433 例肺血栓栓塞症患者血液 C- 反应蛋白、抗凝血酶和纤维蛋白原及血液学变化特点分析

谭　雍，严　敏，程　珍，潘湘涛（苏州大学附属太仓医院，江苏太仓 215400）

摘　要：目的　研究肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism, PTE）患者的 C 反应蛋白（CRP）、抗凝血酶（AT）和纤维蛋白原（FB）等凝血指标和血液学变化特点及其与 PTE 发生的关系。**方法**　选取 433 例经螺旋 CT 肺动脉造影（computed tomography pulmonary angiogrophy, CTPA）确诊的 PTE 患者，对患者的临床特点、CRP，AT，FB，血浆 D 二聚体（D-D）和血小板（PLT）计数以及凝血指标进行综合分析，并探讨其相关的临床意义。**结果**　① PTE 总发生率 1.60‰（433/270 983），60 岁以上为高发年龄段。② D-D 升高 412 例（95.15%）。PLT 计数正常 331 例（76.44%），降低 53 例（12.24%），升高 49 例（11.31%）。③ CRP 升高 75.99%（288/379）、正常 24.01%（91/379）。④ AT 降低 109 例（25.17%），FB 升高 102 例（23.56%）。其他凝血指标无特殊异常变化。⑤ CRP 与 PLT，FB 呈正相关（r=0.102 6，t=2.011 8，P<0.05 和 r=0.0.536 0，t=12.296 3，P<0.01）。⑥ CRP 与 AT 呈负相关（r= –0.200 5，t=4.010 0，P<0.01）。**结论**　住院患者 PTE 发生率较高。多数 PTE 患者高表达 CRP 和 FB，低表达 AT，CRP。AT 和 FB 可能与 PTE 发生有关。

关键词：肺血栓栓塞症；C- 反应蛋白；抗凝血酶；纤维蛋白原；D- 二聚体；血小板
中图分类号：R563.5；R446.11　**文献标识码：**A　**文章编号**:1671-7414（2022）01-203-04
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2022.01.042

Analysis of Change Feature of CRP ,Antithrombin, Fibrinogen and Hematological Indexs in 433 Patients with Pulmonary Thromboembolism

TAN Yong, YAN Min, CHENG Zhen, PAN Xiang-tao

（*Taicang Hospital of Suzhou University*，*Jiangsu Taicang* 215400，*China*）

Abstract: Objective　To study the characteristics of coagulation indexes and hematological, changes such as C-reactive protein(CRP), antithrombin(AT) and fibrinogen(FB) in patients with pulmonary thromboembolism (PTE) and their relationship with PTE. **Methods**　The clinical characteristics, D-D, PLT counts, CRP, AT, and FB of 433 patients with PTE confirmed by CTPA were analyzed comprehensively, and the clinical significance was discussed. **Results**　① The total incidence of PTE was 1.60‰(433/27 083), over 60 years old was the age of high incidence. ② D-D elevation was found in 412 cases(95.15%).PLT were normal in 331 cases (76.44%), decreased in 53 cases (12.24%) and increased in 49 cases (11.31%); ③ CRP was increased in 288 cases(75.99%) and normal in 91 cases(24.01%). ④ AT was decreased in 109 cases (25.17%) and FB was increased in 102 cases (23.56%). There were no abnormal changes in other coagulation indexes. ⑤ CRP was positively correlated with PLT and FB (r=0.1026, t=2.0118, P<0.05 and r=0.0.536 0,t=12.296 3, P<0.01, respectively). ⑥ CRP was negatively correlated with AT(r=–0.200 5, t=4.010 0, P<0.01). **Conclusion**　Most patients with PTE had high expression of CRP and FB, and low expression of AT and CRP. AT and FB may be related to the occurrence of PTE.

Keywords：pulmonary thromboembolism;C-reactive protein; antithrombin; fibrinogen; D-dimer;platelet

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）包括肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism，PTE）和深静脉血栓形成（deep venous thrombosis，DVT），是一种严重影响患者的生活质量，甚至可以致残和危及生命的并发症，近年来有日益增多的趋势。PTE 和 DVT 是一个疾病过程在机体不同部位、疾病不同阶段的不同表现，而引起 PTE 的血栓绝大部分来源于 DVT。临床上 PTE 发病急、病情重，死亡率很高。因此深入研究 PTE 的发病机制、临床和检验检查变化特点对临床有效预防、治疗有重要意义。本文就 433 例 PTE 患者的 C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、抗凝血酶（antithrombin，AT）、纤维蛋白原（Fibrinogen，FB）等凝血指标和血液学特点进行综合分析，探讨与 PTE 发生发展之间的关系。

