

· 论著 ·

静脉血栓栓塞症患者血浆生物标志物与肺栓塞的相关性研究

张鹏^{1,2} 刘金波^{1,3} 王宏宇^{1,3,4}

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心, 北京 102308; 3. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 4. 分子心血管学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191)

【摘要】目的 探讨静脉血栓栓塞症(VTE)患者血浆生物标志物与肺栓塞(PE)的关联性。**方法** 选取2016年1月—2019年12月在北京大学首钢医院血管医学中心确诊VTE的348例患者作为研究对象,根据是否患有PE,分为无PE组和PE组,分别统计并比较两组患者的一般临床资料,检测并比较两组患者的D-二聚体、脑钠肽、C反应蛋白、肌钙蛋白I和中性粒细胞/淋巴细胞比值等血浆生物标志物水平。再根据肺栓塞严重指数评分和简化肺栓塞严重指数评分将PE组分成低危组和中高危组,比较两组患者的血浆生物标志物水平。行Spearman相关性分析,分析各生物标志物与PE发生与否以及其疾病危险程度的相关性。行logistic回归分析,分析各生物标志物与PE的关系。**结果** (1)无PE组和PE组患者收缩压、舒张压和心率有统计学差异($P < 0.05$);血浆生物标志物D-二聚体、C反应蛋白、肌钙蛋白I和平均血小板体积有统计学差异($P < 0.05$)。(2)PE组,低危组、中高危组的血浆生物标志物水平比较,脑钠肽、中性粒细胞/淋巴细胞比值和尿素氮有统计学差异($P < 0.05$)。(3)VTE患者的血浆生物标志物与是否发生PE、PE疾病危险分层的相关性分析,D-二聚体、脑钠肽、C反应蛋白、红细胞容积分布宽度、平均血小板体积与是否发生PE呈正相关($r = 0.444, P < 0.001; r = 0.219, P = 0.001; r = 0.313, P < 0.001; r = 0.129, P = 0.047; r = 0.185, P = 0.004$),肌钙蛋白I与是否发生PE呈负相关($r = -0.181, P = 0.042$);脑钠肽、中性粒细胞/淋巴细胞比值、尿素氮与PE疾病危险分层呈正相关($r = 0.358, P = 0.003; r = 0.259, P = 0.028; r = 0.345, P = 0.002$)。(4)经logistic回归分析,VTE患者的血浆生物标志物中D-二聚体、脑钠肽、C反应蛋白、肌钙蛋白I、红细胞容积分布宽度、平均血小板体积与PE具有显著相关性。**结论** VTE患者中,部分血浆生物标志物与是否发生PE及病情危险程度有关,可辅助临床应用。

【关键词】 静脉血栓栓塞症;肺栓塞;血浆生物标志物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.019

Correlation Between Plasma Biomarkers and Pulmonary Embolism in Patients with Venous Thromboembolism

ZHANG Peng^{1,2}, LIU Jinbo^{1,3}, WANG Hongyu^{1,3,4}

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. National Center for Occupational Safety and Health, Beijing 102308, China; 3. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center, Beijing 100144, China; 4. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between plasma biomarkers and pulmonary embolism (PE) in patients with venous thromboembolism (VTE). **Methods** A total of 348 patients diagnosed for VTE in vascular medical center of Shougang Hospital of Peking University from January 2016 to December 2019 were enrolled as research objects, and divided into non-PE and PE groups. The general clinical data were collected. Plasma biomarker levels of D-dimer, brain natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein (CRP), troponin I and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were detected and compared. PE patients with different pulmonary embolism severity index score and simplified pulmonary embolism severity index score were redivided into low-risk and medium high-risk groups to compare plasma biomarker levels. The correlations of biomarkers with PE occurrence and risk stratification were determined by Spearman analysis. The relationship between biomarkers and PE was calculated by logistic regression analysis. **Results** (1) There were significant differences not only in systolic

基金项目:教育部科技发展中心产学研创新基金“智融兴教”基金(2018A02004);国家重点研发计划(2017YFC0113005);国家重点研发计划(2017YFC0113003);首都医疗科技发展基金2019年度临床重点项目(2019-Yuan-LC-01);2020年首都卫生发展科研专项(首发2020-2-6042)

