

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.018

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.018

慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期肺栓塞筛查中 新 D-二聚体临界值的探讨

吴文彬¹, 杨冬莲²

(贵港市人民医院 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 视光中心, 广西 贵港 537100)

[摘要] 目的: 在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重期的患者中寻找D-二聚体的新临界值, 以早期鉴别出COPD急性加重期中的肺栓塞(pulmonary embolism, PE)患者, 避免不必要的影像学检查。方法: 试验组共83名COPD急性加重期患者, 对照组为30名健康受试者, 比较试验组与对照组的基本资料、年龄调整的D-二聚体水平和修订的日内瓦评分。根据修订的日内瓦评分数值将试验组分3个小组: 高风险组、中风险组和低风险组。比较3组性别、年龄、吸烟状态、BMI、发作次数、住院次数、修正的日内瓦评分、D-二聚体及CT肺血管造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA)情况。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定D-二聚体水平最佳截断点、曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度及Youden's指数。结果: 试验组与对照组在年龄、吸烟、BMI上差异无统计学意义($P>0.05$), 而试验组D-二聚体水平为($3\ 123.39\pm 920.43$) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 高于对照组的(361.29 ± 77.88) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 差异有统计学意义($P<0.01$)。低、中、高风险组与对照组在性别、年龄、吸烟状态及BMI上差异无统计学意义($P>0.05$); 低、中、高风险组在发作次数、住院次数、修正的日内瓦评分、D-二聚体及CTPA上差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示D-二聚体水平最佳截断点为2 348 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC为0.836, 灵敏度为0.909, 特异性为0.778, Youden's指数为88.146。结论: D-二聚体最佳截断点为2 348 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 联合修正的日内瓦评分可有效的排除COPD急性发作期中PE患者并避免不必要的进一步检查。

[关键词] D-二聚体; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 肺栓塞

New cutoff value of D-dimer in pulmonary embolism screening of chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbation

WU Wenbin¹, YANG Donglian²

(1. Department of Respiratory and Critical Medicine; 2. Optometry Center, Guigang People's Hospital, Guigang Guangxi 537100, China)

Abstract **Objective:** To search for a new cutoff value of D-dimer in subjects with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to early identify diagnosis of pulmonary embolism (PE) in COPD acute

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-28

通信作者 (Corresponding author): 杨冬莲, Email: yangdonglian888@163.com

exacerbation patients, to avoid unnecessary imaging examination. **Methods:** A total of 83 COPD patients in the experimental group and 30 healthy subjects in the control group were compared. Basic clinical data of the experimental group and control group, age-adjusted *D*-dimer level, and revised Geneva scale data. COPD subjects were divided into three subgroups, high-risk group, low-risk group, and middle-risk group according to revised Geneva scale scores. Gender, age, smoking status, BMI, number of acute exacerbation, number of hospitalizations, revised Geneva Scoring, *D*-dimer and CT pulmonary angiography have been compared in the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve determined the best cut-off point, area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and Youden's index for *D*-dimer levels. **Results:** There was no significant difference in age, smoking status and BMI between the experimental group and the control group, while the *D*-dimer level in the experimental group was $(3\ 123.39 \pm 920.43) \mu\text{g}/\text{mL}$, which was higher than that in the control group $(361.29 \pm 77.88) \mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.01$). There were no significant differences in sex, age, smoking status and BMI between the low, middle and high-risk groups and the control group. There was significant difference between the low, middle and high-risk groups in terms of the number of acute exacerbations, the number of hospitalizations, the revised Geneva score, *D*-dimer concentration and CT pulmonary angiography. The ROC curve showed that the best cutoff value for *D*-dimer was $2\ 348 \mu\text{g}/\text{mL}$, the AUC was 0.836, the sensitivity was 0.909, specificity was 0.778, and Youden's index was 88.146. **Conclusion:** The best cut-off value for *D*-dimer is $2\ 348 \mu\text{g}/\text{mL}$. *D*-dimer concentration combined revised Geneva score effectively excludes PE patients in COPD acute exacerbation stage patients, which avoids unnecessary further examination.

