

纤溶标志物和系统性免疫炎症指数对肺癌患者血栓栓塞的诊断价值

傅春花 钟昌瑞 陈梅英

作者单位: 364200 福建龙岩, 龙岩市第二医院检验科 (傅春花、陈梅英)

364200 福建龙岩, 龙岩市第一医院输血科 (钟昌瑞)

通信作者: 傅春花, Email: 1075450377@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.04.007

【摘要】 目的 探讨纤溶标志物和系统性免疫炎症指数 (SII) 对肺癌患者静脉血栓栓塞 (VTE) 的诊断价值。方法 收集并分析 2023 年 10 月 1 日—2024 年 10 月 1 日在龙岩市第二医院住院的 103 例确诊肺癌住院患者的临床特征及实验室指标数据, 其中 15 例在肺癌诊断后 6 个月内确诊 VTE, 纳入 VTE 组; 其余 88 例肺癌确诊患者 6 个月后未发生 VTE, 纳入非血栓组。比较两组患者血浆中血栓调节蛋白 (TM)、凝血酶-抗凝血酶 III 复合物 (TAT)、纤溶酶- α 2 纤溶酶抑制剂复合物 (PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物 (t-PAIC) 以及 SII; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 分析上述指标对肺癌患者血栓发生的诊断效能。结果 VTE 组的 TM、TAT、PIC、SII 水平均显著高于非血栓组, 差异均有统计学意义 [TM (TU/mL): 13.70 (10.85, 14.95) 比 10.20 (9.75, 11.52); TAT (μ g/L): 12.96 (5.85, 24.02) 比 5.99 (3.38, 11.12); PIC (mg/L): 1.01 (0.79, 2.03) 比 0.85 (0.54, 1.12); SII ($\times 10^9/L$): 1 060.71 (559.63, 2 506.98) 比 241.02 (368.38, 704.23)]; 均 $P < 0.05$]。ROC 曲线分析结果显示, TM、TAT、PIC、SII 的 AUC 分别为 0.811、0.704、0.666、0.811, TM 与 SII 联合应用诊断 VTE 的 AUC 提升至 0.819, 95% 可信区间 (95%CI) 为 0.689~0.943。结论 肺癌合并 VTE 患者的纤溶活性增强, 早期监测纤溶标志物 TM、TAT、PIC 及 SII 可预防血栓, 减少血栓并发症的发生。

【关键词】 纤溶标志物; 静脉血栓栓塞; 系统性免疫炎症指数; 肺癌

Diagnostic value of fibrinolytic markers and systemic immune inflammation index for thromboembolism in patients with pulmonary cancer

Fu Chunhua, Zhong Changrui, Chen Meiyong. Department of Laboratory Medicine, Longyan Second Hospital, Longyan 364200, Fujian, China (Fu CY, Chen MY); Department of Blood Transfusion, Longyan First Hospital, Longyan 364200, Fujian, China (Zhong CR)

Corresponding author: Fu Chunhua, Email: 1075450377@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of fibrinolytic markers and systemic immune inflammation index (SII) for venous thromboembolism (VTE) in patients with lung cancer. **Methods** The clinical characteristics and laboratory data were collected and analyzed from 103 hospitalised patients with confirmed lung cancer admitted to Longyan Second Hospital, from 1 October, 2023 to 1 October, 2024. Among them, 15 cases were diagnosed with VTE within 6 months after lung cancer diagnosis and were included in VTE group. The remaining 88 cases of lung cancer did not develop VTE after 6 months and were included in non-thrombosis group. Plasma levels of thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin III complex (TAT), plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex (PIC), tissue plasminogen activator-inhibitor 1 complex (t-PAIC) and SII between two groups were compared. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted and area under ROC curve (AUC) was calculated to analyze the diagnostic efficacy of above markers for thrombotic events. **Results** The levels of TM, TAT, PIC and SII in VTE group were significantly higher than those in non-thrombotic group, with all differences being statistically significant [TM (TU/mL): 13.70 (10.85, 14.95) vs. 10.20 (9.75, 11.52); TAT (μ g/L): 12.96 (5.85, 24.02) vs. 5.99 (3.38, 11.12); PIC (mg/L): 1.01 (0.79, 2.03) vs. 0.85 (0.54, 1.12); SII ($\times 10^9/L$): 1 060.71 (559.63, 2 506.98) vs. 241.02 (368.38, 704.23)]; all $P < 0.05$]. The ROC curve showed that AUC of TM, TAT, PIC and SII were 0.811, 0.704, 0.666 and 0.811, and the AUC of combined application of TM and SII increased to 0.819, with 95% confidence interval (95%CI) of 0.689~0.943. **Conclusions** Patients with lung cancer and VTE exhibit heightened fibrinolytic activity. Early monitoring of fibrinolytic markers TM, TAT, PIC and SII may prevent thrombosis and reduce thrombotic complications.

