

平均血小板体积对肺栓塞复发的预测价值研究

谢小兵 高 云 刘 凯 凌 敏 苟安栓

摘 要 目的 探究平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)对肺栓塞(pulmonary embolism, PE)复发的预测价值研究。**方法** 选取 2010 年 1 月~2017 年 1 月笔者医院收治的首次发生肺栓塞的患者 169 例,根据肺栓塞是否复发分为复发组与未复发组,比较两组的一般资料、血液学指标及 PE 危险评分间的差异,COX 回归模型分析患者复发的独立危险因素,应用 ROC 曲线评估相关指标对 PE 患者远期复发的预测效能。**结果** 纳入研究的 PE 患者的复发率为 15.44%。复发组患者的平均年龄高于未复发组($P < 0.05$),两组在性别、体重指数、诱因、合并基础疾病和随访时间上比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。复发组患者的 PLT、PDW、MPV、FIB、DD 水平及简化 Wells、Geneva 量表评分均显著高于未复发组($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示,MPV、DD 和简化 Geneva 量表是 PE 患者发生复发的独立危险因素($HR = 12.214, 5.368, 5.405, P < 0.05$)。应用 MPV 预测 PE 患者复发的 AUC 为 0.913,显著高于 DD 和简化 Geneva 量表($Z = 2.662, 2.629, P < 0.05$)。其中,MPV 的最佳截点为 ≥ 10.19 fL,此时其预测 PE 患者复发的敏感度为 95.65% (22/23),特异性为 84.13% (106/126)。**结论** 平均血小板体积对肺栓塞患者的复发风险具有较高的预测价值,其最佳截点为 $MPV \geq 10.19$ fL。

关键词 肺栓塞 复发 平均血小板体积 敏感度 特异性

中图分类号 R563.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.024

Predictive Value of Mean Platelet Volume for Recurrence of Pulmonary Embolism. Xie Xiaobing, Gao Yun, Liu Kai, et al. Department II of Respiratory Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To explore the predictive value of mean platelet volume (MPV) in the recurrence of pulmonary embolism (PE). **Methods** Totally 169 patients with pulmonary embolism were selected from January 2010 to January 2017, they were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence of pulmonary embolism. The differences of general data, hematological parameters and PE risk score between the two groups were compared. COX regression model was used to analyze the independent risk factors of recurrence. ROC curve was used to evaluate the predictive efficacy of related indicators for long-term recurrence of PE patients. **Results** The recurrence rate of PE patients included in the study was 15.44%. The average age of the relapsed group was higher than that of the non-relapsed group ($P < 0.05$). There was no significant difference in gender, body mass index, inducement, basic diseases and follow-up time between the two groups ($P > 0.05$). The levels of PLT, PDW, MPV, FIB, DD and the scores of simplified Wells and Geneva scales in the relapsed group were significantly higher than those in the non-relapsed group (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression showed that MPV, DD and simplified Geneva scale were independent risk factors for PE recurrence ($HR = 12.214, 5.368, 5.405, P < 0.05$). The AUC of predicting PE recurrence by MPV was 0.913, significantly higher than DD and simplified Geneva scale ($Z = 2.662, 2.629, P < 0.05$). The best cut-off point of MPV was ≥ 10.19 fL. The sensitivity and specificity of MPV for predicting PE recurrence were 95.65% (22/23) and 84.13% (106/126). **Conclusion** Average platelet volume has a high predictive value for recurrence risk in patients with pulmonary embolism. The best cut-off point is $MPV \geq 10.19$ fL.

Key words Pulmonary embolism; Recurrence; Average platelet volume; Sensitivity; Specificity

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是体循环的各种栓子脱落阻塞肺动脉及其分支引起肺循环障碍的临床病理生理综合征^[1,2]。既往认为 PE 是一种少见

病,而随着医疗水平和医生对 PE 重视程度的提高,我国 PE 的年发生率由 2007 年的 1.2/10 万升高至 2016 年的 7.1/10 万^[3]。尽管目前对 PE 的诊断和治疗研究已取得了一定的进展,PE 患者的近期预后已达到较高的水平,但对于 PE 患者治疗后复发情况的研究较少,缺少对 PE 患者远期复发的预测工具,也使得对 PE 患者的早期干预受到限制。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是评估血小板功能

