PTM 高于阴性组; 糖尿病并发症高于无并发症, 微血管病变高于大血管病变 (均  $P < 0.01$ ); 以 PTM 高于正常上限值为标准, 预示 SLE 尿蛋白阳性临床肾损害、糖尿病并发症和微血管病变的灵敏度为 77.8%、53.4% 和 71.2%, 特异性为 92.3%、97.1% 和 97.1%, 阳性预示值为 93.3%、98.6% 和 97.9%。急性白血病 (AL) 和多发性骨髓瘤 (MM) 初诊时 PTM 升高, 两病并发肾衰时极度升高 ( $P < 0.01$ )。动态检测多发伤、脑卒中急性期和恢复期、AL 和 MM 化疗前后、癌症术前后 PTM 与病情变化相关。分析微血管病变疾病 PTM 高于大血管病变疾病 ( $P < 0.01$ ), 以高于正常上限值 ( $35.54$   $\mu\text{g/L}$ ) 为标准, 预示微血管病变灵敏度为 77.7%、特异性 71.2%, 阳性预示值 75.6%。结论: PTM 是评估微血管病变疾病的良好指标, 也是预警或评估疾病严重程度及其演变或疗效观察的有用指标。

**[关键词]** 凝血酶调节蛋白; 血管疾病

**[KEY WORDS]** Thrombomodulin; Vascular diseases

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A

凝血酶调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是血管内皮细胞合成的糖蛋白, 介导蛋白 C 激活并调节凝血酶和血小板功能。当血管受损时, 内皮细胞表面 TM 便被水解或脱落引起血浆 TM (plasma TM, PTM) 上升, 被认为是反映血管内皮损伤或内皮激活的标准。我们在临床研究发现, PTM 虽缺乏单病种诊断的特异性, 但有两个重要的应用价值, 即评估疾病有无微血管病变和指示疾病的严重程度或并发症。

### 材 料 和 方 法

#### 1 对象

1996 年至 2004 年期间确诊的本院住院患者 979 例, 男 542 例、女 437 例, 平均年龄 ( $47.60 \pm 18.45$ ) 岁。健康对照组 60 例, 平均年龄 ( $38.60 \pm 16.21$ ) 岁。性别年龄和疾病病期、并发症或严重程度分组见表 1、2。

#### 2 方法

PTM 用 ELISA 测定, 为法国 Stago 公司试剂, 全部样品和参考标准品均严格按说明书操作。所有病例在初发或复发, 或规定疗程结束或病情进展病期确诊时, 晨间静脉采血 5 mL, 先注入 0.9 mL 于 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝液 0.1 mL 试管中, 轻摇, 90 min 内分离血浆并保存于  $-70$   $^{\circ}\text{C}$  冰箱待测, 余下血样品作其它检查。

#### 3 统计学处理

数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用 POMS 统计软件包

作方差分析、 $t$  检验和相关分析。

### 结 果

#### 1 对照组 PTM 水平

对照组 PTM 为 ( $20.40 \pm 7.72$ )  $\mu\text{g/L}$ , 性别年龄分组均无明显差异 (表 1), 高于正常上限 ( $1.96s + \bar{x}$ ,  $>35.54$   $\mu\text{g/L}$ ) 阳性率  $<5.0\%$ 。

表 1 健康对照组性别和年龄分组 PTM 水平

Tab 1 PTM levels of different sexes and ages in healthy controls ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	PTM ( $\mu\text{g/L}$ )
Female	25	$21.16 \pm 8.33$
Male	35	$19.86 \pm 7.33$
$\leq 25$ years	18	$19.50 \pm 8.29$
26 - 45 years	20	$20.35 \pm 7.78$
46 - 77 years	22	$21.41 \pm 7.60$

#### 2 疾病严重程度或并发症 PTM 水平

**2.1 心脑血管病** 按第四届全国脑血管病会议诊断标准, 在起病 3 d 内采集标本检测脑梗死和脑出血 PTM 高于一过性脑缺血发作 ( $P < 0.01$ ), 但高于正常上限阳性率低, 分别为 32.1% 和 33.9%, 冠心病亦低 (12.9%)。原发性高血压与病

