

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.016

❖ 论著 ❖

急性肺血栓栓塞症患者出院前复查 D-二聚体和 N-末端 B 型利钠肽原的临床价值

肖立平, 田洋, 曾盼, 崔金医, 冯春晖, 李天予, 孙艳辉

(秦皇岛市第二医院心内科, 河北 秦皇岛 066600)

【摘要】目的: 探讨急性肺血栓栓塞症 (PTE) 患者出院前复查血浆 D-二聚体和 N-末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 的临床价值。**方法:** 根据出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平, 将 200 例 PTE 患者分为 D-二聚体和 NT-proBNP 水平恢复正常组 ($n = 122$) 和 D-二聚体和 NT-proBNP 水平持续升高组 ($n = 78$)。于出院后 3 个月、6 个月、12 个月及之后每年 1 次对两组患者进行随访, 评估复发 PTE 的发生情况。**结果:** 升高组心率失常例数高于正常组 ($P < 0.05$); 两组年龄、体质指数、性别、发病时间、合并高血压、高血脂症及伴深静脉血栓栓塞比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 升高组 PTE 复发事件高于正常组 ($P < 0.05$)。单因素和多因素 Cox 回归分析表明, 血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平升高与 PTE 复发有关, 是 PTE 复发的预测因子。**结论:** 出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平升高的急性 PTE 患者, PTE 复发的风险相对较高, 应适当延长抗凝治疗时间。

【关键词】 急性肺血栓栓塞症; D-二聚体; N-末端 B 型利钠肽原

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Clinical value of D-dimer and N-terminal B-type natriuretic peptide reexamination before discharge in patients with acute pulmonary thromboembolism

XIAO Li-ping, TIAN Yang, ZENG Pan, CUI Jin-yi, FENG Chun-hui, LI Tian-yu, SUN Yan-hui

(Department of Cardiology, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao 066600, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical value of plasma D-dimer and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE) before discharge. **Methods:** A total of 200 patients with acute pulmonary thromboembolism according to the plasma D-dimer and NT-proBNP levels before discharge, the patients were divided into the group whose plasma D-dimer and NT-proBNP levels recovered to normal before discharge (normal group, $n = 122$) and the group whose plasma D-dimer and NT-proBNP levels continued to increase before discharge (increased group, $n = 78$). The patients in the two groups were followed up at 3m, 6m, 12m and once a year to evaluate the incidence of recurrent PTE. **Results:** The number of arrhythmias in the increased group was significantly higher than that in the normal group ($P < 0.05$), but there were no significant differences in age, body mass index, gender, onset time, hypertension, hyperlipidemia and deep vein thrombosis ($P > 0.05$). PTE recurrence events in the increased group were higher than those in the normal group ($P < 0.05$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that increased plasma D-dimer and NT-proBNP levels were associated with PTE recurrence and were predictors of PTE recurrence. **Conclusion:** Before discharge, the plasma D-dimer and NT-proBNP levels of acute PTE patients with increased anticoagulation after the end of the standard anticoagulation course, the risk of PTE relapse increased, for such patients should be appropriately extended anticoagulation treatment time.

【Key words】 Acute pulmonary thromboembolism; D-dimer; N-terminal B-type natriuretic peptidogen

急性肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是一种常见的疾病, 具有较高的误诊率和死亡率^[1]。PTE 死亡原因主要受血流动力学不稳定和右心室功能障碍的影响^[2]。PTE 复发多在治疗后

6 ~ 12 个月, 国内近期研究^[3]发现, 急性 PTE 1 年累积复发率为 4.5%, 2 年累积复发率为 7.3%, 5 年累积复发率为 13.9%。另有研究^[4]表明, 延展期抗凝治疗对于预防 PTE 复发具有重要意义, 但延长抗凝

治疗可增加患者出血风险,哪些 PTE 患者需要进行延期抗凝治疗是临床上急需解决的重要课题。血浆 D-二聚体作为交联纤维蛋白的降解产物,在凝血和纤溶系统的活化过程中产生,当出现急性血凝块时,由于同时激活凝血和纤维蛋白溶解,D-二聚体水平明显升高^[5]。NT-proBNP 作为一种新的心肌损伤生物标志物,在心室壁应力、缺血或梗死时由心肌细胞释放出来的神经激素。右心室功能不全是 PTE 最常见的临床表现,而 NT-proBNP 是用来诊断右心室功能不全的重要指标。因此,本研究探讨 PTE 患者出院前复查 D-二聚体和 N-末端 B 型利钠肽原的价值,以期指导口服抗凝药物的时间,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取秦皇岛市第二医院 2010 年 1 月至 2015 年 1 月收治的 200 例 PTE 患者为研究对象。患者年龄 19~85 岁,平均(60.23±13.27)岁;女性 113 例,男性 87 例。纳入标准:(1)所有入选患者年龄>18 岁;(2)均经螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA)确诊为急性 PTE 患者;(3)患者知情同意。排除标准:(1)既往下肢深静脉血栓栓塞或 PTE 患者;(2)预期寿命低于 6 个月者;(3)合并心力衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病以及恶性肿瘤者;(4)合并血液、感染类疾病者;(5)慢性阻塞性肺疾病者;(6)合并严重心、脑、肾等系统性疾病者。

