

D-二聚体 hs-CRP 联合 Wells 评分早期诊断 VTE 的临床价值

彭建忠 董海丹 罗晓军

【摘要】目的 探究 D-二聚体(D-D)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)联合深静脉血栓可能性评分(Wells 评分)早期诊断静脉血栓栓塞性疾病(VTE)的临床价值。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月黄罗田县人民医院收治的 96 例骨科大手术患者为研究对象,按是否发生 VTE 将患者分为观察组与对照组。收集两组临床资料,采用单因素分析血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分与发生 VTE 的关系,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分及其联合应用对早期 VTE 的诊断价值。**结果** 96 例患者中,共 34 例发生 VTE(观察组),62 例发生 VTE(对照组)。与对照组相比,术后第 48 小时,观察组 D-D、hs-CRP 水平及 Wells 评分均明显更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic 回归分析显示,D-D($OR = 2.394, 95\% CI: 1.264 \sim 4.536$)、hs-CRP($OR = 1.990, 95\% CI: 1.147 \sim 3.451$)及 Wells 评分($OR = 1.732, 95\% CI: 1.210 \sim 2.479$)均是骨科大手术患者术后发生 VTE 的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分及其联合均可用于早期诊断 VTE,其曲线下面积分别为 0.823、0.851、0.869 和 0.927,以 D-D、hs-CRP 联合 Wells 评分的诊断价值最大[曲线下面积为 0.927, $95\% CI: 0.870 \sim 0.966$,灵敏度为 83.19%,特异度为 93.00%]。**结论** 血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分及其联合均可用于早期诊断 VTE,以三者联合诊断价值最大。

【关键词】 D-二聚体;超敏 C 反应蛋白;Wells 评分;静脉血栓栓塞

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.013

静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)为外科手术术后严重并发症,因血液于静脉腔中不正常凝结形成血栓或其他性质栓子而阻塞静脉管腔,导致静脉回流障碍^[1],如肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)等,其发病率在住院患者中占 1.04%~1.84%^[2],又因 VTE 早期症状不显著,误诊或延误诊断可能导致 50% 患者发展为血栓后综合征^[3],其中下肢静脉血栓患者可能出现行走障碍、PE 致死率则高达 5%~10%^[4]。因此,对外科手术后患者发生 VTE 进行早期诊断,及时采取防治措施,对降低患者术后病死风险临床意义重大。Wells 深静脉血栓评分(Wells 评分)为临床常用 VTE 风险评估表,为 VTE 诊断策略选择的重要参考依据^[5]。近年研究^[6]发现,创伤、血流速及高凝状态为 VTE 发生的主要因素,是凝血因子、炎症因子互相作用的结果。D-二聚体(D-Dimer, D-D)为纤维蛋白降解产物,能够反映纤维蛋白溶解功能,其高水平表明体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进^[7];超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)为全身性炎症反应急性期非特异性标志物,二者均参与血栓形成的病理过程^[8]。基于此,本研究旨在探讨血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分在 VTE 早期诊断中的应用价值,为临床研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,研究对象来源于 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在黄罗田县人民医院行骨科大手术患者 96 例,其中男性 47 例,女性 49 例,平均年龄(59.06 ± 13.87)岁。纳入标准:于我院行骨科大手术治疗的住院患者,资料、临床信息采集完整,围手术期为进行预防性抗血栓治疗;排除标准:近期发生大出血者,合并糖尿病、其他血栓性疾病、凝血功能障碍、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、长期使用抗凝药物者。VTE 诊断标准:数字减影静脉血管造影、静脉加压超声、磁共振静脉成像、多排 CT 血管成像等检查结果及临床症状符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018)》^[9]中 PE 和/或《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》^[10]中 DVT 相关诊断标准。根据术后是否发生 VTE,将患者分为对照组($n = 62$)与观察组($n = 34$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集两组患者性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、合并症、吸烟史、饮酒史等一般资料。

1.2.2 血浆 D-D、hs-CRP 水平检测 检测两组患者术后第 48 小时时血浆 D-D、hs-CRP 水平。血样

要求为外周空腹静脉血 4 mL,D-D 使用全自动血凝分析仪(CP-2000,日本积水医疗株式会社)进行检测,hs-CRP 采用免疫酶联吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)进行检测,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作均严格按照仪器或试剂盒使用说明书进行。

