DOI:10.16016/j.1000-5404.201512013

心肌型脂肪酸结合蛋白联合 APACHE Ⅱ评分对急性肺栓塞病情及预后的评估价值

周 洪,江跃全,綦 俊,张 奇,尹 哲 (400030 重庆,重庆市肿瘤研究所胸外科)

[摘要] **目的** 探讨心肌型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein,H-FABP)联合急性生理学与慢性健康状况评分(acute Physiology and Chronic Health Evaluation,APACHE Ⅱ)在评估急性肺栓塞(acute pulmonary embolism,APE)患者病情严重程度及预后的临床价值。**方法** 回顾性分析本院2010年1月至2015年1月确诊的160例APE患者临床资料[男92例,女68例,年龄(51±12)岁]。根据APE患者病情严重程度将其分为:低危组[n=58,男33例,女25例,年龄(50±13)岁]、中危组[n=54,男30例,女24例,年龄(54±12)岁]及高危组[n=48,男29例,女19例,年龄(52±10)岁];根据临床转归,将其分为存活组(n=132)和死亡组(n=28),比较不同组间H-FABP和APACHE Ⅱ评分的差异,评价H-FABP(酶联免疫吸附法测定)和APACHE Ⅱ评分对评估APE患者病情严重程度及预后的临床价值。**结果** 随着APE患者病情严重程度的增加,H-FABP和APACHE Ⅱ评分指标水平显著升高(P<0.05);死亡组H-FABP和APACHE Ⅱ评分水平显著高于存活组(P<0.05)。相关性分析显示,血浆H-FABP与APACHE Ⅱ评分水平呈正相关(r=0.71,P=0.000)。ROC曲线分析显示,H-FABP曲线下面积为0.854(95% *CI* 0.784~0.927),其血浆H-FABP>13.3 μg/L时,诊断APE的病情严重程度及预后的敏感性和特异性分别为81.0%和79.4%;APACHE Ⅱ评分曲线下面积为0.861(95% *CI* 0.812~0.932),其APACHE Ⅱ评分>19.2分时诊断APE的病情严重程度及预后的敏感性和特异性分别为77.8%和80.4%。二者指标串联诊断敏感性及特异性分别为88.9%和87.6%,ROC曲线下面积为0.914(95% *CI* 0.825~0.948),其明显高于单一H-FABP和APACHE Ⅱ评分指标。**结论** H-FABP联合APACHE Ⅱ评分评估APE患者病情严重程度及预后的敏感性及特异性显著优于单一H-FABP和APACHE Ⅱ评分指标,其可为临床APE患者个体化治疗,降低其病死率提供客观依据。

[关键词] 心肌型脂肪酸结合蛋白;急性生理学与慢性健康状况评分;急性肺栓塞;预后
[中图法分类号] R341;R449;R563.5 [文献标志码] A

Value of heart-type fatty acid-binding protein and APACHE Ⅱ score in severity and prognosis estimation for acute pulmonary embolism patients

Zhou Hong, Jiang Yuequan, Qi Jun, Zhang Qi, Yin Zhe (Department of Thoracic surgery, Chongqing Cancer Institute, Chongqing, 400030, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the value of plasma heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) level and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE Ⅱ) score system in the estimation of severity and prognosis for the patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** Clinical data of 160 APE patients (92 males and 68 females, at a mean age of 51±12) admitted in our hospital from January 2010 to January 2015 were collected and retrospectively analyzed. According to the severity, these patients were divided into low-risk group (n=58, 33 males and 25 females, at a mean age of 50±13), moderate-risk group (n=54, 30 males and 24 females, at a mean age of 54±12), and high-risk group (n=48, 29 males and 19 females, at a mean age of 52±10). Based on their clinical outcomes, the patients were also assigned into survival (n=132) and death (n=28) groups. Their plasma level of H-FABP

