

D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期预后的关系研究

李 湘¹, 罗燕青², 曲 雷^{3△}

(北京市石景山医院:1. 急诊科;2. 呼吸内科;3. 医务部, 北京 100043)

摘 要:**目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者 D-二聚体(D-D)水平在预测患者预后中的作用。**方法** 选择 2008 年 7 月至 2010 年 12 月期间该院收治的 AECOPD 患者 99 例为研究对象,根据患者 D-D 表达是否表达阳性(截断值 500 $\mu\text{g/L}$)将其分为观察组($n=50$)和对照组($n=49$),调查 2 组患者的住院基本信息及生存情况,并采用散射光比浊法检测患者血浆 D-D 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 D-D 对患者生存状况的预测价值,采用 Kaplan-Meier 比较 2 组研究对象的生存时间。**结果** 不同性别、年龄、GOLD 评级的患者之间 D-D 水平差异无统计学意义($P>0.05$);观察组 D-D 水平、首次住院时间、再次住院次数、首次住院病死率及再次住院病死率均显著高于对照组($P<0.05$);ROC 曲线显示,D-D 水平预测患者近期及远期死亡的截断值分别为 1 171.34、893 $\mu\text{g/L}$;观察组、对照组患者平均生存时间分别为 30.37、46.37 个月;Kaplan-Meier 显示观察组患者的生存时间显著低于对照组($\chi^2=6.371, P<0.05$)。**结论** AECOPD 患者 D-D 水平对预测患者近期、远期的预后结局具有重要的价值,其可作为反映患者疾病进展的一个独立指标。

关键词:D-二聚体; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.022

中图法分类号:R563

文章编号:1673-4130(2018)05-0595-04

文献标识码:A

Study on the relationship between the level of D-dimer and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

LI Xiang¹, LUO Yanqing², QU Lei^{3△}

(1. Emergency Department; 2. Respiratory Department; 3. Medical Department, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China)

Abstract:**Objective** To explore the role of D-dimer (D-D) level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive disease (AECOPD) in predicting the prognosis of patients. **Methods** 99 patients with AECOPD in our hospital from July 2008 to December 2010 were selected as the subjects, and were divided into observation group ($n=50$) and control group ($n=49$) according to the expression of D-D in patients with positive (D-D level cutoff value of 500 g/L). The basic information and survival of the two groups of patients were investigated, and the level of serum D-D was detected by scatter turbidimetry. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of D-D on the survival of the patients. The survival time of the two groups was compared by Kaplan-Meier. **Results** There was no statistically significant difference in gender, age and GOLD score between the two groups ($P>0.05$). The level of D-D, the time of first hospitalization, the number of re hospitalization, the first hospital mortality and re hospitalization mortality in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the truncated value of D-D was 1 171.34 g/L and 893 g/L , respectively. The average survival time of patients in the observation group was 30.37 months and the control group was 46.37 months, respectively; Kaplan-Meier study showed that the survival time of patients in the observation group was significantly lower than that in the control group ($\chi^2=6.371, P<0.05$). **Conclusion** The level of D-D in patients with AECOPD is of great value in predicting the prognosis of patients, which can be used as an independent indicator of disease progression.

Key words:D-dimer; AECOPD; prognosis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是我国常见的一种慢性 呼吸系统疾病,尤其在老年人群中发病率较高^[1]。据