1　材料与方法

1.1　病例资料　2015 年 1 月 1 日 ~ 2019 年 12 月 31 日苏州大学附属太仓医院住院治疗的出院患者共

作者简介：谭雍（1995–），女，苏州大学 2019 级硕士研究生，主要从事血液病的基础与临床研究。
通讯作者：潘湘涛，男，主任医师，E-mail:panxiangtao@csco.ac.cn。

270 983 人次，经螺旋 CT 肺功能动脉造影（computed tomography pulmonary angiogrophy, CTPA） 确诊的 PTE 患者 433 例（不包括同一患者多次反复住院病例）。其中男性 259 例、女性 174 例，年龄 18.0~96.0 岁（平均 71.3 岁）。另以同期 28 例健康正常人作为对照组，其中男性 18 例、女性 10 例，年龄 28~43 岁（平均 38.5 岁）。排除肿瘤栓塞、羊水栓塞和脂肪栓塞等非静脉血栓栓塞病例。

1.2 *研究方法* 根据医院 VTE 网络提供的 2015 年 1 月 1 日 ~2019 年 12 月 31 日期间本院出院的住院 VTE 病例数据，再通过医院病案中心调阅全部相关病历，查阅超声或 CTPA，血浆 D 二聚体（D-D）、CRP，抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ，简称 AT）、FB 等检查，以及血红蛋白（Hb）、白细胞（WBC）和血小板（PLT）计数等检验数据结果，有明确诊断依据的 433 例 PTE 病例纳入本研究中。排除肿瘤栓塞、羊水栓塞、脂肪栓塞等非静脉血栓栓塞病例。全部病例采集病历号、姓名、性别、年龄、住院科室、原发疾病、诱发因素、发生部位、有无预防措施、相关检验检查结果、治疗方式及预后。

1.3 *统计学分析* 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。两组之间计量资料比较采用 t 检验、计数资料比较应用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *发病情况与临床特征* ① 2015~2019 年全院出院总病例数为 270 983 人次，其中 PTE 433 例（1.60‰），包括单纯 PTE 350 例（80.83%），PTE 并发 DVT 83 例（19.17%）。年龄 <40 岁 15 例（3.46%），>60 岁 362 例（83.60%）。按收住或 PTE 发生时所在科室统计，非手术科室（360 /145 491，占 0.25%）明显多于手术科室（73/125 492，占 0.06%），有可比性（χ^2=151.29，P <0.001）。② PTE 发生部位为双侧肺动脉 122 例，右肺动脉 184 例和左肺动脉主干 127 例。③原发疾病主要为恶性肿瘤（106 例）、外伤骨折（87 例）、手术相关（69 例）和感染（101 例）等。其次较多的为冠心病、脑梗死、肾病等，少数为免疫性血小板减少症、系统性红斑狼疮、农药中毒等。④存在高危因素患者中，高血压 251 例、吸烟 183 例和糖尿病 198 例（其中高血压并发糖尿病 130 例）。⑤诱发因素主要为因病制动或卧床、高凝状态和导管相关等，多数患者同时存在多种诱发或高危因素。⑥ PTE 患者只要及时诊断和治疗，预后一般较好，本组中治愈好转 352 例（81.29%），恶化未愈和自动出院 73 例（16.86%），死亡 8 例（1.85%）。

2.2 *血浆 D-D 检测结果* 有 D-D 记录的 432 例，发病时 D-D 测定值为 230.00~80 000.00 μg/L，其中升高 412 例、正常 20 例，无记录 1 例。正常 20 例中，入院后复查比 PTE 发病时更高的有 13 例。本院正常参考值 0~550.0 μg/L。

2.3 *CRP 测定结果* 有 CRP 记录资料的共 379 例，CRP 测定结果为 0.3~813.2mg/L，其中 CRP 升高 288 例、正常 91 例，无记录 54 例。本院正常参考值 0.1~10.0mg/L。

2.4 *AT，FB 及其它凝血指标检测结果* 见表 1。AT 降低 109 例（25.17%），FB 升高 102 例（23.56%），其它凝血指标无特殊异常变化。