基金项目:新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市科学技术计划项目(G161310008)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院呼吸内二科(谢小兵、刘凯、凌敏、苟安栓),干部保健中心(高云)

通讯作者:谢小兵,电子信箱:germanywork@163.com

状态的重要参数,在初发性 PE 的早期诊断中具有一定的应用价值,但其在 PE 复发预测的效能尚不明确。为此,笔者医院对 169 例 PE 患者的临床资料及预后情况进行分析,报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2010 年 1 月~2017 年 1 月在笔者医院诊断及治疗的 PE 患者,纳入标准:①临床表现、实验室指标、影像等综合诊断符合《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识(2010 年版)》诊断标准^[4];②经抗凝和溶栓治疗后疗效较好;③病史资料完整。排除标准:①PE 治疗后仍残留大面积血栓;②既往存在严重的肝、肾功能不全,不耐受抗凝治疗。共纳入 169 例 PE 患者,平均年龄 58.16 ± 11.73 岁,其中,男性 89 例,女性 80 例。

2. 治疗方案:所有患者均在去除或避免相关危险因素的基础上采用华法林片(齐鲁制药厂,国药准字 H20110108,3.0mg $\times$ 80 片)初始计量为 3.0mg/d,监测 INR 并根据 INR 水平,于 2 周内逐步将 INR 调节至 2~3,之后可每 4 周监测 1 次 INR,口服华法林的疗程至少 3 个月。抗凝治疗 3 个月后,若相关危险因素已去除,可停止抗凝治疗,若危险因素持续存在则在 3 个月抗凝治疗后,继续抗凝治疗。

3. 评价指标:由专人统计所有患者一般资料、血液学指标和 PE 危险程度评分。临床资料包括年龄、性别、BMI、基础疾病和诱发因素等。所有患者于治疗完成并出院时抽取静脉血,送检至笔者医院检验科,血液学指标检测内容包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width,PDW)和 MPV 等血常规检查,以及 D-二聚体(D dimer,DD)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、国际标准化比值(international normalized ratio,INR)及纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)等凝血功能指标,其中,血常规和凝血指标采用 DxH800 全自动血细胞分析仪(美国贝克曼-库尔特)和 ACL7000 全自动凝血分析(美国贝克曼-库尔特)及其配套试剂进行定量分析。PE 相关危险评分包括简化 Wells 和 Geneva 评分,其中,简化 Wells 包括深静脉血栓的临床症状和体征(如下肢肿胀和触痛)、肺栓塞的可能性大于其他疾病、心率(>100 次/分)、4 周内手术史或制动史咯血、恶性肿瘤史等 7 个项目,每个项目赋值 0~1 分,总分 0~7 分,分值越高表示发生肺栓塞的风险越高;简化 Geneva 评

分包括年龄(>65 岁,1 分)、既往静脉血栓或肺栓塞史(1 分)、1 个月手术史或下肢骨折史(1 分)、活动性恶性肿瘤(1 分)、单侧下肢疼痛(1 分)、咯血(1 分)、心率 75~94 次/分(1 分)、心率 >95 次/分(2 分)、单侧下肢深静脉触痛并下肢水肿(1 分)等 9 项临床指标,总分 0~10 分,分值越高表示发生肺栓塞的风险越高。

4. 随访:每 3 个月通过电话形式进行一次随访(主要询问患者有无 PE 的相关症状及就诊情况),每 6 个月进行 1 次门诊随访,对于存在疑似 PE 的相关异常表现的患者行 CT 肺动脉成像进一步明确。

5. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料用例数(构成比)[$n(\%)$]表示,使用 χ^2 检验进行比较, $1 < \text{预计值} < 5$ 时使用校正 χ^2 检验;服从正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立样本 t 检验进行比较,不服从正态分布的计量资料用中位数(四分位距)表示,Wilcoxon 秩和检验比较组间差异。应用 COX 回归模型分析患者 PE 复发的独立危险因素,应用 ROC 曲线评估不同指标对患者预后的预测效能,De Long 法比较曲线下面积的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料:纳入研究的 PE 患者失访 20 例,发生 PE 复发病例 23 例,未复发 126 例,复发率为 15.44%(23/149)。复发组患者的平均年龄高于未复发组($P < 0.05$),两组在性别、体重指数、诱因、合并基础疾病和随访时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