作者简介:李湘,男,主治医师,主要从事急诊内科的研究。 △ **通信作者,** E-mail:bj120sjs@126.com。

本文引用格式:李湘,罗燕青,曲雷. D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 595-

世界卫生组织调查显示,COPD 在全球人群的死亡顺位位居第 4 位,仅次于心、脑血管疾病及恶性肿瘤,并预测至 2020 年 COPD 在人群的死亡顺位将升至第 3 位^[2]。在我国随着人口老龄化的加重、大气污染的加重及吸烟人数的增加,COPD 的患病及病死率居高不下,而 COPD 急性加重期(AECOPD)会反复发作,对患者预后产生严重影响,给患者造成严重的负担^[3]。而目前对于 AECOPD 临床缺乏能够有效反映预后的生化指标^[4]。研究显示,AECOPD 患者存在全高凝状态,易发生血栓栓塞危及患者生命安全^[5],D-二聚体(D-D)是机体内交联纤维蛋白的特异性降解产物,其水平的高低可以反映机体血液高凝及纤溶亢进的状态,虽有学者提出 D-D 对评估 AECOPD 预后具有一定的临床意义,但关于 D-D 预测 AECOPD 患者死亡及生存情况的报道较少^[6]。因此,本研究拟探讨 AECOPD 患者 D-D 水平对预后的作用,为临床更好地治疗 AECOPD,提高患者预后生存质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 7 月至 2010 年 12 月期间,本院呼吸科收治的 AECOPD 患者为研究对象。纳入标准:(1)患者均确诊为 AECOPD,诊断标准采用 2006 年全球 COPD 防治关联战略(Gold)诊断标准^[7];(2)所有患者均经超声检测及 CT 血管造影检测排除下肢深静脉血栓患者。排除标准:(1)排除合并心力衰竭、急性冠状动脉综合征、肺炎、免疫系统疾病及其他严重恶性肿瘤患者;(2)排除纳入研究前服用血抗凝、抗血小板药物者;(3)排除采用长期家庭氧疗治疗者。所有研究对象及家属均知情同意并签署知情同意书,本研究共纳入 AECOPD 患者 99 例,其中

男 53 例,女 46,年龄 47~73 岁,平均年龄(53.27±7.89)岁。根据患者是否 D-D 表达阳性(D-D 水平截断值为 500 μg/L)^[8],将其分为观察组(50 例)和对照组(49 例)。

1.2 方法

1.2.1 调查指标 调查 2 组患者住院基本信息及生存情况,包括患者性别、年龄、首次住院时间、再次住院次数、Gold 评级、首次住院的病死率、再次住院的病死率;患者首次出院后随访至 2016 年 12 月时患者的生存情况,随访过程中患者死亡则随访结束,记录时间,并随访调查患者死亡原因。

1.2.2 检测方法 研究对象入组后,抽取清晨空腹肘静脉血 3 mL 注入 EDTA 抗凝管中,室温静置 0.5 h 后,3 000 r/min 离心 5 min,取血浆置于室温保存,2 h 内在法国 Stago 检测仪上采用散射光比浊法检测血浆 D-D 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料间均数比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 D-D 对患者生存状况的预测价值,采用 Kaplan-Meier 比较 2 组对象生存时间,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般住院情况比较 2 组患者间性别、年龄、Gold 评级比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);观察组患者 D-D 水平、首次住院时间、再次住院次数、首次住院病死率及再次住院病死率均显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 2 组患者一般住院情况比较

组别	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁)	D-D (μg/L)	首次住院时间 (d)	再次住院 次数	Gold 评级(<i>n</i>)		首次住院病死率 [<i>n</i> (%)]	再次住院 病死率[<i>n</i> (%)]
						≤2	≥3		
观察组	27/23	52.89±6.83	1437.43±634.23	16.23±3.88	4.11±2.83	36	14	9(18.00)	17(34.00)
对照组	26/23	53.44±7.88	322.31±98.38	13.04±2.74	2.22±1.36	37	12	1(2.04)	5(10.20)
χ^2/t	0.284	0.413	13.234	4.003	6.304	0.604	8.783	7.495	
<i>P</i>	0.735	0.684	0.000	0.001	0.000	0.537	0.000	0.000	

