

血浆CRP, D-D水平检测 对急性血栓性肺栓塞危险分层的预测价值*

侯毅¹, 陈东博², 陈花莲³ (1. 西安市第九医院检验科, 西安 710054;
2. 重庆医科大学, 重庆 400016; 3. 渭南市妇幼保健院检验科, 陕西渭南 714000)

摘要:目的 探讨血浆C-反应蛋白(C reactive protein, CRP), D-二聚体(D-Dimer, D-D)水平对急性血栓性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)危险分层的预测价值。方法 选取2015年1月~2017年1月在西安市第九医院急诊科就诊的APE患者110例, 根据2008年欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)肺栓塞指南标准将APE患者分为低危组($n=36$)、中危组($n=50$)与高危组($n=24$), 采用免疫增强比浊法检测血浆CRP和D-D水平。结果 随着危险分层的增加, 左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、估测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure estimation, PASPE)逐渐增高, 血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SaO_2)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)逐渐降低, 组间比较差异均具有统计学意义($q=3.228\sim27.021$, 均 $P<0.05$)。高危组血浆CRP和D-D水平及其异常率明显高于低中危组, 中危组上述指标明显高于低危组, 差异具有统计学意义($q=8.293\sim14.816$, 均 $P<0.05$)。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示, 血浆CRP, D-D水平对APE危险分层的ROC曲线下面积(ROC AUC)值明显高于 SaO_2 , PaO_2 , LVEF, LVEDD和PASPE, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 血浆CRP和D-D水平对APE危险分层的预测价值满意, 值得临床应用。

关键词: C-反应蛋白; D-二聚体; 急性血栓性肺栓塞; 危险分层; 预测价值

中图分类号: R563.5; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)06-107-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.028

Predictive Value in Risk Stratification of Plasma CRP and D-D Levels for Patients with Acute Pulmonary Embolism

HOU Yi¹, CHEN Dong-bo², CHEN Hua-lian³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China;
2. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Clinical Laboratory,
Weinan Women's and Children's Health Hospital, Shaanxi Weinan 714000, China)

Abstract: **Objective** To study the predictive value in risk stratification of plasma C reactive protein (CRP), D-Dimer (D-D) levels for patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** 110 cases of patients with APE from emergency department of the Ninth Hospital of Xi'an City from January 2015 and January 2017 were selected. According to 2008 ESC pulmonary embolism guide standard, APE patients were divided into low-risk group ($n=36$), moderate-risk group ($n=50$) and high-risk group ($n=24$) and plasma CRP, D-D levels were detected by immune enhanced turbidimetric method. **Results** With the increase of risk stratification, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and pulmonary artery systolic pressure estimation (PASPE) were gradually increased and oxyhemoglobin saturation (SaO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were gradually decreased. Compared among groups, there were statistically differences ($q=3.228\sim27.021$, all $P<0.05$). Plasma CRP and D-D level and abnormal rate of high-risk group were significantly higher than low-moderate risk groups, the above indicators of moderate-risk group were obviously higher than that of low-risk group, compared with significant difference ($q=8.293\sim14.816$, all $P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curves showed that area under (ROC AUC) value in risk stratification of plasma CRP, D-D levels for patients with APE were significantly higher than SaO_2 , PaO_2 , LVEF, LVEDD and PASPE, compared with statistically significant differences ($t=5.126\sim9.215$, all $P<0.05$). **Conclusion** The predictive value in risk stratification of plasma CRP and D-D levels for patients with acute pulmonary embolism was satisfying, and it is worthy of clinical popularization and application.

Keywords: C reactive protein; D-Dimer; acute pulmonary embolism; risk stratification; predictive value

急性血栓性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是急诊科较为常见的心血管急危重症疾

* 作者简介: 侯毅(1965—), 大专学历, 主管技师, 西安第九医院检验科门诊检验室组长。
通讯作者: 陈花莲。

患之一,亦是致残致死性疾患^[1]。根据危险分层指导治疗则更具有针对性与临床意义。但目前常用的心肌损伤标志物、血气分析指标、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-ProBNP)、心电图、螺旋CT、超声心动图与临床症状等指标不利于准确预测 APE 危险分层,因而有必要探讨更敏感的指标用于准确预测 APE 危险分层^[2,3]。本研究探讨基层医疗机构均可开展的血浆 CRP、D-D、血气分析指标与超声心动图指标对 APE 危险分层中的预测价值,以指导治疗方案的制定,现报道如下。

