

创伤合并急性肺栓塞患者血浆 D-二聚体最佳截点值探讨*

刘鹏¹ 季颖群²

[摘要] 目的:探索创伤合并急性肺动脉栓塞(APE)患者血浆 D-二聚体(DD)的最佳截点值。方法:回顾性连续选取 2014 年 1 月—2020 年 1 月我院收治的 18~89 岁 225 例创伤患者,其中合并 APE 组 151 例,非 APE 组 74 例。分析基础资料,应用血浆 DD 与 CT 肺动脉造影(CTPA)的 ROC 曲线得出新 DD 截点值,联合 ISS 评分及 DD 值 ROC 曲线,进一步改善诊断效能。结果:①在基础资料分析中,APE 组 DD 及 Wells 评分均明显高于非 APE 组,APE 组的 ISS 评分较高,其重伤及危重伤比例较高,而非 APE 组轻-中度伤的比例较高。②血浆 DD 值与 ISS 评分存在较弱的正相关性($r=0.0196$)。ISS 评分与 CTPA 结果的 ROC 分析得出最佳截点值 15 分。③血浆 DD 与年龄无明显相关性($r=0.00099$)。④由于年龄与 DD 无明显相关性,血浆 DD 与 CTPA 结果进行 ROC 分析,得到新截点值 3200 $\mu\text{g/L}$,灵敏度 84.11%,特异度 52.70%,阳性预测值 78.4%,阴性预测值 51.9%,曲线下面积 0.609。为了改善诊断效能,我们应用 ISS(15 分)联合 DD(3200 $\mu\text{g/L}$)与 CTPA 结果的 ROC 曲线分析,灵敏度 92.05%(86.5%,95.8%),特异度 50.00%(38.1%,61.9%),阳性预测值 79%,阴性预测值 75.5%,曲线下面积 0.710。结论:创伤后合并 APE 应用传统截点值(550 $\mu\text{g/L}$)及年龄校正公式(年龄 $\times 10$,年龄 >50 岁)诊断效能较低,应提高血浆 DD 截点值至 3200 $\mu\text{g/L}$ 联合 ISS 评分(15 分)用于该病的诊断,以提高诊断效能。

[关键词] 创伤;急性肺动脉栓塞;D-二聚体;年龄校正 D-二聚体;ISS 评分

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.015

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Preliminary study on the best cutoff value of plasma D-dimer in patients with trauma complicated with acute pulmonary embolism

LIU Peng¹ JI Yingqun²

(¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China;²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, East Hospital, Tongji University)

Corresponding author: JI Yingqun, E-mail: jyingqun@163.com

Abstract Objective: To explore the optimal cutoff of plasma D-Dimer(DD) in patients who suffered from trauma complicated with acute pulmonary embolism(APE). **Methods:** We enrolled in 225 patients between 18-89 years, who were treated in our hospital from January 2014 to January 2020. APE was suspected during the treatment. They were divided into APE group and non-APE group according to the results of CTPA. We analyzed the basic data of the two groups, and the ROC curve was used to evaluate APE. **Results:** 1) In the basic data analysis, the DD and Wells scores were significantly higher in APE group than in non APE group. The ISS score of APE group was higher, and the proportion of serious and very serious trauma was higher, while the proportion of mild-moderate trauma in non APE group was higher. 2) There was positive correlation between plasma DD value and ISS score, $r=0.0196$. 3) There is no significant correlation between DD and age, $r=0.00099$. 4) Because there was no significant correlation between age and DD, ROC analysis of plasma DD and CTPA results showed that the new cutoff value was 3200 $\mu\text{g/L}$, SE 84.11%(77.3%, 89.5%), SP 52.70%(40.7%, 64.4%), PPV 78.4%, NPV 51.9%, AUC=0.609. In order to improve the diagnostic efficiency, we used the ROC curve analysis of ISS (15 points) combined with DD(3200 $\mu\text{g/L}$) and CTPA results, and SE was 92.05%(86.5%, 95.8%), SP was 50.00%(38.1%, 61.9%), PPV was 79%, NPV was 75.5%, AUC=0.710. **Conclusion:** The diagnostic efficacy of traditional cutoff value(550 $\mu\text{g/L}$) and age adjusted DD(age $\times 10$, age >50) for traumatic with APE is low. Increasing the plasma DD cutoff value to 3200 $\mu\text{g/L}$ combined with ISS score is used for the diagnosis of APE to improve the diagnostic efficacy.

