

• 论 著 •

血浆 FIB 及 D-二聚体在肺栓塞治疗中的临床意义

钱蓓蓓¹, 张静华², 陶佳莹¹, 毛佩敏^{1△}

(1. 复旦大学附属妇产科医院输血科, 上海 200090; 2. 上海市第十人民医院检验科 200072)

摘要:目的 探讨分析血浆纤维蛋白原(FIB)及 D-二聚体(D-D)在肺栓塞患者中诊断及治疗中的意义。方法 选择上海市第十人民医院收治的确诊为肺栓塞的患者 65 例作为肺栓塞组,再选择 89 例健康人群作为对照组,此外,肺栓塞患者治疗后随访 2 年,将肺栓塞复发患者 19 例作为复发组,而其余 46 例未复发患者作为未复发组。比较肺栓塞组患者与对照组血浆 FIB 与 D-D 水平,并采用 ROC 曲线评价 FIB、D-D 对肺栓塞的诊断价值;比较复发组患者与未复发组患者血浆 FIB 与 D-D 水平,分析 FIB、D-D 诊断肺栓塞患者治疗预后的价值。结果 肺栓塞组患者 FIB、D-D 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,FIB 诊断肺栓塞的 ROC 曲线下面积为 0.937,D-D 诊断肺栓塞的 ROC 曲线下面积为 0.981。肺栓塞复发组患者 FIB、D-D 水平显著高于未复发组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。FIB 诊断肺栓塞预后的 ROC 曲线下面积为 0.816,D-D 诊断肺栓塞预后的 ROC 曲线下面积为 0.721。结论 FIB 及 D-D 在肺栓塞患者的诊断治疗方面均具有较高的准确性,对肺栓塞患者治疗后复发的预测有一定的价值。

关键词:纤维蛋白原; D-二聚体; 肺栓塞; 治疗价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.006 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1377-03

Clinical significance of plasma FIB and D-dimer in the treatment of patients with pulmonary embolism

QIAN Beibei¹, ZHANG Jinghua², TAO Jiaying¹, MAO Peimin^{1△}

(1. Department of Blood Transfusion, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of plasma fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) in the treatment of patients with pulmonary embolism. **Methods** A total of 65 cases admitted to Shanghai Tenth People's Hospital with the diagnosis of pulmonary embolism were selected as pulmonary embolism group, 89 cases of healthy people were selected as control group. In addition, patients with pulmonary embolism who were followed up for two years and the disease recurrence (19 cases) were selected as recurrence group, and the patients without recurrence (46 cases) were selected as non-recurrence group. The plasma FIB and D-D levels were compared between the groups, and the ROC curve was used to evaluate the FIB and D-D in the diagnosis of pulmonary embolism diagnosis value, as well as the in the prognosis of the recurrence group and non-recurrence group. **Results** The level of FIB and D-D in the pulmonary embolism group were significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). ROC curves analysis showed that the area under the ROC curve of FIB for the diagnosis of pulmonary embolism was 0.937 ($P<0.05$), and the area under the ROC curve of D-D for the diagnosis of pulmonary embolism was 0.981 ($P<0.05$). The levels of FIB and D-D in patients with pulmonary embolism recurrence were significantly higher than that in the non-recurrence group ($P<0.05$). The area under the ROC of FIB and D-D for the prognosis of pulmonary embolism were 0.816 and 0.721, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma FIB and D-D in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in patients with pulmonary embolism have higher accuracy, which also have the higher value in the prognosis of patients with pulmonary embolism.

Key words: fibrinogen; D-dimer; pulmonary embolism; therapeutic value

肺栓塞(PE)是由于各种栓子阻塞肺动脉系统为发病原因的一组疾病或临床综合征的总称。根据肺栓塞的流行病学资料显示,近年来随着人们对于肺栓塞认识和诊断水平的不断提高,肺栓塞发病率也不断升高^[1]。目前肺栓塞发病率仅次于冠心病与高血压,成为第 3 位常见的急性心血管疾病,其病死率仅次于心肌梗死及肿瘤^[2]。由于肺栓塞患者在临床上缺乏特异性临床表现,因此常常导致误诊和漏诊。目前有研究显示,血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)对肺栓塞的诊断具有重要的临床价值^[3-4],但是关于 FIB、D-D 对预测肺栓塞患者治疗后复发的临床意义,目前少见相关资料报道。本研究探讨分析血浆 FIB、D-D 在肺栓塞诊断、治疗预后中的临床意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 5 月至 2013 年 5 月上海市第十