[通信作者] 江跃全,电话:(023)65075660,E-mail:30117950@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160126.1535.013.html(2016-01-26)

was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and APACHE Ⅱ score was evaluated. The differences of plasma H-FABP level and APACHE Ⅱ score were compared among the groups, and the value of the 2 indexes in the evaluation of the severity and prognosis of APE were also assessed. **Results** With the increased severity in the patients, the H-FABP level and APACHE Ⅱ score were significantly increased ($P<0.05$). The level and the score were significantly higher in the death group than the survival group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the H-FABP level was positively correlated to APACHE Ⅱ score ($r=0.71$, $P=0.000$). Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis indicated that the area under curve (AUV) of H-FABP was 0.854 (95% *CI*: 0.784 ~ 0.927). When the level was higher than 13.3 μg/L, the sensitivity and specificity were 81.0% and 79.4% respectively. The ACU of APACHE Ⅱ was 0.861 (95% *CI*: 0.825 ~ 0.948), and when APACHE Ⅱ score was larger than 19.2, with the sensitivity of 77.8%, and the specificity of 80.4%. When the 2 cutoff values were combined together, the AUC was 0.914 (95% *CI*: 0.812 ~ 0.932), and the sensitivity was 88.9% while specificity 87.6%, both obviously higher than H-FABP and APACHE Ⅱ score alone. **Conclusions** The sensitivity and specificity of combined H-FABP with APACHE Ⅱ score are superior to H-FABP and APACHE Ⅱ score alone in assessment of severity and prognosis of APE patients. And the combination provides an objective basis for clinical individual treatment and reducing the mortality in the patients.

[**Key words**] heart-type fatty acid-binding protein; acute physiology and chronic health evaluation score; acute pulmonary embolism; prognosis

Corresponding author: Jiang Yuequan, E-mail: 30117950@qq.com

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism,APE)是临床常见的急危重症之一,也是导致患者猝死的重要原因之一,严重威胁患者健康[1]。虽然目前对于APE的诊断与治疗已取得了很大进展,但其病死率仍高达18.6% ~35.4%,特别是对于存在右心功能不全的高危患者,其病死率高达55%[2]。因此,如何早期的评估APE患者临床病情的严重程度,对于判断其临床预后,进一步降低其病死率将有显著的临床意义。然而,临床上目前缺乏评估APE患者病情严重程度及预后的有效指标。近年来,相关实验及临床研究显示,由心肌细胞合成分泌的心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein,H-FABP),在心肌受到损伤的早期,其外周血浆水平可显著升高,其作为有效的判断是否存在心肌损伤的早期生化标志物[3]。同时在APE患者血浆中,H-FABP水平也显著升高,其对于评估APE病情严重程度及预后可能有一定的价值[4]。急性生理学与慢性健康状况评分(acute Physiology and Chronic Health Evaluation,APACHE Ⅱ)是目前临床广泛用于评估患者病情危重程度的系统评分之一,同时也可反映疾病的临床预后[5]。H-FABP联合APACHE Ⅱ评分是否能明显提高对APE患者病情严重程度及预后的评估水平,目前相关研究尚未阐明。本研究通过检测APE患者血浆H-FABP水平和判断APACHE Ⅱ评分,探讨H-FABP联合APACHE Ⅱ评分对APE病情严重程度及预后评估的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2015年1月由我院收治住院的APE患者160例为研究对象,其中男92例,女68例,年龄(51 ± 12)岁。所有患者诊断参照2009版急性肺栓塞诊断与治疗指南的诊断标准[6]。纳入标准:根据肺栓塞患者诊断标准包括肺动脉CT、肺动脉造影、肺通气灌注扫描确诊的肺栓塞患者。排除标准:①急性冠脉综合征、慢性心力衰竭;②特发性肺动脉高压;③严重肝肾功能不全;④肺栓塞起病超过24 h;⑤在留取血液标本前已进行相应溶栓或抗凝治疗的患者。根据欧洲心脏病协会发布的APE诊断与治疗指南对所有入院的APE患者的病情严重程度进行分级,依次分为高危组(48例)、中危组(54例)和低危组(58例)。高危组指患者存在休克的临床表现,伴或不伴有右心功能不全;中危组指患者存在右心功能不全但不存在休克表现;低危组指无休克临床表现也不伴右心功能不全。此外,根据患者30 d内临床预后将APE患者分为存活组(132例)与死亡组(28例)。所有入选该研究的患者本人或其直系亲属均签署了知情同意书,同时本研究也得到了我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入院后完善对患者APACHE Ⅱ评分及肺动脉CTA、D-二聚体、血气、心电图等相关检

