

论 著

急性肺栓塞患者可溶性血栓调节蛋白、D-二聚体水平与CT肺动脉阻塞指数的关系分析

1. 湖北省武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科 (湖北 武汉 430071)

2. 湖北省武汉市中心医院呼吸与危重症医学科 (湖北 武汉 430071)

吴长蓉¹ 陈毅斐¹ 陶兆武²

【摘要】目的 分析急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)患者可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)、D-二聚体(D-dimer)水平与CT肺动脉阻塞指数(CT pulmonary artery obstruction index, CTPAOI)的关系。**方法** 研究对象为本院自2014年12月~2018年7月收治的41例APE患者及同期在本院接受健康体检的30例健康志愿者30例, 分别对应APE组、对照组; 比较两组血清sTM、D-dimer水平; 另将APE组患者按CTPAOI分层, 比较不同程度APE患者血清sTM、D-dimer水平; Spearman相关性分析sTM、D-dimer与CTPAOI的相关性。**结果** APE组sTM、D-dimer均显著高于对照组($P < 0.05$); 41例APE患者平均CTPAOI(31.71 ± 12.32)%, 其中轻度16例, 中度14例, 重度11例, 且重度患者sTM、D-dimer > 中度 > 轻度($P < 0.05$); 经Spearman相关性分析, sTM、D-dimer与CTPAOI、sTM与D-dimer均显著正相关($P < 0.05$)。**结论** APE患者血清sTM、D-dimer与CTPAOI显著正相关, 或可与CTPAOI同作为评价APE患者血栓负荷的重要指标, 值得临床重视。

【关键词】 急性肺栓塞; 可溶性血栓调节蛋白; D-二聚体; CT肺动脉阻塞指数

【中图分类号】 R563.5

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.12.010

通讯作者: 吴长蓉

Relationship Between Levels of Soluble Thrombomodulin and D-dimer and CT Pulmonary Artery Occlusion Index in Patients with Acute Pulmonary Embolism

WU Chang-rong, CHEN Yi-fei, TAO Zhao-wu. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Central South Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

[Abstract] Objective To analyze the relationship between levels of soluble thrombomodulin (sTM) and D-dimer and CT pulmonary artery obstruction index (CTPAOI) in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** A total of 41 APE patients admitted to the hospital from December 2014 to July 2018 and 30 healthy volunteers who received health examinations in the hospital at the same period were selected for the study and included in APE group and control group respectively. The levels of serum sTM and D-dimer were compared between the two groups. Patients in APE group were stratified by CTPAOI, and the levels of serum sTM and D-dimer were compared among patients with different degrees of APE. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between sTM, D-dimer and CTPAOI. **Results** The sTM and D-dimer in APE group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The average CTPAOI was (31.71 ± 12.32)% among 41 APE patients, including 16 mild cases, 14 moderate cases and 11 severe cases, and the sTM and D-dimer showed severe cases > moderate cases > mild cases ($P < 0.05$). After Spearman correlation analysis, sTM and D-dimer were positively correlated with CTPAOI, and sTM was positively correlated with D-dimer ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum sTM and D-dimer of APE patients are significantly positively correlated with CTPAOI, or they can be used together with CTPAOI as important indexes to evaluate the thrombus burden of APE patients, therefore it is worthy of clinical attention.

[Key words] Acute Pulmonary Embolism; Soluble Thrombomodulin; D-dimer; CT Pulmonary Artery Occlusion Index