表 1 三组患者一般资料之间的对比结果

组别	低危组(n=36)	中危组(n=50)	高危组(n=24)	F/χ^2	P
性别					
男/女	22/14	20/30	8/16	1.251	0.061
平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.62 \pm 10.21	57.46 \pm 11.32	61.25 \pm 12.34	1.302	0.074
cTNI 阳性	16	20	12	1.361	0.075
致栓因素					
恶性肿瘤	2	8	4	1.261	0.065
近期手术	4	6	2	1.325	0.071
下肢静脉曲张	16	26	10	1.403	0.053
并发症					
脑梗死	4	4	4	1.503	0.061
糖尿病	8	6	2	2.031	0.053
高血压	10	14	10	1.165	0.089
冠心病	8	8	6	1.431	0.068

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准:全部患者均符合 2008 年欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)肺栓塞指南关于 APE 的诊断标准^[4],全部患者自愿参加本研究试验并签署知情同意书与伦理志愿书。

1.2.2 排除标准^[5]:病程 >24 h,严重肾功能障碍、尿毒症、心肌梗死、妊娠哺乳期妇女、恶性肿瘤、全身免疫性疾病、感染性疾病、对比剂过敏无法实施肺动脉增强 CT 检查。

1.3 方法 全部患者入院后 24 h 内完善肺动脉计算机断层扫描血管成像检查(computed tomography angiography, CTA)、心电图与超声心动图等相关检查。采用 Cobas 123 全自动血气分析仪(瑞士 Roche 公司)检测血气分析指标[血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SaO₂)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)],采用 AxSYM cTNI 快速定量检测仪(美国雅培制药有限公司)检测心肌损伤标志物(cTNI)。采用 sion 6000 型超声心动仪(日本 Toshiba 公司)实施超声心动图,采用 Modular DP 型全自动生化分析仪(瑞士 Roche 公司),记录患者临床指标,如发病前是否具有诱发因素、是否具有冠心病家族史、糖尿

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月~2017 年 1 月在西安市第九医院急诊科就诊的 APE 患者 110 例,其中男性 50 例,女性 60 例,年龄 25~79 岁,平均年龄 58.12 \pm 10.59 岁,根据 2008 年欧洲心脏病学会(ESC)肺栓塞指南标准将 APE 患者分为低危组、中危组与高危组,三组患者在性别、年龄、心肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTNI)阳性、致栓因素、并发症、受教育程度、婚姻状况与医疗支付方式等一般资料之间的比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

病史、高血压史、脑梗死史、吸烟饮酒史等。同时对全部患者采用积极抗凝、改善循环、稳定血压与对症支持等治疗,部分患者实施急诊溶栓治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 血气分析指标:比较三组患者 SaO₂, PaO₂ 的差异。

1.4.2 超声心动图指标:比较三组患者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDD)、估测肺支脉收缩压(PASPE)的差异。

1.4.3 血浆 CRP、D-D 水平:比较三组患者血浆 CRP、D-D 水平及其异常率的差异,CRP 正常参考值为 0~3 mg/L, D-D 正常参考值为 0~0.5 mg/L,其中以 CRP >3 mg/L 作为 CRP 阳性, D-D >0.5 mg/L 作为 D-D 阳性^[6,7]。

1.4.4 预测价值^[8]:以高危 APE 的诊断标准作为真阳性,以低中危 APE 的诊断标准作为真阴性,参照灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$,特异度=真阴性/(真阴性+假阳性) $\times 100\%$,计算敏感度与特异度,以敏感度作为纵坐标,1-特异度作为横坐标,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(area under, ROCAUC),AUC 越大提示对 APE

危险分层的预测价值越佳。

1.5 统计学分析 本研究数据采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,患者的年龄, SaO_2 , PaO_2 , LVEF, LVEDD, PASPE, CRP 和 D-D 为计量资料且呈正态分布,采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,三组间的比较采用 F 检验,进一步组组间的比较采用 q 检验,两组间采用成组设计资料的 t 检验,其余资料为计数资料,统计分析采用 χ^2 检验,ROC 曲线分

析生化指标对 APE 危险分层的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血气分析指标与超声心动图指标的结果对比 见表 2。随着危险分层的增加, PASPE, LVEDD 逐渐增高, SaO_2 , PaO_2 和 LVEF 逐渐降低,组间比较差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 2 三组患者血气分析的结果对比($\bar{x}\pm s$)

