

本文引用: 王兆娜, 安雪丽, 刘利叶, 等. 外周血管紧张素 II、缺血修饰白蛋白及 C 反应蛋白对静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 705-708. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.009.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0705-04

· 临床研究 ·

外周血管紧张素 II、缺血修饰白蛋白及 C 反应蛋白对静脉血栓栓塞症的预测价值

王兆娜, 安雪丽, 刘利叶, 罗玉贤

(石家庄市人民医院骨科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 血管紧张素 II; 缺血修饰白蛋白; C 反应蛋白; 静脉血栓栓塞症

[摘要] [目的] 探究外周血管紧张素 II (Ang II)、缺血修饰白蛋白 (IMA)、C 反应蛋白 (CRP) 对静脉血栓栓塞症 (VTE) 的预测价值。[方法] 选择 2018 年 6 月—2021 年 1 月于石家庄市人民医院就诊的 170 例 VTE 患者为研究组, 以同期进行检测的 101 例健康受试者为对照组。严格按照 ELISA 试剂盒说明书的方法检测两组的 Ang II、IMA 和 CRP 水平。Logistic 回归分析 Ang II、IMA 及 CRP 三项指标与 VTE 的关联性。[结果] 研究组 Ang II、IMA 和 CRP 水平显著高于对照组, D-二聚体水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及血小板计数无统计学差异 ($P > 0.05$)。研究组甘油三酯和纤维蛋白原水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, Ang II、IMA 和 CRP 是 VTE 的独立危险因素。在 ROC 曲线图中, Ang II、IMA 和 CRP 三项指标联合检验 VTE 的灵敏度为 97.6%, 特异度为 88.9%。[结论] 外周血 Ang II、IMA 和 CRP 三项指标在 VTE 的预测中具有很好的价值, 值得在临床上进一步推广。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The predictive value of peripheral blood angiotensin II, ischemia-modified albumin, C-reactive protein for venous thromboembolism

WANG Zhaona, AN Xueli, LIU Liye, LUO Yuxian

(Department of Orthopedics, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] angiotensin II; ischemia-modified albumin; C-reactive protein; venous thromboembolism

[ABSTRACT] **Aim** To explore the predictive value of peripheral blood angiotensin II (Ang II), ischemia-modified albumin (IMA) and C-reactive protein (CRP) for venous thromboembolism (VTE). **Methods** 170 patients with VTE who were treated in Shijiazhuang People's Hospital from June 2018 to January 2021 were selected as the study group, and 101 healthy subjects in the same period were selected as the control group. The levels of Ang II, IMA and CRP in the two groups were detected in strict accordance with the instructions of ELISA kit. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between Ang II, IMA and CRP and VTE. **Results** The levels of Ang II, IMA and CRP in the study group were significantly higher than those in the control group, and the level of D-dimer in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in HDL, LDL and platelet count between the two groups ($P > 0.05$). The levels of triglyceride and fibrinogen in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that Ang II, IMA and CRP were independent risk factors for VTE. In the ROC curve, the sensitivity and specificity of Ang II, IMA and CRP were 97.6% and 88.9% respectively. **Conclusion** The three indexes of Ang II, IMA and CRP in peripheral blood have good value in the prediction of VTE and are worthy of further promotion in clinic.

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是临床上常见的疾病, 具有高致死率、高发病率、预

后效果较差等特点, 严重影响患者的生活质量^[1-2]。长期的静脉功能不全会导致 VTE, 同时还会引起许

[收稿日期] 2021-06-17

[修回日期] 2022-05-02

[基金项目] 石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目 (181461353)

[作者简介] 王兆娜, 主管护师, 研究方向为静脉血栓栓塞症的防治, E-mail: aiai1089@126.com。

多的并发症^[3]。VTE 是一种与人体静脉血管密切相关的疾病,而人体静脉血管遍布人体各个部位,所以发生 VTE 时不同部位的静脉血管会有不同的临床表现。下肢静脉出现 VTE 时,下肢会发生红肿、水肿,甚至是局部发生感染,当局部感染未及时处理时,就会出现全身感染^[4]。当患者的上躯体发生 VTE 时,可能会导致栓子进入肺部,对生命造成威胁^[5]。目前,有较多的临床证据表明长期的炎症对 VTE 有一定的影响作用^[6-7]。但是,目前对 VTE 的预测并不系统,没有统一的标准。本文通过观察 VTE 患者外周血血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)、缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,旨在探讨其对 VTE 的临床预测价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月—2021 年 1 月于石家庄市人民医院就诊的 170 例 VTE 患者作为研究组,以同期进行检测的 101 例健康受试者作为对照组。研究组年龄范围为 53~81 岁,平均年龄为(65.21±4.12)岁;对照组年龄范围为 52~80 岁,平均年龄为(64.32±2.12)岁。研究组的病程为 6~10 月,平均病程为(8.1±2.1)月。对两组患者进行病史调查,患者不存在肝功能、肾功能、肺功能损害以及合并其他并发症等。两组患者的年龄、病程、病史等无显著性差异($P>0.05$),存在可比性。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①患者经过灌注扫描后显示肺部出现显著的灌注缺失部位,肺通气灌注部位缺失;②患者的肺部 CT 图显示肺动脉有血栓堵塞;③患者的下肢经过超声显示静脉血管有血栓堵塞;④患者的既往病历资料完整;⑤患者及患者家属签署知情同意书,同意本次研究。

