

急性肺血栓栓塞症患者长程抗凝治疗后 血栓变化与 D-二聚体的动态改变

王艳¹ 张霞¹ 李晶菁¹ 侯冬梅² 刘华³ 倪松石³ 王霆¹

(南通大学附属医院 ① 急诊医学科, ② 医学影像科, ③ 呼吸科, 江苏 南通 226001)

【摘要】 目的 探索血浆 D-二聚体水平能否作为反映急性肺血栓栓塞症 (APTE) 长程抗凝治疗后血栓变化情况的有效监测指标。方法 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2010 年 7 月至 2014 年 4 月南通大学附属医院经 D-二聚体水平及同步 CT 血管造影 (CTPA) 确诊的 62 例 APTE 患者。所有患者均进行长程抗凝治疗, 观察血浆 D-二聚体变化, 随访终点时患者肺动脉血栓变化以 CTPA 复查结果作为最终依据, 并将其分为血栓复发组 (5 例) 与未复发组 (57 例)。将随访终点的 D-二聚体检测结果与 CTPA 结果进行 Kappa 分析, 以判断两种方法确诊 APTE 的一致性。结果 经规范抗凝治疗后, APTE 患者血浆 D-二聚体均逐渐下降; 随访终点时, 复发组血浆 D-二聚体显著高于未复发组, 差异有统计学意义 ($\mu\text{g/L}: 958.4 \pm 213.1$ 比 $209.9 \pm 122.0, P < 0.05$); 对症状无反复、D-二聚体持续阴性者, 复查 CTPA 也提示肺动脉血栓消失或趋于慢性机化; 而症状反复、D-二聚体水平波动增高者, 复查 CTPA 则证实肺动脉血栓活动复发; Kappa 分析提示两种检测方法有高度一致性, 差异有统计学意义 ($\text{Kappa} = 0.621, P = 0.000$)。结论 动态监测血浆 D-二聚体可替代 CTPA 作为 APTE 抗凝治疗效果的随访指标, 具有良好的医疗经济学效益, 值得推广。

【关键词】 D-二聚体; 急性肺血栓栓塞症; 抗凝治疗; CT 血管造影

Dynamic changes in thrombus and D-dimer in patients with acute pulmonary thromboembolism following long-term anticoagulant therapy Wang Yan*, Zhang Xia, Li Jingjing, Hou Dongmei, Liu Hua, Ni Songshi, Wang Ting. *Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China Corresponding author: Wang Ting, Email: poorot2001@msn.com

【Abstract】 Objective To investigate whether the plasma D-dimer level can be an effective monitoring index available to reflect the trend of thrombus changes in long-term anticoagulant therapy for patients with acute pulmonary thromboembolism (APTE). **Methods** A prospective study was conducted; 62 patients diagnosed as APTE by the determination of D-dimer and synchronous CT angiography (CTPA) and admitted into Affiliated Hospital of Nantong University from July 2010 to April 2014 were enrolled. They all were treated with regular long-term anticoagulant therapy for at least 3 months with surveillance of plasma D-dimer. At the end of follow-up, the changes of pulmonary thromboembolism were based on the repeat CTPA as the final evidence, and then the patients were divided into thrombus recurrence group (5 cases) and non recurrence group (57 cases). Kappa analysis was used to estimate the consistency between D-dimer and CTPA results for the definite diagnosis of APTE at the end of follow-up. **Results** After regular anticoagulant long-term therapy from early stage of APTE patients, the serum D-dimer level was gradually declined. At the end of follow-up, the plasma D-dimer level in the recurrence group was significantly higher than that in the non recurrence group, and the difference was statistically significant ($\mu\text{g/L}: 958.4 \pm 213.1$ vs. $209.9 \pm 122.0, P < 0.05$), the patients with no recurrent symptoms and persistent negative D-dimer level were proved in the repeat CTPA suggesting thrombus disappearance or with a trend of chronic organization in the pulmonary artery, while the patients with recurrence of symptoms and higher D-dimer level fluctuation were proved in the repeat CTPA showing recurrence of thrombus activity in the pulmonary artery. Kappa analysis suggested that the results of the above two methods be highly consistent and a statistical significant difference was found ($\text{Kappa} = 0.621, P = 0.000$). **Conclusions** The dynamic monitoring of plasma D-dimer is able to replace CTPA as an available indicator in follow-up to assess the anticoagulant effect on APTE. Moreover, D-dimer dynamic monitoring is easy, cheap, safe and worth to be used extensively.