Keywords *D*-dimer; chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation; pulmonary embolism

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性恶化在临床症状和体征上与肺栓塞(pulmonary embolism, PE)存在部分相似性,但两者治疗方法和预后截然不同,如何快速准确地对COPD急性加重期患者中的PE进行鉴别诊断是临床挑战之一^[1-2]。COPD是PE的独立危险因素^[3];COPD患者发生PE或静脉血栓栓塞事件的风险几乎是无COPD患者的4倍^[4]。由于COPD诊断主要依靠临床特征,而PE需要客观实验室检查资料,COPD急性加重期患者疾病发展过程中并发PE的实际发生率为19%~29%^[5]。尽管其具有高发生率,但COPD急性加重期临床症状常会掩盖PE的诊断。

D-二聚体是排除PE的最佳指标,其阴性预测值为98%。若其与患者的临床表现结合,*D*-二聚体水平升高可为PE提供更准确的风险评估^[6-7]。患者如具有中等或高风险的修订日内瓦评分几乎可确定所有不良PE事件^[8]。在诊断COPD急性加重期患者并发PE中,*D*-二聚体检查的效能仍存在争议^[9-10]。无论是否存在静脉血栓栓塞,COPD急性加重期患者的*D*-二聚体水平平均升高。随着胸部CT肺血管造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA)的出现,对血栓可视化,从而

可对COPD患者是否发生PE进行准确的诊断。本研究旨在探讨COPD急性加重期患者*D*-二聚体浓度在PE诊断中价值并确定其新临界值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2016年10月至2017年10月贵港市人民医院收治的COPD急性加重期患者83例。纳入标准:根据Anthonisen标准^[11],被诊断为急性COPD恶化期发作^[12];依据2015年全球阻塞性肺病倡议标准^[13],COPD分期根据临床表现和肺功能测定确认。剔除标准:凝血功能障碍、血液疾病或肝肾功能不全者;近期心梗史,接受口服抗凝药或抗血小板治疗者;患有恶性肿瘤者;有任何胶原血管疾病、手术或输血史者。选择同期贵港市人民医院体检部门招募的30名健康受试者作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及其家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集与风险分组

收集患者和健康对照者临床资料,包括完整

病史、人体测量数据(体重、身高和BMI)、吸烟史和其他临床检查,如胸片、心电图、动脉血气分析、支气管扩张剂使用前肺功能测定、肾功能、血清D-二聚体、年龄校正D-二聚体、CTPA。

所有患者均根据新修订的日内瓦评分^[14]进行评分,评分标准:年龄>65岁,评1分;癌症,评2分;咳血,评为2分;有深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)或PE史,评3分;1个月内有手术史或下肢骨折,评2分;单侧肢体水肿或触痛,评4分;自发性小腿疼痛,评3分;心率75~94 min⁻¹,评3分;9)心率≥95 min⁻¹,评5分,进行临床概率评估。0~3分为低风险,4~10分为中风险,≥11分为高风险。根据患者肺栓塞发生风险,将83名COPD急性加重期发作住院患者,分成低风险组、中风险组和高风险组。

1.2.2 肺功能测定

在β₂-激动剂吸入前后20 min(5 mg/mL沙丁胺醇的9%溶液)进行测定,通过雾化器给药。根据美国胸科学会/欧洲呼吸学会标准^[12],在所有受试者中测量给予支气管扩张剂前后的肺功能参数。