通信作者:王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate ($P < 0.05$), but also in levels of D-dimer, CRP, troponin I and mean platelet volume (MPV) between non-PE and PE groups ($P < 0.05$). (2) Likewise, the differences were significant in levels of BNP, NLR and urea nitrogen among PE, low-risk and medium-risk groups ($P < 0.05$). (3) Spearman analysis indicated D-dimer, BNP, CRP, erythrocyte volume distribution width and MPV were positively correlated with PE occurrence ($r = 0.444, P < 0.001; r = 0.219, P = 0.001; r = 0.313, P < 0.001; r = 0.129, P = 0.047; r = 0.185, P = 0.004$), while troponin I showed a negative correlation with PE occurrence ($r = -0.181, P = 0.042$). Levels of BNP, NLR and urea nitrogen were positively correlated with PE risk stratification ($r = 0.358, P = 0.003; r = 0.259, P = 0.028; r = 0.345, P = 0.002$). (4) Logistic regression analysis showed levels of D-dimer, BNP, CRP, troponin I, erythrocyte volume distribution width and MPV showed significant correlations with PE. **Conclusion** The correlations of some plasma biomarkers with PE occurrence and risk stratification in patients with VTE may help to their clinical applications.

【Key words】 Venous thromboembolism; Pulmonary embolism; Plasma biomarkers

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)涵盖下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症,后者就是人们通常说的肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。资料表明, VTE 的年发病率为 100/10 万~200/10 万,排在心肌梗死和卒中之后,是排名第三位的心血管疾病, PE 是一种病死率很高的疾病^[1-3]。近年来血浆生物标志物由于简便易行、方便检测,成为关注的热点。研究^[4-5]表明, VTE 缺乏特异性的生物标志物,目前常用的生物标志物包括 D-二聚体(D-Dimer, D-D)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和肌钙蛋白等,主要用于其辅助诊断,如 D-D < 500 mg/L 可作为 PE 的排除标准,但需注意与年龄相关性。BNP 和肌钙蛋白有助于 PE 患者的危险分层和预后评估。一些炎症指标如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞容积分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)等也有助于 VTE 的预后评估。

目前临床上常用的生物标志物,如 D-D、BNP、CRP、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, TnI)、NLR、RDW、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, Cr)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。本研究通过检测上述生物学标志物的水平,比较其在 DVT 和 PE 患者中的差别,并初步探讨这些生物标志物与 PE 的关联。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月—2019 年 12 月在北京大学首钢医院血管医学中心确诊 VTE 的 348 例患者作为研究对象,根据是否患有 PE,分为无 PE 的 DVT 组(简称无

PE 组)($n = 268$)和 PE 组($n = 80$)。

VTE 患者的纳入标准,在满足(4)和(5)基础上,和/或(1)~(3)之一。包括:(1)放射性核素肺通气-灌注扫描显示肺灌注缺损或稀疏沿血管呈肺段分布或呈楔形、凹形或肺通气-灌注显像不匹配;(2)肺动脉 CT 显示各级肺动脉内有阻塞和/或不规则偏心性充盈缺损;(3)肺动脉造影征象肺动脉及其分支充盈缺损或栓子堵塞造成截断现象或肺野无血流灌注、不对称性肺血管纹理减少或栓塞区出现“剪枝征”或肺动脉分支充盈、排空延迟;(4)下肢血管超声和/或放射性核素下肢深静脉显像下肢静脉内血栓征象;(5)获得入选者知情同意并签署知情书。

本研究排除标准即剔除临床资料不全,同时合并以下疾病,包括:(1)气体、羊水或脂肪栓塞患者;(2)合并急、慢性病毒和细菌感染;(3)免疫系统疾病;(4)严重肝、肾功能异常者;(5)患有血液系统疾病;(6)肺动脉血栓栓塞症外,其他急、慢性动脉血栓栓塞患者;(7)未获得知情同意者。

本研究已通过北京大学首钢医院伦理委员会的批准,所有研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 收集临床资料

计算和诊断方法:体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²(kg/m²)。吸烟者指每日吸烟超过 5 支,连续或累积吸烟 6 个月或以上者。饮酒者是指每周饮酒至少 2 次,连续饮酒 1 年以上。冠心病:冠状动脉造影显示冠状动脉血管狭窄堵塞 > 50%。高血压:非同日 3 次平均收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)或平均舒张压 ≥ 90 mm Hg,和/或目前接受降压治疗。高脂血症:根据《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[6],正常水平为血清 TCHO < 5.2 mmol/L,甘油三酯 < 1.7 mmol/L, LDL-C < 3.4 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 > 1.0 mmol/L,测定水平高于上述指标诊断为高脂血症。糖尿病:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或有