[收稿日期] 2005-09-22 [修回日期] 2005-12-22

Tel: 0571-87783754; E-mail: xingguolu@163.com

期有关(表2)。137例脑梗死和脑出血,合并糖尿病27例,高血压、冠心病28例,肾病6例,无合并症76例,PTM分别为(31.37 ± 12.06) μg/L、(32.47 ± 12.08) μg/L、(60.00 ± 23.52) μg/L和(31.51 ± 14.13) μg/L,肾病组显著高于其它各组( $P < 0.01$ )。相关分析280例心脑血管病和糖尿病PTM与血糖、胆固醇和甘油三酯,81例Fbg和FDP均无明显相关( $r = 0.0360, -0.0587, 0.0542, 0.0870$ 和 $0.0260, P > 0.05$ )。动态观察26例脑梗死和22例脑出血,经治疗(14 ± 1) d恢复期时PTM均下降,分别为[(31.67 ± 11.50) μg/L vs (23.08 ± 9.37) μg/L,  $P < 0.01$ ]和[(33.61 ± 7.24) μg/L vs (27.94 ± 5.83) μg/L,  $P < 0.05$ ]。

**2.2 原发性慢性肾小球疾病** 临床和(或)病理确诊的慢性原发性肾小球疾病、肾功能衰竭(CRF)显著高于无CRF(表2),高于正常上限的阳性率为100%和55.9%;以PTM > 70 μg/L为标准,预示CRF的灵敏度为85.7%,特异性82.4%,阳性预示值77.8%。同步检测105例BUN和Scr,62例血和尿β<sub>2</sub>MG,PTM与这4项呈正相关( $r = 0.5926, 0.4781, 0.5559$ 和 $0.4409, P < 0.01$ ),64例PTM与Ccr呈负相关( $r = -0.5844, P < 0.01$ )。

**2.3 感染 败血症** PTM高于非败血症(表2),以>50 μg/L为标准,预示败血症的灵敏度为86.6%,特异性89.5%,阳性预示值76.5%。PTM与白细胞和中性粒细胞均无相关性( $r = 0.2543$ 和 $0.2330, P > 0.05$ )。

**2.4 多发伤** 检测多发伤PTM高于对照组,伴多脏器功能衰竭(MOF)显著高于无脏器功能衰竭(表2)。观察20例治疗好转时PTM比好转前下降[(23.63 ± 7.20) μg/L vs (34.64 ± 10.10) μg/L,  $P < 0.01$ ],11例加重或恶化PTM比治疗前升高[(54.83 ± 21.20) μg/L vs (40.64 ± 15.90) μg/L,  $P < 0.01$ ],5例并发DIC者PTM极度升高[(126.25 ± 62.06) μg/L]。

**2.5 SLE** 按1982年美国风湿病学会修订标准确诊60例初发和复发患者,以尿蛋白阳性和阴性分组有显著差异(表2),以高于正常上限值为标准,预示尿蛋白阳性临床肾损害的灵敏度为77.8%,特异性92.3%,阳性预示值93.3%。相关分析60例BUN、Scr及22例血和尿β<sub>2</sub>MG,PTM与这4项指标呈正相关( $r = 0.4913, 0.6368, 0.8641$ 和 $0.8251, P < 0.01$ )。

**2.6 糖尿病** 符合1997年ADA新建议标准诊断的糖尿病并在入院2 d内采集标本146例,按有无并发症分组PTM有显著差异(表2),微血管病变(肾病44例、视网膜病变22例)又显著高于大血管病变(脑梗死和脑出血24例、冠心病21例)。以PTM > 35.54 μg/L为标准,预示并发症和微血管病变的灵敏度为53.4%和71.2%,特异性为97.1%和97.1%,阳性预示值为98.6%和97.9%。

**2.7 肿瘤** 急性白血病(AL)和多发性骨髓瘤(MM)初诊时PTM升高,两病并发肾衰时极度升高(表2),高于正常上限阳性率为44.6%、54.3%和100%,且与骨髓原始细胞和浆细胞呈正相关( $r = 0.4015$ 和 $0.4845, P < 0.05$ )。27例AL化疗完全缓解时PTM比化疗前回落[(21.11 ± 10.04) μg/L vs (35.78 ± 17.21) μg/L,  $P < 0.01$ ],15例未缓解比治疗前有所

