

文章编号 1006-8147(2023)05-0472-04

论著

# 急性肺栓塞面积与D-二聚体、右心功能障碍和短期死亡风险相关性分析

张诗盈<sup>1</sup>,赵佳<sup>2</sup>,赵玉霞<sup>1</sup>,徐琳<sup>1</sup>,余慧雯<sup>3</sup>,李春洁<sup>2</sup>,车京津<sup>1</sup>

(1.天津医科大学第二医院心脏科,天津市心血管病离子与分子机能重点实验室,天津心脏病学研究所,天津300211;2.天津市胸科医院急诊科,天津300222;3.天津医科大学第二临床医学院,天津300211)

**摘要** 目的:探究急性肺栓塞(APE)患者的栓塞面积大小对D-二聚体水平、右心功能以及确诊后30 d内死亡风险的影响。方法:本研究连续收集天津医科大学第二医院和天津市胸科医院2018年9月—2021年6月因APE住院的患者377例。根据CT肺动脉造影检查结果:根据栓子部位将患者分为大面积APE组和局部APE组;使用N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)判定患者是否存在右心功能障碍;根据简化版PESI临床模型评估所有患者的30 d内死亡风险,进而分析比较不同栓塞面积所引起的D-二聚体、NT-proBNP等指标和短期死亡风险的差异。结果:D-二聚体每升高一个4分位数间距,出现大面积APE的可能性将升高1.94倍( $OR=1.94, 95\%CI: 1.56\sim 2.42$ )。右心功能障碍与栓塞面积之间存在弱相关关系(Goodman系数=0.11,  $P=0.000$ )。不同APE栓塞面积所导致的右心功能差异具有显著的统计学意义( $\chi^2=14.49, P=0.000$ )。大面积APE组与局部APE组之间确诊后30 d内死亡风险并未表现出显著统计学意义( $\chi^2=0.15, P=0.70$ )。结论:大面积APE的风险可能会随着D-二聚体水平升高而递增,其更易引起右心功能障碍。不同栓塞面积的APE所面临的短期死亡风险并无显著差异。

**关键词** 急性肺栓塞;栓塞面积;D-二聚体;NT-proBNP;短期死亡风险

中图分类号 R563.5

文献标志码 A

## Correlation analysis of acute pulmonary embolism area with D-dimer, right ventricular dysfunction, and short-term mortality risk

ZHANG Shi-ying<sup>1</sup>, ZHAO Jia<sup>2</sup>, ZHAO Yu-xia<sup>1</sup>, XU Lin<sup>1</sup>, YU Hui-wen<sup>3</sup>, LI Chun-jie<sup>2</sup>, CHE Jing-jin<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Functions of Cardiovascular Diseases, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China; 2. Department of Emergency, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 3. School of The Second Clinical, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To investigate the impact of embolism area on D-dimer levels, right heart function, and the risk of death within 30 days after diagnosis in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods:** This study collected 377 hospitalized patients with APE from the Second Hospital of Tianjin Medical University and the Thoracic Hospital of Tianjin from September 2018 to June 2021. According to the results of CT pulmonary angiography, all patients were divided into a large area APE group and a local APE group based on the location of the embolism. N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT proBNP) was used to determine whether the patient has right heart dysfunction. The 30-day mortality risk of patients was evaluated based on a simplified version of the PESI clinical model, and then the differences in indicators such as D-dimer, NT proBNP, and short-term mortality risk caused by different embolism areas were analyzed and compared. **Results:** For every 4-quantile increase in D-dimer, the likelihood of large area APE increased by 1.94 times ( $OR=1.94, 95\%CI: 1.56\sim 2.42$ ). There was a weak correlation between right heart dysfunction and embolic area (Goodman coefficient=0.11,  $P=0.000$ ), and the difference in right heart function caused by different APE embolic areas was statistically significant ( $\chi^2=14.49, P=0.000$ ). There was no statistically significant risk of death within 30 days after diagnosis between the large area APE group and the local APE group ( $\chi^2=0.15, P=0.70$ ). **Conclusion:** The risk of large-scale APE may increase with the increase of D-dimer levels, which is more likely to cause right heart dysfunction. There is no significant difference in the short-term mortality risk faced by APE with different embolic areas.