表 2 血浆 D-D 水平与患者性别、年龄和 Gold 评级之间的关系

项目	<i>n</i>	D-D(μg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	男	53 843.21±102.51	-0.363	0.718
	女	46 835.62±105.37		
年龄	<50 岁	42 856.35±119.83	-1.576	0.118
	≥50 岁	57 821.25±101.32		
Gold 评级	≤2	73 863.24±125.62	-1.293	0.199
	≥3	26 827.66±104.26		

2.2 血浆 D-D 水平与患者性别、年龄和 Gold 评级之间的关系 不同性别、年龄和 Gold 评级的患者之间,血浆 D-D 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.3 D-D 水平预测患者生存状况的 ROC 曲线 对患者 D-D 水平预测患者生存状况 ROC 曲线显示,D-D 水平预测患者近期(初次住院)及远期(再次住院)死亡的截断值分别为 1 171.34、893 μg/L,且特异度、灵敏度及曲线下面积(AUC)均较高,见表 3、图 1。

2.3 2 组研究对象随访期间生存情况比较 观察组和对照组患者平均生存时间分别为 30.37、46.37 个月。Kaplan-Meier 研究显示,观察组患者的生存时间

显著低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.371, P<0.05$),见图 2。

表 3 D-D 预测患者生存状况的效能

项目	AUC	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
近期(首次住院)	0.84	1 171.34	87.63	82.34	0.69 97
远期(再次入院)	0.87	893	92.38	81.94	0.743 2

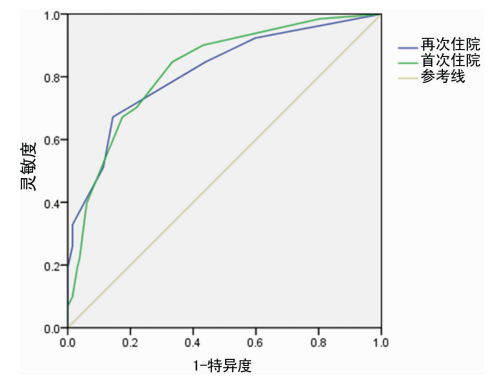


图 1 D-D 水平预测患者生存状况的 ROC 曲线

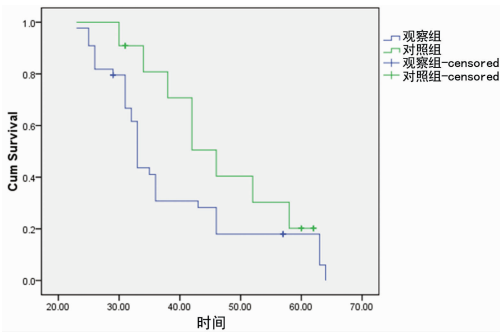


图 2 2 组研究对象随访期间生存情况

3 讨 论

AECOPD 患者机体血液出现高凝、高黏滞状态,极易发生肺部微血栓危及患者生命。AECOPD 患者出现高凝状态的原因可能有以下几方面^[8-10]:(1)由于患者长期处于慢性缺氧状态,机体红细胞出现代偿性增多且顺应性下降,导致红细胞聚集能力增加,血液出现高黏滞状态;(2)组织长期缺氧可能促使巨噬细胞、白细胞等炎症细胞释放炎性介质,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,参与血管内皮及肺泡上皮细胞的损害,刺激血小板聚集和黏附;(3)COPD 患者加重期抗凝血酶(ATⅢ)活性明显下降,血液的抗凝功能减弱,导致血液黏度增加;(4)患者机体出现酸中毒,对血管内皮细胞直接产生损伤,激活内源性凝血系统。既往报道,D-D 在机体内水平上升可能反映血管内发生血栓或继发性纤溶^[11]。有学者提出,AECOPD 患者肺泡内皮细胞损伤及毛细血管充血会激活机体内凝血系统,导致 D-D 水平升高,进而导致肺小动脉生成血栓加重病情^[12]。因此,及时有效地监测患者机体内 D-D 水平,选择合适的抗凝药物对改善患者临床预后具有重要意义。