人民医院确诊的肺栓塞患者 65 例作为肺栓塞组,患者均出现胸痛、呼吸困难、咳嗽、喘憋等临床症状,65 例患者均符合中华医学会呼吸病分会 2001 年所拟定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》^[5]中相关诊断标准。选取到上海市第十人民医院健康体检的 89 例健康人群为对照组。肺栓塞组中男 34 例、女 31 例,平均年龄(64.31±10.85)岁;对照组中男 47 例、女 42 例,平均年龄(66.38±13.91)岁。经比较,两组受试者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。65 例肺栓塞组患者治疗后随访 2 年以上,将肺栓塞复发患者 19 例作为复发组,而其余 46 例未复发患者作为未复发组。复发组患者中男 11 例、女 8 例,平均年龄(65.22±9.48)岁;未复发组中男 23 例、女 23 例,平均年龄(63.36±12.25)岁。复发组与未复发组比较,一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)肺栓塞组患者治疗后随访时间均在 3 年以上。排除标准:(1)病历资料不完整;(2)合并心肌梗死病史、冠状动脉成形术史、慢性肾衰竭史、旁路移植术、急性感染患者、慢性阻塞性肺疾病、肺炎等。

1.3 试剂和仪器 FIB 及 D-D 检测采取 Cluass 凝固法及免疫比浊法,使用贝克曼公司生产的 ACL TOP 全自动凝血分析及其配套试剂盒进行检测,检测操作严格按照试剂盒使用说明书进行。

1.4 方法 患者入院后未使用任何抗凝药物,第一时间采集患者清晨空腹静脉血,采用枸橼酸钠 1:9 抗凝,离心 10 min,3 000 r/min,分离出血浆,进行血浆 FIB 及 D-D 水平测定,检测需在血浆分离后 4 h 内完成。参考值范围:FIB 1.8~4.0 g/L;D-D<0.5 μg/L。比较肺栓塞组患者与对照组 FIB、D-D 水平,并采用 ROC 曲线比较分析 FIB、D-D 水平对肺栓塞的诊断价值;比较分析复发组患者与未复发组患者 FIB、D-D 水平,分析 FIB、D-D 水平对肺栓塞治疗预后的预测价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 FIB、D-D 水平对肺栓塞患者诊断价值 肺栓塞组患者 FIB、D-D 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。ROC 曲线分析显示,FIB 诊断肺栓塞的 ROC 曲线下面积为 0.937(*P*<0.05,95%*CI*:0.897~0.978);D-D 诊断肺栓塞的 ROC 曲线下面积为 0.981(*P*<0.05,95%*CI*:0.961~1.000)。

表 1 肺栓塞组与对照组 FIB、D-D 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	FIB(g/L)	D-D(μg/L)
肺栓塞组	65	4.67±0.88	1.97±0.60
对照组	89	2.46±0.93	0.41±0.25
<i>t</i>		14.788	22.162
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 FIB、D-D 水平对肺栓塞患者治疗预后的预测价值 肺栓塞复发组患者 FIB、D-D 水平显著高于未复发组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。ROC 曲线分析显示,FIB 诊断肺栓塞预后的 ROC 曲线下面积为 0.816(95%*CI*:0.703~0.930);D-D 诊断肺栓塞预后的 ROC 曲线下面积为 0.721(95%*CI*:0.582~0.861)。

表 2 复发患者与未复发患者 FIB、D-D 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	FIB(g/L)	D-D(μg/L)
复发组	19	5.31±0.73	2.30±0.54
未复发组	46	4.41±0.82	1.83±0.57
<i>t</i>		4.136	3.035
<i>P</i>		<0.05	<0.05

3 讨 论

肺栓塞患者具有多样的临床表现,且患者疾病进展快、病情凶险,病死率较高,严重威胁着人类的生命安全,因此对于肺栓塞患者的及时诊断和积极治疗具有重要的临床意义^[6]。肺栓塞最为常见的类型为血栓栓塞,血栓形成时,血浆中的凝血