查,同时积极启动抗凝、溶栓、支持、对症等治疗。中危组和低危组患者给予低分子肝素钙(皮下注射0.4 mL,1次/12 h)和华法林(口服初始剂量6 mg/d,逐渐改为4 mg/d维持)抗凝。高危组患者给予尿激酶[微量泵5000 IU/(kg·2 h),留置导管3~5 d]溶栓,保持患者绝对卧床、给予吸氧、机械通气等对症支持治疗。对于下肢深静脉血栓的患者,同时在下腔静脉安置滤器。

1.2.2 外周血H-FABP水平检测 所有入选患者在入院30 min内采取外周静脉血,运用酶联免疫吸附试剂盒测定各组患者血浆H-FABP水平,该试剂盒由中国武汉博士德生物科技公司提供。

1.2.3 超声心电图检测 所有患者于入院24 h内行超声心电图检测,其结果具有以下1项及以上表现者:①右心室收缩及舒张功能减退;②右心室增大;③肺动脉高压,右心房及心室的压力差>30 mmHg;④收缩期可见室间隔反常运动,可视为右心功能不全。

1.3 评价指标

比较不同组间外周血H-FABP水平、APACHE Ⅱ评分情况及相应病死率;分析外周血H-FABP水平与APACHE Ⅱ评分的相关性;进一步比较血浆H-FABP水平、APACHEⅡ评分及二者联合诊断价值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行该研究的数据分析与处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,两组间数据比较采用 t 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析;组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析运用Pearson相关分析法。采用Graphpad软件绘制ROC曲线,计算ROC曲线下面积及最佳工作点。

2 结果

2.1 不同危重组间临床基线资料比较

不同危重组间临床基线资料包括年龄、性别、相关APE危险因素即下肢深静脉血栓、长期卧床(>10 d)、近期手术、合并相应疾病包括恶性肿瘤、高血压、糖尿病、冠心病等的比例差异均无统计学意义($P>0.05$)。但入院后心率、动脉氧分压(PaO_2)及血氧饱和度(SpO_2)在各组间具有统计学差异($P<0.05$),随着病情严重程度的增加,心率明显升高,而PaO_2及SpO_2明显降低($P<0.05$,表1)。

2.2 不同危重组间患者血浆H-FABP水平、APACHEⅡ评分及病死率比较

通过检测APE患者血浆H-FABP水平、分析APACHEⅡ评分及相应病死率,结果显示,低危组、中危组及高危组间H-FABP水平、APACHEⅡ评分及相应病死率的差异具有统计学意义($P<0.05$)。其中,高危组血浆H-FABP水平、APACHEⅡ评分及相应病死率最高,中危组次之,低危组最低。见表2。

表2 急性肺栓塞患者不同危重组间H-FABP及D-dimer水平比较

组别	n	H-FABP ($\bar{x} \pm s$,μg/L)	APACHEⅡ评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	病死率[例(%)]
低危组	58	3.7±1.1	8.1±1.0	5(8.6)
中危组	54	9.6±1.3[a]	15.2±2.3[a]	9(16.7)[a]
高危组	48	17.8±2.3[ab]	24.7±2.7[ab]	14(29.2)[ab]

a:$P<0.05$,与低危组比较;b:$P<0.05$,与中危组比较

2.3 不同预后组间患者血浆H-FABP水平及APACHEⅡ评分情况比较

死亡组患者血浆H-FABP水平及APACHEⅡ评分显著高于存活组患者[血浆H-FABP水平:(15.6±2.9) *vs* (7.8±1.9);APACHEⅡ评分:(25.1±4.5) *vs* (14.2±5.8)],差异具有统计学意义($P<0.05$)。进一步将血浆H-FABP水平和APACHEⅡ评分与APE患者的病死率进行相应等级相关性分析,其结果显示血浆H-FABP水平和APACHEⅡ评分分别与APE患者病死率呈显著正相关(H-FABP:$r=0.42$,$P=0.000$;APACHEⅡ:$r=0.29$,$P=0.000$)。

