

黄玉芳, 龙瀛, 欧国春, 等. IMA、IL-38、DFR 水平与急性肺栓塞患者危险分层和预后的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(2): 219-222.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.02.015

· 临床医学 ·

## IMA、IL-38、DFR 水平与急性肺栓塞患者危险分层和预后的相关性

黄玉芳, 龙瀛, 欧国春, 罗文, 王述红, 邱容

(遂宁市中心医院呼吸与危重症医学科, 四川省遂宁市 629000)

[关键词] 急性肺栓塞; 危险分层; 预后; 缺血修饰白蛋白; 白细胞介素-38; D-二聚体与纤维蛋白原比值

[摘要] 目的 探讨缺血修饰白蛋白(IMA)、白细胞介素-38(IL-38)、D-二聚体与纤维蛋白原比值(DFR)水平与急性肺栓塞(APE)患者危险分层和预后的相关性。方法 选取 136 例急性肺栓塞患者和 60 名健康体检者分别作为病例组和对照组。病例组根据指南分为低危组、中危组和高危组,根据出院后 6 个月临床转归分为存活组与死亡组。检测各组血清 IMA、IL-38、DFR 水平,分析其相关性;应用受试者工作特征曲线(ROC)和曲线下面积(AUC),评价三项指标对 APE 预后不良的预测价值。结果 病例组血清 IMA、DFR 水平高于对照组,IL-38 低于对照组,且随着危险分层的增加,IMA 和 DFR 逐渐升高,IL-38 逐渐降低( $P<0.05$ );血清 IMA、IL-38、DFR 水平与危险程度分层有明显相关性( $P<0.05$ )。病例组中死亡组血清 IMA 和 DFR 水平均高于存活组,IL-38 显著低于存活组( $P<0.05$ )。IMA、IL-38、DFR 预测 APE 患者死亡的 AUC 分别为 0.879、0.858 和 0.744,敏感度和特异度分别为 0.882 和 0.848、0.713 和 0.691、0.846 和 0.865。结论 IMA、IL-38、DFR 能较好地评估 APE 患者病情危险程度,同时也能用于患者不良预后的预测,具有较高的临床价值。

[中图分类号] R563.5

[文献标识码] A

### Correlation of IMA, IL-38, DFR levels with risk stratification and prognosis in patients with acute pulmonary embolism

HUANG Yufang, LONG Ying, OU Guochun, LUO Wen, WANG Shuhong, QIU Rong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[KEY WORDS] acute pulmonary embolism; risk stratification; prognosis; ischemia modified albumin; interleukin-38; D-dimer to fibrinogen ratio

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between the levels of ischemia modified albumin (IMA), interleukin-38 (IL-38), D-dimer to fibrinogen ratio (DFR) and risk stratification and prognosis in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** 136 patients with APE were selected as the case group, and 60 healthy people were selected as the control group. The patients in the case group were divided into low-risk group, medium risk group and high-risk group, and were divided into survival group and death group according to clinical outcomes 6 months after discharge. The levels of serum IMA, IL-38 and DFR were detected and their correlation was analyzed; receiver operating characteristic curve (ROC) and area under curve (AUC) were used to evaluate the predictive value of the three indicators for poor prognosis of APE. **Results** The levels of serum IMA and DFR in the case group were significantly higher than those in the control group, and the level of IL-38 was significantly lower than that in the control group, with the increase of risk classification, the levels of serum IMA and DFR were gradually increased, while the level of IL-38 was gradually decreased ( $P<0.05$ ). The levels of serum IMA, IL-38 and DFR were significantly correlated with risk stratification ( $P<0.05$ ). In the case group, the levels of IMA and DFR in the death group were significantly higher than those in the sur-

[收稿日期] 2021-04-07

[修回日期] 2021-06-12

[基金项目] 四川省医学会专项科研课题(2019HR57)

[作者简介] 黄玉芳, 硕士, 副主任医师, 研究方向为睡眠呼吸疾病、肺癌、肺结节、肺血管疾病及气流受限性疾病, E-mail 为 214644458@qq.com。通信作者邱容, 硕士, 主任医师, 研究方向为肺癌、肺结节、肺血管病、感染等疾病, E-mail 为 4431821632@qq.com。

vival group, and the levels of IL-38 were significantly lower than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). The AUC of IMA, IL-38 and DFR in predicting the death of APE patients were 0.879, 0.858 and 0.744, the sensitivity and specificity were 0.882 and 0.848, respectively, the sensitivity and specificity of IL-38 were 0.713 and 0.691 respectively, the sensitivity and specificity were 0.846 and 0.865, respectively. **Conclusion** IMA, IL-38 and DFR can be used to evaluate the risk degree of APE patients, and can also be used to predict the adverse prognosis of patients, which has high clinical value.