因子 V、凝血因子Ⅻ、纤维蛋白原、胆固醇、抗纤溶酶增多,抗凝血酶Ⅲ、纤溶酶原、蛋白 s、蛋白 c 减少,而血小板的聚集黏附显著增加,导致机体血液处于高凝状态,从而并发肺栓塞^[7]。相关研究显示,FIB 及 D-D 两种生物标记物与血栓的形成过程具有明显的相关性^[8]。FIB 是由干细胞合成、分泌的一种参与机体内生理性止血过程的急性期反应蛋白,同时也是血栓形成的危险因素之一,血浆 FIB 水平对血管内皮细胞屏障功能、血流动力学指标及血管平滑肌细胞增生、迁移均具有重要的影响,同时 FIB 与机体动脉粥样硬化的发生、发展具有密切的关系^[9]。FIB 可以与血小板蛋白Ⅱ b/Ⅲ a 相结合,进而使血小板激活,促进血小板的聚集,从而导致机体血浆、全血黏度的增加^[10]。本研究结果显示,与对照组患者比较,肺栓塞患者其血浆 FIB 水平显著升高,FIB 诊断肺栓塞的 ROC 曲线下面积为 0.937(*P*<0.05),表明 FIB 对肺栓塞诊断具有重要的临床价值,这与文献^[11]研究结果相似。有学者认为,血浆 FIB 升高是血栓性疾病的重要危险因素,可作为血栓前状态及机体肺组织损伤的一项重要指标。此外,本研究比较 FIB 对肺栓塞患者治疗预后的预测价值,结果显示,复发组患者其入院时 FIB 水平显著高于未复发组,且经 ROC 曲线分析,FIB 诊断肺栓塞预后的 ROC 曲线下面积为 0.816(*P*<0.05),表明 FIB 对肺栓塞患者治疗预后具有重要的预测价值。高水平 FIB 提示机体血液的高凝状态,从而可能导致患者肺栓塞的风险较高。

机体纤维蛋白有凝血酶及凝血因子Ⅻ交联作用之后,经纤溶酶降解产生 D-D,在正常的机体状态下,血浆 D-D 水平很低,一旦机体血管内发生纤维溶解或形成血栓,将导致血浆内 D-D 水平明显升高^[12]。对于肺栓塞患者,血管内形成的血栓可引起凝血酶活性的增强并激发纤溶状态,从而导致患者血浆 D-D 水平的升高^[13-14]。本研究比较肺栓塞患者与对照组血浆 D-D 水平,结果显示,肺栓塞患者血浆 D-D 水平显著高于对照组,且 D-D 对肺栓塞诊断的 ROC 曲线下面积为 0.981(*P*<0.05),表明 D-D 对肺栓塞诊断具有重要的临床意义。目前有学者提出可将 D-D 作为肺栓塞患者的筛选指标,认为 D-D 阴性则可排除急性肺栓塞的可能性^[15]。此外,本研究分析了 D-D 对肺栓塞治疗后的预测价值,结果显示,复发组患者其血浆 D-D 水平显著高于未复发组,且 D-D 对肺栓塞治疗后预测价值的 ROC 曲线下面积为 0.721(*P*<0.05),提示 D-D 可作为评价肺栓塞患者预后的指标之一。D-D 水平的升高,提示患者凝血酶活性增强及血管内纤维溶解、血栓形成,导致肺栓塞风险的增加。

综上所述,FIB 及 D-D 在肺栓塞患者的诊断治疗方面均具有较高的准确性,对肺栓塞患者治疗后复发的预测有一定的价值。

参考文献

[1] 韩新鹏,陈佩,马文瑞,等.慢性血栓栓塞性肺动脉高压的流行病学研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(4):379-383.

[2] Tanabe Y,Obayashi T,Yamamoto T,et al. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients:Results of the Tokyo CCU Network registry[J]. J Cardiol,2015,66(6):460-465.

[3] 习听,杨京华,王增智,等.根据肾功能调整 D-二聚体界值在肺栓塞诊断中的价值[J].中华医学杂志,2015,95(30):2433-2436.

