

## 缺血修饰白蛋白、D-二聚体联合 Wells 评分对肺栓塞的诊断价值

庞颖颖, 许启霞

**[摘要]** **目的:**探讨缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)、D-二聚体以及 Wells 临床评分系统对肺栓塞(PE)的诊断价值。**方法:**收集疑似 PE 患者共 46 例,以多层 CT 肺动脉造影为确诊 PE 的金标准,检测 20 例确诊为 PE 患者(PE 组)、26 例非 PE 患者(非 PE 组)及对照组 14 名健康受试者血浆缺血修饰白蛋白(IMA)、D-二聚体含量,利用 ROC 曲线分析并比较 IMA、D-二聚体对 PE 的诊断价值。**结果:**PE 组患者血清 IMA 和血浆 D-二聚体均较非 PE 组与对照组明显增高( $P < 0.01$ )。ROC 曲线分析,IMA 的最佳界值为 63.45 U/mL 时,其诊断 PE 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 90.00%、76.90%、75.00%、90.90%。D-二聚体的最佳界值为 0.795 mg/L 时,诊断 PE 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 90.00%、57.70%、66.67%、89.47%。IMA 联合 Wells 评分诊断 PE 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 99.00%、38.45%、54.89%、98.20%;D-二聚体联合 Wells 评分诊断 PE 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 99.00%、28.85%、51.29%、97.45%。**结论:**血清 IMA 可用于 PE 的诊断,其诊断的特异性高于血浆 D-二聚体。与 Wells 评分结合时,血清 IMA 诊断 PE 阳性预测值比 D-二聚体高,而阴性预测值和敏感性与 D-二聚体相似。

**[关键词]** 肺栓塞;缺血修饰白蛋白;临床评分;诊断;ROC 曲线

[中图分类号] R 563.5

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.012

## The value of the ischemia modified albumin or D-dimer combined with Wells scoring system in the diagnosis of pulmonary embolism

PANG Ying-ying, XU Qi-xia

(Department of Respiratory and Critic Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the value of the ischemia modified albumin(IMA), D-dimer combined with Wells scoring system in the diagnosis of pulmonary embolism(PE). **Methods:** Forty-six patients with suspected PE were examined using multislice CT pulmonary angiography, and 20 PE cases, 26 cases non-PE cases and 14 healthy people were divided into the PE group, non-PE group and control group, respectively. The levels of IMA and D-dimer in 3 groups were measured. The diagnostic value of IMA and D-dimer in PE patients were compared with ROC curve. **Results:** The levels of IMA and D-dimer in PE group were significantly higher than those in non-PE and control groups( $P < 0.01$ ). The ROC curve showed that the most appropriate cut-off value of IMA was 63.45 U/mL, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 90.00%, 76.90%, 75.00% and 90.90%, respectively. The ROC curve showed that the most appropriate cut-off value of D-dimer was 0.795 mg/L, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 90.00%, 57.70%, 66.67% and 89.47%, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IMA combined with Wells scoring in diagnosing PE were 99.00%, 38.45%, 54.89% and 98.20%, respectively, and the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of D-dimer combined with Wells scoring in diagnosing PE were 99.00%, 28.85%, 51.29% and 97.45%, respectively. **Conclusions:** IMA can be used to diagnose PE, the diagnostic specificity of IMA is higher than that of the plasma D-dimer. The positive predictive value of IMA combined with Wells scoring in diagnosing PE is higher than that of D-dimer combined with Wells scoring, but the negative predictive value and sensitivity of the IMA combined with Wells scoring are similar to the D-dimer combined with Wells scoring.