1.2.3 Wells 评分^[11] 患者行人工全髋关节置换术或人工全膝关节置换术。术后第 48 小时由主治医师依据 Wells 评分对患者发生 PE、DVT 可能性进行评分,包括 7 条目:存在 DVT 症状与体征计 3.0 分、与其他诊断相比更像 PE 或 DVT 计 3.0 分、有 DVT 或 PE 史计 1.5 分、4 周内做过大手术计 1.5 分、心率每分钟 >100 次计 1.5 分、恶性肿瘤计 1.0 分、咯血计 1.0 分,总分 0~12.5 分,评分越高表明 VTE 发生可能性越大。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用频数表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 logistic 回归分析骨科大手术患者术后发生 VTE 的危险因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 D-D、hs-CRP、Wells 评分及其联合应用对早期 VTE 的诊断价值;以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 96 例患者中,34 例(35.42%)发生 VTE,包括 PE 7 例、DVT 27 例。两组患者一般资料进行比较,差异均无统计学意义(*P* >

0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

指标	观察组(<i>n</i> = 34)	对照组(<i>n</i> = 62)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	18/16	29/33	0.334	0.563
年龄(岁)	59.47 ± 12.65	58.84 ± 13.22	0.226	0.821
BMI(kg/m ²)	23.35 ± 3.17	23.54 ± 3.29	0.274	0.784
心脏病(例)	11	19	0.030	0.863
高血压(例)	15	26	0.043	0.836
肿瘤(例)	2	3	-	1.000 ^①
吸烟(例)	16	30	0.820	0.365
饮酒(例)	14	21	0.506	0.477

注:BMI 为身体质量指数,①为 Fisher 确切概率法。

2.2 两组患者血浆 D-D、hs-CRP 水平及 Wells 评分比较 术后第 48 小时,观察组患者 D-D、hs-CRP 水平及 Wells 评分均高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者术后第 48 小时 D-D、hs-CRP 及 Wells 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	D-D(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	Wells 评分(分)
观察组	34	0.77 ± 0.14	36.82 ± 6.84	7.14 ± 2.26
对照组	62	0.46 ± 0.11	19.76 ± 3.65	3.65 ± 1.18
<i>t</i> 值		11.967	15.966	9.958
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:D-D 为 D-二聚体,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,Wells 评分为 Wells 深静脉血栓评分。

2.3 多因素 logistic 回归分析 以患者术后是否发生 VTE 为因变量(发生 = 1,未发生 = 0),以年龄(连续变量)、性别(男 = 1,女 = 0)、BMI(连续变量)、D-D(连续变量)、hs-CRP(连续变量)、Wells 评分(连续变量)为自变量,采用前进法(剔除标准:α = 0.05)行 logistic 回归分析。分析结果显示,D-D、hs-CRP、Wells 评分均是骨科大手术患者术后发生 VTE 的危险因素(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 骨科大手术患者术后发生 VTE 影响因素的 logistic 回归分析

因素	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% CI
D-D	0.873	0.326	7.171	0.007	2.394	1.264 ~ 4.536
hs-CRP	0.688	0.281	5.995	0.015	1.990	1.147 ~ 3.451
Wells 评分	0.549	0.183	9.000	0.003	1.732	1.210 ~ 2.479

注:D-D 为 D-二聚体,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,Wells 评分为 Wells 深静脉血栓评分。

2.4 D-D、hs-CRP、Wells 评分及其联合早期诊断 VTE 的 ROC 曲线 以影像学检查结果及临床诊断为金标准,ROC 曲线分析显示,D-D(连续变量)、hs-CRP(连续变量)、Wells 评分(连续变量)及其联合诊

断 VTE 的曲线下面积分别为 0.82315、0.851、0.869 和 0.927,以 D-D、hs-CRP 联合 Wells 评分的诊断价值最大。见表 4、图 1。

表 4 D-D、hs-CRP、Wells 评分及其联合早期诊断 VTE 的诊断价值

指标	最佳截断值	曲线下面积	<i>P</i> 值	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)
D-D	0.53 mg/L	0.823	<0.001	0.743 ~ 0.875	82.13	51.00
hs-CRP	22.18 mg/L	0.851	<0.001	0.779 ~ 0.904	82.17	79.00
Wells 评分	4.5 分	0.869	<0.001	0.797 ~ 0.915	71.35	89.00
3 者联合		0.927	<0.001	0.870 ~ 0.966	83.19	93.00

注:D-D 为 D-二聚体,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,Wells 评分为 Wells 深静脉血栓评分。