Key words trauma; acute pulmonary embolism; D-dimer; age-adjusted D-dimer; ISS score

*基金项目:国家重点研发项目(No:2016YFC1304500)

¹大连医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科(辽宁大连,116011)

²同济大学上海东方医院呼吸与危重症医学科

通信作者:季颖群,E-mail:jyingqun@163.com

创伤是现代全球面临的重大的医疗保健问题之一。据世界卫生组织统计,全球每年至少有580万人死于创伤,全世界每年约有9%的死亡病例和16%的致残病例由创伤所致^[1]。创伤后,由于各种原因例如损伤、休克、炎症等因素导致血管内皮受损,激活凝血过程,同时卧床导致血液淤积,出血导致抗凝受限等因素导致急性肺动脉栓塞(APE)发生率显著升高。有文献报道APE发生在0.35%~24%的创伤患者中,创伤合并APE预后不良^[2-3]。D-二聚体(DD)是源自纤溶酶介导的交联纤维蛋白降解的可溶性纤维蛋白降解产物,其具有高度敏感性和阴性预测值,对于临床可能性低和中等的情况,指南建议使用血浆DD可排除APE。以往的研究表明,正常的血浆DD值加上较低的临床概率可以排除30%的疑似APE患者而无需进一步检查,并且在其3个月的随访中发生静脉血栓栓塞症(VTE)的风险<1%^[4-5]。但DD随患者年龄的升高而特异度明显降低^[6],2018年中国肺栓塞治疗指南^[7]和中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南^[8]中均指出,利用年龄校正DD(年龄 \times 10,年龄>50岁)作为排除>50岁老年怀疑APE新截点值以提高特异度^[9]。但是我们发现,创伤本身即可以使DD显著升高,使血浆DD检查的特异度明显降低,即使应用年龄校正公式,特异度仍很低,使很多DD升高的老年创伤患者行CT肺动脉造影(CTPA)等大型检查,增加了对比剂肾病等并发症的发生概率。本研究旨在深入探究创伤合并APE血浆DD的最佳截点值,以期临床对这类疾病的诊断起到指导作用。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究顺序选取2014年1月—2020年1月大连医科大学附属第一医院收治的225例创伤患者进行回顾性研究。所有患者住院过程中怀疑存在APE,均顺序行免疫比浊法血浆DD检测,简化Wells评分、CTPA检查。本研究中所有确诊肺栓塞患者均符合2018年中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组颁布的《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》中的诊断标准。将CTPA阳性分为APE组,阴性为非APE组。

纳入标准:①年龄>18岁,且<89岁由于创伤后30d内入我院的中国人;②入院后由两名创伤科医师共同评估,根据创伤ISS评分,评价为轻-中度创伤、重度、严重创伤患者。③治疗过程中,出现难以解释的呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥、心动过速、低氧、下肢不对称肿胀等症状,或既往存在VTE病史,临床高度怀疑APE;④患者出现上述症状后,24h内接受CTPA及DD检查。

排除标准:①既往由于其他原因(例如心房颤

动等)入院前长期应用抗凝治疗,而使血浆DD正常的病例;②影像学检查结果及临床资料不完整。

本研究符合医学伦理学标准,获得大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准(LCKY2017-17),治疗及检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 方法

对所有患者基础资料进行分析。ISS评分与CTPA结果的分析:通过ROC曲线得出应用ISS评分诊断APE的诊断效能,并计算最佳截点值。年龄-DD的关系:在怀疑APE的创伤患者中,明确年龄与DD值的关系。确定DD新截点值,然后应用ISS进行分层,明确诊断效能。

1.3 相关定义

1.3.1 ISS评分 将人体分为6个部分(头颈部、面部、胸部、腹部、四肢/骨盆、体表),每一部分按照简明损伤评分AIS计算分值,为1~5分。然后对评分最高的3个部分进行其评分平方之和为ISS分值,分值范围0~75分,分值越高损伤越重。ISS<16分代表轻-中度创伤,ISS16~25分代表重伤,>25分代表严重创伤。