1.2 PE 诊断与治疗

收集患者病史资料,并行胸部 X 线、动脉血气分析、超声心动图检查及下肢深静脉加压超声等检查。根据患者临床表现及辅助检查结果,严格按照标准诊断操作流程,最终通过多排螺旋肺血管增强 CT 检查对 PTE 进行确诊。对于确诊为急性 PTE 或者中、高度可能性的可疑 PTE 患者立即应用低分子肝素进行抗凝治疗,并根据患者情况进行溶栓治疗,血流动力学不稳定的高危 PTE 患者,采用重组人组织型纤维蛋白溶酶原激活物(rt-PA),50 mg 2 h 内静脉输注。后续抗凝治疗采用口服华法林(上海信谊药厂有限公司),将 INR 控制在 2.0~3.0。

1.3 观察指标及分组

出院前,检测血浆 D-二聚体水平,所用试剂盒为 STALIA TEST D-DI 试剂盒。采用罗氏 E601 电化学发光仪及其配套试剂盒,利用电化学发光法测定 NT-proBNP 水平。根据患者出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平,分为出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平恢复正常组($n=122$)和出院前血

浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平持续升高组($n=78$)。

研究终点:首要研究终点是复发 PTE 事件;次要研究终点为死亡(包括全因死亡和 PTE 相关性死亡)。随访时间为出院后 3 个月、6 个月、12 个月及之后每年 1 次。PTE 的复发由多排螺旋肺血管增强 CT 检查对 PTE 进行确诊,且对出院前检测的血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平保持盲态。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验;采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析;采用 Kaplan-Meier 法绘制两组生存曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

升高组患者心率失常例数高于正常组($P < 0.05$);两组年龄、体质指数、性别、发病时间、合并高血压、高血脂症及伴深静脉血栓栓塞比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

指标	正常组($n=122$)	升高组($n=78$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	59.23±9.27	61.25±13.24	1.268	0.206
体质指数(kg/m ²)	25.02±3.54	24.69±3.41	0.652	0.515
性别(男/女)	63/59	50/28	3.007	0.083
发病时间(d)	14.26±10.22	13.82±9.57	0.304	0.761
高血压	43 (35.25)	26 (33.33)	0.077	0.781
心率失常	6 (4.92)	12 (15.38)	6.364	0.012
高血脂症	31 (25.41)	18 (23.08)	0.140	0.708
伴深静脉血栓栓塞	41 (33.61)	22 (28.21)	0.643	0.423

2.2 两组患者临床结局比较

升高组随访时间低于正常组($P < 0.05$),PTE 复发事件高于正常组($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

表 2 两组患者临床结局比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常组($n=122$)	升高组($n=78$)	χ^2/t 值	P 值
随访时间(月)	37.11±18.62	29.37±18.54	2.875	0.004
治疗时间(月)			2.339	0.126
<12	45 (36.89)	29 (37.18)		
12~24	38 (31.15)	31 (39.74)		
>24	39 (31.97)	18 (23.08)		
PTE 复发	2 (1.64)	17 (21.79)	22.482	<0.001
全因死亡	3 (2.46)	6 (7.69)	3.032	0.082
PTE 相关死亡	1 (0.82)	2 (2.56)	0.980	0.322
主要出血事件	2 (1.64)	3 (3.85)	0.951	0.330

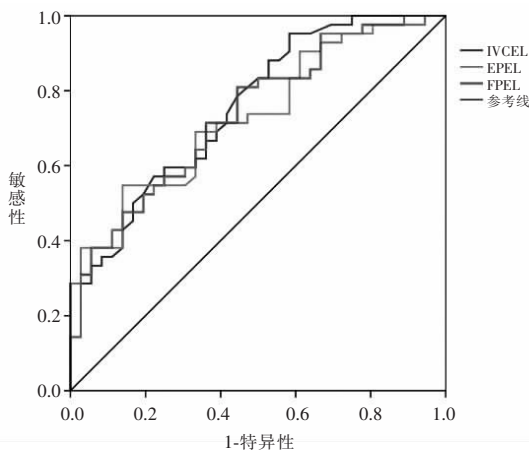


图 1 EP-EL、IVC-EL、FP-EL 诊断高血压 LVH 的 ROC 曲线

2.3 复发性 PTE 事件发生的危险因素分析

单因素和多因素 Cox 回归分析表明,血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平升高是急性 PTE 患者复发危险因素,见表 3。此外,随访期间,升高组患者中全程口服华法林抗凝治疗的比未全程口服华法林抗凝治疗复发 PTE 事件的风险降低 (HR = 0.25, 95% CI: 0.13 ~ 0.84, P = 0.004)。