【Key words】 Fibrinolytic marker; Venous thromboembolism; Systemic immune inflammation index; Lung cancer

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是癌症常见的继发性并发症,也是导致患者死亡的重要原因,主要包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。既往流行病学调查显示,肺癌患者中癌症相关性血栓(cancer-associated thrombosis, CAT)的发生率为4%~20%^[1]。相较于胃肠道癌症,肺癌患者的VTE风险较低,但由于肺癌的发病率较高,VTE绝对事件数量反而更多^[2]。因此,评估肺癌患者发生VTE的风险显得尤为重要。尽早识别VTE可以有效防止病情发展至复杂、难以控制甚至致命的阶段^[3]。目前,科拉纳风险评分(Khorana risk score, KRS)被广泛应用于恶性肿瘤患者的VTE筛查,评估标准包括确诊为肺癌、体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 、血红蛋白(hemoglobin, HB) $< 100 \text{ g/L}$ 、白细胞计数(white blood cell count, WBC) $> 11 \times 10^9/\text{L}$ 以及血小板计数(platelet count, PLT) $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$ ^[4]。然而,KRS的临床预测准确性一直存在争议,因此亟需探索针对肺癌患者的新型预测标志物。近年来,纤溶标志物〔血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(thrombin-antithrombin Ⅲ complex, TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(plasmin- $\alpha 2$ -plasmin inhibitor complex, PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂1复合物(tissue plasminogen activator-inhibitor 1 complex, t-PAIC)〕和系统性免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)作为潜在的生物标志物,逐渐引起了研究者的关注。TAT反映了凝血活性, TM与内皮损伤和炎症反应密切相关,而t-PAIC和PIC则分别反映了纤溶系统的活性和抑制状态。这些指标能够提供有关血栓形成和溶解过程的动态信息,帮助临床医生更好地识别高风险患者^[5]。与此同时,SII作为一种稳定且广泛可用的血清学指标,能够同时检测淋巴细胞、中性粒细胞和血小板的数量。SII不仅反映了宿主的免疫炎症状态,还与血栓形成的风险密切相关。近期研究表明,SII在肺癌患者中预测VTE风险的潜在价值逐渐受到重视,提示其可能成为评估肺癌患者VTE风险的重要工具^[6-8]。因此,结合纤溶标志物与SII的评估能够为肺癌患者的VTE风险预测提供更全面的视角。本研究采用回顾性病例研究方法,旨在探讨接受化疗和靶向治疗的肺癌患者在6个月内VTE的发生情况及其相关因素,分析上述指标与肺癌合并VTE的相关性,评估其对VTE的诊断

价值,以帮助临床医生精准识别肺癌患者的VTE高风险人群,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2023年10月1日—2024年10月1日在龙岩市第二医院住院的103例肺癌患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准 ①经病理确诊为原发性肺腺癌;②接受化疗或靶向治疗;③年龄 ≥ 18 岁;④具备完整的临床随访记录。

1.1.2 排除标准 ①入组前已诊断为VTE;②合并其他恶性肿瘤或严重心脑血管疾病;③因数据缺失无法完成评估的患者。

1.1.3 伦理学 本研究已获得医院伦理委员会批准(审批号:LYEY-KY-2025-038),并遵循《赫尔辛基宣言》原则^[9]。由于本研究为回顾性研究,豁免患者知情同意,但所有患者信息均已匿名化处理以保护隐私。