表2 疾病严重程度/并发症/病期的PTM水平

Tab 2 PTM levels in the severity, complication and stage of diseases( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	PTM(μg/L)
Healthy control	60	20.40 ± 7.72
Macroangiopathy group		
coronary heart disease	31	28.44 ± 11.49**
cerebral infarction	78	29.44 ± 14.17*
cerebral hemorrhage	59	34.02 ± 12.19*
essential hypertension	74	32.91 ± 18.99**
stage III	29	43.00 ± 25.69* <sup>△</sup>
stage II	24	29.41 ± 8.33**
stage I	21	22.95 ± 6.78
transient ischemic attacks	13	23.23 ± 7.67
Microangiopathy group		
Primary chronic glomerular disease	117	81.54 ± 56.54*
with renal failure	49	124.10 ± 61.47* <sup>△△</sup>
without renal failure	68	51.13 ± 35.68*
Multiple trauma	40	41.30 ± 16.30*
multiple organ failure	18	48.70 ± 18.71 <sup>#</sup>
without multiple organ failure	22	36.33 ± 11.32*
Infection		
septicemia	15	79.93 ± 29.17 <sup>###</sup>
nonsepticemia	38	35.52 ± 14.61*
Systemic lupus erythematosus	62	41.77 ± 34.04*
with albuminuria	36	55.81 ± 38.49* <sup>▲</sup>
without albuminuria	26	22.26 ± 8.55
Other diseases		
Diabetes mellitus	146	33.25 ± 12.43*
without complication	35	22.11 ± 6.58
with complication	111	38.75 ± 11.72* <sup>▲▲</sup>
microangiopathy	66	43.10 ± 13.28* <sup>§</sup>
macroangiopathy	45	31.89 ± 8.25**
Cancer	188	33.47 ± 14.25*
metastasis	86	41.68 ± 16.96* <sup>§§</sup>
nonmetastasis	102	26.54 ± 11.14*
Hematologic malignancies		
acute leukemia(AL)	65	35.78 ± 17.21**
multiple myeloma(MM)	35	36.14 ± 10.05**
with renal failure	18	105.33 ± 51.35*

\*  $P < 0.01, ** P < 0.05$  vs healthy control; <sup>△</sup>  $P < 0.01$  vs stage II and I; <sup>△△</sup>  $P < 0.01$  vs without renal failure; <sup>#</sup>  $P < 0.01$  without multiple organ failure; <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs nonsepticemia; <sup>▲</sup>  $P < 0.01$  vs without albuminuria; <sup>▲▲</sup>  $P < 0.01$  vs without complication; <sup>§</sup>  $P < 0.01$  vs macroangiopathy; <sup>§§</sup>  $P < 0.01$  vs nonmetastasis; <sup>\*</sup>  $P < 0.01$  vs with renal failure.

升高[(40.53 ± 17.14) μg/L],并发DIC时显著升高[(108.50 ± 60.74) μg/L,  $P < 0.01$ ]。5例MM化疗完全缓解时PTM亦比治疗前下降[(24.20 ± 7.85) μg/L vs (38.10 ±

8.51)  $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ], 10 例未缓解时仍维持高值 [(39.40  $\pm$  8.17)  $\mu\text{g/L}$ ]。病理确诊的转移癌高于未转移癌, 以  $\text{PTM} > 35.54 \mu\text{g/L}$  为标准, 预示癌症转移的灵敏度为 71.6%, 特异性 66.7%, 阳性预示值 72.3%。观察 33 例癌症, 24 例术后 14 d 好转组  $\text{PTM}$  比术前下降 [(18.45  $\pm$  9.96)  $\mu\text{g/L}$  vs (28.29  $\pm$  11.74)  $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ], 9 例半年内复发者又回升 [(34.50  $\pm$  12.57)  $\mu\text{g/L}$ ]。

### 3 微血管病变和大血管病变的 $\text{PTM}$ 水平

分析大血管病变为主的心脑血管病,  $\text{PTM}$  为轻度升高, 均值全在 35  $\mu\text{g/L}$  以下; 而以微血管病变为主的原发性慢性肾小球疾病、SLE 尿蛋白阳性者、败血症、多脏器功能衰竭 (MOF)、弥散性血管内凝血 (DIC)、糖尿病微血管病变,  $\text{PTM}$  中、重度升高, 均值全在 40  $\mu\text{g/L}$  以上 (表 2), 与大血管病变各组比较均有显著差异 (均  $P < 0.01$ )。以  $\text{PTM}$  高于正常上限值为标准, 预示微血管病变疾病的灵敏度为 77.9%、特异性 71.4%, 阳性预示值 75.6%。