口服降糖药、使用胰岛素史。高同型半胱氨酸血症:血浆中同型半胱氨酸 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 。高尿酸血症:男性和绝经后女性 UA $> 420 \mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dL)、绝经前女性 UA $> 350 \mu\text{mol/L}$ (5.8 mg/dL)。

收集受试者的临床资料,如性别、年龄、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)、心率、BMI、吸烟、饮酒和基础疾病(冠心病、高血压、高脂血症、2 型糖尿病、高同型半胱氨酸血症和高尿酸血症)。入院后一般 24 h (排除急性期)检测并收集 VTE 患者的 D-D、BNP、CRP、IL-6、TnI、NLR、RDW、MPV、UA、Cr、Hcy、TBil、DBil、BUN、TCHO 和 LDL-C 水平。

1.2.2 VTE 患者分组

根据 PE 诊断标准(肺血管造影或肺核素扫描确诊),是否患有 PE,分成无 PE 组($n = 268$)和 PE 组($n = 80$)。

1.2.3 判断 PE 患者疾病危险程度

PE 组中,根据肺栓塞严重指数评分(pulmonary embolism severity index score, PESI)算出对应分值和分级(I ~ V 级)。I 和 II 级为低危组、III 和 IV 级为中危组、V 级为高危组。附 PESI 与简化肺栓塞风险评分(simplified pulmonary embolism severity index score, sPESI)评分标准:PESI 总分 ≤ 65 分为 I 级,66 ~ 85 分为 II 级,86 ~ 105 分为 III 级,106 ~ 125 分为 IV 级, > 125 分为 V 级;危险度分层,PESI 评分 I ~ II 级或 sPESI 评分 0 分为低危,PESI 评分 III ~ IV 级或 sPESI 评分 ≥ 1 分为中危,PESI 评分 V 级为高危;sPESI 中存在慢性心力衰竭和/或慢性肺部疾病评分为 1 分。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 进行统计分析。正态分布的计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验进行组间比较。对于正态分布连续变量组间比较采用 t 检验,偏态分布连续变量组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关性分析采用 Spearman 相关性检验, $P < 0.05$ (双侧)具有统计学意义。多因素分析各生物标志物与 PE 的关系,进行 logistic 回归分析,计算 OR 值和 95% CI。

2 结果

2.1 无 PE 组和 PE 组一般情况比较

VTE 患者中,无 PE 组和 PE 组患者的一般临床资料比较,SBP、DBP 和心率有统计学差异($P < 0.05$),其余无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 无 PE 组和 PE 组血浆生物标志物比较

无 PE 组和 PE 组两组患者的血浆生物标志物水

平比较,D-D、CRP、TnI 和 MPV 有统计学差异($P < 0.05$),其余无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 无 PE 组和 PE 组一般情况比较

变量	无 PE 组 ($n = 268$)	PE 组 ($n = 80$)	χ^2/t	P
年龄/岁	68.78 \pm 11.95	68.28 \pm 13.83	0.322	0.748
SBP/mm Hg	142.02 \pm 21.00	129.35 \pm 17.29	4.800	$< 0.001^*$
DBP/mm Hg	84.58 \pm 11.89	75.91 \pm 11.02	5.642	$< 0.001^*$
心率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	70.96 \pm 12.04	77.91 \pm 10.38	-4.184	$< 0.001^*$
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	26.15 \pm 4.14	26.52 \pm 3.47	-0.352	0.725
性别/[$n(\%)$]	142 (53.0%)	46 (57.5%)	0.506	0.477
吸烟/[$n(\%)$]	64 (23.9%)	20 (25.0%)	0.042	0.837
饮酒/[$n(\%)$]	76 (28.4%)	19 (23.8%)	0.659	0.417
冠心病/[$n(\%)$]	117 (43.7%)	37 (46.3%)	0.168	0.682
高血压/[$n(\%)$]	161 (60.1%)	43 (53.8%)	1.016	0.313
高脂血症/[$n(\%)$]	123 (45.9%)	44 (55.0%)	2.046	0.153
糖尿病/[$n(\%)$]	75 (28.0%)	27 (33.8%)	0.988	0.320
高同型半胱氨酸血症/[$n(\%)$]	133 (49.6%)	48 (60.0%)	2.656	0.103
高尿酸血症/[$n(\%)$]	44 (16.4%)	19 (23.8%)	2.234	0.135