1.2.3 D-二聚体浓度测定

使用Tina-Quant D-二聚体测试系统(德国Boehringer公司)采用免疫比浊法测定各组患者和健康对照者的D-二聚体水平。

1.2.4 CTPA

CTPA在64通道多排CT扫描仪(美国Aquilion公司)上进行。PE诊断标准:在肺动脉管腔完全闭塞的情况下,在肺动脉的任何水平存在被血管内造影剂包围的管腔内充盈缺损,或当血管截断意味着存在闭塞时,直接观察栓塞材料来诊断肺栓塞。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,多组间的检验采用单因素方差分析,使用Pearson乘积相关系数检验变量之间的简单相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算截断点、曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感性和特异性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

试验组与对照组在年龄、性别、吸烟、BMI上差异无统计学意义(P>0.05),而试验组D-二聚体水平为高于对照组,差异有统计学意义(P<0.01,表1)。

2.2 COPD 3个亚组间临床资料的比较

低、中、高风险组与对照组在性别、年龄、吸烟状态及BMI上差异无统计学意义(P>0.05);低、中、高风险组在发作次数、住院次数、修正的日内瓦评分、D-二聚体及CTPA上差异有统计学意义(P<0.05,表2)。

2.3 D-二聚体水平的ROC AUC和最优截断点

在3个亚组中,低风险组CTPA阳性(即COPD急性期并PE)3例,中风险组CTPA阳性2例,高风险组CTPA阳性6例(表2)。ROC曲线示:D-二聚体水平最佳截断点为2 348 μg/mL, AUC为0.836,灵敏度为0.909,特异性为0.778, Youden's指数为88.146(图1)。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

因素	试验组	对照组	P
n	83	30	
年龄/岁	56.18 ± 11.15	54.90 ± 7.88	0.56
性别(男/女)	42/41	16/14	0.657
吸烟/(包·年 ⁻¹)	31.10 ± 17.29	31.10 ± 4.75	0.999
BMI/(kg·m ⁻²)	19.93 ± 1.999	19.35 ± 2.18	0.19
修正的日内瓦评分	4.98 ± 4.01	—	—
COPD急性恶化/(次·年 ⁻¹)	3.24 ± 2.099	—	—
住院/(次·年 ⁻¹)	2.23 ± 1.92	—	—
D-二聚体/(μg·mL ⁻¹)	3 123.39 ± 920.43	361.29 ± 77.88	<0.001

表2 COPD 3个亚组与对照组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical features between the 3 subgroups of COPD and the control group

因素	试验组			对照组	P
	低风险组	中风险组	高风险组		
性别(男/女)	15/16	20/22	7/3	16/14	—
年龄/岁	53.58 ± 10.33	57.93 ± 11.62	56.90 ± 11.11	54.90 ± 7.88	0.32
吸烟状态/(包·年 ⁻¹)	31.76 ± 16.28	31.12 ± 19.26	29.00 ± 11.97	31.10 ± 4.75	0.97
BMI/(kg·m ⁻²)	19.55 ± 1.77	19.88 ± 1.86	21.30 ± 2.75	19.35 ± 2.18	0.06
急性加重期发作/(次·年 ⁻¹)	2.03 ± 1.30	3.69 ± 2.24	5.10 ± 1.37	—	<0.01
住院/(次·年 ⁻¹)	1.06 ± 1.03	2.43 ± 1.56	5.00 ± 2.36	—	<0.01
修正的日内瓦评分	1.23 ± 1.15	5.79 ± 1.68	13.20 ± 1.55	—	<0.01
D-二聚体/(μg·mL ⁻¹)	2 584.39 ± 900.35	3 266.52 ± 740.74	4 193.10 ± 386.65	361.29 ± 77.88	<0.01
D-二聚体水平*/[例(%)]					
高	29 (93.5)	34 (81.0)	7 (70.0)	—	<0.01
低	2 (6.5)	8 (19.0)	3 (30.0)	30 (100.0)	0.92
CT 肺动脉造影/[例(%)]					
阳性	3 (9.7)	2 (4.8)	6 (60.0)	—	0.31
阴性	28 (90.3)	40 (95.2)	4 (40.0)	—	<0.01

*以2 348 μg/mL为分界点。

*2 348 μg/mL is a cut-off point.

