

不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中应用价值的研究进展

张鹏¹ 刘金波^{1,2} 王宏宇^{1,2,3}

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100144)

【摘要】 肺血栓栓塞症和下肢深静脉血栓形成统称为静脉血栓栓塞症, 在全世界范围内二者的发病率很高, 肺血栓栓塞症亦是一种病死率很高的疾病。目前在指导临床应用中生物标志物的作用越来越受到重视, 如何合理选用生物标志物并正确分析其临床应用价值的侧重点, 尚缺乏系统性的认识。现对不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中的应用价值做一综述。

【关键词】 生物标志物; 静脉血栓栓塞症; 应用价值

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.005

Application Value of Different Biomarkers in Venous Thromboembolism

ZHANG Peng¹, LIU Jinbo^{1,2}, WANG Hongyu^{1,2,3}

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center, Beijing 100144, China; 3. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100144, China)

【Abstract】 Pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis of the lower extremities are collectively referred to as venous thromboembolism, both have a high incidence worldwide, and pulmonary thromboembolism is also a disease with a high mortality rate. At present, more and more attention is paid to the role of biomarkers in guiding clinical applications. There is still a lack of systematic understanding of how to rationally select biomarkers and correctly analyze their clinical application value. The application value of different biomarkers in venous thromboembolism is reviewed in this paper.

【Key words】 Biomarkers; Venous thromboembolism; Application value

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。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, 血栓脱落可引起肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。肺血栓栓塞症指的是静脉体系或右心的血栓阻塞肺动脉或累及其分支所致疾病, 就是人们通常说的 PE。肺血栓栓塞症和 DVT 实质上为一种病症过程在不同部位和不同阶段的展现形式, 合并称为 VTE。资料表明, VTE 的年发病率为 100 ~ 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 亦是一种病死率很高的疾病^[1-3]。

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 的诊断“金标准”是肺动脉造影, 但其费用高, 具有侵入性。

DVT 的诊断“金标准”也是静脉造影, 其缺点是有创、造影剂过敏、肾毒性以及对血管壁的损伤等。针对未涵盖或覆盖不全标准化硬件设备及医疗团队的医疗机构, 这种应用形式受到限制^[3-5]。因此, 寻找几种早期、可靠和简便易行的生物标志物并正确分析其内涵, 在临床上早期诊断、及时治疗和风险预测方面有着重要意义。所以, 现针对几项生物标志物在 VTE 临床应用价值的研究进展做一综述。

1 D-二聚体

D-二聚体是形成交联纤维蛋白和其降解时产生的, 作为凝血和纤溶系统激活的标志物, 能间接反映出血栓性活动。由于其分子量小, 易扩散到人体血液中, 它在急性 VTE 中具有很高的阴性预测值^[6]。D-二聚体最常与临床预测工具 (如 Wells 评分或 YEARS 评

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, 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

分)结合使用,以帮助在诊断中排除 VTE。如 Wells 评分总分 <2 分且 D-二聚体阴性,可排除 DVT 诊断;当总分 ≥ 2 分且 D-二聚体阳性,考虑 DVT 诊断。

随着年龄的不断增长,D-二聚体在体内的含量也会不断随之升高。所以,为了能更好地加强 D-二聚体在排除 VTE 中的诊断价值,导入年龄较大差别的 D-二聚体数值分化标准。现阶段,修正年龄后 D-二聚体的数值辨别标准为:当平均年龄 ≤ 50 岁时,利用 D-二聚体 $< 500 \mu\text{g/L}$ 进行临界点判断;当平均年龄 > 50 岁时,使用患者的平均年龄(岁) $\times 10 (\mu\text{g/L})$ 作为 D-二聚体的标准进行判断^[7]。证据表明,随年龄不断调节的 D-二聚体临界值 [> 50 岁患者为年龄(岁) $\times 10 \mu\text{g/L}$] 能将特异度提升 34% ~ 46%,敏感度 $> 97\%$ ^[5]。

D-二聚体含量上升亦反映出机体内血液存在高凝状态,可作为将来复发 VTE 的预测指标。Wells 等^[8]研究证明其水平越高,VTE 的复发风险越大。PROLONG 研究评估首次出现有症状,已完成了 3 个月抗凝治疗的 VTE 患者,在停止治疗 1 个月后复测 D-二聚体。最终分析表明,与 D-二聚体正常患者相比,异常者与 VTE 复发风险更高相关(分别为 15.0% 和 6.2%, $P=0.003$)^[9]。