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是临床常见的一种心血管系统疾病,其发病率和死亡率均居于第3位<sup>[1]</sup>。调查显示,每1 000例住院患者中就有1例是APE,其未经治疗的死亡率高达30%左右<sup>[2]</sup>。缺血修饰白蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是一种反应心肌缺血情况的敏感标志物,其对心肌缺血、脑梗死、急性冠状动脉综合征等疾病有较高的诊断和预后预测效能<sup>[3]</sup>。白细胞介素-38(interleukin-38, IL-38)是IL-1家族新成员,在机体免疫和炎症反应调控中发挥着重要作用。D-二聚体/纤维蛋白原比值(D-dimer to fibrinogen ratio, DFR)可作为一种成栓活性指标用于深静脉血栓、APE及缺血性脑卒中等疾病的诊疗中,其灵敏度较D-二聚体更高<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨IMA、IL-38、DFR水平与急性肺栓塞患者危险分层和预后的相关性,评价其在预测APE患者不良预后中的价值,从而为临床APE的诊断和治疗提供帮助。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2017年8月—2020年8月在本院接受治疗的136例急性肺栓塞患者作为病例组,另选取60名健康体检者作为对照组。病例组中男85例,女51例;年龄22~78岁,平均(58.06±6.14)岁。对照组中男39例,女21例;年龄23~75岁,平均年龄(58.35±5.42)岁。两组年龄、性别等一般资料无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经本院伦理委员会审核通过,患者均自愿参与本研究并签署知情同意书。

病例组诊断标准为2010年中华医学会呼吸病学分会制定的《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南》<sup>[5]</sup>,均经肺动脉造影、核素肺通气/灌注显像、CT肺血管造影等确诊,入院后给与华法林、低分子肝素或利伐沙班药物治疗。排除合并急性心肌梗死、左心功能不全、冠心病、慢性肺源性心脏病、严重慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、慢性心力衰竭、肿瘤、血液性疾病、免疫性疾病等患者;既往有肺栓塞病史者;合并急慢性感染疾病患者;孕妇和哺乳

期妇女。

### 1.2 临床资料收集

收集入选研究对象的临床资料,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、合并症、动脉血气分析、心电图(electrocardiogram, ECG)、心脏彩超、肺动脉CT造影、血常规、血脂水平、血浆肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、血浆B型脑钠肽(B-Type brain natriuretic peptide, BNP)等。

### 1.3 IMA、IL-38、DFR水平检测

采集对照组体检时和病例组患者入院时的空腹静脉血液标本5 mL,待其凝固后置于离心机中以3 500 r/min离心10 min,取上层血清置于-80℃冰箱中保存待测。应用白蛋白-钴结合试验法检测IMA水平,试剂盒购自长沙颐康科技开发有限公司,采用免疫比浊法测定D-二聚体水平,凝固法测定纤维蛋白原水平,试剂盒均购自上海太阳生物技术有限公司,根据检测结果计算DFR;采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测IL-38水平,试剂盒购自上海酶联生物技术有限公司,上述指标检测均严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.4 危险分层

根据2014年欧洲心脏病学会制定的《急性肺栓塞诊断及管理指南》<sup>[6]</sup>,依据患者是否存在低血压、休克、肺栓塞严重程度指数(pulmonary embolism severity index, PESI)Ⅲ~Ⅳ级或简化肺栓塞严重程度指数(sPESI)>1、右心室功能不全征象和右心室功能不全风险标志物对患者疾病危险程度进行分层。136例患者根据上述标准分为低危组( $n=72$ )、中危组( $n=35$ )和高危组( $n=29$ )。

### 1.5 随访

病例组所有患者随访至出院后6个月,根据临床转归分为存活组( $n=113$ )和死亡组( $n=23$ )。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,计量资料采用单因素方差分析和 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;应用Spearman秩相关进行相关性分析;采用ROC曲线下面积分析评价各指标的预后预测