注: * 表示 $P < 0.05$, 具有统计学差异。

2.3 PE 组内不同疾病严重程度患者血浆生物标志物比较

PE 组,低危组、中高危组的血浆生物标志物水平比较,BNP、NLR 和 BUN 有统计学差异($P < 0.05$),其余无统计学差异($P > 0.05$),见表 3。

2.4 血浆生物标志物与是否发生 PE 以及 PE 不同疾病严重程度的 Spearman 相关分析

VTE 患者的血浆生物标志物与是否发生 PE、PE 疾病危险分层的相关性分析,D-D、BNP、CRP、RDW、MPV 与是否发生 PE 呈正相关($r = 0.444, P < 0.001$; $r = 0.219, P = 0.001$; $r = 0.313, P < 0.001$; $r = 0.129, P = 0.047$; $r = 0.185, P = 0.004$),TnI 与是否发生 PE 呈负相关($r = -0.181, P = 0.042$);BNP、NLR、BUN 与 PE 疾病危险分层呈正相关($r = 0.358, P = 0.003$; $r = 0.259, P = 0.028$; $r = 0.345, P = 0.002$),见表 4。

2.5 多因素分析不同血浆生物标志物与 PE 的关系

VTE 患者的血浆生物标志物,经 logistic 回归分析,以是否患有 PE (1 = 是, 0 = 否) 作为因变量,将性别、年龄、吸烟、饮酒、基础疾病(冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、高同型半胱氨酸血症和高尿酸血症)和各血浆生物标志物水平作为自变量引入模型进行 logistic 回归分析,分析各生物标志物与 PE 发病之间的关联性。校正后,D-D、BNP、CRP、TnI、RDW、MPV 与 PE 具有显著相关性,见表 5。

表 2 无 PE 组和 PE 组血浆生物标志物比较

变量	无 PE 组 ($n=268$)	PE 组 ($n=80$)	Z/t 值	P
D-D/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.90(0.60,1.60)	3.05(1.50,6.18)	-8.714	<0.001*
BNP/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	216.32(119.54,416.02)	254.00(176.00,656.00)	-0.334	0.739
CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.97(1.55,7.86)	11.94(1.94,30.42)	-3.951	<0.001*
IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	7.40(1.50,19.00)	14.30(5.68,23.48)	-1.284	0.199
TnI/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	0.03(0.01,0.14)	0.18(0.03,0.40)	-2.597	0.009*
NLR	3.14 ± 2.21	3.31 ± 2.45	-0.545	0.586
RDW/%	13.10(12.50,13.50)	13.00(12.30,13.80)	-0.395	0.693
MPV/fL	9.80(9.30,10.50)	10.15(9.70,10.80)	-2.898	0.004*
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	311.50(273.00,365.50)	314.00(254.00,386.50)	-0.051	0.960
Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	66.90(57.00,76.10)	68.00(54.00,79.30)	-0.402	0.688
Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	17.48 ± 7.12	17.71 ± 9.00	-0.224	0.823
TBil/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.96 ± 6.09	13.74 ± 6.01	-0.895	0.372
DBil/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.86 ± 2.12	4.42 ± 2.43	-1.734	0.084
BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.42 ± 1.75	5.67 ± 3.82	-0.710	0.478
TCHO/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.49 ± 1.10	4.48 ± 1.16	0.069	0.945
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.62 ± 0.85	2.54 ± 0.76	0.711	0.478