【Key words】 D-dimer; Acute pulmonary thromboembolism; Anticoagulant therapy; CT angiography

肺血栓栓塞症 (PTE) 是肺栓塞 (PE) 的最常见类型, 是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉

或其分支所致的疾病, 以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征^[1]。临床上将 PTE 分为急性肺血栓栓塞症 (APTE) 和慢性栓塞性肺动脉高压 (CTEPH)^[2], 一般说 PTE 是指 APTE。APTE 的栓子是可溶解的^[3-4], 但若治疗不及时、不合理, APTE 可进展成 CTEPH, 后者可严重危害患者的心

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.002

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30971306); 江苏省南通市科技项目 (S2009023); 南通大学附属医院转化医学基地科研项目 (TDFzh2014029)

通讯作者: 王霆, Email: poorot2001@msn.com

肺功能。抗凝治疗是 APTE 的基本治疗方法^[5-6],目前认为至少应抗凝 3 个月,一些患者则适合长程抗凝^[7-8]。长程抗凝有大出血风险,所以,找到一种合适方法来监测、判断 APTE 急性血栓已消失、可以不继续抗凝是目前的研究热点。目前研究表明,血浆 D-二聚体作为继发性纤溶的特有产物,与血栓活动密切相关,对抗凝疗程有重要的指导意义^[9-11]。但这些研究多侧重于 D-二聚体与复发率的关系,未能关注长程抗凝治疗后 D-二聚体与血栓演变的关系。本研究在 APTE 患者接受长程抗凝治疗过程中动态监测血浆 D-二聚体,并于随访终点复查 CT 血管造影(CTPA)以判断血栓演变情况,以探索动态监测 D-二聚体在 APTE 患者长程抗凝治疗过程中的随访价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:采用前瞻性观察性研究方法,选择 2010 年 7 月至 2014 年 4 月在本院因胸闷、呼吸困难、咯血、肢体肿痛等症状就诊并住院的患者,初筛血浆 D-二聚体阳性(截断值 $\geq 500 \mu\text{g/L}$),经 CTPA 确诊为 APTE,无血流动力学障碍,符合 2008 年欧洲心脏病学会(ESC)APTE 诊治指南的要求。排除标准:有 PTE 史者;休克或低血压者;存在无法纠正的诱因如恶性肿瘤;长期口服激素治疗者;抗凝未达 3 个月复发者;未能配合长程抗凝或失联者。最终 62 例 APTE 患者纳入,其中男性 33 例,女性 29 例;年龄 21~88 岁,平均 (60.0 ± 26.4) 岁。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测方法均取得患者及家属的知情同意。

1.2 随访与资料收集:随访时间为 3~10 个月,平均随访 5.6 个月。于患者初诊、抗凝后 1 周和 1 个月、随访终点 4 个时间点动态监测血浆 D-二聚体水平,超过截断值为阳性,小于截断值为阴性。在随访终点进行 CTPA 复查,以 CTPA 结果作为血栓演变的最终依据,血栓消失为阴性,血栓复发或存留为阳性。

下列情况视为随访终点:①抗凝治疗 ≥ 3 个月,症状缓解,复查 D-二聚体降至阴性 ≥ 2 次,持续时间 ≥ 1 个月;②规范抗凝治疗已 ≥ 6 个月,症状缓解,监测 D-二聚体水平稳定但高于截断值;③患者抗凝治疗 ≥ 3 个月,再次出现下肢浮肿、胸闷等症状。

