

· 论 著 ·

血浆脑钠肽、肌钙蛋白 I 联合 D-二聚体检测在急性肺栓塞中的临床意义

金其花, 吴文娟, 海冰, 张涛, 贺晓洁, 王颖

(昆明医科大学第二附属医院 呼吸科, 云南 昆明 650101)

摘要: **目的** 探讨联合检测急性肺栓塞 (APE) 患者的血浆脑钠肽 (BNP)、肌钙蛋白 I (cTnI) 及 D-二聚体 (D-dimer) 水平在急性肺栓塞诊治中的意义。**方法** 2011 年 12 月 ~ 2012 年 11 月间经 256 层螺旋 CT 肺动脉成像确诊的急性肺栓塞患者 48 例, 分为大面积肺栓塞组和非大面积肺栓塞组, 测定 2 组患者血浆 cTnI、BNP 及 D-dimer 水平。比较分析 2 组间测值水平的差异及 2 组间右心功能及病死率的差异。**结果** 48 例 APE 患者中, 大面积肺栓塞组 21 例, 非大面积肺栓塞组 27 例, 大面积肺栓塞组血浆 cTnI、BNP 浓度明显高于非大面积肺栓塞组, 2 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 D-dimer 浓度在 2 组间差异无统计学意义 ($P = 0.121$); 大面积肺栓塞组发生右心功能不全者和病死率均高于非大面积肺栓塞组, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。**结论** 联合应用 BNP、cTnI 及 D-dimer 浓度水平对 APE 患者诊断有一定的价值, 在 APE 患者早期危险分层、临床决策及预后判断中具有重要的临床意义。

关键词: 急性肺栓塞; 脑钠肽; 肌钙蛋白 I; D-二聚体; 右心功能不全

中图分类号: R563.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-4141 (2014) 01-0002-04

Clinical significance of brain natriuretic peptide combined with cardiac troponin I and D-dimer in acute pulmonary embolism. JIN Qi-hua, WU Wen-juan, HAI Bing, et al. (Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: Objective To study the level changes of brain natriuretic peptide (BNP), cardiac troponin I (cTn I) and D-dimer in 48 patients with acute pulmonary embolism and to evaluate the significances of plasma BNP, cTn I and D-dimer to the diagnosis of acute pulmonary embolism. **Methods** 48 patients with acute pulmonary embolism were diagnosed by computer tomography pulmonary angiography (CTPA). Based on clinical manifestations (cardiogenic shock or hypotension) the patients were divided into the group with massive pulmonary embolism and the group with non-massive pulmonary embolism. Plasma BNP, cTn I and D-dimer levels were detected. The levels of plasma BNP, cTn I and D-dimer, the right ventricular function and death rates in two groups were compared. **Results** In the 48 cases with acute pulmonary embolism (APE), 21 cases were with massive pulmonary embolism and 27 cases were with non-massive pulmonary embolism. The levels of plasma BNP and cTn I had significant differences between these two groups. The death rates in group with massive pulmonary embolism were higher than that in the group with non-massive pulmonary embolism. The frequencies of ventricular dysfunction in the group of massive pulmonary embolism were higher than that in group of non-massive pulmonary embolism. There was no significant difference between the extents of D-dimer and the severity of PE in two groups. **Conclusion** BNP combined with cTnI and D-dimer are good marks to help risk stratification of APE, and to guide treatment and prognosis.

Key words: Acute pulmonary embolism; Brain natriuretic peptide; D-dimer; Cardiac troponin I; Right ventricular dysfunction

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 是一种严重危害公共健康的疾病, 已经构成了世界性的重要医疗保健问题。有研究显示 APE 已成为

世界第三位死亡原因, 仅次于冠心病和肿瘤, 未经治疗的 APE 的病死率高达 30%, 经过充分治疗可降低至 2% ~ 8%。在 APE 的诊疗中, 早期对 APE 患

收稿日期: 2013-01-25

基金项目: 云南省应用基础研究基金资助项目 (编号: 2010CD173)

通讯作者: 王颖, Email: w.y925@163.com

者进行诊断、危险分层及预后评估，有助于制定合理的治疗方案，改善预后。近年来研究发现，D-二聚体可用于评分低的可疑APE患者的排除诊断，BNP及cTnI水平可对APE患者进行早期危险分层，有助于APE的预后评估。本研究就血浆BNP，cTnI，及D-dimer浓度水平在APE中的临床价值进行探讨。