注: * 表示 $P < 0.05$, 具有统计学差异。

表 3 PE 组不同疾病严重程度患者血浆生物标志物比较

变量	低危组 ($n=57$)	中高危组 ($n=23$)	Z/t 值	P
D-D/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.20(1.50,6.03)	2.75(1.45,8.28)	-0.344	0.731
BNP/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	160.60(72.00,581.70)	441.50(101.50,2269.25)	-2.220	0.026*
CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.96(1.94,25.99)	19.76(1.91,32.70)	-1.058	0.290
IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	13.70(6.05,19.78)	15.80(4.45,29.53)	1.005	1.000
TnI/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	0.11(0.02,0.40)	0.22(0.08,0.40)	-1.371	0.170
NLR	2.93 ± 1.62	4.36 ± 3.81	-2.245	0.028*
RDW/%	13.44 ± 2.30	13.90 ± 2.66	-0.756	0.452
MPV/fL	10.20 ± 0.68	10.44 ± 0.88	-1.275	0.206
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	321.67 ± 92.17	330.05 ± 98.41	-0.350	0.728
Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	67.42 ± 17.42	74.91 ± 19.66	-1.565	0.122
Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	17.14 ± 9.66	19.12 ± 7.13	-0.866	0.389
TBil/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.97 ± 5.36	15.60 ± 7.15	-1.790	0.077
DBil/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.15 ± 2.38	5.07 ± 2.50	-1.556	0.124
BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.84 ± 1.42	7.73 ± 2.40	-2.145	0.043*
TCHO/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.60 ± 1.19	4.18 ± 1.05	0.581	0.154
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.63 ± 0.76	2.29 ± 0.70	1.822	0.072

注: * 表示 $P < 0.05$, 具有统计学差异。

3 讨论

DVT 为血液在下肢深静脉内不正常的凝结形成血栓带来的病症,血栓脱落可引起 PE。二者实质上为一种病症过程在不同部位、不同阶段的展现形式,合并称为 VTE。VTE 带来的后果严重影响患者的生活质量,其中 PE 亦是一种病死率很高的疾病。VTE 在世界各国的发病率不同,总的趋势是逐年增多。二者的诊断“金标准”都是血管造影,由于其费用高、具有侵入性等缺点,限制了临床应用^[7]。近年来对生物标志物的研究越来越多,本研究探讨了 VTE 患者中血浆

生物标志物与 PE 的关联,以期能为 PE 的诊疗提供简便易行的检测手段。

本研究中,2016 年 1 月—2019 年 12 月在北京大学首钢医院血管医学中心确诊的 348 例 VTE 患者中有 80 例 PE 患者,PE 的年发病率为 22.99%。选取 2016 年 1 月—2019 年 12 月四年时间,计算出每年平均患病率为 23.68%。

本研究中,无 PE 的 DVT 和 PE 组患者的一般临床资料比较,SBP、DBP 和心率有统计学差异($P < 0.05$),其余无统计学差异($P > 0.05$)。说明 DVT 和

PE,实质上为一种病症过程在不同部位、不同阶段的展现形式,同属 VTE。故两类患者的性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒和基础疾病情况无明显差异。当 DVT 患者的血栓脱落引起 PE,阻塞肺动脉或累及其分支进而影响血流动力学,引起血压和心率的改变,故两组患者存在差异。

表 4 血浆生物标志物与是否发生 PE 以及 PE 不同疾病严重程度的 Spearman 相关分析

变量	是否发生 PE		PE 疾病严重程度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
D-D	0.444	<0.001 *	0.030	0.795
BNP	0.219	0.001 *	0.358	0.003 *
CRP	0.313	<0.001 *	0.142	0.212
IL-6	0.103	0.549	0.114	0.533
TnI	-0.181	0.042 *	-0.057	0.653
NLR	0.031	0.586	0.259	0.028 *
RDW	0.129	0.047 *	0.086	0.450
MPV	0.185	0.004 *	0.145	0.206
UA	0.003	0.951	0.040	0.728
Cr	0.067	0.316	0.180	0.122
Hcy	0.013	0.823	0.100	0.389
TBil	0.062	0.372	0.200	0.077
DBil	0.119	0.084	0.175	0.124
BUN	0.046	0.478	0.345	0.002 *
TCHO	-0.004	0.945	-0.162	0.154
LDL-C	-0.040	0.478	-0.203	0.072

注: * 表示 $P < 0.05$,具有统计学差异。

表 5 多因素分析不同血浆生物标志物与 PE 的关系

变量	OR	95% CI	<i>P</i>
D-D	2.117	1.609 ~ 2.784	<0.001 *
BNP	1.001	1.000 ~ 1.001	0.019 *
CRP	1.040	1.020 ~ 1.060	<0.001 *
TnI	0.710	0.510 ~ 0.989	0.043 *
NLR	1.065	0.941 ~ 1.204	0.318
RDW	1.299	1.057 ~ 1.595	0.013 *
MPV	1.460	1.072 ~ 1.987	0.016 *
UA	0.998	0.992 ~ 1.003	0.347
Cr	1.013	0.990 ~ 1.036	0.264
Hcy	0.992	0.945 ~ 1.041	0.730
TBil	1.024	0.976 ~ 1.074	0.335
DBil	1.129	0.987 ~ 1.292	0.078
BUN	1.055	0.941 ~ 1.184	0.357
TCHO	0.934	0.728 ~ 1.197	0.587
LDL-C	0.801	0.570 ~ 1.126	0.202