效能,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组基本资料比较

对照组、病例组不同危险分层及不同预后患者的年龄、性别、吸烟、饮酒等指标比较均无统计学意义, 病例组不同危险分层和预后患者的高血压、糖尿病、脑血管疾病等合并症发生率比较差异均无统

计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 对照组及病例组不同危险分层患者 IMA、IL-38 和 DFR 水平比较

病例组血清 IMA、DFR 水平均高于对照组, IL-38 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且随着危险分层的增加, 血清 IMA 和 DFR 水平升高, IL-38 水平降低 ( $P < 0.05$ )。死亡组患者血清 IMA 和 DFR 水平均高于存活组, IL-38 低于存活组 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 1 各组基本资料的比较

指标	对照组 ( $n=60$ )	病例组 ( $n=136$ )	不同危险分层			不同预后	
			低危组 ( $n=72$ )	中危组 ( $n=35$ )	高危组 ( $n=29$ )	存活组 ( $n=113$ )	死亡组 ( $n=23$ )
年龄/岁	58.35±5.42	58.06±6.14	58.26±5.11	58.42±5.27	58.60±5.71	58.09±5.83	58.63±5.75
男性/[例(%)]	39(65.00)	85(62.50)	44(61.11)	22(62.86)	19(65.52)	71(62.83)	14(60.87)
吸烟/[例(%)]	16(26.67)	43(31.62)	20(27.78)	11(31.43)	12(41.38)	33(29.20)	10(43.48)
饮酒/[例(%)]	8(13.33)	28(20.59)	13(18.06)	7(20.00)	8(27.59)	21(18.58)	7(30.43)
高血压/[例(%)]	-	61(44.85)	31(43.06)	16(45.71)	14(48.28)	51(45.13)	10(43.48)
糖尿病/[例(%)]	-	24(17.65)	12(16.67)	6(17.14)	6(20.69)	20(17.70)	4(17.39)
脑血管疾病/[例(%)]	-	19(13.97)	9(12.50)	5(14.29)	5(17.24)	15(13.27)	4(17.39)

表 2 各组 IMA、IL-38 和 DFR 水平的比较

指标	对照组 ( $n=60$ )	病例组 ( $n=136$ )	不同危险分层 <sup>b</sup>			不同预后	
			低危组 ( $n=72$ )	中危组 ( $n=35$ )	高危组 ( $n=29$ )	存活组 ( $n=113$ )	死亡组 ( $n=23$ )
IMA/(IU/mL)	41.28±7.46	84.19±15.94 <sup>a</sup>	64.63±10.37	72.56±13.20	89.18±10.35	69.62±17.59	90.38±16.20 <sup>c</sup>
IL-38/(mg/L)	141.39±25.37	49.58±11.46 <sup>a</sup>	66.51±16.72	54.21±13.95	46.47±11.60	59.53±15.82	44.60±12.94 <sup>c</sup>
DFR/( $\times 10^{-4}$ )	0.659±0.130	4.597±1.164 <sup>a</sup>	2.824±0.942	3.661±1.267	5.027±1.590	3.263±1.162	5.127±1.635 <sup>c</sup>

注: a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 不同危险分层各组之间比较; c 为  $P < 0.05$ , 与存活组比较。

### 2.3 IMA、IL-38 和 DFR 水平与危险分层的相关性

IMA 和 DFR 水平与 APE 患者危险程度分层呈正相关 ( $r=0.552, r=0.601, P < 0.05$ ), IL-38 与其呈负相关 ( $r=-0.439, P < 0.05$ )。

### 2.4 IMA、IL-38 和 DFR 水平预测 APE 患者预后的效能

ROC 曲线分析显示, IMA、IL-38、DFR 预测 APE 患者死亡的 AUC、灵敏度和特异度分别见表 3。

表 3 IMA、IL-38、DFR 水平预测 APE 患者预后的效能 ROC 曲线分析

指标	标准误	AUC	95% CI	$P$	临界值	灵敏度	特异度	约登指数
IMA	0.062	0.879	0.750 ~ 0.943	0.000	64.2	0.882	0.848	0.73
IL-38	0.057	0.744	0.762 ~ 0.925	0.000	51.6	0.713	0.691	0.40
DFR	0.060	0.858	0.634 ~ 0.839	0.000	$3.0 \times 10^{-4}$	0.846	0.865	0.71