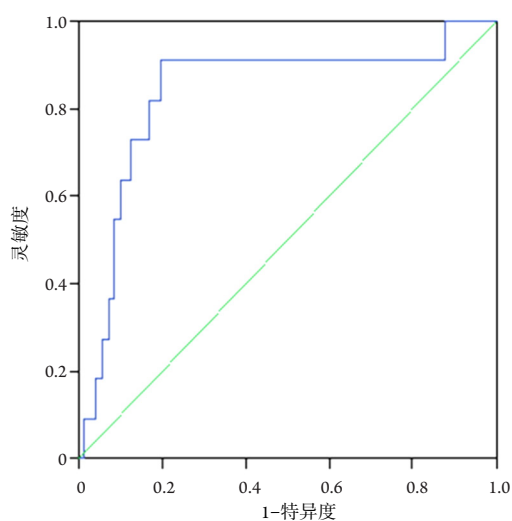


图1 D-二聚体在鉴别诊断COPD急性加重期患者PE的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of D-dimer in differentiating PE in COPD acute exacerbation patients

3 讨论

随着我国人口老龄化, COPD的发病率呈上升趋势, 而COPD急性加重期和PE存在临床体征

和症状的重叠, 因此建立可靠的无创或微创检测方法, 尽早尽快地诊断PE至关重要。研究^[2,4,6]提示: COPD的病理生理学特点可能会加速PE的形成, PE是COPD急性加重期重要的临床鉴别诊断疾病之一^[4]。有研究^[3]证明: 由于患者活动能力下降、红细胞增多和全身炎症反应, 使得COPD成为PE的危险因素之一。与COPD相关的全身性炎症, 尤其是COPD急性加重期的急性炎症反应、内皮-凝血系统激活和血液凝固状态的改变等都是血栓形成的重要因素^[5]。在本研究中, 共83名中至重度COPD患者被诊断为COPD急性加重期。在新修订的日内瓦评分系统中, 栓塞形成低风险组的COPD急性加重期患者和CTPA的阴性结果显示: 其血浆中D-二聚体水平显著高于对照组, 这与Akpınar等^[9]的报道一致。Kampolis等^[15]认为: COPD急性加重期即使未发生PE, 或新修订的日内瓦评分较低的患者, 其D-二聚体水平也高于正常水平。但Hartmann等^[16]研究认为: COPD的存在不影响D-二聚体水平截断值对PE诊断效能。因此, 对于COPD急性加重期的患者, D-二聚体检测在其PE的诊断应用上存在差异。同时考虑到COPD是PE的危险因素, D-二聚体检测结果对PE的诊断效能可能会受到影响。进一步考虑到CTPA

的成本效益, 迫切需要设定新的D-二聚体截断值以排除COPD急性加重期中的PE患者^[17]。此外, 既往研究^[13]证实: 老年受试者中D-二聚体水平较高, 在COPD患者中更为常见。在本研究中, COPD急性加重期患者与对照组的受试者平均年龄无显著性差异, 对于老年患者, 本研究使用年龄调整的D-二聚体值, 可能会导致研究结果的年龄效应减弱。