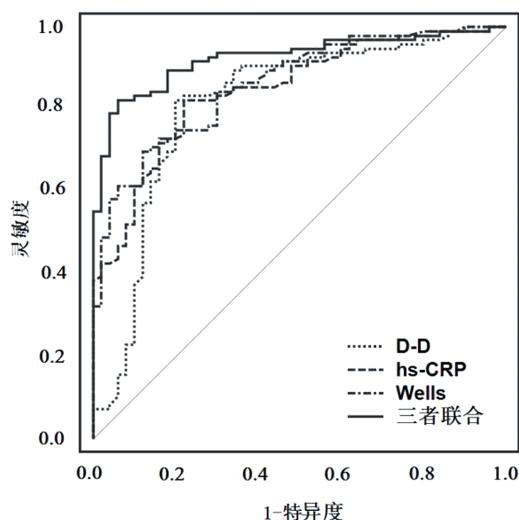


图 1 D-D、hs-CRP、Wells 评分及其联合早期诊断 VTE 的 ROC 曲线

3 讨论

VTE 以患者临床症状、实验室检测指标为主要初步诊断依据,但 VTE 临床症状不显著,仅依症状诊断时误诊率可高达 20%^[12],而漏诊误诊后可导致慢性肺动脉高压、猝死等严重并发症,故加入实验室指标以提高其早期诊断正确率对改善其预后和归转十分关键。

进行 VTE 可能性预测是早期诊断策略重要基础,以 Wells 评分法应用最为广泛^[13]。血栓形成的病理生理过程由凝血、纤溶、炎症反应共同参与^[14]。D-D 为重要的纤溶标志物,当其水平高于 0.4 mg/L 时则表明机体血液出于高凝状态或纤溶系统活化,纤维蛋白原将因凝血酶作用而裂解成 A/B 单体,再进一步变构聚合形成牢固且稳定的纤维蛋白,进而形成血栓^[15];hs-CRP 是急性时相反应蛋白,对炎症和组织损伤敏感,其血清含量在有急性炎症、组织损伤等发生后数小时即迅速上升,且其含量将随炎症反应程度上升而上升,48 h 即可达峰值,其水平高低与血栓形成、心血管事件发生密切相关^[16]。本研究结果发现,术后第 48 小时,与对照组相比,观察组患者 D-D、hs-CRP 水平及 Wells 评分均明显更高,且 logistic 回归分析显示,D-D、hs-CRP、Wells 评分($OR = 1.732$)均是骨科大手术患者术后发生 VTE 的危险因素,故将 D-D、hs-CRP 水平及 Wells 评分用作早期 VTE 诊断检测指标,符合临床应用,与既往研究^[17]结果基本一致。

静脉造影为 VTE 诊断金标准,但其费用较高且具有一定创伤性,本身也存在诱发 VTE 或其他并发症风险,而 D-D 和 hs-CRP 作为实验室检测指标具有简便、快速等优势,且均有助于 VTE 早期诊断^[18]。血浆 D-D 水平可反映体内凝血和纤溶过程变化,可作为

血栓溶解或形成的标志^[19],但单独诊断 VTE 的灵敏度高而特异度较低,特异度仅为 48.9%^[20]。本研究也发现,血浆 D-D 单独用于 VTE 诊断的特异度也仅为 51.00%,这可能与 D-D 水平会因应激反应、炎症反应而出现假性升高有关。孔令尚等^[21]研究也证实,单独使用 D-D 对 DVT 的阴性预测值较高,其作用主要在于排除而不可单独用作诊断。另一方面,炎症反应在 VTE 中的作用逐渐受到重视,高水平 hs-CRP 可反映机体处于炎症反应机制激活状态,其不仅可通过刺激单核细胞及组织分泌细胞因子,从而激活凝血机制,还可提高凝血因子合成从而加速血栓形成^[22],性别、年龄差异对其几乎无影响,但当机体处于应激状态或存在其他部位感染时亦有显著升高,单独使用用以诊断缺乏特异性^[23]。Wells 评分简单易行,无需其他静脉系统辅助检查,但其主要价值体现在对 VTE 阴性预测值上,患者漏诊比例在 Wells 评分 < 2 分时低至 3%~5%,阴性似然比为 0.26,可排除部分较安全患者^[24]。孙少军等^[25]研究发现,将 D-D 联合 Wells 评分用于骨折患者术后 DVT 诊断,其灵敏度、特异度、准确度分别为 90.00%、87.88% 和 88.68%,均较 2 者单独应用更高。因此,组合诊断指标更为可靠。本研究 ROC 曲线分析结果显示,曲线下面积分别为 0.823、0.851 和 0.869,均高于 0.8,表明血浆 D-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分均对 VTE 具重要诊断价值,且以 3 者联用的诊断价值更高,其曲线下面积为 0.927,敏感度为 83.19%,特异度为 93.00%,表明 Wells 评分联合血浆 D-D、hs-CRP 可有效提高早期 VTE 诊断的特异度,提高诊断准确性,与既往联合诊断研究^[26]结论基本一致。