**Key words** acute pulmonary embolism; embolism area; D-dimer; NT-proBNP; short term death risk

急性肺动脉栓塞(acute pulmonary embolism, APE)

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYKZDXK-029)

作者简介 张诗盈(1995-),女,硕士在读,研究方向:心血管病;通信作者:

李春洁, E-mail: ykwn@sinacom; 车京津, E-mail: jingjinche@163com

是脱落的血栓或其他物质阻塞肺动脉或其分支的临床和病理生理综合征<sup>[1]</sup>。2019年欧洲心脏病学会(ESC)肺栓塞指南中的流行病学数据显示,肺动脉栓塞的年发病率约为39~115/10万人,是仅次于心肌

梗死和卒中的第三大心血管死亡原因<sup>[2-3]</sup>。血浆D-二聚体常与Wells评分等工具联合用于首诊时初步评估急性胸痛患者。虽然D-二聚体在诊断APE过程中往往表现出较低的特异性,但亦有证据显示,D-二聚体水平可预测肺动脉阻塞指数以及院内死亡风险<sup>[4-5]</sup>。N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)可反映APE发生时的右心代偿功能。大量证据表明高NT-proBNP水平往往预示着APE不良临床结局,如溶栓失败、静脉血栓栓塞复发等<sup>[6-8]</sup>;肺动脉血栓阻塞可导致严重肺动脉阻塞,右心负荷急剧增加,进而导致右心室衰竭、循环衰竭甚至死亡<sup>[9]</sup>。因此,为探究APE患者的栓塞面积大小对D-二聚体水平、右心功能以及30d内死亡风险产生的影响,本研究进行回顾性分析。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究连续收集天津医科大学第二医院和天津市胸科医院2018年9月—2021年6月因胸痛或D-二聚体水平升高及APE住院的患者377例。入选标准:(1)发病时间至确诊时间<14d。(2)入院前后48h内完成CT肺动脉造影(CTPA)检查。排除标准:(1)CTPA显示偏心附着、钙化栓子;管腔突然变细或截断;管腔狭窄后扩张等慢性肺血栓栓塞征象<sup>[10]</sup>。(2)心脏彩超提示存在慢性左心衰竭、扩张性心肌病或肺动脉增宽伴随右心室肥厚等慢性肺源性心脏病征象<sup>[11]</sup>。(3)入院前接受长期抗凝治疗。所有入选人群的最终诊断结果依据CTPA检查,确诊APE后的诊疗策略依据2019年ESC急性肺动脉血栓栓塞症诊断治疗指南<sup>[10]</sup>。

## 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 所有入选患者收集基线临床资料,包括基本信息(如年龄、性别等)、发病情况(如发病时间、住院时间、收缩压、心率、血氧饱和度等)、个人史和既往史(如吸烟史、卒中史、既往肺栓塞史、下肢深静脉血栓形成史等)、实验室及辅助检查(D-二聚体水平、NT-proBNP水平、肌钙蛋白I水平、CTPA检查结果、心脏彩超检查结果、双下肢深静脉彩超结果等)。

**1.2.2 肺动脉栓塞面积与短期死亡风险的分组依据** 根据2019年ESC制定的急性肺栓塞诊断和管理指南中的CTPA影像学诊断标准<sup>[10]</sup>,首先按照CTPA影像所示肺动脉内是否存在血栓栓塞,将所有入选患者分为:确诊APE组,判定指标为CTPA检查结果可见肺动脉管腔中央造影剂充盈缺损、管腔扩张或非扩张<sup>[12]</sup>,若未满足上述指标,则判定为排除APE组。在APE组患者中,进一步根据CTPA所显示的肺动脉内栓子最先出现的血管部位将患者

分为<sup>[13-14]</sup>:(1)大面积APE组,即血栓最先累及主肺动脉或左/右肺动脉干或同时累及2个及以上肺叶动脉。(2)局部APE组,即血栓仅累及左/右肺动脉末端或单个肺叶动脉或肺段动脉。所有APE患者根据简化版PESI临床模型(Simplified pulmonary embolism severity index,sPESI评分)评估确诊APE后30d内死亡风险<sup>[15-16]</sup>,确诊APE患者的短期死亡风险分组为:(1)得分<1分为短期低死亡风险组。(2)得分≥1分则为短期高死亡风险组。