CTPA成本高昂, 造影剂有潜在的肾毒性, 在应用CTPA前须考虑筛查潜在的PE高风险的患者。COPD患者隐性肾损害的患病率明显增高, 即使血清肌酐水平显示正常, 但潜在的肾损害依旧存在^[11]。CTPA检查时造影剂极易造成肾损害, 进一步恶化患者机体健康状态。因此, 一些研究^[1,10]试图找到无创或微创的筛查手段。在本研究中, 结合修订后的日内瓦评分, 应用中低度风险评分联合患者血浆D-二聚体水平来鉴别诊断COPD急性加重期中的PE, 旨在筛查出潜在的PE患者, 并行CTPA诊断进行确诊。Hartmann等^[16]研究认为: 低/中度风险的日内瓦评分和D-二聚体(<500 ng/mL)的组合可有效排除急性肺部疾病患者的PE可能性。Kampolis等^[15]认为需要为COPD急性加重期患者设定新的D-二聚体临界值。Raviv等^[18]选择并评估所有怀疑PE的急诊科患者, 建议采用更高的D-二聚体值来评估PE诊断的可能性, 而不考虑受试者是否存在COPD或其他基础疾病, 并将D-二聚体的临界值设定为900 ng/mL, 灵敏度为94.4%。另一项研究^[3]建议将D-二聚体排除PE的临界值设为950 ng/mL(敏感性70%, 特异性71%)。而本研究将D-二聚体的临界值设为2 348 μg/mL, 得到的排除COPD急性加重期排除PE诊断的灵敏度为0.909, 特异性为0.778。

除COPD本身可能对PE造成影响外, COPD患者潜在的其他疾病, 如恶性肿瘤和结缔组织疾病, 也可能会引起D-二聚体水平升高, 因此本研究将此部分患者排除在外。本研究将COPD患者的D-二聚体的临界值设为2 348 μg/mL, 并与新修订的日内瓦评分高风险相结合, 可将COPD患者并发PE排除在此临界值以下。

综上所述, 与健康受试者相比, COPD急性加重期患者血浆中D-二聚体水平显著性升高, 表明为COPD患者的PE诊断设定新的临界值极为重要。本研究将2 348 μg/mL确定为排除PE的新D-二聚体临界值。此外, 将D-二聚体值与修正日内瓦评分结合, 可有效排除PE, 避免对患者进行不必要的检查。

参考文献

1. Tompkins RB, Harris V, Brown C, et al. Diagnosing pulmonary embolism in patients with suspected or established chronic lung disease[J]. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*, 2014, 2(8): 5-16.
2. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2009, 135(3): 786-793.
3. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation[J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(1): 38-45.
4. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Med*, 2013, 45(3): 291-300.
5. Wang M, Zhang J, Ji Q, et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(6): 587-596.
6. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 5(6): 1243-1248.
7. Szturmowicz M, Kacprzak A, Wyrostkiewicz D, et al. The value of revised Geneva scoring system and D-dimer evaluation in the patients with suspicion of pulmonary embolism, admitted to the department of lung diseases[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(suppl 59): PA2475.
8. Bertolotti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4): 862-868.
9. Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, et al. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD?[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(4): 430-434.
10. AbdelHalim HA, AboElNaga HH. Is renal impairment an anticipated COPD comorbidity?[J]. *Respir Care*, 2016, 61(9): 1201-1206.
11. Zeng M, Chen Q, Liang W, et al. Predictive value of ADAMTS-13 on concealed chronic renal failure in COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3495-3501.
12. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(3): 511-522.
13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(5): 1256-1276.
14. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(3): 165-171.
15. Kampolis CF, Moschos C, Loukeri AA, et al. D-dimer testing in

- patients with acute exacerbation of COPD and suspected pulmonary embolism[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(suppl 59): PA3772.
16. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of *D*-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in new technologies evaluating the localization of pulmonary embolism*[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(6): 2232-2237.
17. Berraondo-Fraile J, Lopez-Vazquez A, Bediaga-Collado A, et al. Benefit of using an age-adjusted *D*-dimer cut-off[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(suppl 59): PA4572.
18. Raviv B, Israelit SH. Shifting up cutoff value of *D*-dimer in the evaluation of pulmonary embolism: a viable option? Possible risks and benefits[J]. *Emerg Med Int*, 2012, 2012: S17375.

本文引用: 吴文彬, 杨冬莲. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期肺栓塞筛查中新D-二聚体临界值的探讨[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4): 792-797. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.018

Cite this article as: WU Wenbin, YANG Donglian. New cutoff value of *D*-dimer in pulmonary embolism screening of chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(4): 792-797. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.018