1.3 D-二聚体测定方法:抽取 APTE 患者静脉血,用散射光比浊法测定血浆 D-二聚体水平,所用试剂及仪器均购自美国 SIEMENS 公司, D-二聚体水平以国际公认的 $500 \mu\text{g/L}$ 作为截断值。

1.4 D-二聚体与 CTPA 检测方法的一致性检验:两种检测方法一致性采用 Kappa 检验。Kappa 值一致性强度的参考判断指标:当 Kappa 系数(K) < 0 为一致性强度极差; $0.00 \sim 0.20$ 为微弱; $0.21 \sim 0.40$ 为弱; $0.41 \sim 0.60$ 为中度; $0.61 \sim 0.80$ 为高度; $0.81 \sim 1.00$ 为极强^[12]。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两种检测方法一致性采用 Kappa 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转归:至随访终点,5 例患者再次出现症状, D-二聚体阳性,CTPA 阳性,提示血栓复发。57 例患者未复发,其中 2 例患者血浆 D-二聚体持续阴性,但 CTPA 阳性;3 例患者抗凝超过 6 个月,症状完全缓解,但多次监测 D-二聚体持续阳性,CTPA 阴性,提示血栓已溶解;其余 52 例患者症状缓解无反复, D-二聚体降至阴性后无反复,CTPA 阴性,提示痊愈。

2.2 D-二聚体的动态变化(表 1):在随访终点,根据最终 CTPA 提示的血栓情况,将 62 例纳入研究的 APTE 患者分为血栓复发组(5 例)与未复发组(57 例)。图 1 结果显示,抗凝治疗初期,两组患者血浆 D-二聚体水平均呈逐渐下降趋势。随访终点时,复发组血浆 D-二聚体显著高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者随访过程中 D-二聚体水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)			
		初诊	治疗后 1 周	治疗后 1 个月	终点
复发组	5	1171.0 \pm 388.1	791.0 \pm 111.0	443.0 \pm 22.5	958.4 \pm 213.1
未复发组	57	1509.9 \pm 937.5	653.4 \pm 379.1	288.5 \pm 138.6	209.9 \pm 122.0 ^a

注:与复发组比较,^a $P < 0.05$

2.3 两种检测方法对 PTE 确诊的一致性(表 2):应用 Kappa 法分析血浆 D-二聚体测定及 CTPA 检查两种方法对 62 例研究对象最终血栓情况判断结果的一致性,结果显示, $\text{Kappa} = 0.621$, $P = 0.000$,提示两者有高度一致性。

表 2 两种检测方法的一致性

CTPA	D-二聚体(例)			Kappa	P 值
	阳性	阴性			
阳性	5	2		0.621	0.000
阴性	3	52			

3 讨论

近年来有研究表明,我国 PE 的检出率正在逐年增加,通过 CTPA 确诊的 PTE 患者占同期住院患者的比例逐年升高,达 0.30% 左右^[13-14]。血栓形成 1 周后溶栓效果与抗凝治疗效果类似,而抗凝治疗相对更安全,且非高危患者不推荐常规溶栓治疗,因此抗凝治疗在临床应用更广泛,是 APTE 的基础疗法^[15]。关于抗凝治疗的时间目前临床上尚未统一。美国胸科医师学会 (ACCP) 在 8 版血栓栓塞性疾病抗栓治疗指南中指出,因为抗凝治疗(尤其是口服华法林)需要严格监测凝血功能,否则容易出现抗凝效果不足或过量导致出血,即使定期监测国际标准化比值 (INR) 使之稳定在 2~3,亦不能完全避免出血风险,所以抗凝治疗应该适可而止,使临床患者获得最大的获益/风险比^[5,16]。ACCP 9 版指南在 8 版指南基础上充分权衡了静脉血栓栓塞症 (VTE) 的危险因素、抗凝出血风险和停止抗凝带来的复发风险,给出了推荐的抗凝疗程。非肿瘤的初发患者一般 3 个月;而首发的无诱因患者 3 个月后依据个体情况进一步评估出血、复发风险后决定;对于出血风险小的患者建议长期抗凝^[8]。2014 版 ESC APTE 诊治指南中对抗凝疗程的推荐与 ACCP 9 版指南相符^[17]。但这些指南对于患者 3 个月后的抗凝治疗没有给出具体评估方案来,对于长期抗凝是否是终生抗凝、什么情况下可以停止抗凝都没有详细规定,因此,这些患者的疗程并不明确^[5]。可以肯定的是,定期评估获益/风险比是决定抗凝时间的重要因素,而血栓情况则是重要的评估内容。