**1.2.3 右心功能障碍评估** NT-proBNP是心脏功能生物标志物,根据2022年BNP及NT-proBNP实验室检测与临床应用中国专家共识<sup>[17]</sup>,所有纳入人群根据NT-proBNP年龄分层水平评估是否合并急性右心功能障碍,低于年龄分层水平判定为<年龄校正后正常高值组,否则判定为≥年龄校正后正常高值组。年龄分层水平具体如下:<50岁患者,NT-proBNP>450 ng/L;50~75岁患者,NT-proBNP>900 ng/L;>75岁患者,NT-proBNP>1 800 ng/L。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS26软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用两独立样本 $t$ 检验或方差分析;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以频数或率表示,组间构成比较用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率检验。使用二元逻辑回归方程分析D-二聚体水平对栓塞面积的关联程度。绘制受试者工作特征(ROC)曲线、计算ROC曲线下面积和坐标点用于分析指示因子对大面积APE的识别价值。 $P<0.05$ 为差异存在统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大面积APE组与局部APE组的基线资料比较** 本研究共纳入患者377例,其中大面积APE患者为146例(44.00%),局部APE患者192例(56.00%)。大面积APE组的D-二聚体、NT-proBNP、RVD/LVD及肺动脉压(pulmonary artery pressure,PAP)水平与局部APE组相比存在统计学差异( $z=-5.92$ 、 $-5.44$ , $t=-4.49$ 、 $-3.23$ ,均 $P<0.01$ ),而既往静脉血栓栓塞、卧床制动、合并肿瘤等风险因素未对APE的栓塞面积造成显著影响,见表1。

**2.2 栓塞面积与D-二聚体水平的相关性** 将所有确诊APE患者的D-二聚体水平按照 $P_{25}$ (第25百分位数)、 $P_{50}$ (第50百分位数)和 $P_{75}$ (第75百分位数)为截断点分为由低至高的4个组别后,结果显示随着D-二聚体水平跨度升高,大面积APE的比例逐渐增多,见表2。随后将D-二聚体水平分组代

表 1 入选人群基线临床特征比较[n( % ), $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 1 Comparison of baseline clinical characteristics of the selected population[n( % ), $\bar{x}\pm s$ ]

组别	年龄(岁)	男性	既往静脉血栓栓塞	卧床>3 d	近 3 个月心肌梗死
局部 APE 组(n=192)	70.61±10.28	89(44.1)	20(9.9)	41(20.5)	40(19.8)
大面积 APE 组(n=146)	66.25±13.29	77(48.4)	25(15.7)	39(24.5)	30(18.9)
$\chi^2/t/z$	-0.47	0.68	2.76	0.83	0.01
P	0.64	0.41	0.09	0.36	0.92
组别	肿瘤	静脉曲张	胸痛	呼吸困难	晕厥
局部 APE 组(n=192)	16(7.9)	12(5.9)	60(29.7)	149(73.83)	17(8.4)
大面积 APE 组(n=146)	8(5.0)	19(11.9)	53(33.3)	134(84.3)	21(13.2)
$\chi^2/t/z$	1.52	4.09	0.55	5.81	2.17
P	0.22	0.46	0.46	0.02	0.14
组别	收缩压(mmHg)	心率(次/min)	指氧饱和度	D-dimer(μg/L)	NT-proBNP(pg/mL)
局部 APE 组(n=192)	130.90±19.94	83.19±15.93	94.20±4.28	2 931.81(1 929.01,5 400.00)	369.00(78.50,1 082.50)
大面积 APE 组(n=146)	131.46±18.80	86.25±16.95	93.48±5.21	4 251.00(2 660.00,6 173.21)	996.00(222.98,2 822.00)
$\chi^2/t/z$	-0.90	-1.81	-0.48	-5.92	-5.44
P	0.37	0.07	0.63	<0.01	<0.01
组别	cTnI(mg/L)	RVD/LVD	PAP(mmHg)	LVEF	深静脉血栓形成
局部 APE 组(n=192)	0.03(0.01,0.05)	0.42±0.14	40.39±13.93	59.38±3.94	114(59.1)
大面积 APE 组(n=146)	0.05(0.01,0.12)	0.55±0.18	47.06±11.97	58.45±4.02	96(65.8)
$\chi^2/t/z$	-5.00	-4.49	-3.23	-1.01	1.58
P	0.62	<0.01	<0.01	0.31	0.21

注:APE:急性肺动脉栓塞;D-dimer;D-二聚体;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽前体;cTnI:肌钙蛋白 I;LVEF:左心室射血分数;PAP:肺动脉压;LVD:左室内径;RVD:右室内径;1mmHg=0.133 kPa