**[Key words]** pulmonary embolism; ischemia modified albumin; clinical score; diagnosis; ROC curve

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是临床上常见的一种危急症,具有很高的病死率。有报道其年

发病率为 0.5%,其实际发病率比报道可能要高 3 倍以上<sup>[1]</sup>。因 PE 的临床症状和体征均无特异性,其漏诊率和误诊率达 70% 以上,我国 PE 的误诊率达到 80% 以上<sup>[2]</sup>,严重影响了 PE 患者的救治与预后。平均病死率约为 11%<sup>[3]</sup>,未经治疗的 PE 病死率高达 30%,若能及时的诊断和治疗,病死率可降至 2% ~ 10%<sup>[4]</sup>。近年来,多层 CT 肺动脉造影

[收稿日期] 2015-04-30

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 呼吸与危重症学科,安徽蚌埠 233004

[作者简介] 庞颖颖(1988-),女,硕士,住院医师。

[通信作者] 许启霞,硕士研究生导师,主任医师,副教授。E-mail: xuqixia11@sina.com

(CTPA)已经逐渐替代介入肺动脉造影和核素通气灌注显像,并被推荐为可疑 PE 患者首选的诊断方法<sup>[5]</sup>,甚至被认为是确诊 PE 的金标准<sup>[6]</sup>。但由于费用昂贵,在我国基层医院还难于普及,另外危重患者由于存在搬运途中的高风险也不易实施。临床评分是一种定量的验前概率分层。在疑诊 PE 患者中,临床可能性或验前概率的分类与其患病率的增加相一致。根据临床可能性的大小选择相应的实验室检查或影像学检查可以确诊或排除 PE。最常用的临床预测为 Wells 评分和 Geneva 量表评分。Wells 评分 $\leq 4.0$ 分结合 D-二聚体阴性可以安全有效地排除 PE<sup>[7]</sup>。目前常用于诊断 PE 的血液生化标志物为 D-二聚体,其敏感性高,但特异性差,由此我们希望能寻找出其他血清学指标或联合应用来提高 PE 诊断的敏感性和特异性。本研究检测了 PE 患者中缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)的变化,以期发现 PE 早期诊断特异性高的生物标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 入选及排除标准** 入选标准:(1)有突发呼吸困难、呼吸困难持续加重、突然发生的胸膜性胸痛、咯血、晕厥等临床症状,均不能排除 PE 者。(2)本次发病在 2 个月之内。(3)住院患者病历记录完整,入院后行常规心电图、胸片、凝血检查、血常规、肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶等检查,无对造影剂过敏或肝肾功能不全等行 CTPA 禁忌证。(4)年龄 $>18$ 岁。(5)就诊 48 h 内成功行 CTPA 检查、双下肢深静脉彩超及心脏彩超检查等。排除标准:(1)脑缺血、急性冠状动脉综合征、肝肾功能严重不全等可影响实验结果的相关疾病。(2)非静脉血栓栓塞症患者正在进行抗凝治疗。(3)拒绝签署知情同意书者。(4)正在服用常规剂量的  $\beta_1$  受体阻滞剂。

**1.2 一般资料** 选择我院 2012 年 3 月至 2013 年 1 月期间收住急诊内科、呼吸科 46 例临床疑诊 PE 并接受 CTPA 检查的患者。20 例明确诊断为 PE (PE 组),其中男 10 例,女 10 例,年龄 56~78 岁,死亡 2 例;另经 CTPA 排除 PE 的患者 26 例(非 PE 组),男 11 例,女 15 例,年龄 42~71 岁;同期随机选取我院体检中心健康体检者 14 名作为对照组,其中男 6 例,女 8 例,年龄 26~68 岁。所有入选患者与对照者均签署知情同意书,入组后抽取静脉血 6 mL,分别注入枸橼酸钠抗凝管(9:1)中和不含任何抗凝剂

的红头管中各 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分别分离血清和血浆标本,标本分装入 Ependorf 管中,置于 $-80$ ℃冰箱冻存,待测血浆 D-二聚体和血清 IMA 含量。

### 1.3 方法

**1.3.1 IMA 测定** 应用白蛋白钴结合实验终点比色法测定 IMA 水平。采用日立 OLYMPUS AU5400 型全自动生化分析仪,试剂盒购自长沙颐康科技开发有限公司(生产批号:121211551),按测定试剂盒使用说明书进行操作。