表 1 433 例 PTE 及各项凝血指标检测结果（n）

检测项目	测定值		降低	正常	升高	正常参考值
	范围	$\bar{x} \pm s$				
PT（s）	10.0~91.6	13.8 ± 9.6	0	396	37	9.6~14.3
APTT（s）	16.3~78.9	30.8 ± 9.7	0	397	36	23.3~32.5
TT（s）	13.6~26.0	17.8 ± 5.1	2	413	18	14.0~21.0
AT（s）	33.0~156.0	85.9 ± 28.6	109	318	6	75.0~130.0
FB（g/L）	0.4~6.0	3.47 ± 1.28	3	328	102	1.7~4.1
INR	0.80~4.00	1.16 ± 0.55	1	412	20	0.85~1.25

2.5 *血液学指标测定结果* 见表 2。其中 Hb 正常 275 例，降低 152 例和升高 6 例。PLT 正常 328 例，降低 53 例和升高 52 例。WBC 正常 293 例，降低 35 例和升高 105 例。

表 2 433 例 PTE 患者与对照组各项血液学指标测定结果

检测项目	PTE 组（n=433）	对照组（n=28）	t 值	P
Hb(g/L)	93.32 ± 56.51	138.20 ± 9.66	3.2362	<0.01
RDW-CV(%)	10.73 ± 6.39	12.66 ± 0.37	1.2071	>0.05
WBC(× 10^9/L)	6.63 ± 6.03	5.68 ± 1.53	0.6089	<0.05
N(× 10^9/L)	5.11 ± 4.55	3.24 ± 1.18	1.4489	>0.05
L (× 10^9/L)	0.88 ± 0.83	1.94 ± 0.46	5.0237	<0.01
M(× 10^9/L)	0.44 ± 0.43	0.29 ± 0.28	1.3286	>0.05
PLT (× 10^9/L)	193.26 ± 90.23	237.63 ± 38.61	1.1233	<0.05
MPV(fl)	8.28 ± 4.68	10.48 ± 0.90	1.8553	>0.05
PSD(%)	9.93 ± 5.91	12.44 ± 1.93	1.6929	>0.05
P-LCR(%)	24.13 ± 15.18	28.46 ± 7.69	1.1344	>0.05

2.6 *相关分析*

2.6.1 CRP 与 PLT，D-D，AT 和 FB 之间的相关性分析：CRP 与 PLT 和 FB 呈正相关（r=0.102 6，t=2.011 8，P <0.05；r=0.536 0，t=12.293 6，P<0.001）；CRP 与 AT 呈负相关（r = – 0.200 5，t = 4.010 0，P <0.01）。CRP 与 D-D 无相关性（r=0.079 1，t=1.551 0，P >0.05）。

2.6.2 AT 和 FB 与 PLT，D-D 的相关性分析：FB 与 PLT 呈正相关（r=0.211 0, t=4.220 0，P <0.01，与 D-D 无相关性（r = –0.065 8, P >0.05）。AT 与 PLT 和 D-D 均无相关性（r=0.079 8，r=0.006 6，均 P >0.05）。

3 讨论

血管内皮损伤、血流滞缓、血液高凝状态是血栓形成的三要素，而有糖尿病、高血压、恶性肿瘤等基础疾病的患者更易发生 [1]，手术和肿瘤靶向治疗也可增加 VTE 的风险 [1-2]。美国 PTE 年发病率为 1.17‰，而国内的研究报道住院患者的发生率 1.45‰[3]，本文为 1.60‰，基本一致。本组资料中的 PTE 患者栓塞好发部位、临床表现和预后等均与文献 [1-4] 报道的结果相一致。另有报道 [4-5] 发现未经治疗的 PTE 患者病死率高达 25.0%~30.0%，因此临床上应高度重视 PTE。

本研究中，95.15% 的 PTE 患者血浆 D-D 升高，而少数患者虽然 PTE 发生时 D-D 低于正常，但均较入院时明显升高，说明动态观察 D-D 的变化对 PTE 的诊断有一定意义 [6]。另外，D-D 与 CRP，AT 和 FB 均无相关性，说明 D-D 升高与炎症反应因子和凝血因子之间的关系不大，并不是 PTE 的发生原因，而是 PTE 发生后的一种表现。