入 APE 栓塞面积的二元 Logistic 回归方程,结果表明 D-二聚体每升高一个跨度,出现大面积 APE 的可能性升高 1.94 倍[OR=1.94,95%CI:(1.56~2.42)]。2.3 栓塞面积与右心功能障碍相关性 在以栓塞面积为自变量的前提下,APE 患者右心功能障碍与其栓塞面积之间存在弱相关关系(Goodman 系数=0.11,P=0.000)。χ<sup>2</sup> 检验结果则表明不同 APE 栓塞面积所导致的右心功能差异具有显著的统计学意义(χ<sup>2</sup>=14.49,P=0.000),见表 3。

表 2 不同 D-二聚体水平分组的 APE 栓塞面积构成比[n( % )]

Tab 2 Componentratio of APE embolicareain different D-dimer level groups[n( % )]

D-二聚体水平 分组	局部APE组 (n=201)	大面积APE 组(n=159)	合计	χ <sup>2</sup>	P
1 105~2 470 μg/L	61(30.35)	14(8.81)	75	37.71	<0.01
2 470~3 790 μg/L	60(29.85)	36(22.64)	96		
3 790~5 649 μg/L	52(25.87)	59(37.11)	111		
5 649~11 460 μg/L	28(13.93)	50(31.45)	78		

注:APE:急性肺动脉栓塞

表 3 不同 APE 栓塞面积的右心功能比较[n( % )]

Tab 3 Comparison of right ventricular function for different APE embolic areas[n( % )]

NT-proBNP	局部APE组 (n=80)	大面积APE 组(n=97)	χ <sup>2</sup>	P	OR(95%CI)
<年龄校正后正常高值	64(80.00)	51(52.58)	14.49	<0.01	3.61(1.83~7.10)
≥年龄校正后正常高值	16(20.00)	46(47.42)			

注:APE:急性肺动脉栓塞;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽前体

2.4 不同栓塞面积的 APE 患者短期死亡风险差异 不同栓塞面积的 APE 患者短期死亡风险并无显著统计学差异(χ<sup>2</sup>=0.15,P=0.70),见表 4。

表 4 不同 APE 栓塞面积的短期死亡风险比较[n( % )]

Tab 4 Comparison of short-term mortality risks for different APE embolic areas[n( % )]

组别	短期高 死亡风险 (n=293)	短期低 死亡风险 (n=67)	χ <sup>2</sup>	P	OR(95%CI)
局部 APE	165(56.31)	36(53.73)	0.15	0.70	1.22(0.65~1.89)
大面积 APE	128(43.68)	31(46.27)			

注:APE:急性肺动脉栓塞

3 讨论

急性肺栓塞即内源性或外源性栓子急性脱落堵塞肺动脉主干或分支的病理过程,栓塞面积小于肺循环 50%的局部肺栓塞可无临床症状或仅仅表现为气促,而高危的急性大面积肺栓塞则主要以休克和低血压为表现,预示着更快的病情变化以及更高的死亡率<sup>[18]</sup>,需要临床医生进行更为谨慎的评估和治疗。

D-二聚体由纤维蛋白溶解过程中交联纤维蛋白的分解产生,其水平能够反映体内凝血情况<sup>[19]</sup>。Irmak 等<sup>[13]</sup>评估 APE 患者全肺血管床的阻力负荷后发现肺血管床的阻力负荷大小与 D-二聚体水平呈正相关(r=0.30)。另一份研究结果则表明 D-二聚体水平能够预测位于较近位置、较大的栓塞,最佳预测临界浓度为 3 000 ng/mL<sup>[20]</sup>。本研究结果也显示大面积 APE 更易表现出高水平 D-二聚体,并且随着



D-二聚体水平升高,患者出现大面积APE的风险可能随之升高1.9倍。

肺动脉血栓可引起严重肺动脉阻塞,右心负荷急剧增加,导致右心室衰竭、循环衰竭甚至死亡<sup>[9]</sup>。在伴有严重血流动力学障碍的APE患者中,大面积肺栓塞比例可高达80%,提示大面积肺栓塞更可能影响右心功能,预示着更高的短期死亡风险<sup>[13]</sup>。本研究证实APE的栓塞面积与右心功能之间存在弱相关,大面积APE患者更易合并右心功能障碍( $P<0.001$ )。但值得注意的是,为了去除既往心功能不全而导致的NT-proBNP水平异常对研究所造成的影响,在纳入研究人群时排除了既往左心室功能障碍患者,因此针对这一部分人群栓塞面积的预先识别需要更为严谨、全面的评估。