项 目	低危组(n=36)	中危组(n=50)	高危组(n=24)	F	P
SaO_2 (%)	89.71 \pm 10.25	82.12 \pm 8.56	71.43 \pm 7.03	5.968	0.026
PaO_2 (mmHg)	75.41 \pm 8.59	66.21 \pm 7.41	50.31 \pm 6.28	6.152	0.013
LVEF(%)	69.14 \pm 10.21	59.33 \pm 8.54	50.23 \pm 9.06	8.014	0.009
LVEDD(mm)	37.26 \pm 5.08	44.18 \pm 7.13	50.13 \pm 8.01	6.917	0.014
PASPE(mmHg)	14.26 \pm 3.15	20.18 \pm 4.52	43.26 \pm 5.17	7.251	0.012

注:低危组与高危组比较, $q=7.614, 5.313, 12.279, 9.058, 7.345, 3.947, 7.626, 3.228, 27.021, 19.619$, 均 $P<0.05$;低危组与中危组比较, $q=3.733, 5.312, 4.840, 4.980, 6.760$, 均 $P<0.05$ 。

2.2 三组患者血浆 CRP, D-D 水平及其异常率的结果对比 见表 3。高危组血浆 CRP, D-D 水平明显高于低中危组,中危组上述指标明显高于低危组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),高危组血

浆 CRP, D-D 异常率明显高于低中危组,中危组上述指标明显高于低危组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 三组患者血浆 CRP, D-D 水平的结果对比[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

项 目	低危组 (n=36)	中危组 (n=50)	高危组 (n=24)	F/P	低-高危组比 q 或 χ^2/P	中-高危组比 q 或 χ^2/P	低-中危组比 q 或 χ^2/P
CRP(mg/L)	20.36 \pm 5.21	32.18 \pm 6.05	47.19 \pm 9.25	5.614/0.029	14.354/0.000	8.363/0.000	9.462/0.000
CRP 异常例(%)	22(61.11)	43(86.00)	24(100.00)	5.621/0.025	12.174/0.000	1.952/0.154	7.025/0.000
D-D(mg/L)	6.23 \pm 1.25	8.56 \pm 1.31	13.62 \pm 2.58	6.198/0.015	14.816/0.000	11.227/0.000	8.293/0.000
D-D 异常例(%)	20(55.56)	42(84.00)	23(95.83)	6.218/0.011	11.505/0.000	2.031/0.148	8.417/0.000

2.3 ROC 曲线分析 见表 4, ROC 曲线见图 1。

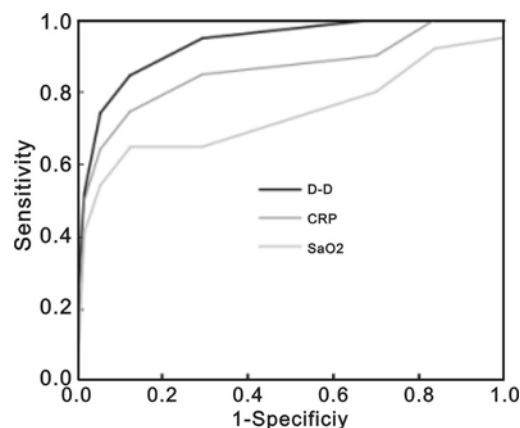


图 1 血浆 CRP, D-D 水平对 APE 危险分层的 ROC 曲线

血浆 CRP, D-D 水平对 APE 危险分层的 AUC

值明显高于 SaO_2 , PaO_2 , LVEF, LVEDD 和 PASPE, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 各项指标对 APE 危险分层的预测价值

指 标	AUC	敏感度	特异度	P
SaO_2	0.521*	0.415	0.628	0.008
PaO_2	0.429*	0.501	0.631	0.009
LVEF	0.431*	0.601	0.628	0.009
LVEDD	0.416*	0.581	0.631	0.009
PASPE	0.518*	0.418	0.628	0.012
CRP	0.814	0.612	0.815	0.008
D-D	0.821	0.821	0.608	0.007