表1 急性肺栓塞患者不同组间基线资料比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	男/女(例)	心率($\bar{x} \pm s$,次/min)	PaO_2($\bar{x} \pm s$,mmHg)	SpO_2($\bar{x} \pm s$,%)
低危组	58	50±13	33/25	88.2±6.5	74.2±6.8	88.9±8.2
中危组	54	54±12	30/24	95.4±7.8[a]	65.1±7.1[a]	79.7±7.3[a]
高危组	48	52±10	29/19	105.0±8.3[ab]	54.4±6.9[ab]	70.1±6.4[ab]

组别	危险因素[例(%)]			并发症[例(%)]			
	下肢深静脉血栓	手术	卧床(>10 d)	肿瘤	高血压	糖尿病	冠心病
低危组	8(13.8)	9(15.5)	7(12.1)	13(22.4)	10(17.2)	8(13.8)	6(10.3)
中危组	6(11.1)	8(14.8)	7(13.0)	11(20.4)	9(16.7)	7(13.0)	5(9.3)
高危组	6(12.5)	7(14.6)	6(12.5)	10(20.8)	8(16.7)	7(14.6)	5(10.4)

a:$P<0.05$,与低危组比较;b:$P<0.05$,与中危组比较

2.4　血浆 H-FABP 水平与 APACHEⅡ评分的相关性分析

APE 患者血浆 H-FABP 水平与 APACHEⅡ评分呈显著正相关($r=0.71$,$P=0.000$),即血浆 H-FABP 水平越高,相应 APACHEⅡ评分也越高,病情越危重。见图 1。

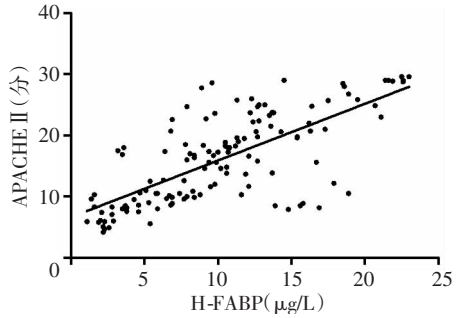


图 1　APE 患者血浆 H-FABP 水平与 APACHEⅡ评分的相关性分析

2.5　血浆 H-FABP 水平、APACHEⅡ评分及二者联合诊断价值

血浆 H-FABP 联合 APACHEⅡ评分诊断 APE 病情严重程度及预后的敏感性和特异性显著高于单一血浆 H-FABP 和 APACHEⅡ评分。见表 3,图 2。