对象与方法

一、对象：48例急性肺栓塞患者，为昆明医科大学第二附属医院2011年12月~2012年11月的住院病例，符合2001年中华医学会呼吸学分会制定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗（草案）》中的诊断标准^[1]，经256层螺旋CT肺动脉成像检查确诊，并排除以下任一情况者：急性冠脉综合征、急性感染、急性脑血管疾病、慢性肺栓塞肺动脉高压、中重度慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全、孕妇、年龄小于18岁的患者。根据临床表现分为2组：大面积肺栓塞组和非大面积肺栓塞组。大面积肺栓塞组临床上以休克和低血压为主要表现，即体循环动脉收缩压<90mmHg（1mmHg=0.133kPa），或者较基础值下降幅度≥40mmHg，持续15min以上，或影像学检查显示栓塞部位≥2个肺叶或≥7个肺段。除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症状所致的低血压。不符合以上大面积肺栓塞的标准，未出现心源性休克和低血压者即为非大面积肺栓塞组。

二、方法：1. 256层螺旋CT检查，在飞利浦256层螺旋CT平台上进行，用高压注射器以（4.5-5.0）ml/s的速度向肘静脉注射造影剂〔（350-370）mgI/ml〕50ml，锁骨下静脉CT值达到150亨氏单位时开始扫描，扫描条件为120kv，0.261mm层厚及层间距，获取的图像传至工作站，进行三维重建。当肺动脉内见到低密度充盈缺损，部分或完全包围在不透光的血流之间，或者完全充盈缺损，远端血管不显影的征象时，即确诊为肺栓塞。2. 48例确诊肺栓塞患者治疗前测定血浆肌钙蛋白I、脑钠肽及D-二聚体浓度，同时记录各项临床数据，入院后48h内采用惠普Sonos5500彩色多普勒超声诊断仪由专业医师进行彩色超声心动图检查，具有以下1条即认为右心功能不全^[2]：（1）右心室扩大（舒张末期内径>30mm或RV/LV舒张末期内径>0.6）；（2）右室运动功能减退；（3）室间隔反常运动；（4）估测肺动脉压升高>

30mmHg。3. 统计住院期间患者死亡率。

三、统计学处理：采用SPSS17.0统计软件，计量资料以均数±标准差表示，采用方差分析；计数资料以百分率表示，采用卡方检验；P<0.05为差异有统计学意义。

结果

一、48例急性肺栓塞患者，其中大面积肺栓塞组21人，非大面积肺栓塞组27人，2组间年龄、性别比较均无统计学差异，见表1。

表1 患者基本资料比较

组别	年龄	男/女(人数)
大面积APE组	70.7 ± 11.3	15/6
非大面积APE组	64.6 ± 14.3	15/12
P值	0.147	0.295

二、2组血浆BNP，cTnI及D-二聚体水平比较，见表2。

大面积肺栓塞组血浆BNP和cTnI的平均值显著高于非大面积肺栓塞组，差异具有统计学意义（P<0.05）。而D-二聚体平均值在两组间差异无统计学意义（P=0.121，>0.05）。

表2 2组血浆BNP，cTnI及D-二聚体水平比较

组别	BNP(pg/ml)	cTnI(ng/ml)	D-二聚体(ug/L)
大面积APE组	507.90 ± 59.09	11.91 ± 2.28	557.80 ± 65.64
非大面积APE组	59.44 ± 11.53	0.102 ± 0.08	549.92 ± 47.60
P值	<0.05	<0.05	0.121

三、2组右心功能及病死率比较见表3。

大面积肺栓塞组中合并右心功能不全者和住院期间死亡率明显高于非大面积肺栓塞组，差异有统计学意义，提示大面积肺栓塞组合并右心功能不全的概率和病死率高于非大面积肺栓塞组。

表3 2组右心功能及病死率比较[(%)例数]

组别	例数	病死率(例数)
大面积APE组(21)	76.2%(16)	28.6%(6)
非大面积APE组(27)	14.8%(4)	3.7%(1)
P值	0.002	0.001

讨论

一、急性肺栓塞的现状：过去我国医学界普遍认为APE是少见病，但事实并非如此。近十年来，随着临床诊疗意识和检查技术的不断提高，我国医师对肺动脉栓塞的认识比过去有了明显的进步。然而由于临床表现缺乏特异性，患者就诊不集中，肺栓塞的真正发病率难以评估^[3]。在欧

洲, 每年死于肺栓塞的患者约为20万例, 在我国没有具体的统计数据, 我国有学者研究发现APE的住院患者死亡率为23.8%^[4], 严重威胁患者的生命。肺栓塞可以累及多个脏器和系统如: 肺、胸膜、心脏、肺循环、体循环等。其临床表现复杂, 症状及体征没有特异性, 轻者可无任何症状或仅有短暂的呼吸困难, 重者可出现咯血、低血压、心源性休克甚至发生猝死, 其病死率高, 漏诊率、误诊率亦高。因此, 及时正确诊治, 早期予以干预, 对降低病死率、致残率, 提高患者生命质量十分重要。国外一项前瞻性研究报道PE发生猝死率为2.6%^[5], 且致死性APE常发生在入院早期, 在无法行急诊CT肺动脉成像、核磁共振成像、核素肺灌注扫描的情况下, 怎样早期诊断APE, 并对其危险程度进行分层, 指导进一步的溶栓、抗凝等治疗, 是临床工作者常面临的严峻问题。