本组资料中，CRP 升高的患者高达 75.99%，提示其可能与 PTE 的发生有关。有认为 CRP 与动脉血栓有关，而与 VTE 关系不明确 [7]，但更多的证据显示 CRP 与 PTE 是相关的。本研究中 25.17% 的患者 AT 降低，同时 23.56% 的患者 FB 升高，而 PT， APTT，TT 和 INR 均无明显的变化，这些变化提示 AT，FB 与 PTE 的发生有关；进一步分析 AT 与 CRP 呈负相关，而 FB 与 CRP 呈正相关，提示由于 CRP 的升高而导致 AT 的下降和 FB 的升高，进一步证明 AT，FB 是 PTE 的发生原因之一。有报道 [8] 显示在免疫性疾病中炎症刺激因子 CRP，肿瘤坏死因子 α（TNF α）与自身 IgM 抗体一样，可以促进凝血，导致凝血因子水平升高并形成 DVT。FALANGA 等 [9] 的研究也表明 CRP，TNF α，白介素 -6（IL-6）刺激 FB 等凝血因子在炎症性疾病中水平升高，导致 DVT 形成。CRP 水平升高，促使 FB 很容易地转化为纤维蛋白，使纤维蛋白水平升高，血黏度升高从而形成 DVT[10]。ESMON 等 [11] 证实 IL-6 和 CRP 升高引起 PLT 增多和 FB 升高，同时 AT 降低。ZHANG 等 [12] 对 182 例 2 型糖尿病患者研究发现有微血管并发症患者的 IL-6，CRP 和 FB 均高于无血栓组，并且 CRP 与 FB 呈正相关。以上文献结果均与本研究相一致。可见，CRP 升高后进一步引起 AT 降低和 FB 升高是导致 PTE 发生的重要因素。

PLT 计数分别有 12.24% 的患者降低和 12.01% 的患者升高，变化不一，这可能与患者所处于的不同炎症状态相关。通常认为严重感染时 PLT 减少、慢性感染（如结核、骨髓炎或亚急性细菌性心内膜炎等）则 PLT 会升高。2/3 的细菌性败血症患者 PLT 减少，1/3 患者则明显减少（<30.0 × 10^9/L）[13]。本研究显示 PLT 与 CRP 有较低的相关关系，文献资料 [11] 也显示 CRP 可以促使 PLT 升高，另外 PLT 与 FB 也呈正相关，因此也提示 PLT 的变化与炎症有关，并且 PLT 计数的升高与 PTE 发生有关。当然，PLT 计数减少的患者也可能发生 PTE，已有研究证实 PLT 减少并不能阻止 PTE 的发生 [11]。本研究中有 5 例免疫性血小板减少症患者发生 PTE 时 PLT 计数均低于 80.0 × 10^9/L，最低 1 例为 28.0 × 10^9/L，说明 PLT 减少患者也会发生 PTE。

Hb 和 WBC 的变化不一。本研究中 PTE 患者 Hb 明显低于对照组（P <0.01），这与 CRP 升高有关。我们以往的研究已经证实 IL-6 和 CRP 升高，导致铁调素表达增多，并引起铁失利用而最终引起贫血 [14-15]。而 WBC，中性粒细胞和单核细胞计数虽然都高于对照组，但差异均无统计学意义。从本研究和结合文献来看，Hb 和 WBC 的变化并不是 PTE 的发生原因。至于淋巴细胞的变化与 PTE 的真实关系，还有待于进一步深入研究。

总之，PTE 患者凝血和血液学指标有一定的异常特征变化，即 CRP 升高引起 AT 降低、FB 升高和 PLT 升高等一系列的变化，并与 PTE 的发生有密切关系，值得今后进一步深入研究。

参考文献：

[1] AHMED A B, KOSTER A, LANCE M, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Cardiovascular and thoracic surgery[J]. European Journal of Anaesthesiology, 2018, 35(2): 84-89.

[2] AFSHARI A, AGENO W, AHMED A, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary[J]. European Journal of Anaesthesiology, 2018, 35(2): 77-83.

[3] 恽佶例，李小鹰. 静脉血栓栓塞症的病理流行病学研究状况 [J]. 中华老年心脑血管病杂志，2017, 19(3):322-324.
YUN Jili,LI Xiaoying. Research status of pathoepidemiology of venous thromboembolism[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases,2017,19(7):322-324.

[4] 张伟，王丁一，崔娣，等 .2 型糖尿病合并肺栓塞 12 例尸检分析 [J]. 中国临床医生杂志，2015，43（6）：42-44.
ZHANG Wei,WANG Dingyi,CUI Di,et al. Analysis of 12 case autopsy of type 2 diabetes mellitus

with pulmonary embolism [J]. Chinese Journal for Clinicians,2015,43(6):42-44.