排除标准:①患有其他干扰本研究的疾病,如心功能、肾功能、肝功能存在问题,对药物代谢产生影响;②患有结缔组织疾病,对本研究有一定影响;③患有精神性疾病,即不能对本研究疗效结果给予正常反馈的患者;④患有动脉血栓栓塞症;⑤患者的凝血系统发生异常。

1.3 Ang Ⅱ、IMA、CRP 及 D-二聚体水平检测

晨起未进食前,取患者静脉血 4 mL 于离心管中,在离心仪中以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液于 EP 管中,于 -80 ℃ 冷冻,待后续检测。采用

ELISA 检测血清 Ang Ⅱ、IMA、CRP 和 D-二聚体水平,检测方法严格按照 ELISA 说明书进行,试剂盒购自上海生物公司,使用 Ultra-Mark 型酶联仪。

1.4 生物化学指标检测

取空腹静脉血 3 mL,置于离心管中,300 r/min 离心 15 min,保存上方血清,采用免疫散射比浊法在全自动生化分析仪上对甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、纤维蛋白原及血小板进行检测。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量数据比较采用 t 检验,计数数据比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Ang Ⅱ、IMA、CRP 及 D-二聚体水平比较

研究组 Ang Ⅱ、IMA 及 CRP 水平显著高于对照组,D-二聚体水平显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. 两组 Ang Ⅱ、IMA、CRP 及 D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1. Comparison of Ang Ⅱ, IMA, CRP and D-dimer levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=101$)	研究组($n=170$)	t	P
Ang Ⅱ/(ng/L)	351.22±91.72	443.32±101.12	7.47	0.00
IMA/(mg/L)	1.22±0.31	8.21±2.12	40.56	0.00
CRP/(mg/L)	4.50±1.12	6.32±2.21	8.95	0.00
D-二聚体/($\mu\text{g/L}$)	596.65±146.13	321.01±115.97	16.17	0.00

2.2 两组生物化学指标比较

高密度脂蛋白、低密脂蛋白及血小板计数在研究组与对照组无统计学差异($P>0.05$),但研究组甘油三酯和纤维蛋白原水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

表 2. 两组生物化学指标比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2. Comparison of biochemical indicators between the two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=101$)	研究组($n=170$)	t	P
甘油三酯/(mmol/L)	1.58±0.32	1.92±0.51	9.830	0.00
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.12±0.33	1.09±0.37	0.669	0.50
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.69±0.74	2.73±0.83	0.398	0.69
纤维蛋白原/(g/L)	4.03±2.06	5.20±2.21	9.239	0.00
血小板计数/($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	207.95±52.56	216.38±64.76	1.16	0.24

2.3 Logistic 回归分析

在 Logistic 分析中,以是否患有 VTE 为应变量,患有 VTE 为 1,没有患 VTE 为 0,以 Ang II、IMA 及 CRP 水平为自变量,分析这三项指标与 VTE 的关联性。经过校正后发现,Ang II、IMA 及 CRP 是 VTE 的独立危险因素(表 3)。

表 3. Logistic 回归分析结果

Table 3. Results of Logistic regression analysis

影响因素	β	S. E	Wald	OR	95% CI	P
Ang II	0.103	0.073	1.991	1.109	0.961 ~ 1.12	0.023
IMA	0.022	0.048	0.210	1.022	0.931 ~ 1.10	0.021
CRP	0.002	0.040	0.003	1.002	0.926 ~ 1.04	0.011

2.4 ROC 曲线确定诊断效能

Ang II、IMA 及 CRP 三项指标联合预测 VTE 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.992,灵敏度为 97.6%,特异度为 88.9%(表 4 和图 1)。

表 4. Ang II、IMA 及 CRP 预测 VTE 的效能分析

Table 4. Efficiency analysis of Ang II, IMA and CRP in predicting VTE

影响因素	预测界值	AUC	特异度/%	敏感度/%
Ang II	9.12	0.71	81.3	63.2
IMA	2.11	0.71	86.2	61.3
CRP	1.23	0.74	81.2	63.9
三者联合		0.95	88.9	97.6