1.3.2 简化Wells评分 简化Wells评价项目包括既往DVT或APE、4周内制动或者手术、活动性肿瘤、心率 \geq 100次/min,DVT症状或者体征,其他鉴别诊断的可能性低于PTE,咯血等项目。每个项目只需要一个简单的选择(是/否)可进行简单有效的评估。简化Wells评分, \leq 1分为APE可能性低, \geq 2分为APE可能性大。

1.4 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,比较应用 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较使用Mann-Whitney U检验。计数资料应用卡方检验。绘制ROC曲线,计算灵敏度、特异度、最佳截点值等。

2 结果

2.1 基础资料的分析

APE组活动性肿瘤发病率较高,其DD中位数值及Wells评分的中位数值均明显高于非APE组,在伤情方面,APE组的ISS评分较高,其重伤及危重伤比例较高,而非APE组轻-中度伤的比例较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血浆DD值与ISS评分的相关性分析

ISS评分与DD呈较弱的正相关性($r = 0.0196$),见图1,我们对ISS评分-CTPA结果进行ROC分析得出最佳截点值为ISS-15分,灵敏度63.38%(58.8%,74.3%),特异度86.49%(81.2%,97.0%),阳性预测值90.6%,阴性预测值53.8%,见图2。

表 1 两组基础资料
Table 1 General data

项目	APE 组(151 例)	非 APE 组(74 例)	P 值
年龄/岁	62.66±15.65	64.15±18.27	0.528
男性	85(56.29)	44(59.45)	0.652
心率/(次·min ⁻¹)	81.74±13.87	83.13±16.92	0.514
咯血	3(1.99)	0(0)	0.222
活动性恶性肿瘤	8(5.29)	0(0)	0.044
既往 VTE 病史	2(1.32)	1(1.35)	0.987
DD/(μg·L ⁻¹)	6690(3810,14050)	3195(2010,15790)	0.008
简化 Wells 评分/分	3(1,3)	1(1,2)	0.000
致伤原因			
交通事故伤	43(28.47)	23(31.08)	0.687
高处坠落伤	37(24.50)	15(20.27)	0.479
摔伤	71(47.01)	36(48.64)	0.818
ISS 评分			
<16 分(轻-中度伤)	50(33.11)	59(79.72)	0.000
16~25 分(重伤)	62(41.05)	10(13.51)	0.000
>25 分(危重伤)	39(25.82)	5(6.75)	0.001

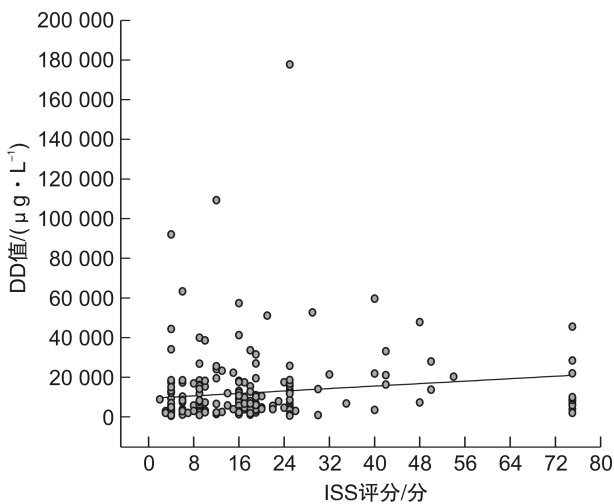


图 1 血浆 DD 值与 ISS 评分的相关性分析
Figure 1 Relationship analysis

2.3 年龄与 DD 的相关性

创伤怀疑 APE 患者 DD 与年龄无明显相关性 ($r=0.000\ 99$), 见图 3, 我们进一步验证年龄校正公式(年龄 $\times 10$, 年龄 >50 岁)是否可应用于该人群中, 我们进行了反向推导, 将所有患者分为 <50 岁组, $50\sim 59$ 岁组, $60\sim 69$ 岁组, $70\sim 79$ 岁组, $80\sim 89$ 岁组(图 4)。其最佳截点值分别为: $11\ 750\ \mu\text{g/L}$, $17\ 510\ \mu\text{g/L}$, $3200\ \mu\text{g/L}$, $3200\ \mu\text{g/L}$, $3190\ \mu\text{g/L}$ 。相关性方程我们得出 $Y = -31.43 \times X + 71.99$, 得出年龄校正系数为年龄 $\times -31.43$, 故无法应用年龄校正公式进行校正。故寻求新的截点值很有必要。