2. 两组患者血液学指标:复发组患者的 PLT、PDW、FIB、MPV、DD、简化 Wells 和 Geneva 量表评分均显著高于未复发组(P 均 <0.05),详见表 2。

3. 影响 PE 患者远期复发的多因素分析:多因素 COX 回归显示,MPV、DD 和简化 Geneva 量表是 PE 患者发生复发的独立危险因素($HR = 12.214, 5.368, 5.405, P < 0.05$),详见表 3。

4. 不同指标预测 PE 患者复发的诊断效能:应用 MPV 预测 PE 患者复发的 AUC 为 0.913 显著高于 DD 和简化 Geneva 量表($Z = 2.662, 2.629, P < 0.05$)。其中,MPV 的最佳截点为 ≥ 10.19 fl,此时其预测 PE 患者复发的敏感度为 95.65%(22/23),特异性为 84.13%(106/126),详见图 1,表 4。

表 1 两组患者一般资料的比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	未复发组 ($n=126$)	复发组 ($n=23$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	56.08 $\pm$ 12.39	62.53 $\pm$ 11.38	2.323	0.022
性别				
男性	66(52.38)	15(65.22)	1.292	0.256
女性	60(47.62)	8(34.78)		
BMI(kg/m ²)	23.75 $\pm$ 3.46	25.18 $\pm$ 3.68	1.805	0.073
诱因				
深静脉血栓	70(55.56)	13(56.52)	0.130	0.988
手术/创伤	13(10.32)	2(8.70)		
肿瘤	7(5.56)	1(4.35)		
特发性	36(28.57)	7(30.43)		
基础疾病				
糖尿病	28(22.22)	4(17.39)	0.269	0.604
高血压	14(11.11)	3(13.04)	0.008	0.929
高血脂症	12(9.52)	3(13.04)	0.019	0.889
冠心病	10(7.94)	4(17.39)	1.083	0.298
脑卒中	16(12.70)	5(21.74)	0.672	0.412
慢性肾病	18(14.29)	7(30.43)	2.568	0.109
随访时间(月)	24(13,29)	25(14,31)	1.247	0.212

表 2 两组患者血液学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	未复发组 ($n=86$)	复发组 ($n=23$)	t	P
WBC($\times 10^9/L$)	7.19 $\pm$ 2.17	6.83 $\pm$ 1.92	0.723	0.471
PLT($\times 10^9/L$)	264.0 $\pm$ 80.5	309.4 $\pm$ 67.0	2.482	0.015
Hb(g/L)	135.59 $\pm$ 26.21	133.57 $\pm$ 25.03	0.331	0.741
HCT(%)	40.59 $\pm$ 5.87	41.67 $\pm$ 7.45	0.739	0.462
PDW(%)	16.59 $\pm$ 0.91	17.23 $\pm$ 0.83	3.049	0.003
MPV(fl)	9.51 $\pm$ 0.76	10.73 $\pm$ 0.51	7.261	0.000
APTT(s)	34.27 $\pm$ 3.56	33.33 $\pm$ 4.06	1.092	0.277
FIB(g/L)	4.41 $\pm$ 0.82	5.31 $\pm$ 0.73	2.636	0.016
DD(mg/L)	2.36 $\pm$ 0.53	2.93 $\pm$ 0.71	4.248	0.000
INR	2.33 $\pm$ 1.06	2.54 $\pm$ 0.82	0.881	0.380
简化 Wells 量表	2.15 $\pm$ 0.45	2.36 $\pm$ 0.33	2.090	0.039
简化 Geneva 量表	2.74 $\pm$ 1.14	3.32 $\pm$ 1.22	2.136	0.035

表 3 PE 复发的多因素 COX 回归分析

因素	β	标准误	Wald	P	HR	95% CI
MPV	2.503	0.638	15.371	0.000	12.214	3.496 ~ 42.677
DD	1.681	0.708	5.632	0.018	5.368	1.340 ~ 21.508
简化 Geneva 量表	1.687	0.579	8.504	0.004	5.405	1.739 ~ 16.802