[5] SHIMI M, ALLOUCHE M, BEN AHMED H, et al. Sudden death due to pulmonary embolism in north Tunisia: 37 cases study[J]. Tunisie Medicale, 2014, 92(10): 610-614.

[6] KARSY M, AZAB M A, HARPER J, et al. Evaluation of a D-Dimer protocol for detection of venous thromboembolism[J]. World Neurosurgery, 2020, 133 : e774-e783.

[7] LIPPI G, FAVALORO E J, MONTAGNANA M, et al. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2010, 48(12): 1693-1701.

[8] TAMAKI H, KHASNIS A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides[J]. Vascular Medicine (London, England), 2015, 20(4): 369-376.

[9] FALANGA A, MARCHETTI M . Thrombosis in myeloproliferative neoplasms[J]. Semin Thromb Hemost, 2014,40(3):348-358.

[10] MUKUBO Y, KAWAMATA M. Perioperative hypercoagulability in patients with rheumatoid arthritis: Sonoclot study[J]. Journal of Anesthesia, 2004, 18(1): 62-64.

[11] ESMON C T. Inflammation and thrombosis[J].Journal of Thrombosis and Haomostasis.2003,1(7):1343-1348.

[12] ZHENG Nengneng, SHI Xinping, CHEN Xiongwei, et al. Associations between inflammatory markers, hemostatic markers, and microvascular complications in 182 Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Laboratory Medicine, 2015, 46(3) : 214-220.

[13] 张之南 , 郝玉书 , 赵永强 , 等 . 血液病学 [M].2 版 . 北京 : 人民卫生出版社 ,2013:1440-1445.
ZHANG Zhinan, HE Yushu, ZHAO Yongqiang, et al. Hematology[M]. 2th Ed.Beijing: People's Medical Publishing House,2013:1440-1445.

[14] 严敏，程旭，陆晔，等. 肿瘤患者不同 C 反应蛋白水平与 IL-6 及贫血的关系 [J]. 中国继续医学教育，2018, 10(34):76-78.
YAN Min,CHENG Xu,LU Ye,et al. The relationship of expression level of C-reactive protein with serum IL-6 and anemia in tumor patients [J]. China Continuing Medical Education,2018,10(34):76-78.

[15] CHENG Zhen, YAN Min, LU Ye, et al. Expression of serum BMP6 and hepcidin in cancer-related anemia[J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2020, 25(1): 134-138.

收稿日期：2020-12-14
修回日期：2021-06-17

（上接第 176 页）

[19] LING P R, SMITH R J, BISTRIAN B R. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats[J].Crit Care Med,2005,33(5): 1084-1089.

[20] YU Wenkui, LI Weiqin, LI Ning, et al. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations[J]. World Journal of Gastroenterology, 2003, 9(8): 1824-1827.

[21] BUTLER S O, BTAICHE I F, ALANIZ C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients[J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(7): 963-976.

[22] DIEBEL L N, LIBERATI D M, MARTIN J V. Acute hyperglycemia increases sepsis related glycocalyx degradation and endothelial cellular injury: A microfluidic study[J]. American Journal of Surgery, 2019, 217(6): 1076-1082.

[23] GUO Weina, LI Mingyue, DONG Yalan, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19[J]. Diabetes-Metabolism: Research and Reviews, 2020, 36(7): e3319.

[24] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S81-S90.

[25] DU Ronghui, LIANG Lirong, YANG Chengqing, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study[J]. The European Respiratory Journal, 2020, 55(5): 2000524.

[26] 白欢 , 沈玲 , 陈星 , 等 .PT, DD 和 PLT 在新型冠状病毒肺炎重症患者预后评估及基于 SIC 积分系统指导抗凝治疗的价值研究 [J]. 中华检验医学杂志 , 2020,43 (12):1205-1211.
BAI Huan, SHEN Ling, CHEN Xing, et al. The prognosis value of PT, DD and PLT and validation of the efficacy of the SIC score on initiating anticoagulant therapy in severe COVID-19 patients[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine ,2020,43 (12):1205-1211.

[27] ZHOU Fei, YU Ting, DU Ronghui, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. The Lancet, 2020, 395(1229): 1054-1062.

[28] ZHAO Yu, ZHAO Zixian, WANG Yujia, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020, 202(5): 756-759.

收稿日期：2020-08-31
修回日期：2021-07-11