

论著·临床研究

联合检测 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物在急性肺栓塞预后评估中的临床意义^{*}

钱森林,李 艳[△]

(武汉大学人民医院检验科,湖北武汉 430060)

摘要:**目的** 探讨检测 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物(FDP)的水平在急性肺栓塞(APE)预后评估中的临床意义。**方法** 选取经武汉大学人民医院呼吸内科诊治的 126 例 APE 患者,采用免疫比浊法测定患者的血浆 D-二聚体和 FDP 水平。根据 APE 患者病情严重程度将其分为高危组、中危组及低危组;根据其 6 个月临床转归将其分为存活组及死亡组,比较不同组间 D-二聚体和 FDP 水平,评价 D-二聚体和 FDP 水平对评估 APE 患者预后的预测价值。**结果** 随着 APE 病情严重程度的增加,D-二聚体和 FDP 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);死亡组 D-二聚体和 FDP 水平明显高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,血浆 D-二聚体及 FDP 水平呈正相关($r=0.437, P=0.000$);ROC 曲线分析显示 D-二聚体 >0.98 mg/L 和 FDP >10.02 mg/L 对 APE 患者预后生存状况的判断准确率较高。**结论** D-二聚体及 FDP 水平差异与 APE 的危险分层以及远期预后相关,二者联合可提高对 APE 患者病情严重程度及预后的准确性,在新形势下的临床个性化医疗中可广泛关注和高度重视。

关键词:D-二聚体; 纤维蛋白原降解产物; 急性肺栓塞; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.002 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)08-0901-04 **文献标识码:**A

Prognostic significance of D-dimer and fibrinogen degradation products in acute pulmonary embolism^{*}

QIAN Senlin, LI Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract:**Objective** To investigate the clinical significance of detecting the level of D-dimer and fibrinogen degradation products (FDP) in the prognosis of acute pulmonary embolism (APE). **Methods** The plasma D-dimer and FDP levels in patients with APE were determined by the method of turbidimetric inhibition immuno assay in 126 patients with respiratory medicine of Renmin Hospital of Wuhan University. According to the severity of APE patients, they were classified into high-risk group, middle risk group and Low-risk Group. According to the 6-month clinical outcome after treatment, the patients were divided into survival group and death group, and evaluate the predictive value of D-dimer and FDP levels in assessing the prognosis of patients with APE. **Results** With the increase in the severity of APE, the levels of D-dimer and FDP were significantly increased ($P<0.05$). The levels of D-dimer and FDP were significantly higher in the death group than those in the survivor group ($P<0.05$). The D-dimer and FDP level were positively correlated ($r=0.437, P=0.000$). ROC curve analysis showed that D-dimer >0.98 mg/L and FDP >10.02 mg/L had a higher prognostic value for APE Patients. **Conclusion** D-dimer and FDP levels are associated with the risk stratification and long-term prognosis of APE patients. Meanwhile, the combination of D-dimer and FDP can improve the accuracy of the disease severity and prognosis of APE patients, which deserves extensive attention in the new situation of clinical personalized medical care.

Key words:D-dimer; fibrinogen degradation products; acute pulmonary embolism; prognosis

急性肺栓塞(APE)是临床常见且直接威胁患者生命的心血管疾病之一^[1]。目前随着临床医师对

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81401187)。

作者简介:钱森林,男,主管技师,主要从事止血与血栓性指标在血栓性疾病中的应用研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanli.1120@hotmail.com。

本文引用格式:钱森林,李艳.联合检测 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物在急性肺栓塞预后评估中的临床意义[J].国际检验医学杂志, 2018, 39(8):901-904.