综上所述,血浆 TregD-D、hs-CRP 水平和 Wells 评分及其联合均可用于早期诊断 VTE,以三者联合应用诊断价值最大。但本研究样本量较小,结果可能存在偏差,存在一定局限性,后续应扩大样本量进一步验证研究结果。

参考文献

- [1] CASPER, KARSTEN T, LARS P, et al. Venous thromboembolic complications following surgical treatment for degenerative spinal disease[J]. Dan Med J, 2019, 66(5): A5541.
- [2] HUANG W, GOLDBERG R J, COHEN A T, et al. Declining long-term risk of adverse events after first-time community-presenting venous thromboembolism: the population-based Worcester VTE Study (1999 to 2009) [J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1100-1106.
- [3] KAHN S R, SHBAKLO H, LAMPING D L, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2010, 6

- (7):1105-1112.
- [4] SCOLARO J A, TAYLOR R M, WIGNER N A. Venous thromboembolism in orthopaedic trauma[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(1):1-6.
- [5] 高宝安, 陈世雄, 杨俊. Wells 评分法在静脉血栓栓塞症中的应用进展[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(19):2540-2540.
- [6] ALBYATI M, GROVER S, SAHA P, et al. Postsurgical inflammation as a causative mechanism of venous thromboembolism[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(6):615-620.
- [7] MEHRABADI A, HUTCHEON J A, LIU S, et al. Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4):814-821.
- [8] HANSEN L D, GRIMNES G, HINDBERG K, et al. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(8):1561-1571.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9):807-812.
- [11] SILVEIRA P C, IP I K, GOLDBERGER S Z, et al. Performance of wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 63(7):553-553.
- [12] BOUNAMEAUX H, PERRIER A, RICHINI M. Diagnosis of venous thromboembolism; an update[J]. *Vasc Med*, 2010, 15(5):399-406.
- [13] SNOW V, QASEEM A, BERRY P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care; a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians[J]. *Ann Fam Med*, 2007, 146(6):454-458.
- [14] ITO T, KAKIHANA Y, MARUYAMA I. Thrombomodulin as an intravascular safeguard against inflammatory and thrombotic diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 20(2):151-158.
- [15] KOYAMA K, MADOIWA S, TANAKA S, et al. Evaluation of hemostatic biomarker abnormalities that precede platelet count decline in critically ill patients with sepsis[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5):556-563.
- [16] HORVEI L D, GRIMNES G, HINDBERG K, et al. C-reactive protein, obesity, and risk of arterial and venous thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(8):1561-1571.
- [17] 欧永强. D-二聚体, 同型半胱氨酸, 超敏 C 反应蛋白对深静脉血栓性疾病早期诊断及预后的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(11):2290-2290.
- [18] 黄子健, 霍景山. 深静脉血栓形成早期试验指标的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(6):913-918.
- [19] LEE Y K, CHOI Y H, HA Y C, et al. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(4):1015-1019.
- [20] SCHUTGENS R E G, HAAS F J L M, AGTEROF M J, et al. The role of fibrin monomers in optimizing the diagnostic work-up of deep vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(5):807-813.
- [21] 孔令尚, 刘彪, 沈奥林, 等. 外周血 miR-483-3p 联合 D-二聚体检测对下肢深静脉血栓的诊断价值[J]. *安徽医学*, 2018, 39(5):505-508.
- [22] 王瑞胜, 王景璋, 王红宇. CRP 与 IL-6 在急性下肢深静脉血栓形成中的意义[J]. *河南外科学杂志*, 2011, 17(3):36-38.
- [23] PAUL E B, BEVERLEY S, HESHAM A, et al. A protocol for a systematic review of the diagnostic accuracy of blood markers, synovial fluid, and tissue testing in periprosthetic joint infections (PJI) [J]. *Syst Rev*, 2015, 2(4):148-156.
- [24] STEVE G, ALEX J S, FIONA C S. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(2):129-139.
- [25] 孙少君, 王晓明. Wells 评分联合 D-二聚体预测下肢深静脉血栓的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(1):98-101.
- [26] 李琪, 同海润, 金红, 等. 纤维蛋白单体联合 Wells 评分对静脉血栓栓塞性疾病的早期诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8):589-592.

(2021-07-01 收稿)

(本文编校:彭松,周雪春)