

## 论著·临床研究

## D-二聚体联合超声心动图及下肢血管超声在肺血栓栓塞症中的诊断价值

耿燕来<sup>1,2</sup>, 倪磊<sup>1,3</sup>, 时国朝<sup>1,3</sup>

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科, 上海 200025; 2. 江苏省无锡新区新瑞医院呼吸内科, 无锡 214000; 3. 上海交通大学医学院呼吸病研究所, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·分析和评价血浆 D-二聚体联合超声心动图及下肢血管超声对肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 的诊断价值。**方法**·回顾性分析 2012 年 1 月至 2016 年 12 月期间上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科收治的 140 例临床疑似 PTE 患者的临床资料, 按照肺动脉 CT 血管造影 (computed tomographic pulmonary angiography, CTPA) 检查结果分为 CTPA 阴性组 (非 PTE 组) 和 CTPA 阳性组 (PTE 组)。通过单因素和多因素分析法比较和评价血浆 D-二聚体联合超声心动图及下肢血管超声针对 PTE 的诊断和预测效能。**结果**·2 组患者在性别、年龄、吸烟史、基础疾病 (恶性肿瘤、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、血脂异常和慢性阻塞性肺病) 以及 30 d 内手术史等方面均无显著性差异 (均  $P>0.05$ )。单因素分析提示 2 组患者 D-二聚体 ( $P=0.003$ )、肺动脉压力 ( $P=0.000$ ) 以及二氧化碳分压 ( $P=0.000$ ) 均存在显著性差异。多因素分析提示下肢深静脉血栓、肺动脉高压和 D-二聚体升高与 PTE 发生显著相关。进一步 ROC 曲线分析提示下肢深静脉血栓曲线下面积 (AUC) 为 0.624, 肺动脉高压 AUC 为 0.673, D-二聚体升高 AUC 为 0.624, 三者联合诊断 AUC 为 0.837。而三者联合诊断的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别达到 86.8%、88.4%、87.5% 和 84.6%。**结论**·D-二聚体联合超声心动图及下肢血管超声对 PTE 具有良好的诊断和预测价值。

**[关键词]** 肺血栓栓塞症; D-二聚体; 肺动脉高压; 下肢深静脉血栓; 联合诊断价值

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.015 **[中图分类号]** R543.2 **[文献标志码]** A

## Diagnostic value of D-dimer combined with echocardiography and vascular ultrasonography of lower extremity in pulmonary thromboembolism

GENG Yan-lai<sup>1,2</sup>, NI Lei<sup>1,3</sup>, SHI Guo-chao<sup>1,3</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Xinrui Hospital, Wuxi 214000, China; 3. Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To analyze and evaluate the diagnostic value of plasma D-dimer combined with echocardiography and lower extremity vascular ultrasound for pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods**·The clinical data of 140 clinically suspected PTE patients admitted to Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital between January 2012 and December 2016 were retrospectively analyzed. Based on the results of computed tomographic pulmonary angiography (CTPA), all included patients were divided into CTPA negative group (non-PTE group) and CTPA positive group (PTE group). The univariate and multivariate analyses were used to compare and evaluate the diagnostic and predictive efficacy of plasma D-dimer combined with echocardiography and lower extremity vascular ultrasound for PTE. **Results**·There was no significant difference in gender, age, smoking, underlying diseases (malignancy, hypertension, coronary heart disease, dyslipidemia, and chronic obstructive pulmonary disease) and surgical history within 30 days between the two groups (All  $P>0.05$ ). Univariate analysis revealed significant differences in D-dimer ( $P=0.003$ ), pulmonary artery pressure ( $P=0.000$ ), and partial pressure of carbon dioxide ( $P=0.000$ ) between the groups. Multivariate analysis suggested that deep venous thrombosis of the lower extremities, pulmonary hypertension, and elevated D-dimer levels were significantly associated with the incidence of PTE. Further ROC curve analysis suggested that the area under the curve (AUC) of deep venous thrombosis, pulmonary hypertension and D-dimer increase was 0.624, 0.673 and 0.624, respectively. The AUC of combined three factors was 0.837. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the combined diagnosis reached 86.8%, 88.4%, 87.5%, and 84.6%, respectively. **Conclusion**·D-dimer combined with echocardiography and vascular ultrasound of lower extremity might have diagnostic and predictive value for PTE.