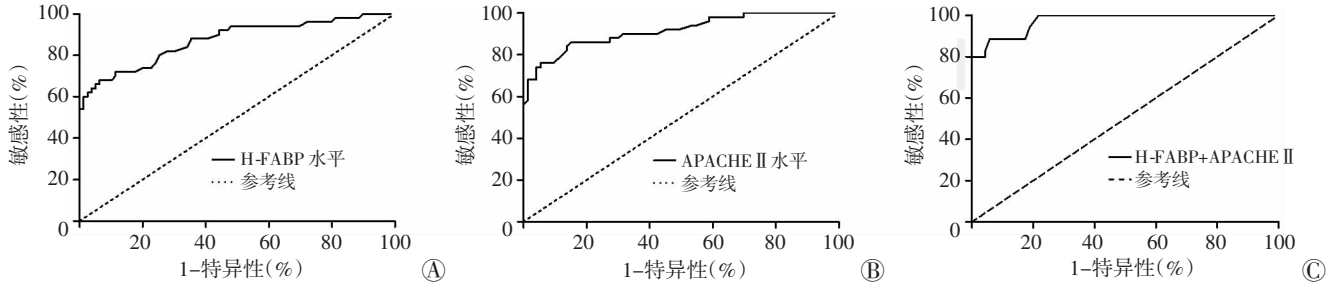
3　讨论

APE 的发生是因多种因素触发内源性或外源性的栓子经血流进入肺动脉,堵塞其肺动脉主干或分支,进而出现肺循环功能失调的一种临床综合征[7]。APE 是导致患者猝死的重要原因之一,因其发病急骤,病情变化迅速,临床表现隐匿,同时缺乏比较特异性的诊断、病情严重程度及预后评估指标,常导致患者病死率明显升高[8]。因此,早期的评估 APE 患者临床病情严重程度,对于有效的改善其预后,降低 APE 患者病死率具有显著的临床价值。CT 肺动脉造影可清晰的显示肺血管,成像清晰,敏感性和特异性也较高,被认为是诊断与评估 APE 患者病情严重程度的最佳检查手段之一[9],但缺点是检查费用较高,检查过程较长,部分患者存在对造影剂过敏的现象,同时病情比较危重的患者也无法承受该项检查,因而导致其实际的临床广泛运用受到明显的限制。因此,针对 APE 患者,寻找更为简便的检查手段,具有能特异性的评估其病情严重程度及预后的指标,对于显著降低其病死率,具有重要的临床意义。

目前,临床上常运用检测血浆 D-二聚体、B 型脑钠肽、肌钙蛋白等来诊断 APE 及评估病情严重程度,但因特异性较差,阳性率不高,影响其诊断与评估效果[10]。H-FABP 是近些年提出的新的心肌损伤标志物,它是脂肪酸结合蛋白家族成员之一,作为一种可溶性蛋白,主要在心肌合成与表达[11]。当心肌受到外界各种因素引起的损伤时,其可通过心肌细胞迅速合成及释放入血,引起患者外周血中 H-FABP 水平明显增加,通过检测其外周血中 H-FABP 的水平,可早期的评估心肌的损伤程度[12]。有研究显示,APE 患者其血浆中 H-FABP 的水平也较非 APE 患者明显升高,对于 APE 病情严重程度与预后的评估也可能有一定的价值[13]。通过检测各组 APE 患者血浆 H-FABP 的水平,本研究结果表明,APE 患者血浆 H-FABP 水平与其病情严重程度显著相关,随着 APE 患者病情严重程度的增加,外周血 H-FABP 水平显著升高。进一步,根据相

表 3　采用 H-FABP 水平、APACHEⅡ评分及两者联合诊断的结果比较

指标	AUC	截断值	95% *CI*	*P*	敏感性(%)	特异性(%)
H-FABP	0.854	>13.3 μg/L	0.784~0.927	0.032	81.0	79.4
APACHEⅡ	0.861	>19.2 分	0.812~0.932	0.028	77.8	80.4
H-FABP 联合 APACHEⅡ	0.914	>13.3 μg/L 和>19.2 分	0.825~0.948	0.011	88.9	87.6



A:血浆 H-FABP 水平;B:APACHEⅡ评分;C:二者联合诊断

图 2　血浆 H-FABP 水平、APACHEⅡ评分及二者联合诊断 APE 病情严重程度及预后的 ROC 曲线

应临床预后,比较不同预后组间血浆 H-FABP 水平的差异,结果显示死亡组 H-FABP 水平显著高于存活组,同时 H-FABP 水平与病死率呈显著正相关。通过对 H-FABP 指标做 ROC 曲线最佳工作点,结果显示 H-FABP 指标评估 APE 患者病情严重程度与预后不佳的敏感性和特异性分别为 81.0% 和 79.4%。APE 是一个病情复杂多变的疾病,单一的检测指标常导致其敏感性或特异性受到局限[14]。APACHEⅡ评分是目前临床上针对危重症患者病情及预后评估的常用的评分系统之一。它主要由急性生理学评分、年龄评分及慢性健康状况评分共三部分组成,其分值总和越高,反映病情越危重,预后越差,患者病死率也越高[15]。血浆 H-FABP 水平及 APACHEⅡ评分能反映 APE 患者的不同病理状态,其联合诊断可能更有利于评估 APE 患者病情严重程度与预后情况。通过做 APACHEⅡ评分指标 ROC 曲线的最佳工作点,结果显示 APACHEⅡ评分对于评估 APE 患者病情严重程度与临床预后不佳的敏感性和特异性分别为 77.8% 和 80.4%。同时相关性分析显示,血浆 H-FABP 水平与 APACHEⅡ评分呈明显的正相关。通过对上述两项指标进行串联,其诊断敏感性和特异性分别为 88.0% 和 85.7%,ROC 曲线下面积为 0.927,其诊断的真实性及价值较单一指标得到了明显的提高。