注: * 与 CRP, D-D 比较, $t=5.126\sim 9.215$, 均 $P<0.001$ 。

3 讨论 APE 是指由于内源性栓子或外源性栓子阻塞肺动脉主干或其分支导致肺循环异常

的临床病理综合征,其中以血栓性肺栓塞为主,临床症状表现为呼吸功能异常与肺循环异常^[9]。作为常见的心血管危重症,APE是高患病率与高死亡率疾患,且发病急骤,其临床症状缺乏特异性,从而增加临床诊治的难度^[10]。临床实践证实,若及时有效治疗则可治愈,若不能及时有效治疗则可能导致严重并发症,更甚者导致病死,从而严重影响预后状况^[11]。以往常用于预测APE危险分层的指标包括血气分析指标与超声心动图指标^[12]。大部分APE患者 $\text{SaO}_2 < 85\%$, $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$,主要由于过度通气导致低碳酸血症, SaO_2 和 PaO_2 降低,具体机制包括反射性支气管痉挛与肺泡通气/血流比例失调^[13]。超声心动图主要用于APE的诊断,对于直接检出肺动脉内血栓,结合临床症状即可确诊APE;对于间接评定血流动力学变化与右心功能异常则高度提示APE^[14]。超声心动图对于APE的诊断敏感度与特异度为70%和90%^[15]。部分APE患者出现循环衰竭、呼吸困难与突发性胸痛等临床症状,难以与心脏急危重症相互区分,从而增加诊断难度,而超声心动图通过有效排除心包填塞、主动脉夹层与心肌梗死^[16]。因而,超声心动图在诊断心脏急危重症中具有明显的优势。但需联合生物标记物方可用于APE危险分层的预测中。近期研究发现,血浆CRP和D-D水平可在一定程度上反映病情程度,且对危险分层与预后的预测具有重要提示作用^[17]。

3.1 血浆CRP水平对APE危险分层的预测价值

CRP是由肝脏细胞产生形成的急性时相蛋白,若病人受非特异性或特异性炎症刺激时可能出现明显增加趋势,可作为高灵敏度的非特异性炎症指标。相关文献显示,血小板活化、凝血纤溶系统激活与血浆CRP水平增加具有紧密的关系^[18]。同时,APE患者血小板活化将持续几个月,血浆CRP水平也随之改变,提示血浆CRP水平与APE病情程度具有明显关系。本研究结果显示,高危组患者血浆CRP水平及其异常率明显高于低中危组,中危组上述指标明显高于低危组,差异具有统计学意义。

3.2 血浆D-D水平对APE危险分层的预测价值

血浆D-D是交联纤维蛋白在纤维溶解作用期间形成的可溶性降解产物,其水平升高是凝血纤溶系统激活的主要反应指标,标志血栓形成与溶解,可作为机体继发纤溶与持续高凝状态的标记物,其在APE患者中的水平明显增高,但对于并发恶性肿瘤、心肌梗死、镰状细胞病、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)与妊娠患者中明显增高^[19]。相关文献显示,血浆D-

D水平与肺栓塞大小及其病灶具有明显的关系^[20]。本研究结果显示,高危组患者血浆D-D水平及其异常率明显高于低中危组,中危组上述指标明显高于低危组,差异具有统计学意义。进一步研究发现,血浆D-D水平对APE危险分层的AUC值明显高于 SaO_2 , PaO_2 ,LVEF,LVEDD和PASPE,差异具有统计学意义。揭示血浆D-D水平对APE危险分层的预测价值明显优于血气分析指标与超声心动图指标,可作为用于预测APE危险分层的理想指标。

综上所述,血浆CRP,D-D水平对APE危险分层的预测价值满意,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Meysman M, Everaert H, Vincken W. Factors determining altered perfusion after acute pulmonary embolism assessed by quantified single-photon emission computed tomography-perfusion scan[J]. Ann Thorac Med, 2017, 12(1): 30-35.
- [2] 蒲艳军, 孙凯, 李文玲, 等. CT血栓栓塞指数评价APE危险分层及短期不良事件的临床应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(7): 1066-1070.
Pu YJ, Sun K, Li WL, et al. The clinical application value of computed tomography clot burden index in evaluating risk stratification and short-term adverse clinical events with acute pulmonary embolization[J]. Journal of Clinical Radiology, 2015, 34(7): 1066-1070.
- [3] 贾宁, 谭丽玲, 王明生, 等. 72例急性肺栓塞的心电图变化及其对危险分层作用的探讨[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(2): 283-285.
Jia N, Tan LL, Wang MS, et al. Electrocardiogram changes in 72 cases of acute pulmonary embolism and their effects on risk stratification [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2015, 32(2): 283-285.
- [4] Righini M, Gal GL, Bounameaux H. Approach to suspected acute pulmonary embolism: should we use scoring systems? [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(1): 3-10.
- [5] 李群, 王晓霞, 郭红霞, 等. 心脏生物标志物联合肺栓塞严重程度指数对急性肺栓塞症诊断及危险分层的研究[J]. 华西医学, 2014, 29(7): 1208-1212.
Li Q, Wang XX, Guo HX, et al. Research of cardiac biomarkers and pulmonary embolism severity index for the diagnosis of acute pulmonary embolism and its risk stratification [J]. West China Medical Journal, 2014, 29(7): 1208-1212.
- [6] 叶巧国, 薛国平, 张三武, 等. D-二聚体、CRP和BNP检测在肺栓塞临床诊断中的应用[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(4): 503-505, 513.