**1.3.2 D-二聚体测定** D-二聚体采用免疫金标法测定。使用 NycoCard Reader 单一试剂盒(中兴科技贸易有限公司)来进行测定。

**1.3.3 Wells 评分方法** 由 1 名医生收集患者的临床资料并记录其姓名、性别、年龄、体质量、身高、入院诊断(误诊疾病)、出院诊断、住院科室、起病至诊断时间、主要症状和体征、危险因素、基础疾病、下肢水肿或者有疼痛、D-二聚体检查结果、CTPA 结果(严格按照 64 排螺旋 CT 肺动脉血管造影操作步骤进行)、下肢深静脉彩超结果及心脏超声结果、治疗方法及其转归等。由另 1 名不知患者临床信息和 CTPA 检查结果的医生,按照 Wells 评分要求,进行 PE 的临床可能性评价。具体评分方法见表 1。

表 1 Wells 评分标准

评分指标	分值
既往有 DVT 或 PE 病史	1.5 分
4 周内手术史或制动	1.5 分
癌症	1.0 分
咯血	1.0 分
心率 $>100$ 次/分	1.5 分
临床有深静脉血栓形成的症状和体征	3.0 分
诊断为其他疾病的可能性小于 PE	3.0 分

临床评分三分类法:PE 低度可能( $<2$ 分);中度可能(2~6分);高度可能( $>6$ 分)。

**1.4 统计学方法** 采用方差分析和  $q$  检验;绘制 D-二聚体、IMA 受试者工作曲线(ROC 曲线),并取得最佳诊断界值(Cut-off)值。

## 2 结果

**2.1 3 组血浆 D-二聚体和血清 IMA 水平测定结果比较** PE 组患者血清 IMA 与血浆 D-二聚体水平较非 PE 组和对照组明显增高( $P < 0.01$ )。非 PE 组和对照组血清 IMA 与血浆 D-二聚体水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 2)。

表 2 3 组血清 IMA 和血浆 D-二聚体测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	IMA/(U/mL)	D-二聚体/(mg/L)
PE 组	20	77.53 ± 10.50	4.21 ± 2.79
非 PE 组	26	61.29 ± 4.02 **	1.25 ± 1.31 **
对照组	14	59.54 ± 5.29 **	0.49 ± 0.29 **
F	—	37.98	21.39
P	—	<0.01	<0.01
MS <sub>组内</sub>	—	50.220	3.367

q 检验:与 PE 组比较 \*\*  $P < 0.01$

## 2.2 D-二聚体、IMA、临床评分对 PE 的诊断价值

IMA 用于诊断 PE 的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.935 ( $SE = 0.036, 95\% CI: 0.859 \sim 0.978$ )。Cut-off 值为 63.45 U/mL 时最佳;D-二聚体用于诊断 PE 的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.837 ( $SE = 0.062, 95\% CI: 0.715 \sim 0.958$ ),Cut-off 值为 0.795 mg/L 时最佳;在 46 例疑似 PE 患者中,Wells 评分低度可能 14 例,其中 PE 患者 2 例(14.28%);中度可能 27 例,其中 PE 患者 15 例(55.56%);高度可能患者 5 例,其中 PE 患者 3 例(60%)。Wells 评分用于诊断 PE 的 ROC 曲线下面积为 0.689 ( $SE = 0.081, 95\% CI: 0.530 \sim 0.849$ ),Cut-off 值为 2.75 分时最佳;基于上述临床评分、血浆 D-二聚体、IMA 诊断截断点的确定(Cut-off 值),将临床评分与生化指标相结合。以 CTPA 确诊 PE 为金标准,临床评分、血浆 D-二聚体、IMA、临床评分 + 血浆 D-二聚体、临床评分 + IMA 诊断 PE 准确性的相关指标见表 3。

表 3 临床评分结合生化指标对 PE 的诊断

Wells 评分/IMA	灵敏度/%	特异度/%	阳性 预测值/%	阴性 预测值/%
IMA (63.45 U/mL)	90.00	76.90	75.00	90.90
D-二聚体 (0.795 mg/L)	90.00	57.70	66.67	89.47
Wells 评分 (2.75 分)	90.00	50.00	57.78	86.89
Wells 评分 + IMA	99.00	38.45	54.89	98.20
Wells 评分 + D-dimer	99.00	28.85	51.29	97.45