1.2 仪器与试剂 ADVIA2120i全自动血液分析仪及原装试剂均购自德国西门子股份公司,Shine i2900全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂均购自广州万孚公司。

1.3 数据收集 通过医院电子病历系统详细记录患者的人口统计学基线资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等。收集实验室检查指标,采用全自动血液分析仪检测外周全血血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)和淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)。采用公式计算: $SII = PLT \times NEU / LYM$ 。将外周静脉血样本以3000 r/min离心5 min,使用全自动化学发光免疫分析仪检测纤溶标志物(TAT、TM、t-PAIC、PIC),收集患者临床信息(如病理类型、分期、VTE事件等)。主要结局指标为6个月内VTE发生情况,定义为通过影像学检查(CT、肺动脉造影或下肢静脉超声)确诊的深静脉血栓或肺栓塞事件。所有数据均由两名独立研究人员核对以确保准确性。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]描述,采用Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)并计算ROC曲线下面积(area under ROC curve, AUC),评估TAT、TM、PIC以及TM联合SII对肺癌患者发生VTE的

预测效能。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 103 例肺癌患者,其中 15 例确诊 VTE, 88 例无 VTE,肺癌诊断后 6 个月内 VTE 累积发生率为 17.00%。两组临床特征见表 1。

表 1 VTE 组与非血栓组临床资料比较

变量	VTE 组 (n=15)	非血栓组 (n=88)	χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]			0.025	0.875
女性	8 (53.3)	45 (51.1)		
男性	7 (46.7)	43 (48.9)		
年龄 [例 (%)]			16.740	0.000
> 65 岁	11 (73.3)	23 (26.1)		
≤ 65 岁	4 (26.7)	65 (73.9)		
BMI [例 (%)]			0.094	0.759
> 28 kg/m ²	1 (6.7)	8 (9.1)		
≤ 28 kg/m ²	14 (93.3)	80 (90.9)		
吸烟 [例 (%)]			0.230	0.632
是	6 (40.0)	38 (43.2)		
否	9 (60.0)	50 (56.8)		
病理类型 [例 (%)]			4.070	0.043
非小细胞肺癌	10 (66.7)	34 (38.6)		
小细胞肺癌	5 (33.3)	54 (61.4)		
转移 [例 (%)]			7.050	0.008
是	10 (66.7)	26 (29.5)		
否	5 (33.3)	62 (70.5)		
临床分期 [例 (%)]			5.190	0.023
Ⅲ ~ Ⅳ 期	14 (93.3)	56 (63.6)		
Ⅰ ~ Ⅱ 期	1 (6.7)	32 (36.4)		

注: VTE 为静脉血栓栓塞, BMI 为体质量指数

2.2 两组纤溶标志物和 SII 水平比较 VTE 组的 SII、TM、TAT、PIC 水平均显著高于非 VTE 组,差异均有统计学意义(均 P < 0.05),两组 t-PAIC 差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

表 2 VTE 组与非血栓组纤溶标志物和 SII 水平比较 [M(Q_L, Q_U)]

组别	例数 (例)	SII (×10 ⁹ /L)	TM (TU/mL)
VTE 组	15	1 060.71 (559.63, 2 506.98)	13.70 (10.85, 14.95)
非血栓组	88	241.02 (368.38, 704.23)	10.20 (9.75, 11.15)
Z 值		-3.843	-3.843
P 值		< 0.001	< 0.001

组别	例数 (例)	TAT (μg/L)	PIC (mg/L)	t-PAIC (μg/L)
VTE 组	15	12.96 (5.85, 24.02)	1.01 (0.79, 2.03)	10.33 (4.89, 18.53)
非血栓组	88	5.99 (3.38, 11.12)	0.85 (0.54, 1.12)	8.30 (4.68, 11.74)
Z 值		-2.520	-2.048	-0.841
P 值		0.012	0.041	0.400