APE 诊疗技术的提高、流程的优化、认识和重视程度不断提高,急性期的致死率得到了有效的控制。据报道,APE 若不及时救治致死率高达 25%~30%,而经及时诊断和积极有效治疗的患者致死率可以降至 2%~8%^[2]。有效评估 APE 病情和判断预后,是降低 APE 致死率的重要途径之一。目前,随着检验医学的发展,可供选择的检查手段越来越多,但能够提示肺栓塞预后情况的临床适用指标仍有限。D-二聚体能反映机体凝血功能及纤溶活性^[3],且为临床广泛用于诊断血栓栓塞性疾病的常用指标。近年来,陈军等^[4]、陶琳等^[5]利用 D-聚体对 APE 的预后价值进行了探讨,结果不甚理想。FDP 同为反应纤溶活性及凝血功能指标,其对于血栓性疾病的预后判断应用却鲜有报道。本研究利用血浆 D-二聚体和 FDP 的水平不同,联合检测对 APE 的预后情况进行回顾性分析,以期对 APE 患者的预后评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集武汉大学人民医院呼吸内科 2015 年 3 月至 2017 年 2 月所有住院确诊为 APE 患者的临床资料,APE 的病例共 126 例,其中男性 55 例,女性 71 例,平均年龄为(62.58±13.29)岁,所有患者数据和资料完整,肺栓塞诊断符合 2015 年中华医学会心血管病学分会制定的《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识》^[6]。大致流程为疑似 APE 患者入院后 2 h 内完善生命体征的检测及辅助检查,包括心电图、胸片、动脉血气分析、心脏彩超、D-二聚体和 FDP、血常规、肝肾功能、凝血功能等,相关检查后不能排除,仍怀疑为 APF 者行肺动脉增强 CT 造影检查,如果肺动脉段以上分支有血栓存在则诊断成立。排除标准:(1)所有合并急性冠状动脉综合征、充血性心力衰竭患者;(2)采样前已进行溶栓或抗凝治疗者;(3)拒绝检测 D-二聚体和 FDP 或缺失 D-二聚体和 FDP 结果的患者。根据欧洲心脏病协会(ESC)提出的《急性肺栓塞诊断与治疗指南》对 APE 患者病情严重程度进行分级^[7]:高危组即患者存在休克或低血压,中危组即患者肺栓塞严重指数(PESI)≥1,低危组即患者简化 PESI=0。此外,根据患者 6 个月临床转归将 APE 患者分为存活组及死亡组。所有入组该研究的研究对象的项目检测均在治疗前,随访时间为入院至出院后 6 个月。治疗均按 2014 年 ESC 提出的 APF 诊治指南规范治疗。

1.2 方法 研究对象入院后第一时间用含枸橼酸钠抗凝蓝色管抽取静脉血 6 mL,抗凝剂与全血比例为 1:9,3 500 r/min 离心 15 min 后分离血浆后立即检测,剩余血浆放在-4℃冰箱保存 1 周以备复查。D-二聚体、FDP 的检测均使用日本 Sysmex 公司生产的 CA7000 全自动凝血分析仪,质控品、校准品、试剂均由日本积水医疗株式会社提供。采用散射免疫比浊

法测定患者的血浆 D-二聚体和 FDP 水平,操作过程按照原厂仪器、配套试剂使用说明书严格进行。本实验中 D-二聚体和 FDP 的检测均为定量检测,本实验室根据所测方法确定的参考范围分别为:D-二聚体为 0.00~0.55 mg/L,FDP 为 0~5 mg/L。检测 126 例 APE 患者的血浆 D-二聚体、FDP 水平。出现下列任意一条即可判断为右心功能不全^[8]:(1)超声检查包括右心室扩张;(2)右心室/左心室舒张末直径比值增加至 0.9 或 1.0;(3)右心室游离壁运动减弱;(4)三尖瓣环收缩期位移的减少。对研究对象基本资料(包括临床特征、辅助检查及危险因素等)进行分类汇总,并进行组间比较,进行定期随访,对 6 个月远期预后进行统计分析。