2 脑钠肽

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是心室肌细胞在受到阻力以及压力的同时形成了活性分子的血管物质,它以活性 BNP 和无活性的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)形式释放入血。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,进而引起右心室室壁张力增加,使 BNP 释放增加,表现为血中 BNP 浓度增高。王峰等^[10]指出,APE 患者的血清 BNP 和肌钙蛋白 I 水平不仅高于正常人,且与病情呈正相关。BNP 水平的增高反映出血管内血流动力学抑制的程度和右心室功能异常,有助于 PE 患者病情的危险分层和治疗预后的评估。Vuilleumier 等^[11]研究表明,BNP 和 NT-proBNP 可能是潜在的排除 PE 并发症最好的心肌标志物,阴性预测值在各项研究中波动为 97% ~ 100%。因此,BNP 水平的高低对于 PE 患者病情评估以及并发症的诊断具有指导价值。

3 C 反应蛋白

血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一项在肝脏之中合成的反应急性时相蛋白,其含量增高常提示人体内存在激活的炎症反应机制,是体内炎症反应的一种代表标志物。此外,CRP 在介导炎症和血栓形成反应中起重要作用。CRP 有促炎作用,可激活补体、内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞和血小板,所有这些都被确定为血栓形成的中心,故 CRP 在促进 VTE

中发挥积极作用。同时,在 PE 患者中极有可能发生一系列不良后果,影响到正常 CRP 的调节机制从而使其不断增高^[12]。此外,CRP 也能促进诱导单核细胞合成组织因子,引起外源性凝血途径激活,进而促使形成静脉血栓。Puurunen 等^[13]研究发现,CRP 水平与 VTE 诊断的阳性率呈正相关关系,但其敏感性和特异性有待提高,需结合患者的病史、查体以及辅助检查,提高对 VTE 诊断的预测价值。

4 肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)调控心肌收缩,在心肌损伤时产生。近几年研究可知,PE 患者在肺动脉形成堵塞之后,右心室的压力不断升高,展现出多项不同的因子结构,有助于血管收缩,心肌细胞灌注不断降低,缺血缺氧,在一定程度上释放出大量蛋白质物质,导致 cTnI 水平增高。Kilinc 等^[14]对 106 例疑似 APE 患者并最终确诊 63 例 APE 患者的研究中,cTnI 水平升高者占 50.8%,诊断 APE 的敏感度和特异度分别为 50.7% 和 88.3%。此外,cTnI 水平的升高和后续的预后密切相关^[15]。在血压正常的 PE 患者中,cTnI 水平的升高与 PE 相关的死亡率和紧急的不良事件发生存在显著相关性。因此,测定 cTnI 对 PE 的诊断及预后不良事件的评估有一定指导意义。

5 中性粒细胞/淋巴细胞比值

既往研究可知,静脉血栓以及动脉血栓是无菌性炎症,由固有免疫和适应性免疫参与形成。中性粒细胞能在静脉血栓之间形成不断的附着,推动参与组织修复过程。因此,在静脉血栓形成中,中性粒细胞的作用引起人们的重视和研究。一项中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)在 APE 短期预后中评估价值的研究发现,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%。估测 1 个月的死亡率为 68.6%,特异性指标能提升至 80.5%,故可补充评估预后。Bhat 等^[16]的分析在一定程度上也印证了这一观点。Galliazzo 等^[17]研究表明,NLR 联合 sPESI 评分可更准确地进行危险分层和预后评估,但需进一步扩大样本量验证其结论的可信性。该研究亦表明,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的关联性,但需结合病史、查体和其他相关指标联合评估预后,以增加其准确性。

6 红细胞容积分布宽度

红细胞容积分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)通常是用来作为体内循环血液中红细胞大小的变化情况衡量指标,现阶段通过研究能看出,参与静脉血栓组成因子的红细胞不断拓展其自身的

宽度效果。一项有 702 例患者的研究发现,患者死亡率和 RDW 呈正相关关系,提示 RDW 在 PE 患者的短期死亡率中有预测价值^[18]。Celik 等^[19]研究发现,在 APE 患者中,RDW 明显增加的患者,发生慢性肺动脉高压的概率会随之明显增加,提示其可作为 APE 患者后期发生慢性肺动脉高压的预测指标。

7 平均血小板体积

近年来,血小板活化在静脉栓塞性疾病范围内的功能性不断得到印证,在 APE 中也同样存在着血小板活化增生的情况,可在 APE 出现后保持数月时间,和右心功能不全存在着密切关联。在一项涵盖 192 例 APE 患者的研究中,尽管 APE 患者和对照组比较,平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)的差异性并不明显,但在 APE 患者中,低、中、高危患者的 MPV 均有一定的区别,和右心功能不全、右心大小和肌钙蛋白升高存在明显的相关性。在另外一项有 107 例 APE 患者的研究中发现,APE 患者的 MPV 明显高于对照组,血小板计数明显低于对照组。Riedl 等报道了在维也纳 CATS 研究中纳入患者的 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)^[20]。因此,MPV 在 APE 患者中的相关应用存在一定争议,需进一步研究。