**[Key words]** pulmonary thromboembolism (PTE); D-dimer; pulmonary hypertension; deep vein thrombosis of lower extremity; combined diagnostic value

**[作者简介]** 耿燕来 (1985—), 女, 主治医师, 硕士; 电子信箱: 107668778@qq.com。

**[通信作者]** 时国朝, 电子信箱: shiguochao@hotmail.com。



肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是一种发病凶险的致死性心肺疾病。肺动脉断层扫描血管造影 (computed tomographic pulmonary angiography, CTPA) 是诊断 PTE 的金标准, 但在临床实践中, 部分患者因为药物过敏、肾功能不全或幽闭恐惧症等原因无法接受 CTPA 检查, 从而导致诊断困难<sup>[1]</sup>。D-二聚体检测、下肢静脉血管多普勒超声以及超声心动图均对 PTE 的诊断和鉴别诊断具有指导意义<sup>[2-4]</sup>。在急诊或危重患者的一线诊治过程中, 无创、快速、简易检查的合理使用有助于提高诊疗效率和改善患者的主观感受。这三者与 PTE 均存在一定相关性, 但联合诊断和预测的相关研究较少。研究旨在评价 D-二聚体联合下肢静脉血管超声和超声心动图预测和诊断 PTE 的效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 1 月至 2016 年 12 月上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科收治的 140 例疑诊 PTE 患者的资料。纳入标准: ①所有患者临床资料完整 (包括血液生化、D-二聚体、超声心动图和下肢血管多普勒超声)。②所有患者均接受 CTPA 检查, 扫描规范、图像清晰可采集。排除标准: ①未经 CTPA 检查的疑诊 PTE 患者。②患者临床确诊为 PTE, 但研究所需病史资料或实验室检查欠完整。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 详细记录所有纳入患者的临床资料: 下肢深静脉栓塞、恶性肿瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病)、吸烟史、骨折或创伤、高脂血症、糖尿病、肺部疾病、下肢静脉曲张、30 d 内外科手术病史。详细记录实验室相关检查结果, 包括 D-二聚体、前脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、血小板、肌钙蛋白、血气分析、胆固醇、三酰甘油、下肢静脉血管超声和超声心动图等。

1.2.2 各项检查相关标准 CTPA 下 PTE 的诊断定义和血管多普勒超声下下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 的诊断标准参照中华医学会发布的《急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015)》<sup>[5]</sup>。超声心动图下肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 的诊断定义参照欧洲心脏病学会 / 欧洲呼吸协会 (ESC/ERS)《肺动脉高压诊断和治疗指南》<sup>[6-7]</sup>。

1.2.3 分组 按照 CTPA 检查结果分为 CTPA 阴性组 (非 PTE 组) 和 CTPA 阳性组 (PTE 组)。

1.3 统计学方法

采用 IBM Statistics 22.0 统计软件进行统计学分析。定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。单因素分析采用  $\chi^2$  检验的方法; 多因素分析采用 Logistic 回归分析。使用 MedCalc 软件进行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 计算相关影响因素的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及 95% CI。应用 Z 检验进行 AUC 比较。P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究总计从 374 例临床病例中筛选出 140 例纳入分析。其中男性 83 例, 女性 57 例; 平均年龄为 (58.9±15.5) 岁。根据 CTPA 检查结果将所有患者分为 CTPA 阳性组 73 例和 CTPA 阴性组 67 例, 2 组患者在性别、年龄、吸烟史、基础疾病 (恶性肿瘤、高血压、冠心病、血脂异常和慢性阻塞性肺病) 以及 30 d 内手术史等方面均无明显差异 (均 P>0.05)。CTPA 阳性组 DVT 发生更多 (P=0.006)。在实验室相关检查比较中, D-二聚体 (P=0.003)、肺动脉压力 (P=0.000) 以及二氧化碳分压 (P=0.000) 2 组均存在明显差异 (表 1)。

表 1 140 例纳入患者人口学资料和临床资料  
Tab 1 Demographic and clinical data of 140 included patients

项目	CTPA 阳性组 (N=73)	CTPA 阴性组 (N=67)	P 值
性别 (男 / 女) / n	44/29	39/28	0.804
平均年龄 / 岁	59.7±1.8	58.1±1.9	0.559
恶性肿瘤 / n	11	8	0.589
高血压 / n	28	29	0.553
冠心病 / n	9	10	0.654
吸烟 / n	9	15	0.115
肺部感染 / n	42	33	0.326
慢性阻塞性肺病 / n	10	7	0.556
30 d 内手术史 / n	9	8	0.944
血脂异常 / n	10	11	0.654
深静脉血栓 / n	41	22	0.006
血小板 / (×10 <sup>9</sup> /L)	221.6±12.2	219.9±11.1	0.918
D-二聚体 / (mg/L)	7.53±1.23	3.46±0.36	0.003
肺动脉压力 / mmHg <sup>Ⓢ</sup>	44.0±2.1	34.5±1.3	0.000
动脉血氧分压 / mmHg	9.72±0.28	9.73±0.19	0.974
动脉血二氧化碳分压 / mmHg	5.11±0.11	5.93±0.15	0.000
BNP / (pg/mL)	1 846.21±421.60	1 702.53±283.13	0.782
肌钙蛋白 I / (ng/mL)	0.05±0.02	0.09±0.03	0.182