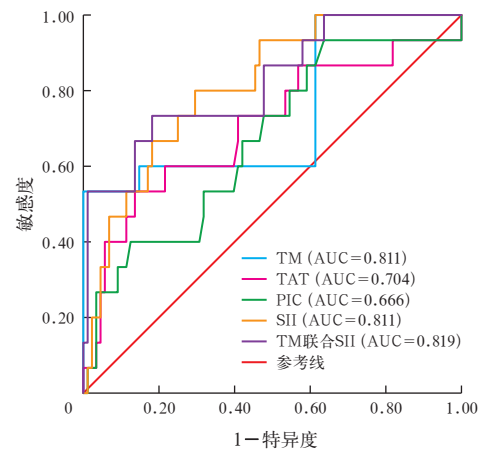
注: VTE 为静脉血栓栓塞, SII 为系统性免疫炎症指数, TM 为血栓调节蛋白, TAT 为凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物, PIC 为纤溶酶-α2 纤溶酶抑制剂复合物, t-PAIC 为组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂 1 复合物

2.3 纤溶标志物和 SII 对肺癌患者发生 VTE 的预测效能 基于 ROC 曲线评估 TM、TAT、PIC、SII 的 AUC 分别为 0.811、0.704、0.666、0.671、0.811。TM 联合 SII 诊断模型的 AUC 提升至 0.819。见表 3, 图 1。

表 3 纤溶标志物对肺癌患者发生 VTE 的诊断效能

指标	AUC	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95%CI
TM	0.811	13.17	0.600	0.966	0.566	0.659 ~ 0.964
TAT	0.704	12.92	0.533	0.864	0.397	0.543 ~ 0.865
PIC	0.666	0.69	0.933	0.364	0.297	0.515 ~ 0.817
SII	0.811	554.89	0.800	0.705	0.505	0.705 ~ 0.917
TM 联合 SII	0.819	0.15	0.733	0.818	0.551	0.689 ~ 0.943

注: VTE 为静脉血栓栓塞, TM 为血栓调节蛋白, TAT 为凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物, PIC 为纤溶酶-α2 纤溶酶抑制剂复合物, SII 为系统性免疫炎症指数, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: SII 为系统性免疫炎症指数, TM 为血栓调节蛋白, TAT 为凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物, PIC 为纤溶酶-α2 纤溶酶抑制剂复合物, VTE 为静脉血栓栓塞, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 纤溶标志物和 SII 以及 TM 与 SII 联合应用诊断 VTE 的 ROC 曲线

3 讨论

VTE 是一种较普遍且可能致命的疾病,作为常见并发症每年导致超过 300 万例患者死亡。肺癌患者的 VTE 风险更高,发病率为 12.0% ~ 16.4% [2]。本研究中肺癌患者的 VTE 患病率为 17.00%,比先前文献略高。因此探索简单可靠的生物标志物来评估肺癌患者的 VTE 风险尤为重要。目前,影像学检查被认为是诊断 VTE 的“金标准”,然而血液生物标志物检测因其无创、检测时间短以及无辐射暴露风险等优点,具有较高的临床价值。监测凝血前或纤溶前相关因子对识别血栓事件具有关键作用。因此,本研究重点分析了 4 种与血栓形成密切相关的生物标志物(TM、TAT、PIC、t-PAIC),这些指标与凝血功能、纤溶过程及内皮功能密切相关 [10]。

本研究通过对 VTE 组与非血栓组的临床特征及血液标志物水平进行比较,揭示了肺癌患者中 VTE 发生的潜在危险因素及诊断价值。结果显示, VTE 组患者的 TM、TAT、PIC 水平均显著升高,提示

凝血和纤溶系统的异常激活在 VTE 发生中具有重要作用。但是 t-PAIC 在本研究两组中比较差异无统计学意义,可能由于 t-PAIC 的分泌具有时间依赖性,而血液样本的采集基于临床需求,可能影响诊断效果^[11]。临床上年龄 > 65 岁、病理类型为非小细胞肺癌、转移、Ⅲ/Ⅳ期肺癌患者发生 VTE 的风险更高。