APE一旦确诊,评估患者的短期死亡风险至关重要,大量的临床高危合并症使APE本身的临床死亡风险的评估变得复杂化,PESI评分是迄今为止得到最广泛验证的评分<sup>[15]</sup>。有证据表明存在血流动力学障碍的大面积肺栓塞患者90d内死亡风险约为52.4%<sup>[21]</sup>。但在本研究中,并未发现不同栓塞面积组之间的短期死亡风险差异。由此可见虽然APE栓塞面积可能在一定程度上影响患者右心功能,但患者最终死亡风险仍是自身基础疾病、年龄以及发病状态等多种因素综合的结果。同时,许多发病时极其凶险的低血流动力学APE患者可能由于无法及时完成CTPA检查而被排除在本研究之外,这可能会在一定程度上造成人群选择偏倚。

总之,本研究表明在血流动力学稳定的APE患者中,更高水平的D-二聚体可能预示着大面积APE;虽然大面积APE较局部APE更易引起右心功能障碍,但不同栓塞面积的APE患者所面临的短期死亡风险并未观察到显著差异。

#### 参考文献:

- [1] DUFFETT L, CASTELLUCCI L, FORGIE M. Pulmonary embolism: update on management and controversies[J]. BMJ (Clinical research ed), 2020, 370: m2177.
- [2] KELLER K, HOBOHM L, EBNER M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany[J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 522-529.
- [3] XUE X, SISTA A. Catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism: the state of practice[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21(2): 78-84.
- [4] WU H, SONG Z, XU X, et al. Combination of D-dimer and simplified pulmonary embolism severity index to improve prediction of hospital death in patients with acute pulmonary embolism[J]. J Int Med Res, 2020, 48(10): 300060520962291.
- [5] GEISSENBERGER F, SCHWARZ F, PROBST M, et al. D-Dimer predicts disease severity but not long-term prognosis in acute pulmonary embolism[J]. Clin Appl Thromb Hem, 2019, 25: 1076029619863495.
- [6] CHEN Y, WRIGHT C, PIETROPAOLI A, et al. Right ventricular dysfunction is superior and sufficient for risk stratification by a pulmonary embolism response team[J]. J Thromb Thrombolys, 2020, 49(1): 34-41.
- [7] ANDRESEN M, GONZÁLEZ A, MERCADO M, et al. Natriuretic peptide type-B can be a marker of reperfusion in patients with pulmonary thromboembolism subjected to invasive treatment[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2012, 28(3): 659-666.
- [8] WANG Y, LIU Z, ZHANG H, et al. Association of elevated NT-proBNP with recurrent thromboembolic events after acute pulmonary embolism [J]. Thromb Res, 2012, 129(6): 688-692.
- [9] LYHNE M, KLINE J, NIELSEN-KUDSK J, et al. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review[J]. Pulm Circ, 2020, 10(1): 2045894019899775.
- [10] KONSTANTINIDES S V, 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.
- [11] 杨媛华, 谢万木. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 959-965.
- [12] STEIN P, FOWLER S, GOODMAN L, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism[J]. NEJM, 2006, 354(22): 2317-2327.
- [13] IRMAK I, SERTÇELİK Ü, ÖNCEL A, et al. Correlation of thrombosed vessel location and clot burden score with severity of disease and risk stratification in patients with acute pulmonary embolism [J]. Anatol J Cardiol, 2020, 24(4): 247-253.
- [14] KONSTANTINIDES S. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3146.
- [15] DONZÉ J, LE GAL G, FINE M J, et al. Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism [J]. Thromb Haemost, 2008, 100(5): 943-948.
- [16] JIMÉNEZ D, AUJESKY D, MOORES L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism [J]. Pol Arch Intern Med, 2010, 170(15): 1383-1389.
- [17] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B型利钠肽及N末端B型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754.
- [18] JAFF M, MCMURTRY M, ARCHER S, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123(16): 1788-1830.
- [19] SIDDIQI N, MALIK M, WIJERATNE FERNANDO R, et al. D-dimer: apotential solution to problems of cancer screening, surveillance, and prognosis assessment [J]. Cureus, 2021, 13(5): e15064.
- [20] KLOK F, DJURABI R, NIJKEUTER M, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity [J]. Brit J Haematol, 2008, 140(2): 218-222.
- [21] KUCHER N, ROSSI E, DE ROSA M, et al. Massive pulmonary embolism [J]. Circulation, 2006, 113(4): 577-582.