注: <sup>Ⓢ</sup> 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 PTE 发生相关影响因素分析

将下肢 DVT 形成、D-二聚体升高、PAH 和低二氧化碳分压纳入多因素分析。结果提示低二氧化碳分压的 *OR* 值为 0.150 (*P*=0.949), 下肢 DVT 形成的 *OR* 值为 1.150

(*P*=0.004), PAH 的 *OR* 值为 1.031 (*P*=0.001), D-二聚体升高的 *OR* 值为 9.182 (*P*=0.000)。综合上述结果提示, 下肢 DVT、PAH 和 D-二聚体升高与 PTE 的发生显著相关 (表 2)。

表 2 PTE 危险因素的多因素分析  
Tab 2 Multivariate analysis of risk factors for PTE

危险因素	估计值	自由度	Wald 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
低二氧化碳分压	-1.894	0.663	0.004	0.949	0.150	0.041 ~ 0.522
下肢 DVT	0.131	0.473	8.157	0.004	1.150	0.408 ~ 2.603
PAH	0.031	0.009	11.208	0.001	1.031	1.013 ~ 1.050
D-二聚体升高	2.217	0.604	13.496	0.000	9.182	2.813 ~ 29.969

2.3 PTE 发生相关影响因素的诊断效能

采用 MedCalc 软件进行 ROC 曲线分析, 结果提示 D-二聚体升高、PAH 和下肢 DVT 诊断 PTE 的 AUC 分别为 0.624、0.673 和 0.616, PAH 的 AUC 最大, 三者联合诊断 PTE 的 AUC 为 0.837 (表 3)。

表 3 多因素分析危险因素诊断 PTE 的效能  
Tab 3 Multivariate analysis in diagnostic value of risk factors for PTE

影响因素	AUC	95% <i>CI</i>
D-二聚体升高	0.624	0.524 ~ 0.723
PAH	0.673	0.579 ~ 0.768
下肢 DVT	0.616	0.515 ~ 0.717
联合诊断	0.837	0.723 ~ 0.915

2.4 PTE 发生相关影响因素的敏感度、特异度、阳性和阴性预测值

下肢 DVT 诊断 PTE 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 91.8%、26.9%、57.8% 和 75.0%。D-二聚体升高诊断 PTE 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.0%、35.8%、60.2% 和 75.0%。伴有 PAH 诊断 PTE 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 41.1%、86.5%、81.1% 和 51.1%。三者联合诊断 PTE 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 86.8%、88.4%、87.5% 和 84.6% (表 4)。

表 4 PTE 危险因素的敏感度、特异度、阳性和阴性预测值  
Tab 4 Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of risk factors for PTE

影响因素	敏感度	95% <i>CI</i>	特异度	95% <i>CI</i>	阳性预测值	95% <i>CI</i>	阴性预测值	95% <i>CI</i>
下肢 DVT	91.8	83.0 ~ 96.9	26.9	16.8 ~ 39.1	57.8	48.2 ~ 66.9	75.0	53.3 ~ 90.2
D-二聚体升高	89.0	79.5 ~ 95.1	35.8	24.5 ~ 48.5	60.2	50.3 ~ 69.5	75.0	56.6 ~ 88.5
PAH	41.1	29.7 ~ 53.2	86.5	74.2 ~ 94.4	81.1	64.8 ~ 92.0	51.1	40.2 ~ 61.9
联合诊断	86.8	72.4 ~ 92.3	88.4	75.3 ~ 95.2	87.5	70.4 ~ 96.8	84.6	71.2 ~ 94.4

3 讨论

CTPA 是诊断 PTE 的金标准。首先, 检查技术要求高, 较难在基层医疗机构普及; 其次, 需转运患者至特定检查区域, 存在检查及转运风险; 最后, 检查需注射造影剂, 且需要平躺完成, 部分心、肾功能不全的患者无法耐受, 检查相关风险大且并发症多。因此, 在上述无法实施 CTPA 情况下, 选择无创、快速、简易, 对体位要求较低, 但有诊断价值的检查项目具有重要的临床意义。而满足上述条件的血浆 D-二聚体、下肢血管超声以及超声心动图