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)也称之为肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE), 是静脉系统或右心血栓阻塞肺动脉及(或)其分支引起的肺循环障碍及呼吸功能障碍, 具潜在致死性^[1]。CT肺动脉阻塞指数(CT pulmonary artery obstruction index, CTPAOI)是基于CT肺动脉造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA)所得的反映血栓负荷的重要指标, 与APE患者病情密切相关^[2-3]。血液中的可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)是血管内皮细胞在损伤、炎症因子、酶降解等作用下血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)脱落并进入血液形成的, 其经肝脏降解、肾脏排泄, 且正常情况下完整的内皮细胞不释放TM, 循环中sTM含量较少, 因此sTM在临床上多被当做内皮细胞受损的标志物^[4]。D-二聚体(D-dimer)则是预测血栓形成程度的标志性指标, 是交联的纤维蛋白在纤维蛋白溶解酶水解作用下产生的, 除却肿瘤、感染性疾病、组织坏死可引起D-dimer上升外, 急性血栓形成激凝血、纤溶系统亦可引起D-dimer上升^[5]。本研究拟分析APE患者sTM、D-dimer水平与CTPAOI的关系, 旨在为APE的临床治疗提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院自2014年12月~2018年7月收治的41例APE患者及同期在本院接受健康体检的30例健康志愿者30例,分别对应APE组、B=对照组。APE组男22例,女19例,年龄(59.87 ± 6.45)岁;对照组男16例,女14例,年龄(60.12 ± 6.01)岁。两组性别、年龄具可比性($P < 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①APE患者均符合APE诊断要求^[6],并经CT肺动脉造影确诊;②临床资料完整;③入组前无抗凝剂使用史;④未使用影响凝血、纤溶的药物;排除标准:①肝肾功能损害;②合并严重感染性疾病;③入组前3个月内有大型手术会外伤史;④合并痰中不可控的糖尿病、高血压疾病;⑤其他非栓塞型肺疾病,如支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病。

1.3 方法 血清sTM、D-dimer检测:采集患者空腹外周静脉血3ml(A组采集时间为溶栓或抗凝治疗前24h;B组采集时间为CT肺动脉造影排除肺栓塞后次日、C组空腹条件即可),4摄氏度、3000r/min离心10min, -80摄氏度保存;其中sTM采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自英国Abcam公司;D-dimer采用全自动血凝分析仪(型号:ACL TOP)检测,试剂盒购自美国IL公司。

CTPAOI:所有被检者均型CTPA检查,扫描范围为肺尖至膈肌水平,屏气条件下获得扫描定位影像,高压注射器经肘静脉注入非离子型对比剂,注射速率3.0ml~4.0ml/s,120kV、220mA、层厚1mm、重建层厚8mm、螺距1.4,12~15s后再次屏气条件下获得膈肌水平至肺尖影像。依据CTPA影像资料评价五支纵膈肺动脉、6支肺

叶动脉、20支肺段动脉内有无栓子及栓子数量、血管阻塞程度;参照Mastora评分^[7]标准计算CTPAOI= $[\sum(n \times d)] \times 100\%$ 其中,n为肺动脉内栓子数量、d为肺动脉截面阻塞程度(<25%、25%~49%、50%~74%、75%~99%、100%对应1~5分)、S为最大阻塞分值($s=155$ 分)。CTPAOI按<30%、30%~50%、>50%对应轻度阻塞、中度阻塞、重度阻塞。

1.4 统计学分析 统计学分析软件为SPSS19.0,sTM、D-dimer等计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,符合正太分布且方差齐则采用重复方差分析,两两比较采用

LSD-t检验,否则采用秩和Z检验;Spearman相关性分析sTM、D-dimer与CTPAOI的相关性;Sig双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义

2 结果

2.1 两组sTM、D-dimer比较 APE组sTM、D-dimer均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 APE患者CTPAOI分层 41例APE患者平均CTPAOI为(31.71 ± 12.32)%,其中轻度16例,中度14例,重度11例,CTPAOI水平见表2。

表1 两组sTM、D-dimer比较

组别	例数	sTM(pg/mL)	D-dimer(mg/L)
APE	41	1427.39 ± 97.93	4.14 ± 1.76
对照组	30	672.85 ± 91.29	0.46 ± 0.30
Z	-	-7.159	-6.407
P	-	0.000	0.000

表2 APE患者CTPAOI分层

组别	例数	CTPAOI(%)
轻度	16	23.47 ± 15.30
中度	14	26.50 ± 14.17
重度	11	37.01 ± 11.93
F	-	6.590
P	-	0.003

表3 不同阻塞程度的APE患者血清sTM、D-dimer比较

组别	例数	sTM(pg/ml)	D-dimer(mg/l)
轻度	16	1442.48 ± 86.37	2.07 ± 0.26
中度	14	$1531.03 \pm 72.49^*$	$9.20 \pm 2.24^*$
重度	11	$1617.62 \pm 106.84^{*#}$	$16.88 \pm 4.04^{*#}$
F	-	16.695	75.724
P	-	0.000	0.000