8 microRNA

microRNAs(miRNAs)是一类通过靶向下调基因表达来实现其功能的非编码 RNA。在动物模型中,过表达或抑制某些 miRNAs 可能影响静脉血栓的形成和溶解。有研究表明,PE 患者血浆中 miRNA 的水平明显高于非 PE 患者,但其具体类型有待进一步确定。DVT 患者血清中 miRNA-195、miRNA-532 和 miRNA-582 水平均高于正常人,表明其可作为深静脉形成血栓与否的血液标志物^[21]。但目前关于 miRNAs 作为 VTE 生物标志物作用的研究结果不一,其作为一种基因的潜在作用认识还存在一定差距,仍需较大样本的系统研究去揭示 miRNAs 在 VTE 发病机制中的作用及其作为治疗靶点的潜力。

9 凝血因子

在 VTE 中,凝血因子的预测价值一直受到关注;然而,只有因子 FⅧ被证明对复发性 VTE 具有预测价值。多项研究表明,FⅧ升高与静脉血栓复发风险增加有关,但并非所有结果都支持^[22]。在 VTE 中,高水平的 FⅧ可能会随时间推移持续存在,因此不能简单地归因于急性期反应。最近发现 FⅧ水平升高与无诱因 VTE 形成复发有关。此外,将 FⅧ的测量与临床预测工具 DASH 评分相结合,可提高其预测价值,并支持

FⅧ水平增高可引起 VTE 复发的观点^[22]。然而,需与其他临床因素或其他生物标志物结合时可能有用。

10 P 选择素

P 选择素是选择素黏附分子家族的成员,在促进血管损伤和炎症过程中白细胞黏附和募集方面发挥重要作用。动物模型已证实 P 选择素是 VTE 形成中白细胞积聚和纤维蛋白沉积所必需的,P 选择素缺陷小鼠被证明可防止 DVT 发展,证实这种分子在静脉血栓形成早期阶段的重要性^[9]。

目前认为可溶性 P 选择素在急性 DVT 或 PE 患者中增高,Ramacciotti 等^[23]证明可溶性 P 选择素增高与 Wells 评分组合 ≥ 2 是确诊 DVT 的有效指标,考虑大多数患者超声诊断的要求,故这种方法未被广泛采用。此外,可溶性 P 选择素与复发性 VTE 的发生相关,Kyrle 等发现与水平较低的患者相比,P 选择素值 $> 75\%$ 的患者 VTE 的累积概率明显更高(4 年累积复发率分别为 20.6% 和 10.8%)^[9]。然而,有研究表明,相当大比例的患者发生复发性 VTE 而可溶性 P 选择素未平行升高,因此,可溶性 P 选择素对复发性 VTE 缺乏敏感性,不能作为预测复发的唯一生物标志物^[24]。

11 展望

随着人们对血栓性疾病的不断认知,对 VTE 的认知程度也在不断加深,但不难发现,VTE 的生成机制复杂,涉及到血液中的生物标志物种类较多。目前,不同生物标志物在多种研究中均有一定的异同点,存在分歧。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,降低血栓相关不良事件的发生率,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] 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.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [6] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer [J]. J Am Coll Cardiol, 2017,70(19):2411-2420.

- [7] Nobes J, Messow CM, Khan M, et al. Age-adjusted D-dimer excludes pulmonary embolism and reduces unnecessary radiation exposure in older adults: retrospective study[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1101): 420-424.
- [8] Wells PS, Iezzoni R, Reilly A, et al. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(2): 131-140.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Vuilleumier N, Limacher A, Méan M, et al. Cardiac biomarkers and clinical scores for risk stratification in elderly patients with non-high-risk pulmonary embolism[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6): 707-716.
- [12] Mahajan A, Wun T. Biomarkers of cancer-associated thromboembolism[J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 179: 69-85.
- [13] 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.
- [14] Kilinc G, Dogan OT, Berk S, et al. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(6): 588-593.
- [15] Howard L. Acute pulmonary embolism[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(3): 243-247.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Celik A, Ozcan IT, Gündes A, et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(3): 145-149.
- [20] 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.
- [21] Morelli VM, Brækkan SK, Hansen JB. Role of microRNAs in venous thromboembolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2602.
- [22] Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(10): 1823-1832.
- [23] Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 425-431.
- [24] Riva N, Vella K, Hickey K, et al. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11): 1015-1022.

收稿日期: 2021-05-08

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目, 论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献); 论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论), 摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜, 并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词); 关键词以 3~8 个为宜; 论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题, 其他科研基金资助的项目, 请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”, 如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目, 将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿, 请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后, 点击“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料: (1) 稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2) 推荐信(可发电子版): 来稿需经作者单位审核, 并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。(3) 若此项研究为基金项目者, 需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部