二、肌钙蛋白I在急性肺栓塞中的变化: 心肌肌钙蛋白I是心肌损伤的高度敏感和特异的标志物, 只要心肌微小的损伤, 肌钙蛋白I就会升高。血浆肌钙蛋白I的升高可能是由于发生急性肺栓塞时, 肺动脉压力升高, 右心室心肌张力快速升高, 从而导致心输出量降低、冠状动脉灌注减少、血液氧供减少而发生心肌微梗死。有研究得出血浆肌钙蛋白I浓度的升高对急性肺栓塞患者的预后具有很好的评估作用, 阴性预测值可达97%~100%, APE时如果肌钙蛋白I未超出正常范围则提示预后良好^[6]。本研究中cTnI水平升高在大面积肺栓塞组中, 显著高于在非大面积肺栓塞组中的水平; 且证实大面积肺栓塞组病死率高于非大面积肺栓塞组, 由此可见肌钙蛋白I对急性肺栓塞患者的预后有一定的预测作用。尽管肌钙蛋白I对APE的预后阴性预测值高(97%~100%), 但肌钙蛋白I的阳性预测值仅有12%~14%^[7], 因此单独应用肌钙蛋白I对急性肺栓塞患者进行早期死亡和主要并发症的预测及对肺栓塞患者进行危险评估是不充分的, 联合应用其他生物因子对APE患者进行风险分层可能会提高其预测价值。

三、血浆脑钠肽水平与急性肺栓塞的关系: 近年来BNP测定逐渐成为APE的研究热点, BNP是在心室容量和压力负荷增加时由心室合成与分泌的心脏神经激素, 正常状态下BNP在心室中贮备很少, 心室壁的张力增加是脑钠肽释放的主要原因, 心室受到压力容量超负荷的刺激后释放脑钠肽入血。一系列研究都提示血浆BNP浓度水平可能与

APE有关, Frederikus^[8]等研究了576例急性肺栓塞患者, 发生不良心血管事件(住院死亡、心肺复苏、需机械通气、心源性休克、使用升压药物、需溶栓治疗、需手术取栓)患者BNP浓度高于无心血管事件患者, 提示APE患者中血浆BNP浓度水平能够判断预后, 估计短期死亡率。本研究中发现大面积肺栓塞患者组中血浆BNP浓度水平升高较非大面积肺栓塞患者组明显, 大面积肺栓塞组病死率高于非大面积肺栓塞组, 与其观点一致。

BNP的释放可以反映PE病情的严重程度以及患者的预后, 血BNP越高, 提示栓塞的血管面积越大, 患者病情越重。BNP虽然不能单独用于APE诊断的确定和排除, 但是BNP浓度水平对于评估PE患者病情严重性及危险分层有帮助, 而且对临床疗效及预后评估有一定价值。

四、急性肺栓塞患者右心功能的改变: 发生肺栓塞时栓子阻塞肺动脉后, 通过机械阻塞作用, 导致肺循环阻力增加, 肺动脉压升高, 5-羟色胺等缩血管物质分泌增加、缺氧及反射性肺动脉收缩会导致肺血管阻力及肺动脉压力进一步升高, 右心室后负荷加重, 右心室室壁张力增高, 可引起右心室扩大、最终发生右心功能不全。2008年欧洲心脏病协会肺栓塞诊疗指南指出, 25%的APE患者会出现右心室功能不全。而右心衰竭又与APE的病死率密切相关, 本研究48例急性肺栓塞患者经超声心动图证实大面积肺栓塞组伴发右心功能不全的概率和病死率明显高于非大面积肺栓塞组, 因此区分有无右心室功能不全对临床预后判断有一定价值。超声心动图是目前评估右心室功能不全的无创方法, 尤其是对危重患者行床旁行超声心动图检查, 能够快速估测心功能, 帮助治疗决策及预后判断。

尽管超声心动图在评价APE方面被广泛接受, 但其在临床上的推广程度并不乐观, 超声心动图直接发现栓子很难, 超声检出率较低, 对亚肺段的栓子往往无法发现, 所以一旦病变累及亚肺段就容易造成误诊。而且超声检测的结果通常有赖于超声科医师的经验, 诊断标准又不统一, 很大程度上阻碍了超声心动图在临床上APE诊断中的应用及推广。有研究显示^[9], 螺旋CT检查对段以上及亚肺段栓子敏感性较高。但超声心动图则可以准确评估患者右心室功能和血流动力学变化, 且简便无创、可重复性好, 如能将超声心动图与螺旋CT检查完美地结合在一起, 就能达到两者的优势