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;中度与中度比较,# $P < 0.05$

表4 血清sTM、D-dimer与CTPAOI的相关性分析

Spearman	CTPAOI	sTM	D-dimer
CTPAOI	-	0.311*	0.490**
sTM	0.311*	-	0.638**
D-dimer	0.490**	0.638	-

注:* $P < 0.05$; ** $P < 0.05$

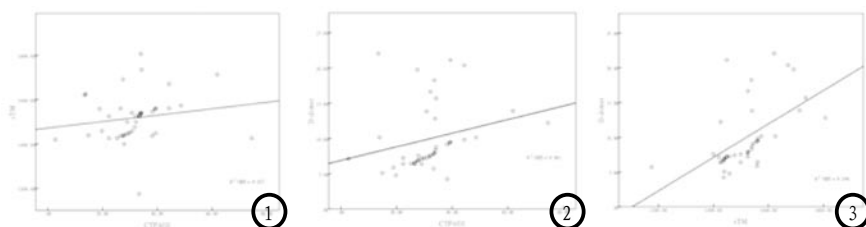


图1-3 sTM、D-dimer与CTPAOI的相关性分析散点图。图1 sTM与CTPAOI；图2 D-dimer与CTPAOI；图3 sTM与D-dimer。

2.3 不同阻塞程度的APE患者血清sTM、D-dimer比较

不同肺动脉阻塞程度的APE患者血清sTM、D-dimer比较差异有统计学意义；重度患者sTM、D-dimer > 中度 > 轻度，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 血清sTM、D-dimer与CTPAOI的相关性分析

经Spearman相关性分析，sTM、D-dimer与CTPAOI均呈显著正相关关系 ($r = 0.311$ 、 0.490 ， $P < 0.05$)，见表4、图1-3。

3 讨论

于APE患者，CT肺动脉造影可直接显示肺动脉及其分支、直径1~2mm的5~6级肺动脉亚段分支内的血栓情况，依据栓塞的形态改变可出现中心型充盈缺损、偏心型充盈缺损、充盈缺损紧贴血管壁等直接征象，是临床检查APE的首选方式^[8]。既往研究亦证实，基于CT肺动脉造影获得的“CTPAOI”是评价肺动脉阻塞程度的敏感定量指标，在反映肺动脉内栓子负荷、评价APE严重程度上的优势已然明确^[9]。sTM则是TM在血液中的存在形式，是完整的TM片段。作为凝血酶激活PC所必须的辅助因子，其与凝血酶有高度亲和力，其兼具抗凝、抗纤溶活性，研究指数，血管内皮上的TM可按1:1比率与凝血酶结合形成T-TM复合物，通过T-TM直接参与凝血酶的促凝活性、增加PC活化效率发挥直接及间接抗凝血

作用^[10]。与多种血栓性疾病的发生、发展密切相关^[11]。但关于sTM与APE患者CTPAOI的相关性类报道相对少见。

本研究则显示，APE组患者血清sTM显著高于对照组，这梁秋妹等^[12]的报道结论相一致，分析或因正常情况下，完整的内皮细胞不释放TM有关，因此循环中sTM含量较少。而当血管内皮受损或在炎症因子、酶降解等作用下TM才可脱落并进入血液，引起sTM上升。且研究显著不同肺动脉阻塞程度的APE患者sTM水平也成显著差异性表达，进一步Spearman相关性分析，sTM与CTPAOI均呈显著正相关关系，提示sTM水平越高、肺动脉栓子负荷越重、疾病越严重。推测或因大量TM脱落进入血液循环势必造成完整血管内皮上的TM也随之减少，抗凝作用随之减弱，更利于血栓形成或促进已形成的血栓进一步增大；而栓子的形成、体积增大等由进一步加重内皮细胞受损范围，最终形成恶性循环。但当前研究sTM、CTPAOI间具体影响机制的临床报道罕见，有待进一步深入探究。

同时，D-dimer则由交联的纤维蛋白在纤维蛋白溶解酶水解而产生，是反应机体凝血、纤溶活性的重要指标，虽未能用于静脉血栓血栓性疾病的临床确诊，但其阴性预测率高，在预测血栓形成程度上优势相对显著，因此临床多用于APE患者的初筛^[13]。本研究中，APE患者血清D-dimer显著高于对照组，分析或因APE患者急