众所周知,细菌和病毒感染是导致 COPD 发病的主要原因,而 AECOPD 患者 D-D 水平升高代表机体炎症加重,使患者的病死率升高^[13]。本研究显示,不同性别、年龄、GOLD 评级的患者之间,D-D 水平不存在显著差异,而高水平 D-D 患者(观察组)的首次住院时间、再次住院次数、首次住院病死率及再次住院病死率均显著高于低 D-D 水平的对照组患者,进一步验证了 AECOPD 患者 D-D 高表达预示着预后较差,其原因可能是 AECOPD 患者机体内 D-D 水平升高引起炎症反应,导致血管内皮功能障碍,机体内动脉粥样硬化血栓升级,加重冠状动脉狭窄,加重病情^[14]。此外,机体内动脉硬化斑块破裂进入冠脉可以引起心肌缺血事件,因此 D-D 水平升高在患者心血管事件及死亡发生事件中具有重要的作用。

为了解 D-D 水平对 AECOPD 临床近期及远期的临床预后结局预测的价值,本研究拟合 ROC 曲线显示,D-D 水平预测患者近期及远期临床结局 AUC 均达 0.8 以上,具有较高的特异度、灵敏度及约登指数,且 D-D 水平预测患者近期及远期死亡的截断值分别为 1171.34、893 $\mu\text{g/L}$,提示对于 AECOPD 患者住院后发生 D-D 水平超过上述截断值时,应当对患者采取有针对性的抗凝治疗,降低患者病死率,提高预后效果。同时提示机体内 D-D 水平可以作为一个独立临床评估 AECOPD 患者病情的指标。本研究显示,观察组、对照组患者平均生存时间分别为 30.37、46.37 个月,观察组患者的生存时间显著低于对照组($\chi^2=6.371, P<0.05$),进一步验证了 D-D 水平升高会降低患者的生存时间,说明 D-D 对 AECOPD 患者预后具有预测意义,与既往国外研究结果基本一致^[15]。

综上所述,AECOPD 患者机体内 D-D 水平在预测患者近期、远期的预后结局具有重要的价值,其可作为反映患者疾病进展的一个独立指标。临床上患者 D-D 水平升高,应考虑患者机体内供氧不足、炎症反应及酸中毒的发生,做到及时有效地预防不良事件的发生。

参考文献

[1] 赵燕霞,黄相增. NT-Pro BNP、CRP 及 D-Dimer 在 COPD 急性加重期合并肺动脉高压中的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(5):341-346.

[2] 卢发勇,唐荣玲,陈俊杰,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平变化及其在预后中的意义[J]. 疑难病杂志,2013,12(6):458-459.

[3] LIU B H,SUN M X,ZHOU N,et al. Detection and study of plasma D-dimer change in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2016,30(3):839-845.

[4] 李伟国,刘红,王静,等. 低体质指数对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者气道阻塞及高凝状态的预警作用研究[J]. 中国全科医学,2013,16(22):2589-2591. (下转第 601 页)

检测,而且诊断特异度未见明显下降。综上所述,联合检测 IL-6 和 LTB4 对于 HSP 的早期诊断及预后判断具有重要临床意义。

参考文献

[1] TANAKA Y, NAKASHIMA Y, MIMA T, et al. Effects of cyclophosphamide pulse therapy on the clinical and histopathological findings, particularly crescent formation, in a patient with adult-onset steroid-refractory henoch-schonlein purpura nephritis [J]. Intern Med, 2015, 54 (17):2207-2211.

[2] ZHANG L, CHEN X P, QIN Y H. Highlight the caution use of gastrointestinal prokinetic antibiotics in patient with Henoch-Schonlein purpura [J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(2):142-143.

[3] 严峰,王萍,许园园,等. 过敏性紫癜患儿治疗前后其外周血 TGF- β 和 IL-6 在纯真 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞和调节性 T 细胞过程中变化[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3):113-117.