2.4 ROC 分析

由于我们得出结论, 年龄与 DD 无明显相关

性, 我们对 DD 与 CTPA 结果进行 ROC 分析, 我们得到 $3200\ \mu\text{g/L}$ 的新截点值, 该截点值可改善特异度, 其灵敏度 84.11% (77.3% , 89.5%), 特异度 52.70% (40.7% , 64.4%), 阳性预测值 78.4% , 阴性预测值 51.9% , 曲线下面积 0.609 , 可以改善传统截点值及年龄校正公式的特异度及阴性预测值。为了改善诊断效能, 我们应用 ISS(15 分)联合 DD ($3200\ \mu\text{g/L}$) 与 CTPA 结果的 ROC 曲线分析, 灵敏度 92.05% (86.5% , 95.8%), 特异度 50.00% (38.1% , 61.9%), 阳性预测值 79% , 阴性预测值 75.5% , 曲线下面积 0.710 。见图 5 和图 6。

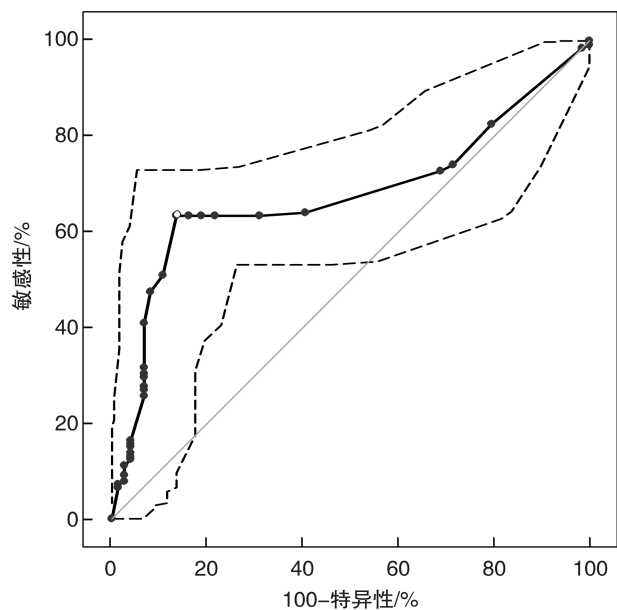


图 2 ISS 评分与 CTPA 结果的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curve

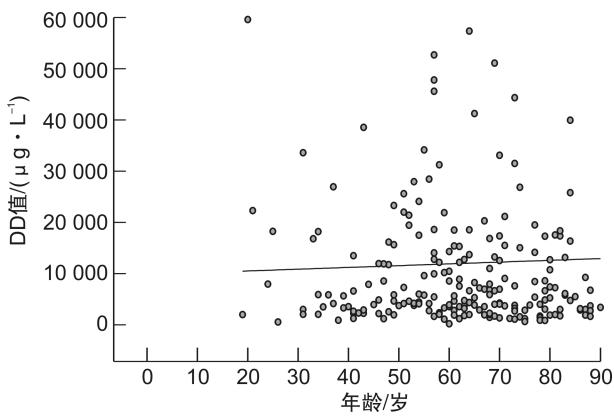
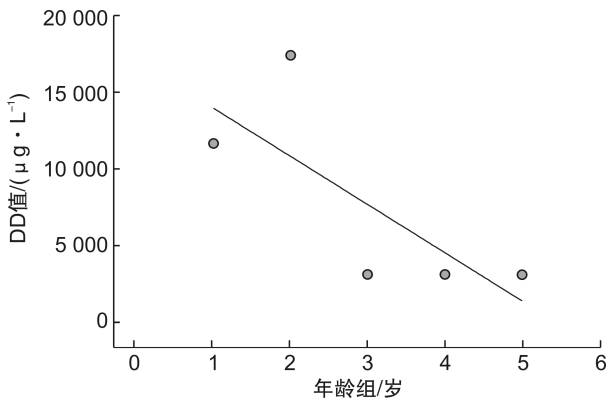


图3 年龄与DD的相关性
Figure 3 Correlation between age and DD



年龄组 1: <50 岁组, 年龄组 2: 50~59 岁组, 年龄组 3: 60~69 岁组, 年龄组 4: 70~79 岁组, 年龄组 5: 80~89 岁组。