注: IMA 临界值单位为 IU/mL, IL-38 临界值单位为 mg/L。

## 3 讨论

近年来中国肺栓塞的患病人数显著增加, 已经

成为多发且常见的心血管疾病之一, 其死亡率较高。APE 患者病情严重程度不一, 因此治疗方式和预后也不同, 绝大多数患者收缩压和右心功能无异

常,仅需给予抗凝药物治疗即可,而对于部分病情进展快速,合并右心功能不全、低血压休克者,需给予静脉升压药、气管插管、溶栓治疗及心肺复苏等处理。

IMA 在急性心肌缺血早期诊断中的价值已经得到较多研究证实,是美国 FDA 批准的第 1 个心肌缺血诊断的生化标志物。本研究进一步发现,APE 患者的血清 IMA 水平明显升高,而且与患者危险分层呈明显正相关,与患者不良预后也有关,提示 IMA 可能可用于 APE 危险分层和预后评价。

研究证实,D-二聚体与肺栓塞的发生发展及患者病情严重程度密切相关<sup>[7]</sup>。有研究指出,通过检测血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平,计算二者的比值可进行血栓诊断,并提高诊断的特异性<sup>[8]</sup>。而本研究显示,APE 患者与对照组之间 DFR 比较差异存在显著性,且其与患者危险分层和预后有关。肺栓塞后病理可见肺动脉血栓栓塞,炎症反应明显。炎症反应广泛地参与右心功能不全、低氧血症和肺栓塞后肺组织损伤等病理过程,是肺栓塞发生发展的重要机制之一<sup>[9]</sup>。血清 IL-38 水平降低与机体易栓状态有关,其能预测慢性阻塞性肺疾病患者合并肺栓塞的发生<sup>[10]</sup>。本研究显示,APE 患者的 IL-38 水平与病情危险程度呈负相关,且与患者死亡有关,提示血清 IL-38 水平降低也许是 APE 疾病恶化的一个标志,但有关其具体机制目前尚不清楚。

本研究结果显示,IMA、IL-38、DFR 预测 APE 患者死亡的 AUC 分别为 0.879,0.744 和 0.858,以 64.2 IU/mL 作为 IMA 诊断预后不良的最佳临界值时,灵敏度和特异度分别为 0.882 和 0.848;以 51.6 mg/L 作为 IL-38 诊断的最佳临界值时,灵敏度和特异度分别为 0.713 和 0.691;以  $3.0 \times 10^{-4}$  作为 DFR 诊断的最佳临界值时,灵敏度和特异度分别为

0.846 和 0.865。提示 IMA、DFR 和 IL-38 均可作为 APE 患者预后预测的指标应用于临床,相比较而言 IMA 和 DFR 的预测价值要高于 IL-38。

综上所述,IMA、IL-38、DFR 能较好地评估 APE 患者病情危险程度,同时也能用于患者不良预后的预测,具有较高的临床价值。

#### [参考文献]

- [1] YANDRAPALLI S, TARIQ S, KUMAR J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, and management[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(2): 62-72.
- [2] MURPHY C G, DE M R, GERSTENMAIER J F, et al. Evaluation of the incidence of pulmonary embolus in the early postoperative period following cemented hemiarthroplasty [J]. *Hip Int*, 2016, 26(3): 295-300.
- [3] 陈庆宇, 王宝, 侯秀伟, 等. 缺血修饰白蛋白在心血管病中的研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(3): 143-145.
- [4] 范行海, 蔡靖宇, 何亮. D-二聚体与纤维蛋白原比值在髋部骨折并发下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. *医学信息*, 2017, 30(3): 101-102.
- [5] 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(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(5): 259-264.
- [6] SEC Working Group for the ESC guidelines on acute pulmonary embolism, Expert Reviewers for the ESC on acute pulmonary embolism, SEC Guidelines Committee. comments on the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism-ScienceDirect [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2020, 73(6): 452-456.
- [7] 樊胜志, 徐浩, 张庆桥. 血浆 D-D、Fib 及 FDP 在肺栓塞治疗中的意义[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 88-91.
- [8] 田丁元, 党连生. MIP-1 $\alpha$ 、DFR 对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. *天津医药*, 2019, 47(9): 966-970.
- [9] 周怀海, 秦志强, 覃少佳, 等. 肺栓塞患者炎症指标与 CT 肺动脉阻塞指数的关系[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(1): 19-24.
- [10] 朱亚茜, 马淑萍, 董维刚, 等. 血清白细胞介素 38 与慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺栓塞的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(12): 929-933.

(此文编辑 李小玲)