讨 论

目前,大多数 PE 患者可以在及时救治下存活,并能够通过药物和手术治疗在一定程度上降低患者的复发风险^[5]。有研究显示,PE 患者首次发作后 2 年的累计复发率可达 10% ~ 20%,且复发性 PE 患者的病死率更高^[6]。对于 PE 患者的后续抗凝治疗,国内指南建议至少进行 3 个月的维持抗凝治疗^[4]。其

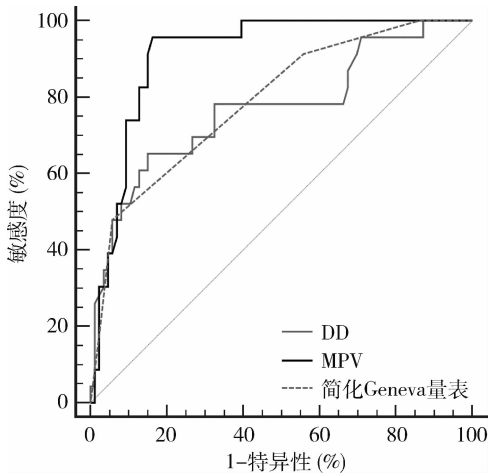


图 1 不同指标预测 PE 患者复发的 ROC 曲线

表 4 不同指标预测 PE 患者复发的 AUC

项目	AUC	标准误	95% CI
DD	0.706	0.072	0.611 ~ 0.790
MPV	0.913	0.028	0.843 ~ 0.958
简化 Geneva 量表	0.753	0.049	0.662 ~ 0.831
MPV vs DD	$Z=2.662, P=0.008$		
MPV vs 简化 Geneva 量表	$Z=2.629, P=0.009$		

中,对于无明显危险因素的特发性 PE 患者,可能需要终身抗凝治疗;但华法林作为常用的抗凝药物,需频繁复查 INR,对患者治疗依从性有较高的依赖,并具有较高的出血风险,而其他新型抗凝药物长期应用的经济性欠佳^[7,8]。因此,探究影响首次 PE 事件后复发的相关危险因素,有助于提高抗凝治疗的针对性,改善 PE 患者的预后。

本研究通过对笔者医院近 7 年内发生的 PE 患者进行随访,结果显示,共有未复发患者 126 例,PE 复发病例 23 例,失访患者 20 例,2 年复发率为 15.44%,这一复发率与 Lee 等^[9]对纽约州 1999 ~ 2013 年间的 174322 例 PE 患者的研究结果较为一致。对比 PE 复发和未复发患者的临床资料、相关血液学指标和 PE 危险量表,可见复发组患者的平均年龄更高,并具有较高的 PLT、PDW、FIB、MPV、DD 水平以及简化 Wells 和 Geneva 量表评分。将上述存在差异的因素应用单因素和多因素 COX 回归后,结果显示,MPV、DD 和简化 Geneva 量表是 PE 患者发生复发的独立危险因素,这显示,与其他临床资料和指标比较,MPV、DD 和简化 Geneva 量表与 PE 患者远期复发风险的相关性更为密切。

DD 为纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联并由纤

溶酶水解所产生的特异性纤溶标志物,可以反映机体纤维蛋白溶解水平,在 PE 的早期诊断中有着重要价值^[10]。研究显示,DD 水平对静脉血栓复发和残余静脉阻塞的辅助诊断也有较好的诊断价值,升高的 D-二聚体水平与复发风险增加相关,而 D-二聚体阴性结果多提示复发的风险较低^[11~13]。