1.3 统计学处理 所有数据均使用 SPSS20.0 统计学软件进行处理,对服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用方差分析,不服从正态分布的计量资料组间检测值差异的计算使用秩和检验。计数资料组间检测值差异的计算使用 χ^2 检验。相关性分析运用 Pearson 检验,运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算曲线下面积(AUC),取约登指数的最大值为作为最佳工作点(OOP)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危重组间患者一般临床资料比较 各组间一般临床资料主要包括年龄、性别、病程、吸烟史,各组间上述一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 不同危重组间一般资料比较					
项目	高危组 (n=32)	中危组 (n=50)	低危组 (n=44)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.2±14.3	65.2±12.8	63.4±11.1	0.038	0.871
性别(男/女,n/n)	18/14	26/24	21/23	0.54	0.763
病程($\bar{x}\pm s$,h)	3.18±0.59	2.84±0.65	3.01±0.47	0.047	0.683
吸烟史(有/无,n/n)	15/17	18/32	17/27	0.987	0.612

表 2 不同危重组间 D-二聚体及 FDP 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	D-二聚体(mg/L)	FDP(mg/L)
高危组	32	1.68±0.35 [#]	14.77±3.15 [*]
中危组	50	0.93±0.23 [#]	8.87±2.01 [*]
低危组	44	0.55±0.16 [#]	5.91±0.66 [*]
F		17.22	15.17
P		0.001	0.028

注:两组间 D-聚体水平比较,[#] $P<0.05$;两组间 FDP 水平比较,^{*} $P<0.05$

2.2 不同危重组间患者血浆 D-二聚体及 FDP 水平比较 通过检测各组 APE 患者血浆 D-二聚体及 FDP 水平,高危组、中危组及低危组间血浆 D-二聚体及

FDP 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,高危组血浆 D-二聚体及 FDP 水平最高,中危组次之,低危组最低,见表 2。

2.3 不同预后组间血浆 D-二聚体及 FDP 水平比较

根据 6 个月后临床转归,将 APE 患者分为存活组(113 例)和死亡组(13 例)。死亡组患者血浆 D-二聚体及 FDP 水平明显高于存活组,其差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同预后组间 D-二聚体及 FDP 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	D-二聚体(mg/L)	FDP(mg/L)
死亡组	13	1.18±0.25	7.97±1.15
存活组	113	2.93±0.53	18.87±3.02
<i>t</i>		14.93	19.04
<i>P</i>		0.012	0.003

2.4 血浆 D-二聚体与 FDP 的相关性分析 APE 患者血浆 D-二聚体与 FDP 呈正相关($r=0.437$, $P=0.000$),见图 1。

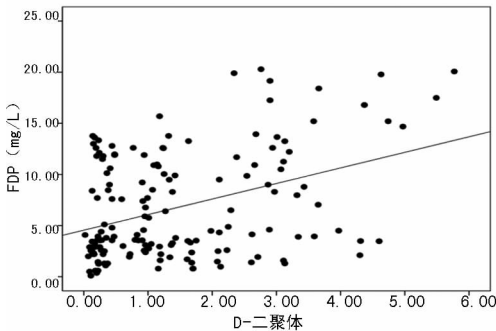


图 1 血浆 D-二聚体与 FDP 的相关性分析

表 4 D-二聚体、FDP 及二者联合判断 APE 患者 6 个月生存状况的效能比较					
项目	AUC	灵敏度	特异度	95%CI	OOP (mg/L)
D-二聚体	0.804	0.823	0.705	0.686~0.836	0.98
FDP	0.792	0.781	0.772	0.691~0.838	10.02
D-二聚体+FDP	0.902	0.916	0.751	0.798~0.925	

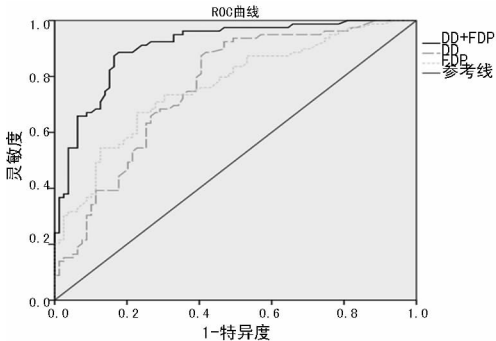


图 2 D-二聚体、FDP 及二者联合判断 APE 患者 6 个月生存状况的 ROC 曲线

2.5 血浆 D-二聚体及 FDP 对 APE 患者 6 个月生存状况的 ROC 曲线分析 血浆 D-二聚体及 FDP AUC 分别为 0.804 和 0.792,当约登指数最大时其 OOP 分别为 0.98、10.02 mg/L,提示当血浆 D-二聚体>0.98 mg/L 和 FDP>10.02 mg/L 对 APE 患者预后生存状况的判断准确率较高,二者联合可提高对 APE 患者的病情严重程度及预后的准确性,见表 4、图 2。