注: * 表示 $P < 0.05$,具有统计学差异。

D-D 是由纤溶酶将纤维蛋白降解生成,分子量小,易于扩散到人体血液中,Wells 等^[8]研究证明 D-D 水

平越高,VTE 的复发风险会相应增大。PROLONG 研究^[4]表明,D-D 异常的患者与 D-D 正常患者相比,前者与 VTE 复发风险相关性更高(15.0% vs 6.2%, $P = 0.003$)。本研究中,无 PE 组和 PE 组 D-D 值比较,有显著性差异($P < 0.001$),行 Spearman 相关性分析后,与发生 PE 呈正相关($r = 0.444$, $P < 0.001$)。可见 DVT 患者中,机体内血液存在高凝状态,D-D 水平增高,将来发生 PE 的风险增大,可作为复发 VTE 的参考指标。

BNP 是心肌细胞在受到阻力及压力的同时形成了活性分子的血管物质,PE 患者由于肺动脉被血栓或异物机械阻塞,导致肺动脉压不同程度增加,进而引起右心室壁张力增加,使 BNP 释放增加后其血中浓度增高。王峰等^[9]指出,急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)患者的血清 BNP 和 TnI 不仅高于正常人,且与病情呈正相关。本研究中行 Spearman 相关性分析后,BNP 与是否发生 PE 及其疾病危险程度呈正相关($r = 0.219$, $P = 0.001$; $r = 0.358$, $P = 0.003$),与上述学者的研究结果相符。

CRP 是一项在肝脏之中合成的,反应急性时相的蛋白。在介导炎症和血栓形成反应中起着重要作用,可激活补体、内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞和血小板,所有这些都被确定与血栓形成有关。鉴于其在促进血栓炎症中的作用,故 CRP 在促进 VTE 中发挥积极作用。Mahajan 等^[10]的研究表明,在 PE 患者中极有可能影响到正常 CRP 的调节机制,从而使其不断增高。Puurunen 等^[11]研究发现,CRP 水平与 VTE 诊断的阳性率呈正相关。本研究中,无 PE 组和 PE 组 CRP 比较,有显著性差异($P < 0.001$)。行 Spearman 相关性分析后,与发生 PE 呈正相关($r = 0.313$, $P < 0.001$),与上述学者的研究结果相符。

TnI 调控心肌收缩,在心肌损伤时产生。目前研究可知,PE 患者在肺动脉形成堵塞之后,右心室的压力不断升高,心肌细胞灌注不断降低,缺血缺氧,导致 TnI 水平增高。本研究中,无 PE 组和 PE 组 TnI 比较,有显著性差异($P = 0.009$)。行 Spearman 相关性分析后,与发生 PE 呈负相关($r = -0.181$, $P = 0.042$)。与王峰等^[9]的研究结果不符,笔者认为上述学者的研究更符合疾病发展的病理改变,故需校正数据、扩大样本量等,行进一步研究。

中性粒细胞能在静脉血栓之间形成不断的附着,推动参与组织修复。Bhat 等^[12]研究表明,NLR 在 APE 短期预后中评估价值发现,NLR 降低的患者中其相应死亡率为 6.8%;反之 NLR 升高的患者其死亡率为 21.7%。Galliazzo 等^[13]研究表明,高 NLR 是 APE

患者严重程度的替代指标,和短期的死亡率有一定关联性。本研究中,PE 患者低危组和中高危组比较,有显著性差异($P = 0.028$)。行 Spearman 相关性分析后,与 PE 疾病危险程度呈正相关($r = 0.259, P = 0.028$),与上述学者的研究结果相符。