纤溶标志物的水平升高反映了肺癌患者体内凝血和纤溶系统的失衡,这与 VTE 的发生密切相关。TM 作为内皮损伤标志物,其水平升高可能与肿瘤相关的炎症反应和血管内皮损伤加重有关。有研究表明, TM 的水平升高与肿瘤进展和 VTE 风险增加密切相关,提示其在肿瘤患者中可作为重要的预后指标^[1]。同样, TAT 水平升高通常与血栓形成的活跃程度相关,反映了凝血过程的异常激活^[2]。这些生物标志物联合检测能够更全面地评估患者的凝血状态,为临床制定更具针对性的干预措施提供参考。SII 不仅是炎症的替代标志物,更是肿瘤相关凝血疾病的细胞效应器整合指标,其预测肺癌血栓栓塞的价值源于中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)依赖的凝血激活与血小板(聚集与纤溶抑制)在肿瘤微环境中的协同作用,提供了对患者免疫炎症状态的综合评估指标。有研究表明, SII 的水平升高与肿瘤进展和 VTE 风险增加密切相关^[3]。在本研究中, VTE 组的 SII 水平显著高于非 VTE 组,进一步证明了其作为 VTE 风险预测指标的潜力。SII 水平升高可能反映了肿瘤微环境中的炎症状态,进而促进了血栓形成^[4]。

值得注意的是,腺癌和特定分子突变型〔表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rats arcoma viral oncogene homolog, KRAS)等〕患者在 VTE 组中的占比显著高于非血栓组,这可能反映了不同病理类型和分子机制对凝血系统的差异化影响。腺癌患者通常伴随更高的促凝状态,这与其生物学特性及肿瘤微环境的变化密切相关^[5],提示针对不同分子亚型的患者可能需要个性化的监测和干预策略,以降低 VTE 的发生风险。

ROC 曲线分析结果显示, SII 与 TM 预测肺癌患者 VTE 的 AUC 均为 0.811,截断值分别为 554.89 和 13.17,而 SII 和 TM 联合检测的 AUC 可提升至 0.819。本研究存在一定的局限性,如样本量较小,可能导致统计效能不足,且回顾性研究设计可能引入选择偏倚。因此,未来研究应采用前瞻性队列设计,并纳入

更多生物标志物,以优化预测模型。此外,由于随访时间较短(仅 6 个月),未对生存结局进行分析。

综上所述,本研究分析了肺癌患者中纤溶标志物和 SII 的水平变化,为 VTE 的风险评估和早期诊断提供了重要依据。建议临床医生在评估肺癌患者的 VTE 风险时,重点关注这些生物标志物,以实现早期干预并优化患者管理策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- HIRAIDE M, SHIGA T, MINOWA Y, et al. Identification of risk factors for venous thromboembolism and evaluation of Khorana venous thromboembolism risk assessment in Japanese lung cancer patients [J]. *J Cardiol*, 2020, 75 (1): 110–114. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.06.013.
- AY C, UNAL U K. Epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28 (2): 145–149. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000262. PMID: 26730487.
- WEITZ J I, HAAS S, AGENO W, et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD–VTE [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50 (2): 267–277. DOI: 10.1007/s11239–020–02180–x.
- MANSFIELD A S, TAFUR A J, WANG C E, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14 (9): 1773–1778. DOI: 10.1111/jth.13378.
- ZHANG L, CHEN Y, HU R, et al. A single-center study of reference intervals for TAT, PIC, TM and t-PAIC in healthy older Chinese adults [J]. *Thromb J*, 2024, 22 (1): 82. DOI: 10.1186/s12959–024–00651–2.
- KARAHAN S Z, GAZIOGLU S, DILAVER I, et al. The role of thrombo-inflammatory biomarkers in the prognosis of cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2021, 18 (2): 237–243. DOI: 10.2174/1567202618666210607151518.
- LI S, LIU K, GAO Y, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in acute/subacute patients with cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (4): 368–373. DOI: 10.1136/svn-2020–000362.
- QIU Y, ZHANG Z, CHEN Y. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 537140. DOI: 10.3389/fonc.2021.537140.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310 (20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
- CUI C, GAO J, LI J, et al. Value of TAT and PIC with D-dimer for cancer patients with metastasis [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42 (4): 387–393. DOI: 10.1111/ijlh.13194.
- LI L, GAO L, WU X, et al. Changes in biomarkers of coagulation, fibrinolytic, and endothelial functions for evaluating the predisposition to venous thromboembolism in patients with hereditary thrombophilia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620944471. DOI: 10.1177/1076029620944471.

(收稿日期: 2025–08–05)

(本文编辑: 邵文)