图4 年龄组与DD的线性关系
Figure 4 Linear relationship between age group and DD

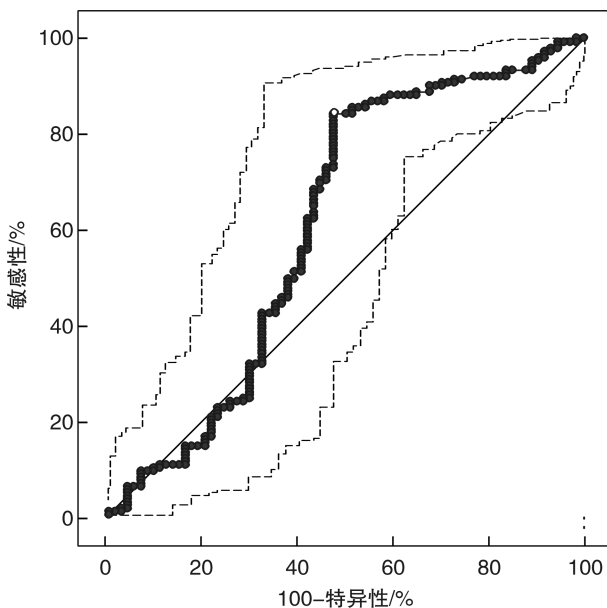


图5 DD与CTPA结果的ROC曲线
Figure 5 ROC curve

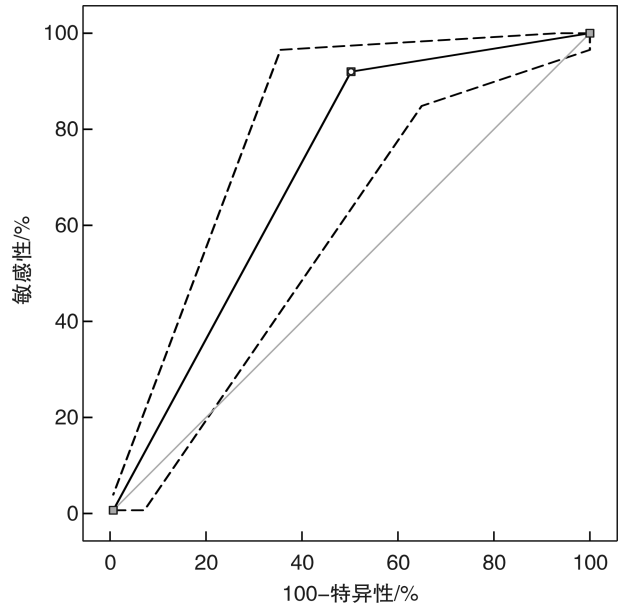


图6 DD联合ISS评分与CTPA结果的ROC曲线
Figure 6 ROC curve

3 讨论

本研究证实了创伤后, APE 发生率明显升高, 而血浆 DD 传统截点值及年龄校正公式具备较高灵敏度, 但由于存在创伤的因素, 故特异性不高, 应用新截点值 $3200 \mu\text{g/L}$, 结合 ISS 评分 15 分可增加诊断效能。

创伤发生发展过程中, 由于纤溶亢进、凝血因子缺乏和血小板功能障碍引起的过度出血, 通常会导致显著的纤维蛋白原的消耗, 凝血酶增多和组织纤溶酶原激活剂(tPA)的释放, 且血小板的大量消耗, DD 会明显升高。由于创伤与肺栓塞致病的 Virchow 因素: 内皮损伤、静脉淤滞和高凝状态等因素的高度重叠, 导致创伤后 APE 发生率明显升高。故有很多研究指出, 即使不合并 VTE, 创伤后血浆 DD 也明显升高。在创伤后怀疑 APE 患者的 DD 值明显升高, 均明显高于传统截点值及年龄校正截点值。有研究指出, 在创伤早期血浆 DD 水平会升高, 损伤类型会对 DD 水平产生显著影响, 而非穿透性或创伤性脑损伤患者的 DD 水平随着时间的推移而增加^[10]。故有研究指出, 提高 DD 截点值至 $900 \text{ pg}/\mu\text{L}$, 可以减少严重小儿颅脑创伤患者 CT 的机会^[11]。即使创伤后早期 DD 水平升高, DD 仍是排除 VTE 重要的手段之一, 尤其是创伤 48 h 后发生 APE 时监测 DD 值, 更具价值^[12]。Zhang 等^[13]的相关研究指出, 在创伤合并 APE 患者中, 血浆 DD 不仅是诊断深静脉血栓形成和肺栓塞的指标, 也是急性创伤患者创伤严重程度的指标。不仅是损伤部位, 创伤时间也对 DD 呈相关性, 随着时间的延长 DD 值呈下降趋势。在国外的一项研究中指出^[14], 对于严重创伤患者中, 血浆 DD 水平不