注:空白表示不适用。

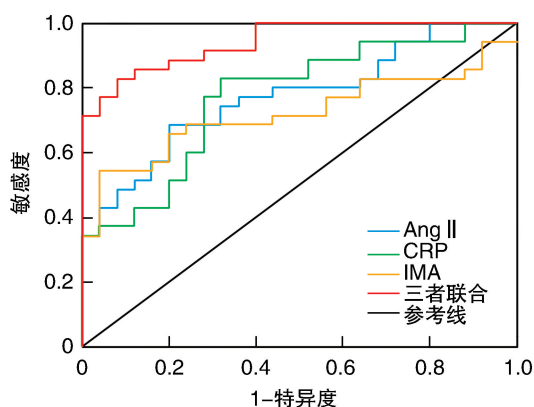


图 1. ROC 曲线

Figure 1. ROC curve

3 讨论

VTE 是临床上常见的一种非化脓性的炎症,同时伴有静脉血管腔的栓子形成,会对患者健康造成

非常严重的后果^[8-9]。各国 VTE 的发病率并不一致,但 VTE 的发病率呈现逐年上升的趋势,其中在亚洲地区发病率相对要低于欧洲地区^[10]。目前研究报道对于 VTE 的发病机制并不清楚,各国科研工作者也在努力探索。但是可以明确的是,VTE 的发病机制与炎症相关。当患者出现长期的血管炎症,尤其是静脉血管炎症时,极有可能会诱发 VTE^[11-12]。所以对患者炎症因子进行及时的检测,可有效预测 VTE。本研究并没有直接探究炎症因子与 VTE 之间的联系,而是间接探究 CRP 与 VTE 之间的联系^[13-15],一方面是由于炎症因子在现代科学研究中较多,可能不同炎症因子对 VTE 所呈现的关联性不同,带来一定的检测误差,无法建立准确的指标;另一方面是由于炎症可以间接导致 CRP 升高,CRP 与 VTE 进行关联就可以排除多个炎症因子的干扰,同时 CRP 是人体内急性反应蛋白,当人体发生 VTE 时,同样可以导致 CRP 升高,所以 CRP 与 VTE 具有较强的关联性。IMA 是一种临床上常见的心肌缺血标志物,可以准确地反应心肌缺血状况。当患者出现 VTE 症状时,静脉发生堵塞,会进一步导致心血管回流障碍,最后产生心肌缺血^[16]。所以,把 IMA 作为检测指标,可以通过心肌缺血来判断患者是否可能患有 VTE。当患者的静脉发生堵塞时,可能会导致动脉压显著下降,动脉压的下降将会导致 Ang II 急剧上升,所以 Ang II 可以有效判断患者的静脉是否发生堵塞^[17-19]。

本研究结果显示,研究组 Ang II、IMA 及 CRP 水平显著高于对照组,说明当患者患有 VTE 时,三组指标都会明显上升,三组指标可以作为 VTE 的检测指标。两组高密度脂蛋白、低密脂蛋白、血小板计数差异无统计学意义,研究组甘油三酯和纤维蛋白原水平显著高于对照组,说明甘油三酯和纤维蛋白原也存在一定可能性作为 VTE 的检测指标,但是不排除样本差异性干扰。在 Logistic 分析中,分析 Ang II、IMA 及 CRP 三项指标与 VTE 的关联性,经过校正后发现,Ang II、IMA 及 CRP 是 VTE 的独立危险因素。在 ROC 曲线图中,同时将 Ang II、IMA 及 CRP 三项指标进行联合来检验其与 VTE 的关联性,发现它们存在显著的关联性,说明 Ang II、IMA 及 CRP 三项指标联合检测更有利于预测 VTE。研究组 D-二聚体显著低于对照组,D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映纤维蛋白溶解功能,临床用于 VET 的诊断,其水平增高说明体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进。