互补。

五、D-二聚体水平与急性肺栓塞：D-二聚体为纤维蛋白降解产物中的一种，正常健康人血液中浓度水平比较低，当发生血栓性疾病时，D-二聚体水平可有不同程度升高，说明机体中存在血栓的形成及溶解过程，只有当D-二聚体浓度大于 $500\mu\text{g/L}$ 时，对肺栓塞才具有诊断价值，而小于 $500\mu\text{g/L}$ 时，可作为排除肺栓塞的指标^[10]。然而，D-二聚体浓度水平容易受到年龄、性别、手术、感染、肿瘤、组织坏死等多种情况的影响，且对检测远端血栓的灵敏度较低，故目前血浆D-二聚体的检测多适用于高度怀疑肺栓塞而不伴有其他急性全身疾病的患者，当D-二聚体浓度小于 $500\mu\text{g/L}$ 时，强烈提示可排除肺栓塞。对于血浆D-二聚体浓度水平变化的程度与PE的危险分层是否存在相关性，目前国内外尚未得出一致的结论。从本研究中大面积肺栓塞和非大面积肺栓塞两组患者的D-二聚体浓度水平升高的程度的比较来看，2组间D-二聚体浓度水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），说明2组中D-二聚体浓度水平升高的程度并不存在明显的差别。

虽然D-二聚体的水平可受到多种外部因素的影响，但它有自己的优势所在，其检测简便、快速、成本较低，因而比较适合用于医疗设备不完善的基层医疗机构和急诊科使用，加之其具有非侵入性，对栓塞性疾病有很高的灵敏度和阴性预测值等特点，使其对急性肺栓塞有相当高的初筛价值。D-二聚体检测如能结合肺栓塞的危险评估、超声检查和CT肺动脉造影等非侵袭性检查技术，将会形成一套很有潜力的诊断血栓栓塞病的方法^[10]，对减少肺栓塞的误诊率和漏诊率，提高诊断率也具有重要的意义。

综上所述，D-二聚体水平的升高与急性肺栓塞患者的危险分层不相关，但是它可作为APE的排除诊断指标；血浆BNP及cTnI水平可作为APE患者危险分层、预后评估的重要指标。超声心动图检查有助于判断肺栓塞患者的右心功能变化，对评

估肺栓塞患者的预后有一定的价值。急性肺栓塞已不再是一个少见的疾病，在其诊疗过程中，联合应用一些生物标记物（脑钠肽、肌钙蛋白、D-二聚体等）及影像学检查，可以降低漏诊率、误诊率，提高诊断率，挽救患者生命。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-264.
- [2] HENZLER T, ROEGER S. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction [J]. Eur Respir J, 2012, 39: 919-926.
- [3] KARWINSKI B, SVENDSEN E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism [J]. J Clin Pathol, 2008, 42: 135-139.
- [4] 巫少荣, 郭军. 急性肺动脉栓塞125例临床分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(5): 377-378.
- [5] LUEENS J, RICO A, VAZQUOS R, et al. Pulmonary embolism and sudden unexpected death: Prospective study of 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Kgal Medicine in Seville [J]. J Forensic Med, 2009, 16: 196-201.
- [6] GONCA KILINC L, OMER TAMER DOGAN. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism [J]. J Thorac Dis, 2012, 4(6): 588-593.
- [7] KUCHER N, WALLMANN D. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2003, 24: 1651-1656.
- [8] FREDERIKUS A, KLOKF A, INGE C. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008, 178: 425-428.
- [9] RUTTEN JHW, STEYERBERG EW, BOOMSMA F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome [J]. Am Heart J, 2008, 156: 71-77.
- [10] CULIYE, LI JANLI. Value of D-dimer test in diagnosis of thrombotic diseases [J]. Occup and Health, 2009, 12(25): 1307-1308.

本刊法定计量单位及数字的书写规则：

一、用法定计量单位。血压用 kPa (mmHg) 两种表示。单位名称与单位称号不可混合使用，如 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ；单位符号中表示相除的斜线多于 1 个时，应采用负数幂的形式表示，如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的形式。组合单位中斜线和负数幂不可混用，如上述形式不能写成 $\text{ng}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ 形式。

二、数字用阿拉伯数字。表示年份，须写全称，如 1999 年不能写作 99 年；表示百分数的范围和偏差，前一个数字的百分符号不能省略，如 20% ~ 30% 不能写作 20 ~ 30%；附带尺寸单位的数值相乘，按 $3\text{cm}\times 4\text{cm}\times 5\text{cm}$ 方式书写，而不能写成 $3\times 4\times 5\text{cm}^3$ 。