性血栓形成可激活凝血、纤溶系统，使机体处于高凝状态，继发纤溶便可引D-dimer上升。且研究还显示，不同肺动脉阻塞程度的APE患者血清D-dimer呈显著差异性表达，与CTPAOI同样呈显著正相关关系。这与冯宗莲等^[14]的报道结论相一致。但陈烨等^[15]的报道持反对意见，分析造成差异的主要原因，血栓可发生于肺动脉内任意部位，段以下肺动脉栓塞患者纤溶活性一般低于主干、段肺动脉栓塞，纤溶酶产生也相对较少，故而D-dimer生成也相对更少，水平更低；而受栓子大小、数量差异影响，患者DD水平上升幅度也存在一定差异性。

综上所述：APE患者sTM、D-dimer与CTPAOI显著正相关，或可与CTPAOI同作为评价APE患者血栓负荷的重要指标，但其具体影响机制仍有待进一步深入探究。同时，本研究也存在一定局限性，如样本数量少、按CTPAOI分层组别病例数均不足30例，可能存在一定统计学误差。因此APE患者sTM、D-dimer与CTPAOI仍有待持续补充及完善。

参考文献

- [1] Raja A S, Greenberg J O, Qaseem A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2015, 163 (9): 701-711.

(上接第 31 页)

- [2] Correlation of right ventricular dysfunction on acute pulmonary embolism with pulmonary artery computed tomography obstruction index ratio (PACTOIR) and comparison with echocardiography[J]. Japanese Journal of Radiology, 2015, 33(6): 311-316.
- [3] Kumamaru K K, Saboo S S, Aghayev A, et al. CT pulmonary angiography-based scoring system to predict the prognosis of acute pulmonary embolism. [J]. Journal of Cardiovascular Computed Tomography, 2016, 10(6): 473-479.
- [4] Hashimoto D, Chikamoto A, Miyanari N, et al. Recombinant soluble thrombomodulin for postoperative DIC[J]. Journal of Surgical Research, 2015, 197(2): 405-411.
- [5] Fuchs E, Asakly S, Karban A, et al. Age-Adjusted Cutoff D-Dimer Level to Rule Out Acute Pulmonary Embolism A validation cohort study[J]. American Journal of Medicine, 2016, 129(8): 872-878.
- [6] Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model[J]. European Respiratory Journal, 2016, 48(3): 780-786.
- [7] Shokoohi H, Shesser R, Smith J P, et al. The correlation between elevated cardiac troponin I and pulmonary artery obstruction index in ED patients with pulmonary embolism[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2009, 27(4): 449-453.
- [8] Méan Marie, Tobias T, Andreas L, et al. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study[J]. PLOS ONE, 2017, 12(6): 17-22.
- [9] Souza L V S, Zanon M, Souza A S, et al. "Pulmonary Vein Sign" for Pulmonary Embolism Diagnosis in Computed Tomography Angiography[J]. Lung, 2017, 195(6): 1-6.
- [10] Orwoll B E, Spicer A C, Zinter M S, et al. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study[J]. Critical Care, 2015, 19(1): 1-9.
- [11] Yin Q, Liu B, Chen Y, et al. Soluble Thrombomodulin to Evaluate the Severity and Outcome of Community-Acquired Pneumonia [J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1271-1279.
- [12] 梁秋妹. 急性肺栓塞患者蛋白C活性及可溶性血栓调节蛋白与CT肺动脉阻塞指数的相关性[D]. 广西医科大学. 2018.
- [13] Marta Kozłowska, Magdalena Pływaczewska, Michał Ciurzyński, et al. Age-adjusted plasma D-Dimer levels in suspected acute pulmonary embolism - a retrospective, single center study[J]. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej - polish Archives of Internal Medicine, 2017, 127(1): 36-40.
- [14] 冯宗莲, 秦志强, 覃少佳, 等. 肺栓塞患者凝血纤溶系统指标与CT肺动脉阻塞指数的关系[J]. 中国急救医学, 2016, 36(11): 1001-1005.
- [15] 陈烨. 急性静脉血栓栓塞症患者D-二聚体阴性的相关影响因素分析[D]. 河北医科大学, 2016.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2019-05-11