## 讨 论

Blann<sup>[1]</sup> 认为  $\text{PTM}$  有年龄和性别差异, 我们分析对照组性别和年龄无明显差异, 认为  $\text{PTM}$  是较为恒定反映血管内皮损伤的指标, 但作为临床指标的确切价值尚缺乏详细报道。本文检测多种疾病发现  $\text{PTM}$  高水平与疾病的严重程度或并发症的发生显著相关, 预示疾病严重程度或并发症的灵敏度、特异性和阳性预示值, 在 CRF、SLE 临床肾损害和败血症中均较高, 但在糖尿病并发症中灵敏度较差, Uehara 等<sup>[2]</sup> 认为糖尿病血糖变化与血管内皮损害明显相关。我们认为  $\text{PTM}$  在评估或预警病情严重程度或并发症发生是有重要价值的指标。但不同疾病  $\text{PTM}$  决定值设定不同, 通常当大于正常上限值时指示有血管内皮明显损害,  $> 40 \mu\text{g/L}$  时还可指示疾病严重或有并发症发生或存在,  $> 70 \mu\text{g/L}$  时可指示重症, 如 CRF、DIC 和败血症。

丁新等<sup>[3]</sup> 研究认为  $\text{TM}$  参与糖尿病肾病的发生发展, Cobankara 等<sup>[4]</sup> 认为  $\text{PTM}$  指标可反映类风湿关节炎的活动性, 并可监测病期和治疗反应, 袁修学<sup>[5]</sup> 报告脓毒血症大鼠经治疗后  $\text{PTM}$  等显著降低并使存活期延长。本文动态分析几种疾病治疗前的高  $\text{PTM}$  随治疗好转或加重恶化或复发而相应升降。因此, 动态观察  $\text{PTM}$  可作为多种疾病疗效或病情演变的监测指标。

$\text{PTM}$  与肾功能指标有较好的相关性, 临床检测中亦见

CRF  $\text{PTM}$  显著升高, 提示除肾小球毛细血管受损外, 还有类似氮质滞留的机制参与。脑血管病常合并糖尿病和高血压, 本文表明脑血管病  $\text{PTM}$  不受有无糖尿病或高血压冠心病的影响, 而后者则不同 (并发卒中时升至卒中水平); 肾病等微小血管病变对这些病均有影响, 这对评估病人  $\text{PTM}$  有借鉴意义。中性粒细胞及其产物影响内皮可使  $\text{PTM}$  升高<sup>[6]</sup>, 我们分析感染者  $\text{PTM}$  与白细胞和中性粒细胞未见相关性, 而 AL 和 MM 的  $\text{PTM}$  与 WBC、骨髓原始细胞和浆细胞呈正相关, 提示恶性细胞浸润血管或表达  $\text{TM}$  可能是  $\text{PTM}$  升高的原因。

$\text{PTM}$  与血管大小病变关系未引起重视, 我们通过多种病种分析, 发现大血管病变为主的冠心病、脑梗死、脑出血  $\text{PTM}$  仅为轻度升高, 与以微血管病变为主的原发性慢性肾小球疾病、尿蛋白阳性 SLE、糖尿病微血管病变、MOF 和 DIC 形成鲜明对照, 表明  $\text{PTM}$  在评估微血管病变有较高的灵敏度、特异性和阳性预示值, 认为当  $> 40 \mu\text{g/L}$  时可提示微血管损害为主的疾病存在, 有实用的评判意义。

## [参 考 文 献]

- [1] Blann AD. The influence of age, gender and ABO blood group on soluble endothelial cell markers and adhesion molecules[J]. Br J Haematol, 1996, 92(2): 498 - 500.
- [2] Uehara S, Gotoh K, Handa H. Separation and characterization of the molecular species of thrombomodulin in the plasma of diabetic patients[J]. Thromb Res, 2001, 104(5): 325 - 332.
- [3] 丁新, 盛宏光, 龚家雷. 凝血酶调节蛋白在糖尿病肾病中的关系探讨[J]. 中华新医学, 2004, 5(13): 1171 - 1172.
- [4] Cobankara U, Ozatli D, Kiraz S, et al. Successful treatment of rheumatoid arthritis is associated with a reduction in serum sE - selectin and thrombomodulin level[J]. Clin Rheumatol, 2004, 23(5): 430 - 434.
- [5] 袁修学. 葛根素对脓毒症大鼠凝血分子标志物水平的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(8): 1662.
- [6] Macgregor IR, Perrie AM, Donnelly SC, et al. Modulation of human endothelial thrombomodulin by neutrophils and their release products[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(1): 47 - 52.