综上所述,本研究显示血浆 H-FABP 水平联合 APACHEⅡ评分能有效的评估 APE 患者临床病情严重程度及预后,对于早期相应的临床个体化治疗,降低其病死率具有重要的临床价值。但鉴于本研究 APE 病例数偏少,需要进一步扩大样本量,采取多中心联合的方式对血浆 H-FABP 水平联合 APACHEⅡ评分在评估 APE 患者病情严重程度与预后的临床价值方面做进一步的研究。

参考文献:

[1] Taniguchi T, Kato M, Ueda S, *et al*. Prevalence and significance of clinically unsuspected pulmonary embolism: detection using coronary computed tomography angiography[J]. J Card Surg, 2015, 30(4): 301 - 316. DOI: 10.1111/jocs.12512

[2] Frey P M, Mean M, Limacher A, *et al*. Quality of life after pulmonary embolism: Prospective validation of the German version of the PEmb-QoL questionnaire[J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1087 - 1092. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.031

[3] Sonmez B M, Ozturk D, Yilmaz F, *et al*. Bedside heart type fatty acid binding protein (H-FABP): Is an early predictive marker of cardiac syncope[J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(11): 1156 - 1160.

[4] 刘煌, 杨云净, 罗艳. 慢性心力衰竭患者血清心型脂肪酸结合蛋白水平检测及其临床价值[J]. 重庆医学, 2012, 41(21): 2184 - 2185. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.026

[5] 李晓萍, 张志坚, 屈纪富, 等. 血清巨噬细胞炎症蛋白-2 在脓毒症患者病情严重程度及预后中的评估价值[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(15): 1591 - 1595.

[6] Torbicki A, Perrier A, Stavros K, *et al*. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2009, 10(5): 303 - 347.

[7] Mabrouk B, Anis C, Hassen D, *et al*. Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment [J]. Tunis Med, 2014, 92(7): 435 - 447.

[8] Celik A, Ozcan I T, Gundes A, *et al*. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(3): 145 - 149. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.12.004

[9] den-Exter P L, van-Es J, Kroft L J, *et al*. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(1): 26 - 34. DOI: 10.1160/TH14-10-0842

[10] Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, *et al*. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Lung, 2015, 193(5): 639 - 651. DOI: 10.1007/s00408-015-9752-4

[11] Carmona P, Mateo E, Montoro A, *et al*. Evaluation of postoperative myocardial injury by heart-type fatty acid-binding protein in off-pump coronary artery bypass grafting surgery [J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2015, 62(1): 3 - 9. DOI: 10.1016/j.redar.2014.02.011

[12] 刘子后, 李培军, 陈庆良, 等. 心肌脂肪酸结合蛋白变化与 OPCAB 后心肌梗死[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(1): 33 - 36. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-4497.2013.01.009

[13] 何磊, 魏庆民. 心肌型脂肪酸结合蛋白对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者近期预后的预测价值[J]. 中国全科医学, 2012, 15(20): 2283 - 2285. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.07.051

[14] Yetgin G O, Aydin S A, Koksal O, *et al*. Clinical probability and risk analysis of patients with suspected pulmonary embolism [J]. World J Emerg Med, 2014, 5(4): 264 - 269. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.04.004

[15] Xu S, Hu H, Jiang Z, *et al*. APACHE score, Severity Index of Paraquat Poisoning, and serum lactic acid concentration in the prognosis of paraquat poisoning of Chinese Patients[J]. Pediatr Emerg Care, 2015, 31(2): 117 - 121. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000351

(**收稿**:2015-10-05;**修回**:2015-12-22)

(编辑 栾 嘉)