3 讨 论

APE 属于全球常见的心肺疾病^[9],由于患者的临床症状及体征缺乏特异性,呼吸困难、胸骨后疼痛、晕厥、休克、发热、咯血、单侧下肢肿胀为常见的首发症状,“肺梗死三联征”(咯血、胸痛、呼吸困难)很少出现,因其临床表现起病隐匿而复杂,临床医生的诊断能力和诊断意识千差万别,故很容易造成对该病漏诊、甚至误诊。APE 治疗同样棘手,对于大多数血压及右心功能正常的患者,仅仅使用抗凝药治疗即可;然而部分患者病情发病急骤,合并低血压休克以及右心功能不全,甚至有生命危险,需要给予心肺复苏、气管插管、溶栓治疗、介入治疗及使用静脉升压药等处理。故 APE 一旦发生,病情极其危急,如治疗及时完全可痊愈,若不能及时治疗往往导致严重并发症发生,甚至引起死亡,预后差异大。近年来,用于肺栓塞危险分层和预后评估的指标越来越多,目前有无持续性低血压和休克,简化肺栓塞严重指数评分,右心室功能不全、心肌损伤标志物(心肌肌钙蛋白 T 或心肌肌钙蛋白 I)及心力衰竭标志物(B 型尿钠肽)得到了指南的认可^[10],但大部分预后判断方法临床应用繁琐,有的甚至需要彩超协助判断,限制了其临床应用,难以满足临床需要。

血浆 D-二聚体在纤溶过程中有特异性的表达,同时它还是交联纤维蛋白的可溶性降解产物,需要在纤维溶解系统作用下产生^[11]。当 APF 在体内发生时,血栓纤维蛋白在纤维蛋白酶的作用下溶解可使血浆 D-二聚体水平迅速升高^[12]。D-二聚体水平升高的程度与急性肺栓塞严重程度成正相关^[13],有较高的灵敏度,但易受其他因素影响导致特异度偏低^[14]。FDP 可刺激血管内皮细胞和血液中的单核细胞、白细胞、血小板表面黏附分子表达增加,从而促使血管内皮细胞破坏,形成一个促凝和促炎表面,进一步导致炎症反应、斑块不稳定和破裂,最终导致心脑血管事件的发生^[15]。FDP 是纤维蛋白原被纤溶酶降解的一系列降解产物的总称,间接反映了体内纤溶酶的活性^[16]。

本研究显示,随着 APE 危险分级的递增,D-二聚体水平显著升高,表明外周血血浆 D-二聚体与 APE 患者病情严重程度呈正相关,同时伴随着死亡风险的加大。根据 6 个月临床转归比较,APE 死亡组与存活组外周血血浆 D-二聚体水平差异,发现死亡组外周血

血浆 D-二聚体和 FDP 明显高于存活组,外周血血浆 D-二聚体与致死率呈正相关。表明外周血血浆 D-二聚体越高,APE 患者远期预后越差,死亡风险越大。相关性分析提示,APE 患者血浆 D-二聚体与 FDP 呈正相关($r=0.437, P=0.000$),即血浆 D-二聚体水平越高,相应 FDP 水平也越高,病情越危重,元淑巧等^[17]也已证实,D-二聚体和 FDP 存在着正相关关系。联合检测 D-二聚体和 FDP 是否可有效地评估 APE 患者病情严重程度及预后,尚无相关文献资料阐明。本研究通过做外周血血浆 D-二聚体和 FDP 指标 ROC 曲线,AUC 分别为 0.804 和 0.792,OOP 分别为 0.98、10.02 mg/L,二者联合检测时 AUC 为 0.902,表明二者联合可提高对 APE 患者的病情严重程度及预后的准确性。同时血浆 D-二聚体联合 FDP 评估 APE 患者 6 个月预后可提高灵敏度,特异度稍差,FERREIRA 等^[16]的研究结果也已等到了证实。