## 3 讨论

IMA 是由肝实质细胞合成,其半衰期在血浆中为 15 ~ 19 d,相对分子质量是 55 600,由 585 个氨基酸残基组成,其氨基末端序列为 N-天冬氨酸 - 丙氨酸 - 组氨酸。在生理情况下,该区域是过渡金属钴、镍、铜等的很强的结合位点。当组织发生缺血和再灌注时,会导致组织局部氧自由基增多,酸中毒,细胞膜上各种能量依赖性离子泵破坏等相关的变化,

从而导致白蛋白的结构发生变化,与过渡金属相结合的能力下降,从而形成 IMA。关于 IMA 在急性心肌缺血中研究较多,有报道<sup>[8-10]</sup>称 IMA 可以作为诊断心肌缺血性疾病的生化标志物,尤其是急性冠状动脉综合征。IMA 的检测可能不仅局限于心肌缺血,但关于 IMA 对非心脏缺血的研究目前很有限。一些数据表明,在中风、肠系膜缺血、终末期肾脏疾病,肝脏疾病和某些肿瘤中 IMA 的水平也是增加的<sup>[11]</sup>。另有一些研究<sup>[12]</sup>表明,在良性的胃肠道疾病、自身免疫性疾病、骨骼肌缺血、创伤时 IMA 均无明显增高。在 2007 年 TUREDI 等<sup>[13]</sup>通过对 30 例确诊 PE 患者和 30 名健康人血清的 IMA 检测结果进行比较,发现 PE 患者血清中 IMA 值显著高于 97% 的健康人;随后,TUREDI 等<sup>[14]</sup>利用大兔动物模型研究表明,APE 组大兔血清 IMA 较深静脉血栓形成组和对照组 IMA 明显增高,而深静脉血栓形成组与对照组无明显差异,可见 IMA 升高,对 APE 的诊断有一定特异性。

本研究发现 PE 组血清 IMA 水平明显高于非 PE 组及对照组 ( $P < 0.01$ ),提示 IMA 对 PE 的诊断有预测作用。我们还发现 IMA 诊断 PE 的特异性高于血浆 D-二聚体,本研究结果与国内李宾公等<sup>[15]</sup>研究结果相一致。当 IMA 在最佳 Cut-off 值为 63.45 U/mL 时,其诊断 PE 的敏感性是 90.00%、特异性是 76.90%,阳性预测值是 75.00%,阴性预测值是 90.90%,其阳性预测值要高于血浆 D-二聚体诊断 PE 的阳性预测值,灵敏度和阴性预测值与 D-二聚体相似,该结果与 TUREDI 等<sup>[16]</sup>研究结果相反,他们报道在 PE 诊断中 D-二聚体的灵敏度与阴性预测值要比 IMA 高,这种差异可能与本研究入选的病例数较少有关,仍有待临床扩大病例进一步验证。IMA 与 Wells 评分相结合阳性预测值比 D-二聚体高,但阴性预测值和敏感性 with D-二聚体相似。

总之,PE 发病相对较急,必须进行及时正确的诊断才能为下一步的积极救治提供依据,本实验可以看出血清 IMA 对 PE 的诊断具有一定的意义,其诊断的特异性要高于血浆 D-二聚体,与临床评分结合时阳性预测值比 D-二聚体高,但阴性预测值和敏感性与 D-二聚体相似,临床上可以联合 D-二聚体、Wells 评分以更好地诊断急性 PE,但是由于本研究样本例数较少,其在 PE 中确切的诊断价值还需要进一步的大规模的临床实验去验证。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SISU RC, BICESCU G, VINERANU D. Massive atelectasis with acute respiratory failure in postpartum misdiagnosed as pulmonary

- embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(7):842.
- [2] 程显声. 肺栓塞的研究现状[J]. *中华心血管杂志*, 2001, 29(3):257.
- [3] DELLAS C, PULS M, LANKEIT M, *et al.* Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19):2150.
- [4] NIKOLAOU K, THIEME S, SOMMER W, *et al.* Diagnosing pulmonary embolism: new computed tomography applications [J]. *J Thorac Imaging*, 2010, 25(2):151.
- [5] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism[J]. *Thorax*, 2003, 58(6):470.
- [6] ESTRADA-Y-MARTIN RM, OLDHAM SA. CTPA as the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism [J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2011, 6(4):557.
- [7] GEERSING GJ, ERKENS PM, LUCASSEN WA, *et al.* Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2012, 345:e6564.
- [8] CHO DK, CHOI JO, KIM SH, *et al.* Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm [J]. *Coron Artery Dis*, 2007, 18(2):83.
- [9] KEATING L, BENDER JR, BEETHAM R, *et al.* The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department [J]. *Emerg Med J*, 2006, 23(10):764.
- [10] BHAGAVAN NV, LAI EM, RIOS PA, *et al.* Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(4):581.
- [11] APPLE FS, WU AH, MAIR J, *et al.* Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC: future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5):810.
- [12] APPLE FS, QUIST H, OTTO AP, *et al.* Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobaltbinding test after a marathon race [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(7):1097.
- [13] TUREDI S, GUNDUZ A, MENTESE A, *et al.* The value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(7):770.
- [14] TUREDI S, PATAN T, GUNDUZ A, *et al.* Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study [J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(6):635.
- [15] 李宾公, 郑泽琪, 王梦洪, 等. 缺血修饰白蛋白在急性肺栓塞诊断中的作用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(9):670.
- [16] TUREDI S, GUNDUZ A, MENTESE A, *et al.* The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism [J]. *Respir Res*, 2008, 9:49.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1578 页)

经纤维支配<sup>[15]</sup>。因此,充分掌握 ICBN 的解剖关系,术中进行精细操作,保留 ICBN 并不会明显增加手术操作时间、上肢淋巴水肿发生率,且不增加肿瘤局部复发率<sup>[16]</sup>,并且可显著减少术后感觉异常的发生率,术后生理功能更加易于恢复,能够促使患者在抗癌过程中保持积极乐观的心态。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 史斌浩,任敏. 女性乳腺癌的主要危险因素[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(2):109.
- [2] 南敏,郝林杰,窦拉加. 应用微创治疗乳腺癌的临床新进展 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2011, 24(5):456.
- [3] TORRESAN RZ, CABELLO C, CONDE DM, *et al.* Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer [J]. *Breast J*, 2003, 9(5):389.
- [4] LI JY, JIA S, ZHANG WH, *et al.* A new technique that complements sentinel lymph node biopsy: lymph node dissection under the intercostobrachial nerve in early-stage breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(3):212.
- [5] 梁建雄. 乳腺癌改良根治术保留肋间臂神经的临床分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(20):2231.
- [6] VECHT CJ, VAN DE BRAND HJ, WAJER OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve [J]. *Pain*, 1989, 38(2):171.
- [7] DOBROGOWSKI J, PRZEKLASA-MUSZYNSKA A, WORDLICZEK J. Persistent post-operative pain [J]. *Folia Med Cracov*, 2008, 49(1/2):27.
- [8] 王雷,彭泉,赵成功. 乳腺癌改良根治术保留肋间臂神经 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 6(3):292.
- [9] EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, *et al.* AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York:Springer, 2010:347.
- [10] DI X, GENNINGS C, BEAR-HD, *et al.* Influence of the phosphodiesterase-5 inhibitor, sildenafil, on sensitivity to chemotherapy in breast tumor cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(2):349.
- [11] 艾司克尔·阿尤普,陈玲,杨亮,等. 保留肋间臂神经对乳腺癌根治术临床疗效的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):625.
- [12] 吴诚义,姚榛祥,吴凯南,等. 乳腺癌腋窝清扫术中保留肋间臂神经的方法和意义 [J]. *外科理论与实践*, 2001, 6(4):210.
- [13] 吴诚义. 131 例乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中保留肋间臂神经的探讨 [J]. *中华普外科杂志*, 2002, 17(5):311.
- [14] 郑恒,唐照鹏,陈源水,等. 探讨乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后感觉异常的解剖学机制 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(18):2451.
- [15] 王岩,周军,王学彩,等. 乳腺癌手术中保留肋间臂神经与术后感觉异常的关系 [J]. *医学理论与实践*, 2013, 26(11):1413.
- [16] 许波,刘先富,张明亮,等. 早期乳腺癌术中保留肋间臂神经和胸前神经的效果 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(10):1326.

(本文编辑 姚仁斌)