[4] 黄灵. 过敏性紫癜患儿 IL-6、IL-8 和 TNF- α 表达的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3):464-465.

[5] 石健,滕华. 血清白三烯 B4、血栓调节蛋白、基质金属蛋白酶-9、白细胞介素-4 与小儿过敏性紫癜的发病关系[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(23):4344-4347.

[6] HU P, XU Y, JIANG G M, et al. Erythromycin triggers intussusception in a pediatric patient with Henoch-Schonlein purpura[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(5):472-473.

[7] ILYAS S, SALIM S. A rare association of acute bacterial endocarditis with Henoch-Schonlein purpura (HSP) in an adult patient[J]. S D Med, 2014, 67(12):493-495, 497.

[8] SOBIESZCZANSKA M, TUBEK S, POPLICHA D, et al. Henoch-Schonlein purpura (HSP) and high-dose immunoglobulin treatment in patient with familial prostatic adenocarcinoma[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(2):358-359.

[9] HASIJA N, TAXAK S, BHARDWAJ M, et al. Anesthetic management of a patient with Henoch-Schonlein purpura for drainage of cervical lymphadenitis: A case report[J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(2):282-283.

[10] CHEN L, WANG Z, ZHAI S, et al. Effects of hemoperfusion in the treatment of childhood Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(7):489-497.

[11] 沈科,黄青春,郑剑峰,等. 过敏性紫癜患儿血清 IL-2、IL-6、IL-12 急性期和恢复期的水平测定[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 16(05):130-131.

[12] 姜乃可,何红翠,岑岭,等. 过敏性紫癜急性期血清中 IL-6、IL-8、VEGF 水平变化及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(11):116-121.

[13] 杨昆,卢野,陈燕子,等. 不同中医辨证分型过敏性紫癜患儿的血清白三烯 B4 及白细胞介素 6 含量变化[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 11(0):321-325.

[14] 孙军英. 过敏性紫癜患儿血清白三烯 B4 测定及其临床应用[J]. 中国药物经济学, 2015(S1):261-262.

[15] 秦月宁,肖君刚. 过敏性紫癜患儿血清组胺和白三烯 B4 的检测[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 26(2):138-139.

[16] 杨昆,卢野,陈燕子,等. 不同中医辨证分型过敏性紫癜患儿的血清白三烯 B4 及白细胞介素 6 含量变化[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 11(3):321-325.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-11-08)

(上接第 597 页)

[5] 吴灵芝,汪晓莺,倪红兵,等. COPD 急性加重期伴肺栓塞患者治疗的效果及血气指标变化情况[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(24):3545-3547.

[6] AKPINAR E E, HOSGÜN D, DOĞANAY B, et al. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(4):430-434.

[7] 王垚,周薇. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆中纤维蛋白原监测的临床意义[J]. 中国医药, 2015, 10(2):169-171.

[8] FRUCHTER O, YIGLA M, KRAMER M R. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary diseaseexacerbation[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(1):29-35.

[9] 陈敏莉,刘新丁,赵华,等. 血浆 D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性胸腔积液关系的研究[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(3):372-375.

[10] MATSUO H, NAKAJIMA Y, OGAWA T, et al. Evaluation of D-dimer in screening deep vein thrombosis in hos-

pitalized japanese patients with acute medical diseases/dpisodes[J]. Ann Vasc Dis, 2016, 9(3):193-200.

[11] 谢艺明. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体、CRP、FBG 水平的动态变化特点[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(12):881-884.

[12] 张胜,肖利华,邝丽,等. 降钙素原、C 反应蛋白和 D 二聚体联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期病情评估的价值[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(4):373-375.

[13] 李有霞,郑则广,刘妮,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重伴肺动脉栓塞的危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):298-303.

[14] 王志安. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期二氧化碳分压与 D-二聚体的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(3):188-190.

[15] 王胜,陈悦,任薇,等. 益气活血法对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(5):537-540.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-11-08)