表 3 复发性 PTE 事件发生的危险因素分析

指标	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
D-二聚体和 NT-proBNP 升高	5.16 (1.97 ~ 11.23)	0.003	6.43 (1.45 ~ 10.27)	0.002
年龄	1.02 (0.98 ~ 1.09)	0.573	1.13 (1.04 ~ 3.54)	0.267
性别	1.15 (0.69 ~ 2.97)	0.245	1.19 (0.97 ~ 3.12)	0.109
体质指数	1.02 (0.83 ~ 1.24)	0.469	1.05 (0.87 ~ 2.03)	0.537
溶栓	1.59 (0.76 ~ 3.58)	0.067	1.42 (1.01 ~ 3.25)	0.085

3 讨论

PTE 是由来自上下腔静脉或者右心腔的血栓阻塞肺动脉及其分支,栓塞部位肺血流减少,引起肺循环和呼吸功能障碍^[6]。全球范围内 PTE 发病率较高,美国每年约有 35 万例 PTE 发生。近年来,我国 PTE 的诊断例数也在迅速增加,绝大部分医院 PTE 的诊断例数较 20 年前增加了 20 ~ 30 倍。PTE 是一种致死率和致残率较高的疾病,急性 PTE 患者 7 d 全因死亡率为 1.9% ~ 2.9%, 30 d 全因病死率为 4.9% ~ 6.6%^[7]。本研究正常组 PTE 复发率为 1.64%,全因死亡率为 2.46%;升高组 PTE 复发率为 21.79%,全因死亡率为 7.69%。正常组复发率与死亡率均低于其他相关报道,升高组复发率与死亡率均高于其他相关报道,说明 PTE 患者出院前血

浆 D-二聚体与 NT-proBNP 水平与患者出院后复发或死亡风险密切相关。对 PTE 患者,除了传统口服抗凝药物华法林外,新型抗凝药物(如达比加群、利伐沙班)也在预防和治疗 PE 中发挥着重要作用^[8-9]。

血浆 D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,提示凝血和纤维蛋白溶解的激活^[10]。在激活凝血和纤维蛋白溶解的情况下,D-二聚体水平会明显升高。D-二聚体水平的升高,可能提示血液的高凝状态,在一项随机对照研究中,与正常对照组比较,血浆 D-二聚体水平升高可增加 2.2 倍的血栓风险^[11]。Palareti 等^[12]研究表明,在原发性 PE 患者停止抗凝治疗后,检测血浆 D-二聚体水平对于复发 VTE 事件具有较高的阴性预测价值。右心室功能不全(RVD)时右心室后负荷增加,室壁张力增加,心肌细胞分泌 NT-proBNP 增多。在急性 PTE 患者中,血浆 NT-proBNP 水平明显升高,血浆 NT-proBNP 水平升高与 VTE 事件复发密切相关^[13]。NT-proBNP 水平升高的急性 PTE 患者,PTE 复发的风险明显增高,具体病因尚不清楚,可能 NT-proBNP 水平升高的患者存在着各种原因引起的潜在的血液高凝状态以及 RVD 引起的血流动力学变化。本研究通过根据患者出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平,分为出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平恢复正常组和持续升高组,发现升高组心率失常例数明显高于恢复正常组。升高组心率失常例数明显高于正常组,其具体的发生机制仍需要进一步探讨。升高组和正常组比较,PTE 复发率高。血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平升高与 PTE 复发有关,是 PTE 复发的预测因子。此外,升高组患者中全程口服华法林抗凝治疗可明显降低 PTE 复发事件发生的风险。

综上,出院前血浆 D-二聚体和 NT-proBNP 水平持续升高的急性 PTE 患者标准抗凝疗程结束后停止抗凝,PTE 复发的风险升高,适当延长该类患者抗凝治疗时间可能会降低 PTE 复发风险。

参考文献

[1] De Winter MA, Vlachoianis GJ, Ruigrok D, et al. Rationale for catheter-based therapies in acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J Suppl, 2019, 21 (Suppl 1): I16 - I22.

[2] Chuy KTL, Hakemi EU, Alyousef T, et al. The long-term prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism [J]. Clin Cardiol, 2017, 40 (12): 1271 - 1278.

(下转第 1016 页)