仅在创伤早期,而伤后 10 d 升高仍可能是 VTE 的有用预测因子。可以说明,DD 仍可作为创伤中晚期有用的标志物,准确的预测 APE 的发生。

对于创伤合并 APE 的截点值,仍有争议,很多研究指出,创伤后血浆 DD 就会升高,即使不合并 APE,高血浆 DD 的预后也较差。An 等^[15]的研究指出,创伤患者血浆 DD > 4.00 mg/L,其病死率明显升高。而最近的一项研究认为严重创伤患者 (ISS ≥ 20 分) 伤后 10 d,合并 VTE 的最佳截点值为 12.45 μg/mL^[14]。同样的,国内的 148 例创伤患者 ISS 评分与 VTE 的发生存在相关性,ISS 分数越高,VTE 的可能性越大^[16]。在本研究中,单独应用 DD 3200 μg/L 和 ISS 评分也可以改善诊断的灵敏度及特异度,但 AUC 较低,诊断效能有限,但联合以上二者后可以改善诊断效能。对于合并创伤患者须提高原有 DD 截点值,本研究的局限性为回顾性研究,选取所有创伤后 APE 患者,但入组非 APE 组患者的 ISS 评分普遍偏低,轻-中度创伤居多,而 APE 组危重症相对较多,可能与伤情越重 APE 发生率越高有关。此外本研究为单中心临床研究,例数偏少,仍需前瞻性、多中心、大样本临床研究加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a system aticanalysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1151-210.
- [2] Shuster R, Mathew J, Olaussen A, et al. Variables associated with pulmonary thromboembolism in injured patients: A systematic review[J]. *Injury*, 2018, 49(1): 1-7.
- [3] Ho KM, Burrell M, Rao S, et al. Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(5):596-602.
- [4] Guo YJ, Chang MH, Chen PL, et al. Predictive value of plasma(D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4):e249-254.
- [5] Kim EY, Song KY. Prognostic value of D-dimer levels in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy[J]. *Surg Oncol*, 2021, 37:101570.
- [6] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 130(13):1499-1506.
- [7] 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.
- [8] 林庆荣, 杨明辉, 侯志勇. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(3):185-192.
- [9] Rijnveld AW, Weijer S, Bresser P, et al. Local activation of the tissue factor-factor VIIa pathway in patients with pneumonia and the effect of inhibition of this pathway in murine pneumococcal pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6):1725-1730.
- [10] Jiang RM, Pourzanjani AA, Cohen MJ, et al. Associations of longitudinal D-Dimer and Factor II on early trauma survival risk[J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, 22(1):122.
- [11] Langness S, Ward E, Halbach J, et al. Plasma D-dimer safely reduces unnecessary CT scans obtained in the evaluation of pediatric head trauma [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(4):752-757.
- [12] Owings JT, Gosselin RC, Anderson JT, et al. Practical utility of the D-dimer assay for excluding thromboembolism in severely injured trauma patients[J]. *J Trauma*, 2001, 51(3):425-429; discussion 429-430.
- [13] Zhang LD, Liu HB, Li YN, et al. Correlation analysis between plasma D-dimer levels and orthopedic trauma severity[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(17):3133-3136.
- [14] Yumoto T, Naito H, Yamakawa Y, et al. Venous thromboembolism in major trauma patients: a single-center retrospective cohort study of the epidemiology and utility of D-dimer for screening[J]. *Acute Med Surg*, 2017, 4(4):394-400.
- [15] An ZP, Huang HB, Wang ZG. Correlation between plasma D-Dimer level and severity and prognosis in patients admitted at emergency department with trauma[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(1):100.
- [16] 杨超, 张旭, 李潭, 等. 创伤严重程度评分对多发创伤患者深静脉血栓形成的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(18):2371-2374.

(收稿日期:2021-10-26)