CTPA 对肺血栓有高度敏感性和特异性,已基本取代肺动脉造影 (PA),成为临床上诊断 PTE 最可靠最常用的方法^[18-19],2008 年欧洲急性肺栓塞 (APE) 诊治指南明确建议 CTPA 为 PE 的首选确诊方法^[20]。同时,CTPA 亦用以 APTE 治疗后复查时对血栓的评估。但由于 CPTA 有辐射,并且费用高昂,不适合作为常规的监测评估手段。

对 D-二聚体在 APTE 抗凝治疗中的研究显示,抗凝治疗 3 个月后停止 1 个月再检测 D-二聚体阳性,则提示此类患者血栓复发可能性高,应继续抗凝,如果是阴性则认为是安全状态,此类患者再发生血栓的风险与普通人群一样^[9-10,21]。本研究显示,APTE 患者抗凝治疗后 D-二聚体抗凝治疗初期下降,随访终点 D-二聚体再次升高,提示血栓复发,D-二聚体持续阴性则提示急性血栓消失或转为慢性机化,与上述文献报道结果相符。曾有人提

出“VTE 复发的临床预测规则”的说法,建议将临床特点和实验室检测结果相结合,以便更好地预测个体 VTE 复发情况,建议将 D-二聚体测定作为该规则推荐意见^[10]。本研究显示,APTE 患者在至少 3 个月抗凝治疗后的 D-二聚体监测中发现,其结果与 CTPA 对急性血栓的判断结果高度一致。最新研究提示,对于无诱因的初发 VTE (包括 APTE),抗凝治疗至少 3 个月后测得 D-二聚体持续 1 个月阴性,女性患者可停止抗凝治疗,但男性患者复发风险仍不够低,停止治疗依据不足^[22]。本研究中,抗凝治疗至少 3 个月后,D-二聚体持续阴性,血栓完全溶解率为 96.30%,支持上述文献所述停止抗凝治疗的结论。但是因为样本量有限,本研究未对男女性别分别进行统计研究。

另外,在研究终点,有 2 例患者血浆 D-二聚体持续阴性但 CTPA 阳性,1 例表现为血管管腔环形狭窄,提示附壁血栓已机化;1 例表现为附壁血栓充盈缺损、较致密,基底较广,与管壁呈钝角凸向管腔,提示慢性血栓机化期^[23-24];还有 3 例患者的 D-二聚体水平始终稳定居于截断值以上,CTPA 提示血栓已消失,这 3 例患者年龄均在 75 岁以上,根据最新研究建议,对于 50 岁以上人群,应根据患者年龄计算 D-二聚体临界值,所以,这 3 例患者的 D-二聚体水平或可认为是阴性的^[17]。

4 结论

动态监测血浆 D-二聚体可有效反映抗凝治疗超过 3 个月后急性血栓的变化情况,可替代 CTPA 作为 APTE 抗凝疗效的随访指标,且简单、便宜、无损害,具有良好的医疗经济学效益,值得推广。