APE 的远期预后影响因素是近年来研究的热点,本研究主要探讨了 D-二聚体及 FDP 水平差异对 APE 的远期影响。尽管 D-二聚体及 FDP 水平主要用于 APE 的排除诊断,但因其价格低廉,检测快速,大小医院均可开展,本研究还发现 D-二聚体及 FDP 水平差异与肺栓塞的危险分层及致死率相关,可用于肺栓塞的危险分层及早期预后评估,从而为临床的诊断及制订治疗策略提供有效依据,因此值得在临床进一步加大推广。本研究为回顾性、单因素研究,部分病例在就诊过程中可能由于病情危重,在入院前或常规检查之时就已死亡,难免会造成一定的选择偏倚;另外 D-二聚体及 FDP 水平的检测时相仅选择了入院后 2 h,且院外影响因素如治疗依从性等差异较大。故 D-二聚体及 FDP 水平差异对 APE 患者 6 个月预后判断价值有待进一步加大样本量以及 D-二聚体及 FDP 水平的多时相检测进行前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] TANIGUCHI T, KATO M, UEDA S, et al. Prevalence and significance of clinically unsuspected pulmonary embolism: detection using coronary computed tomography angiography[J]. J Card Surg, 2015, 30(4): 301-316.
- [2] 徐萍芳, 周伟英. 肺栓塞治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(3): 269-272.
- [3] AKGUL O, UYAREL H. D-dimer: a novel Predictive marker for cardiovascular disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(5): 4930-4931.
- [4] 陈军, 阮丽波, 李琴. 联合检测 D-二聚体、心肌肌钙蛋白 I 和纤维蛋白原对急性肺栓塞预后评估的意义[J/CD]. 中国实用医药, 2016, 11(12): 26-27.
- [5] 陶琳, 杨毅. 心肌型脂肪酸结合蛋白联合血浆 D-二聚体对肺栓塞预后评估的临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(15): 2836-2839.
- [6] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [7] SADE L E. Acute pulmonary embolism diagnosis and treatment guidelines (ESC 2014)[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2015, 43(1): 7-11.
- [8] 魏卿, 王昌明. 血浆 B 型脑钠肽结合 D-二聚体对肺栓塞预后评估的临床价值[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(11): 143-146.
- [9] 侯凤, 张涛, 李振坤, 等. 血细胞参数在肺栓塞诊断预后中的应用进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 159-161.
- [10] TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the task force for the diagnosis and management of acute Pulmonary embolism of the European society of cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 29: 2276-2315.
- [11] 何平安, 张允平, 封启明. 急性肺栓塞 98 例临床分析[J]. 中国基层医药, 2011, 18(5): 970-971.
- [12] 谭群英. D-二聚体联合纤维蛋白原检测在肺栓塞诊断中的价值[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(13): 1771-1772.
- [13] 冷文文, 章超, 赵璇. CRP、D-二聚体和 BNP 浓度与急性肺栓塞患者不良事件相关性研究[J]. 中国当代医药, 2017, 24(17): 30-32.
- [14] VERMA N, WILLEKE P, BICSAN P, et al. Age-adjusted D-dimer cut-offs to diagnose thromboembolic events: validation in an emergency department[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2014, 109(2): 121-128.
- [15] 冯红选. 血管性血友病因子抗原、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物与急性脑梗死的相关研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [16] FERREIRA C N, CARVALHO M G, REIS H J, et al. HyPer-coagulable Profile with elevated Pro-thrombotic biomarkers and increased cerebro- and cardio-vascular disease risk exist among healthy dyslipidemic women[J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(2): 142-148.
- [17] 元淑巧, 杨银芳, 胥敏敏, 等. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物检测的临床意义[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(9): 896-898.

(收稿日期: 2017-09-17 修回日期: 2017-11-07)