则是临床辅助诊断 PTE 的重要工具。

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化凝血因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 是一个特异性的纤溶过程标志物。血浆 D-二聚体的快速升高通常会预示着机体继发性纤溶亢进, 是体内血栓形成倾向与纤溶亢进现象的重要预警<sup>[8]</sup>。D-二聚体独立诊断敏感性较高, 但特异性较低; 除 PTE 外, 心肌梗死、脑梗死、手术、肿瘤、弥漫性血管内凝血、感染及组织坏死等均可导致 D-二聚体升高<sup>[8]</sup>。在临床实践中, 血浆 D-二聚体水平通常用作急性 PTE 的筛查指标, 其阴性结果往往提示罹

患 PTE 可能性较小。

DVT 与 PTE 关系更为密切, 两者是静脉血栓栓塞的不同表现及不同时期。当血液在深静脉系统内不正常地凝结, 来自全身静脉系统的血栓可脱落或游离, 并向近端移行, 经上、下腔静脉进入右心系统, 并最终阻塞肺动脉及其分支<sup>[9]</sup>, 60%~80%的 PTE 的栓子来自 DVT<sup>[10]</sup>, 而半数以上 DVT 患者具有明显临床症状及体征<sup>[11]</sup>。因此, 当临床怀疑 PTE 发生时, 通常会首选血管多普勒超声明确 DVT 诊断<sup>[12]</sup>。

此外, PTE 发生后 PAH 发生的情况并不少见, 由于血管腔阻塞, 血流突然减少或中断, 受到机械、反射或体液因素的影响, 肺循环阻力增加, 肺动脉压力出现显著升高。此外, PTE 发生后, 体内血小板和白细胞释放大量的 5-羟色胺、二磷酸腺苷、花生四烯酸等代谢产物, 后者可以

显著收缩肺血管平滑肌, 导致肺血管阻力进一步增加<sup>[6]</sup>。栓子堵塞肺血管后, 血流动力学改变的程度主要取决于肺血管的栓塞面积和患者心、肺的基础功能<sup>[13]</sup>。超声心动图在明确 PTE 的临床类型、评价 PTE 的血流动力学改变和随访治疗效果等方面具有重要价值。

我们的研究着眼于对血浆 D-二聚体、下肢血管超声以及超声心动图 3 个无创检查结果的联合诊断效能进行评价。多因素分析提示三者联合对 PTE 诊断和预测价值显著优于三者各自独立的价值。需要注意的是, 本研究具有一定局限性。由于部分临床资料缺失, 最终纳入分析的病例数不多。其次, 本研究相关结论仍需进一步随机、对照、前瞻性的临床研究进行深入分析和探讨。

综上所述, 血浆 D-二聚体联合超声心动图及下肢血管超声对 PTE 具有良好的诊断和预测价值。

## 参·考·文·献

- [1] Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW Jr, et al. State-of-the-art pulmonary CT angiography for acute pulmonary embolism[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(3): 495-504.
- [2] Linkins LA, Bates SM, Lang E, et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(2): 93-100.
- [3] Choi H, Krishnamoorthy D. The diagnostic utility of D-dimer and other clinical variables in pregnant and post-partum patients with suspected acute pulmonary embolism[J]. Int J Emerg Med, 2018, 11(1): 10.
- [4] Dutta T, Frishman WH, Aronow WS. Echocardiography in the evaluation of pulmonary embolism[J]. Cardiol Rev, 2017, 25(6): 309-314.
- [5] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识 (2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [6] 翟振国, 陈新旺, 王辰. ESC/ERS《肺动脉高压诊断和治疗指南》制定过程中的方法学及主要变化 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 315-317.
- [7] 张馨赞, 季晓微, 严惟力, 等. 超声心动图检查在肺栓塞诊断中的应用 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2010, 30(12): 1554-1556.
- [8] Kwon D, Milliron M. Update: D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism[J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(3): e31-e32.
- [9] Stone J, Hangge P, Albadawi H, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2017, 7(Suppl 3): S276-S284.
- [10] Jacobs B, Henke PK. Evidence-based therapies for pharmacologic prevention and treatment of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Surg Clin North Am, 2018, 98(2): 239-253.
- [11] Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis[J]. BMJ, 2018, 360: k351.
- [12] Maufus M, Elias A, Barrellier MT, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis recurrence: ultrasound criteria[J]. Thromb Res, 2018, 161: 78-83.
- [13] Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 42(4): 600-609.

[收稿日期] 2018-04-03

[本文编辑] 邵碧云