(下转 114)

- Ye QG, Xue GP, Zhang SW, et al. D-dimer, CRP and BNP in the diagnosis of pulmonary embolism[J]. Journal of Tropical Medicine, 2016, 16(4): 503-505, 513.
- [7] 施瑞洁, 刘文康, 李 博, 等. 血浆 D-D, FDP 及血清 hs-CRP 检测对多发性腔隙性脑梗死的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 75-77.
- Shi RJ, Liu WK, Li B, et al. Clinical study on plasma D-D, EDP and sera hs-CRP test for multiple lacunar infarction[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(6): 75-77.
- [8] 王 辉, 沈 艳. C 反应蛋白在急性肺栓塞患者早期风险评估中的价值[J]. 重庆医学, 2016, 45(34): 4844-4846.
- Wang H, Shen Y. Value of CRP in early risk assessment of patients with acute pulmonary embolism[J]. Chongqing Medicine, 2016, 45(34): 4844-4846.
- [9] Barrios D, Yusen RD, Jimenez D. Risk stratification for proven acute pulmonary embolism: what information is needed? [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(1): 11-17.
- [10] Kosova EC, Desai KR, Schimmel DR. Endovascular management of massive and submassive acute pulmonary embolism: current trends in risk stratification and catheter-directed therapies[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(6): 54.
- [11] 陈明荣. 血同型半胱氨酸 D-二聚体及 hs-CRP 联合检测在急性肺栓塞诊断中的价值[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(15): 37-38.
- Chen MR. Combined detection of homocysteine D-dimer and hs-CRP in the diagnosis of acute pulmonary embolism[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine(Electronic), 2016, 4(15): 37-38.
- [12] Konstantinides SV, Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(1): 56-65.
- [13] Jaquet E, Tritschler T, Stalder O, et al. Prediction of short-term prognosis in elderly patients with acute pulmonary embolism: validation of the RIETE score [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(7): 1313-1320.
- [14] Carroll BJ, Heidinger BH, Dabreo DC, et al. Multimodality assessment of right ventricular strain in patients with acute pulmonary embolism[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(1): 175-181.
- [15] Tapson VF, Jimenez D. Catheter-based approaches for the treatment of acute pulmonary embolism[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(1): 73-83.
- [16] Filopei J, Acquah SO, Bondarsky EE, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound performed by pulmonary critical care physicians for right ventricle assessment in patients with acute pulmonary embolism[J]. Crit Care Med, 2017, 45(12): 2040-2045.
- [17] 何承艳, 赵国厚, 袁开芬, 等. BNP, CRP, 白介素-6 与肺栓塞患者肺动脉压的相关性研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(2): 78-80.
- He CY, Zhao GH, Yuan KF, et al. The BNP and CRP, interleukin-6 joint application progress of pulmonary artery pressure in the pulmonary embolism [J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2016, 14(2): 78-80.
- [18] 高 丽, 孙德俊, 马国强. 血清 C 反应蛋白水平对急性肺栓塞患者病情严重程度和预后的评估价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(1): 82-84.
- Gao L, Sun DJ, Ma GQ. Estimated value of serum CRP level on severity of illness and prognosis of patients with acute pulmonary embolism[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(1): 82-84.
- [19] 王晓燕. 血清 hs-CRP, D-二聚体联合纤维蛋白原检测用于肺栓塞诊断的临床意义[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(3): 21-23.
- Wang XY. Clinical significance of serum high sensitivity C reactive protein, D-dimer combined with fibrinogen in diagnosis of pulmonary embolism[J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2016, 27(3): 21-23.
- [20] 梁小裕, 沈艳萍, 侯跃辉, 等. 急性肺栓塞患者血清 D-二聚体、超敏 C-反应蛋白和肌钙蛋白 I 水平变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(1): 66-68, 71.
- Liang XY, Shen YP, Hou YH, et al. Detection serum D-dimer, hypersensitivity C-reactive protein and troponin I levels in patients with acute pulmonary embolism and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2016, 26(1): 66-68, 71.