[4] 李翠翠,吕高超,陈哲.肺栓塞患者诊断(下转第 1381 页)

[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(1): 4-7.

[2] 刘颖, 贺正一, 陈颖. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与临床相关因素的评估[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 13-16.

[3] 卜小宁, 郭兮恒, 王辰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 120 例临床分析[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 81-83.

[4] Palmer IJ, Buxbaum SG, Larkin EK. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African American families[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 169(12): 1314-1321.

[5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组, 李庆云. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 13-18.

[6] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.

[7] Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals[J]. Sleep, 2008, 31(2): 241-248.

[8] 冯瑞, 唐翠霞. 骨科手术患者睡眠障碍的产生及防治对策[J]. 西部中医药, 2011, 24(11): 64-65.

[9] 陆晓峰, 孙林, 张慧珍, 等. 睡眠障碍流行病学调查分析[J]. 甘肃中医, 2011, 24(2): 67-69.

[10] 唐婷玉, 吴建, 钦光跃. 老年 OSAHS 患者并发高血压机制的研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(2): 45-46, 49.

[11] 郭杰峰, 李小敏, 赵晓明. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的心理状况和生活质量现状分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(18): 113-114.

[12] Farre R, Rigau J, Montserrat JM, et al. Static and dynamic upper airway obstruction in sleep apnea: role of the breathing gas properties[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(6): 659-663.

[13] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women[J]. JAMA, 2011, 306(6): 613-619.

[14] Khan A, Harrison SL, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep, daytime sleepiness, and quality of life in older men in osteoporotic fractures in men (MrOS) sleep study[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(3): 191-198.

[15] Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, et al. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39172.

[16] 黄毓东, 李志平, 唐可京, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者初筛监测数据性别间比较研究[J]. 医学信息, 2010, 5(9): 2413-2414.

[17] Gabbay IE, Lavie P. Age and gender related characteristics of obstructive sleep apnea[J]. Sleep and Breathing, 2012, 16(2): 453-460.

[18] Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S, et al. Clinical characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset[J]. Chest, 2010, 137(6): 1310-1315.

[19] Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(1): 144-148.

[20] 李兵, 张峰, 余林. 老年 OSAHSA 患者多导睡眠监测结果分析及临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(20): 1994-1995.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-19)

(上接第 1378 页)

延迟的危险因素分析[J]. 山东医药, 2014, 8(21): 39-41.

[5] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-264.

[6] Angriman F, Ferreyro BL, Posadas-Martinez ML, et al. Wells score and poor outcomes among adult patients with subsegmental pulmonary embolism: a cohort study[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(6): 539-545.

[7] Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2016, 149(1): 192-200.

[8] 许欣, 杜军. 急性肺栓塞症的诊治进展[J]. 临床荟萃, 2013, 28(6): 699-702.

[9] 廖昭平. 遗传性异常纤维蛋白原血症家系基因型及功能分析[D]. 温州: 温州医科大学, 2014.

[10] 赵素萍, 汪欣. 脑血管疾病检测血栓弹力图、纤维蛋白原及 D-二聚体的相关性探讨[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(6): 278-280.

[11] 李环, 郑玉民, 何嘉, 等. 肺通气/灌注断层显像和血浆 D-二聚体检测对肺栓塞低度可能性患者诊断价值的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 449-452.

[12] 周熙琳, 梁辉, 黄洁杰. 急性脑梗死患者血栓弹力图与血小板聚集率和 D-二聚体相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(4): 459-462, 467.

[13] 钱建美, 吴峰妹, 刘长明, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 PCT、CRP、FIB、PA、D-二聚体水平变化及意义[J]. 山东医药, 2013, 53(3): 80-81.

[14] 陈桂荣, 秦志强, 罗维贵, 等. 血浆 D-二聚体正常与升高的肺栓塞患者临床对照研究[J]. 中国急救医学, 2014, 34(5): 426-429.

[15] 陈晓梅, 梅晓冬. 联合检测 D-D 和 FIB 对慢阻肺患者肺栓塞风险的预测作用[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 646-648.

(收稿日期: 2016-12-23 修回日期: 2017-02-12)