参考文献

- [1] 赵玉彤.肺血栓栓塞症的研究进展[J].中国医学文摘:内科学,2006,27(3):218-221.
- [2] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:65-66.
- [3] 程显声.肺血管疾病学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993:179-195.
- [4] 李雪松,邓晓蕴,刘慧林.不同溶栓药物治疗 156 例有症状肺血栓栓塞症患者的经济效益比研究[J].中华危重病急救医学,2012,24(6):355-356.
- [5] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [6] 翁欣,傅强,巩传勇.外科术后急性肺血栓栓塞症的溶栓与抗凝治疗[J].中华危重病急救医学,2012,24(7):441-442.
- [7] de Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism: balancing benefits and harms on the long term[J]. Br J Haematol, 2012, 158(4): 433-441.
- [8] Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis

- guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 53S-70.
- [9] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy [J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1780-1789.
- [10] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism [J]. Ann Intern Med, 2008, 149(7): 481-490, W94.
- [11] Kearon C, Stevens SM, Julian JA. D-Dimer Testing in Patients With a First Unprovoked Venous Thromboembolism [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(9): 671.
- [12] 夏邦世, 吴金华. Kappa 一致性检验在检验医学研究中的应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(1): 83-84.
- [13] 冯唐贵. 急性肺栓塞的诊断进展 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2011, 51(2): 93-96.
- [14] 李艳霞, 张中和. 抗凝在肺栓塞治疗中的地位及方法 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(12): 999-1001.
- [15] 张运剑, 许鹏, 陆慰萱, 等. 急性肺血栓栓塞症尿酸增高的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(6): 342-345.
- [16] Middeldorp S, Hutten BA. Long-term vs Short-term Therapy With Vitamin K Antagonists for Symptomatic Venous Thromboembolism [J]. JAMA, 2015, 314(1): 72-73.
- [17] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(43): 3033-3069, 3069a-3069k.
- [18] Findik S, Erkan L, Light RW, et al. Massive pulmonary emboli and CT pulmonary angiography [J]. Respiration, 2008, 76(4): 403-412.
- [19] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2006, 354(22): 2317-2327.
- [20] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.
- [21] Pengo V, Palareti G, Cosmi B, et al. D-dimer testing and recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: A post-hoc analysis of the prolong extension study [J]. Thromb Haemost, 2008, 100(4): 718-721.
- [22] Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2015, 162(1): 27-34.
- [23] 李雯, 刘剑羽, 曾祥祝, 等. 肺动脉血栓 64 排螺旋 CT 肺动脉造影影像分析 [J]. 河北医药, 2009, 31(18): 2408-2409.
- [24] 唐上坤, 黄益. 螺旋 CT 扫描在肺动脉栓塞急性慢性分期评价中的临床应用研究 [J]. 实用医学影像杂志, 2006, 7(4): 215-217, 263.

(收稿日期: 2015-08-20)
(本文编辑: 邸美仙 李银平)

• 消息 •

欢迎订阅 欢迎投稿

国家级杂志《中国中西医结合急救杂志》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 影响因子排第一

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,112页,国际通用16开大版本,80克铜版纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理2016年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期26元,全年156元。订阅本刊的读者如果遇有装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。2016年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订购:022-23197150或23306917-602。地址:天津市和平区睦南道122号;邮编:300050。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)、美国《乌利希期刊指南》(UPD)、中国期刊网、中国知网(CNKI)、万方数据网络系统(China Info)、万方医学网、em120.com 危重病急救在线以及国家中医药管理局中国传统医药信息网(<http://www.Medicine.China.com>)。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者亲笔在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专家论坛、标准与规范、论著、综述、短篇论著、病例报告、经验交流、循证医学、理论探讨、方法介绍、名医精粹、人物介绍、临床病例(病理)讨论、科研新闻速递、讲座、中医治则、中医方剂、中医针灸、消息、会议纪要、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

本刊已加入万方数据独家合作体系,本刊2009年以后的杂志在中国知网上无法查询,请登陆万方数据(<http://www.wanfangdata.com.cn>)或万方医学网(<http://med.wanfangdata.com.cn>)查询或下载。本刊有电子中文杂志,网址为<http://www.cccm-em120.com>,可在线阅读本刊各年度的期刊文章,并可下载。

(本刊编辑部)