综上所述,检测患者外周血 Ang II、IMA 及 CRP

水平对 VTE 的预测具有很好的临床价值,值得在临床上进一步推广。

参考文献

- [1] 查慧贤,解卫平,陈雪松,等. 预警预防医院获得性静脉血栓栓塞症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27(10): 1311-1317.
ZHA H X, XIE W P, CHEN X S, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of early warning and prevention of hospital-acquired venous thromboembolism[J]. Chin J Mod Nurs, 2021, 27(10): 1311-1317.
- [2] 张 频. 减重手术围手术期静脉血栓栓塞症防治[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(4): 387-389.
ZHANG P. Prevention and treatment of venous thromboembolism during the perioperative period in bariatric surgery[J]. Chin J Practical Surg, 2020, 40(4): 387-389.
- [3] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 185-192.
TRAUMATIC ORTHOPEDICS GROUP, SOCIETY OF ORTHOPEDICS, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, GROUP OF EXTERNAL FIXATION AND LIMB RECONSTRUCTION, SOCIETY OF ORTHOPAEDICS, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, TRAUMA EXPERTS WORKING COMMITTEE, SOCIETY OF ORTHOPAEDISTS, ASSOCIATION OF CHINESE DOCTORS, et al. Guidelines for prevention of perioperative venous thromboembolism in Chinese orthopedic trauma patients(2021)[J]. Chin J Orth Trauma, 2021, 23(3): 185-192.
- [4] SHAKERIAN F, SADEGHIPOUR P, TALASAZC A H H. Venous thromboembolism-scienceDirect[J]. Pract Cardiol, 2018: 499-523.
- [5] GRILZ E, POSCH F, NOPP S, et al. Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. persons without cancer: a nationwide analysis[J]. Eur Heart J, 2021, 42(23): 2299-2307.
- [6] 赵 利, 郭玉君, 艾力曼·马合木提. 炎症因子与静脉血栓栓塞症的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(3): 284-287.
ZHAO L, GUO Y J, Mahemuti A. Association between inflammatory factors and venous thromboembolism patients[J]. J Xinjiang Med Univ, 2018, 41(3): 284-287.
- [7] 李爱萍, 陈光辉, 黄 岚, 等. 血管紧张素 II 作用心肌细胞后细胞外信号调节激酶的入核机制[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(10): 946-950.
LI A P, CHEN G H, HUANG L, et al. Nuclear translocation mechanisms of extracellular signal regulated kinase in the cardiomyocytes stimulated with angiotensinII[J]. Chin J Hypertens, 2010, 18(10): 946-950.
- [8] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2): e419S-e494S.
- [9] TOI M, HARBECK N, PUIG J M, et al. 440 characterization of venous thromboembolic events (VTE), elevated aminotransferases (EAT) and interstitial lung disease (ILD) in monarchE[J]. Ann Oncol, 2021, 32(Suppl 2): S39-S40.
- [10] GODHWANI A, TRAN A, RYBKA D. What is the optimal pharmacologic VTE prophylaxis in the hospitalized dialysis patient[J]. EBP, 2020, 101(12): 150-156.
- [11] 李海燕, 植艳茹, 王金萍, 等. 住院患者静脉血栓栓塞症预防护理及管理现状的调查与分析[J]. 解放军护理杂志, 2020, 37(2): 44-47.
LI H Y, ZHI Y R, WANG J P, et al. The investigation and analysis of nursing and management on venous thromboembolism prophylaxis in inpatients[J]. Nurs J Chin PLA, 2020, 37(2): 44-47.
- [12] 王 昱, 席少枝, 郭 娜, 等. 老年肿瘤相关静脉血栓栓塞症的临床分析[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1297-1300.
WANG Y, XI S Z, GUO N, et al. Clinical analysis of tumor-related venous thromboembolism in elderly patients[J]. Chin J Geriatr, 2020, 39(11): 1297-1300.
- [13] BROEKHUIZEN R, WOUTERS E, CREUTZBERG E C, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD[J]. Thorax, 2006, 61(1): 17-22.
- [14] ALBERT M A, STAGGERS J, CHEW P, et al. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design[J]. Am Heart J, 2001, 141(6): 893-898.
- [15] 齐炳才, 靳琦文, 胡 杰, 等. 颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的研究现状及进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 359-362.
QI B C, JIN Q W, HU J, et al. Research status and progress of carotid atherosclerotic intraplaque neovascularization[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(4): 359-362.
- [16] 郭方君, 叶 赛, 胡龙龙, 等. 血管紧张素转换酶 2 研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(1): 78-82.
GUO F J, YE S, HU L L, et al. Advances in angiotensin-converting enzyme 2[J]. J Nanchang Univ (Med Sci), 2021, 61(1): 78-82.
- [17] 张浩强, 叶 超, 毛 露, 等. 血管紧张素转换酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 受体轴与高血压的相关性研究[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(2): 141-143.
ZHANG H Q, YE C, MAO L, et al. Relationship between angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-mas receptor axis and hypertension[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2021, 42(2): 141-143.
- [18] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(4): 236-243.
OBSTETRICS SUBGROUP, CHINESE SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(4): 236-243.
- [19] 邵 翔, 司超增, 甄凯元, 等. 医院相关性静脉血栓栓塞症的临床特征及相关危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(20): 1539-1543.
SHAO X, SI C Z, ZHEN K Y, et al. Risk factors and clinical features of hospital-associated venous thromboembolism[J]. Natl Med J Chin, 2020, 100(20): 1539-1543.

(此文编辑 文玉珊)