RDW 通常是用来作为体内循环血液中红细胞大小变化情况的衡量指标,目前研究可知,参与静脉血栓组成成分的红细胞不断拓展其自身的宽度。一项纳入了 702 例 PE 患者的研究^[14]发现,患者死亡率和 RDW 呈正相关,提示 RDW 在 PE 患者的短期死亡率中有参考价值。本研究中,行 Spearman 相关性分析后,与发生 PE 呈正相关($r = 0.129, P = 0.047$),但相关程度不高,笔者认为需进一步扩大样本量等,增加可信性。

在一项涵盖 192 例 APE 患者的研究^[15]中,尽管 APE 患者和对照组比较,MPV 的差异性并不明显,但在 APE 中,低、中、高危患者的 MPV 均有一定区别,和右心功能不全、右心大小、肌钙蛋白升高存在明显的相关性。在另外一项有 107 例 APE 患者的研究^[16]中发现,APE 患者的 MPV 明显高于对照组。本研究中,无 PE 组和 PE 组 MPV 比较,有显著性差异($P = 0.004$)。行 Spearman 相关性分析后,与发生 PE 呈正相关($r = 0.185, P = 0.004$)。Riedl 等报道了在维也纳 CATS 研究中 VTE 患者的 MPV,MPV 与血栓形成风险之间存在负相关,MPV 高于第 75 百分位的患者发生 VTE 的风险比为 0.59(95% CI 0.37 ~ 0.95)^[17]。因此,MPV 在 APE 中的应用存在一定争议,需进一步研究。

Cr 和 BUN 高低是反映机体肾脏功能的重要标准。ICOPER 试验显示 Cr 水平增高($> 177 \mu\text{mol/L}$)与 PE 患者 3 个月的死亡率存在着密切的相关性,其具体因素尚不明确。本研究中,PE 患者低危和中高危组间 BUN 比较,有显著性差异($P = 0.043$)。行 Spearman 相关性分析后,与 PE 疾病危险程度呈正相关($r = 0.345, P = 0.002$)。故 BUN 可为 PE 病情严重程度高低提供预警。

本研究中多因素分析 VTE 患者的血浆生物标志物与 PE 发病之间的关联性。校正后,D-D、BNP、CRP、TnI、RDW、MPV 与 PE 具有显著相关性,可能为 PE 的独立危险因素,但笔者认为,需进行严格的前瞻性研究进一步验证。

随着人们认识的不断深入,VTE 的生成机制是复

杂的,涉及到血液中的生物标志物种类较多。选取合适的标志物并准确分析其在 VTE 中的侧重点,是应用的关键,同时临床活动是个整体,需联合多种标志物,结合病史、体征和相关辅助检查后,综合信息提高其应用的价值,其对提高 VTE 规范化诊治水平具有重要意义。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.
- [2] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)[J]. Eur Heart J, 2020,41(4):543-603.
- [3] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis,2016,41(1):3-14.
- [4] Stevens H, Peter K, Tran H, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism:current challenges and future opportunities[J]. J Clin Med, 2020,9(5):1582.
- [5] 晏露,李欣,柳志红. 不同生物标志物在急性肺血栓栓塞症中的应用价值[J]. 心血管病学进展,2019,40(5):687-691.
- [6] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250-257.
- [8] Wells PS, Ithaddadene R, Reilly A, et al. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress[J]. Ann Intern Med,2018,168(2):131-140.
- [9] 王峰,张伟华,刘占祥. BNP、TNI 水平变化与肺栓塞相关性分析[J]. 国际呼吸杂志,2018,38(1):53-55.
- [10] Mahajan A, Wun T. Biomarkers of cancer-associated thromboembolism[J]. Cancer Treat Res,2019,179:69-85.
- [11] Puurunen MK, Enserro D, Xanthakis V, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community[J]. Thromb Res,2016,145:34-39.
- [12] Bhat TM, Atari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2016,14(7):871-875.
- [13] Galliazzo S, Nigro O, Bertù L, et al. Prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Intern Emerg Med,2018,13(4):603-608.
- [14] Ozu S, Abul Y, Gunaydin S, et al. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2014,20(4):365-370.
- [15] Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, et al. Mean platelet volume predicts carry death in acute pulmonary embolism[J]. Heart,2010,96(6):460-465.
- [16] Varol E, Icli A, Uysal BA, et al. Platelet indices in patients with acute pulmonary embolism[J]. Scand J Clin Lab Invest,2011,71(2):163-167.
- [17] Samuelson Bannow BT, Konkle BA. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review[J]. Thromb Res,2018,163:138-145.

收稿日期:2021-09-26