MPV 是评估血小板功能状态的重要参数,在初发性 PE 的早期诊断中具有一定的应用价值^[14]。简化 Geneva 量表是临床常用的静脉血栓形成风险的评估量表,在评估 PE 的发生风险中具有广泛的应用,相对于简化 Wells 评分,Genève 量表包含的项目更多,因而更为全面^[15,16]。使用出院时的 MPV、DD 水平和简化 Geneva 量表评分对 PE 患者的复发进行预测,结果显示,应用 MPV 预测 PE 患者复发的 AUC 显著高于 DD 和简化 Geneva 量表,以 $MPV \geq 10.19$ fl 作为最佳截点时,MPV 预测 PE 患者复发的敏感度为 95.65%,特异性为 84.13%,具有较好的预测价值。分析 MPV 相比较于其他指标具有更好的预测效能,其可能的机制有以下几点:①MPV 是 PLT 功能的重要参数,MPV 的水平升高提示 PLT 内含有更多的致密颗粒和血栓素 B_2 ,进而可以产生较高水平的黏附分子,并分泌更多的血清素和 β -凝球蛋白,从而提高了血栓形成能力^[17];②PLT 成熟后其 MPV 在生命周期内保持不变,而 MPV 的升高提示新生的较大体积 PLT 进入循环,这一反应在高凝状态发生之前,因而具有预测价值^[18];③PE 患者,特别是特异性 PE 患者多存在明显的微炎性状态,对于 PE 复发具有重要影响,而炎症反应可以通过白细胞介素(interleukin, IL)-3 和 IL-6 等炎症细胞因子增加巨核细胞数量来促进血小板的产生并表现为 MPV 水平的增加^[19,20]。

综上所述,平均血小板体积对肺栓塞患者的复发风险具有较高的预测价值,其最佳截点为 $MPV \geq 10.19$ fl。

参考文献

- Di NM, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063):3060-3073
- 王升玲,孔英君. 年龄校正 D-二聚体在肺栓塞诊断的价值[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(8):150-152
- Zhang S, Zhai Z, Yang Y, *et al.* Pulmonary embolism risk stratification by European Society of Cardiology is associated with recurrent venous thromboembolism: findings from a long-term follow-up study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202(1):275-281
- 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1):74-81
- Lim W, Le GG, Bates SM, *et al.* American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22):3226-3256
- 杨苏乔.《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》解读——关于 VTE 治疗的更新[J]. *中国医刊*, 2018, 53(10):1076-1078
- 赵飞燕,肖树芹,崔英. 肺血栓栓塞症患者华法林抗凝治疗的知识、态度及行为的调查分析[J]. *中华护理杂志*, 2016, 51(12):1451-1455
- 李金玉,程爱斌,施举红. 华法林对凝血因子及出凝血时间的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(42):3347-3349
- Lee T, Itagaki S, Chiang YP, *et al.* Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3):1084-1090
- Lozano-Polo L, Puig-Campmany M, Herrera-Mateo S, *et al.* Diagnosis of pulmonary embolism in the elderly: adherence to guidelines and age-adjusted D-dimer concentration values[J]. *Emergencias*, 2018, 30(5):321-327
- Tritschler T, Limacher A, Méan M, *et al.* Usefulness of D-dimer testing in predicting recurrence in elderly patients with unprovoked venous thromboembolism[J]. *Am J Med*, 2017, 130(10):1221-1224
- Poli D, Cenci C, Antonucci E, *et al.* Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(2):181-186
- 魏卿,王昌明. 血浆 B 型脑钠肽结合 D-二聚体对肺栓塞预后评估的临床价值[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(11):143-146
- Sevuk U, Bahadır MV, Altındag R, *et al.* Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11:1243-1249
- Robert-Ebadi H, Mostaguir K, Hovens MM, *et al.* Assessing clinical probability of pulmonary embolism: prospective validation of the simplified Geneva score[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(9):1764-1769
- Vuilleumier N, Limacher A, Méan M, *et al.* Cardiac biomarkers and clinical scores for risk stratification in elderly patients with non-high-risk pulmonary embolism[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6):707-716
- Yardan T, Meric M, Kati C, *et al.* Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in risk stratification of pulmonary embolism[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2016, 52(2):110-115
- Kovács S, Csiki Z, Zsóri KS, *et al.* Characteristics of platelet count and size and diagnostic accuracy of mean platelet volume in patients with venous thromboembolism. A systematic review and Meta-analysis[J]. *Platelets*, 2017, 18(12):1-9
- 袁雅冬,宫小微. 肺血栓栓塞症发生再栓塞相关因素的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(34):2419-2425
- Lipinska A, Ledakowicz-Polak A, Krauz G, *et al.* Complex calculation or quick glance? Mean platelet volume - new predictive marker for pulmonary embolism[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14(6):2221-2228

(收稿日期:2019-03-09)

(修回日期:2019-03-13)